

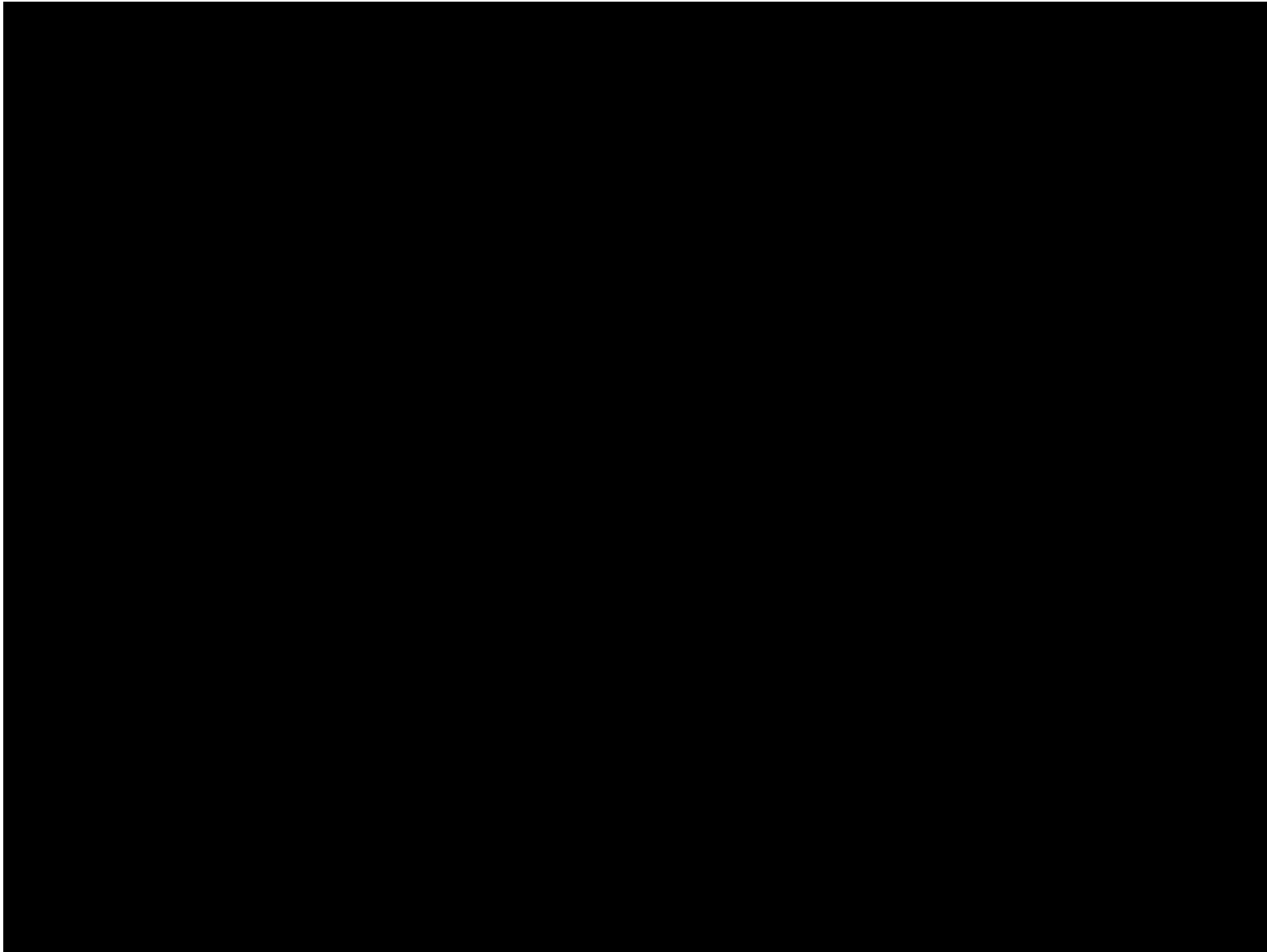
Někdy i smích škodí zdraví

kazuistika mladého muže se subakutní ataktickou kvadruparézou

Mazanec R a kolektiv Neurologické kliniky 2.LF UK a FNM
Praha

41.Lukášův den průmyslové neurologie a neurotoxikologie
Lékařský dům
Praha

Mladý muž *1998 – záznam 5.6.2019



J.Z., nar. 11.7.1998

- Anamnesticky
 - prematurita (porod v 33. týd. via SC)
 - lehká mozková dysfce.
 - CVID (*common variable immunodeficiency sy.*) ale recentně mírný, bez potřeby substituce Ig
- Medikace: jen antihistaminika a sezónně inhal. kortikosteroid + LABA
- Rodinná anamnéza: zcela negativ. stran hereditárních onemocnění
- Abusy: alkohol „málo“, jiné nejuje

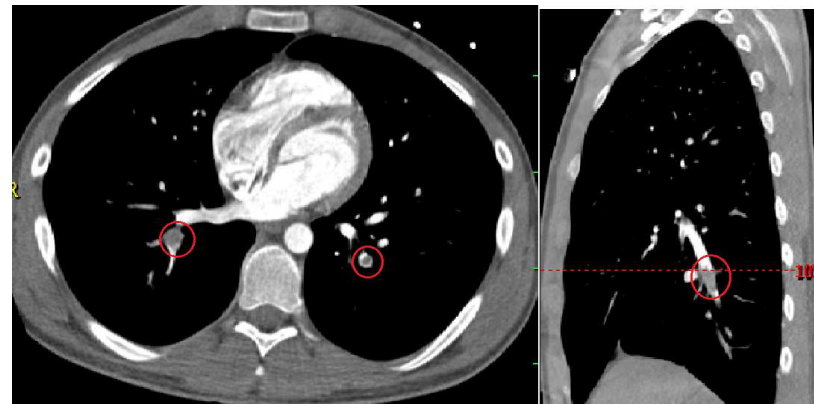
- **Od poloviny 3/2019 parestezie aker horních i dolních končetin, narůstající porucha chůze (pád na schodech), bezprostřední infekční trigger **NE****

- 1.4.2019 přijat na jiné pracoviště, obj.
 - Kvadruparéza, na HK lehká, na DK smíšená/hlavně chabá (jen hyperrefl. L2/4)
 - **sy. zadních provazců**
 - taktilní hypestezie od kolen/zápěstí dist.,
 - ladička na HKK 6/8, na palci 0/8, kolena 2/8 bilat.,
 - termické čítí zachované

MRI 3.4.2019: SCD v rozsahu C2-6



CT-A pro dif.dg. disekce aorty atd. – neprokázána, ale jako VN obtékané emboly lobárních větví a. pulmonalis bilat



MR-Angiogr.
spinálního
řečiště bez
patologie

Výsledky

- Hladina vit. B₁₂: 285 ng/l (223-1132) = šedá zóna, Hcys 37 μmol/l (5,46 – 16,2) MMA 3 μmol/l (< 0,3 μmol/l) V KO: norm. červená řada vč MCHC a MCV
- Likvor – celul., humorální (vč. laktátu, IEF, AQP4/MOG/MBP, paraneopl. protilátky) i sérolog. vyš. norm. (lues, borreliie, HIV, HSV/VZV, hepatitidy)
- Lab. screening
 - biochemie (ionty, JT, ren.fce, thyroid. hormony, metabol. Fe, onkomarkery, elfo + imunofixace) **NORM.**
 - Koagulační vyš. (f.II, f.V, Prot.C, Prot.S) **NORM.** pouze zvýš. f.VIII (reaktivní při PE)
 - imunologie: pouze slabě ANA+, hraničně nízké IgA a IgG (preexistující - při CVID), jinak **NORM.**
- Oftalmolog. vyš vč. OCT (dif.dg NMO-SD) : **NORM.**
- **Terapeutický pokus: 3g Solu-Medrol i.v. ...**

Efekt...



Kontrolní MRI s odstupem 14 dní:
progrese rozsahu SCD po minim.
Th 5

Dle dokumentace 2x (23.,24.4.) á
1000 ug B12 i.m. ...

5/2019 přeložen na NK FNM ze SJ FNM

Subakutně (3/19) rozvinutá axonální léze pyramidové a zadně provazcové dráhy v C a horní Th míše a periferních nervů (s max. postižení distální na DK) nejasné etiologie (neuroinfekt či autoimunitní postižení NS neprokázáno), v dif dg. dědičná metabolická porucha - vit B12, hyperhomocysteinemie, elevace methylmalonátu, hypokuprémie ..

Stp. protrahované tonsilitis 01/2018, s následnou aftózní stomatitidou

Stp. náhodném nálezu plicní embolie nejasného stáří i etiologie (dg. v 04/2019), bez průkazu koagulopatie

Recidivující respirační infekty v dětství

Lehce imunopatologický terén s lehkou hypogamaglobulinémií a autoimunitními rysy

Stopovitá mitrální, trikuspid. a pulmonální regurgitace.

Varikokela 1.st. vlevo

Konduční studie

Nerve / Sites	Rec. S.	Peak Lat ms	Peak Ampl μ V	Dist. cm	RV m/s
R Median - Digit II					
Wrist	II	4,05	19,9	15,5	46,3
R Radial - Thumb					
Forearm	Thumb	2,45	17,0	9	48,6
R Sural - Lat Malleolus					
Calf	Lat Malleolus	4,80	15,7	13	34,7
L Sural - Lat Malleolus					
Calf	Lat Malleolus	4,55	17,0	12,5	34,2

senzitivní

Nerve / Sites	Lat. ms	Amp. mV	Dur. ms	Stim.	Dist. cm	RV m/s	Area mVms	Area % %
R Median - APB								
Wrist	4,00	5,8	5,85	23,5mA			19,1	100
Elbow	9,15	5,3	6,35	23,5mA	26	50,5	19,6	102
R Peroneal - Tib Ant								
Fib Head	5,45	0,2	11,35	33,7mA			1,1	100
Knee	6,30	0,1	11,70	32,9mA	6,5	76,5	1,2	109

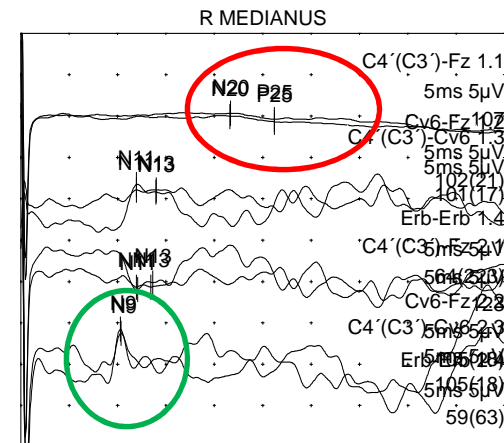
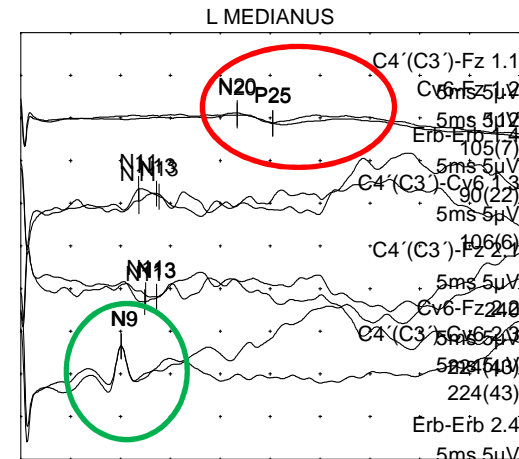
motorické

Jehlová EMG

EMG Summary Table											
		Spontaneous						MUAP			Recruitment
Muscle	Nerve	Roots	IA	Fib	PSW	Fasc	H.F.	Amp	Dur.	PPP	Pattern
L. Tibialis anterior	Deep	L4-L5	N	2+	2+	None	None	N	N	N	Discrete
L. Rectus femoris	Femoral	L2-L4	N	None	1+	None	None	N	N	N	N

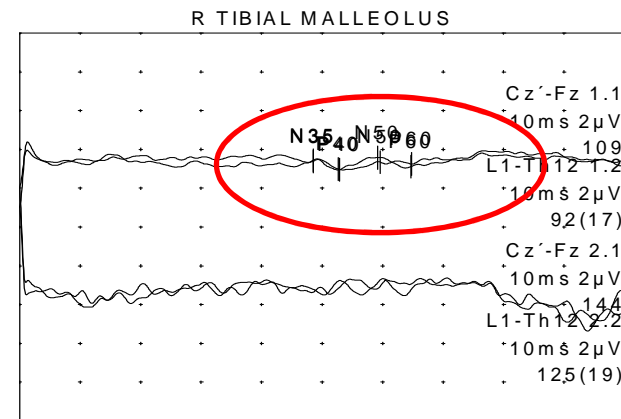
m-SEP

Protocol / Run	N9 ms	N11 ms	N13 ms	N20 ms	P25 ms	N20 μV	CCT ms
L MEDIANUS							
1.1 C4'(C3')-Fz				21,70	25,25	1,1	8,10
1.2 Cv6-Fz		11,85	13,60				
1.3 C4'(C3')-Cv6		12,50	13,60				
1.4 Erb-Erb	10,10						
2.1 C4'(C3')-Fz				21,70	25,25	1,0	8,10
2.2 Cv6-Fz		11,80	13,85				
2.3 C4'(C3')-Cv6		12,40	13,60				
2.4 Erb-Erb	10,05						
R MEDIANUS							
1.1 C4'(C3')-Fz				21,60	26,20	0,69	7,95
1.2 Cv6-Fz		11,95	13,95				
1.3 C4'(C3')-Cv6		12,10	13,65				
1.4 Erb-Erb	10,30						
2.1 C4'(C3')-Fz				21,70	26,20	0,76	8,25
2.2 Cv6-Fz		11,95	14,00				
2.3 C4'(C3')-Cv6		11,95	13,45				
2.4 Erb-Erb	10,35						

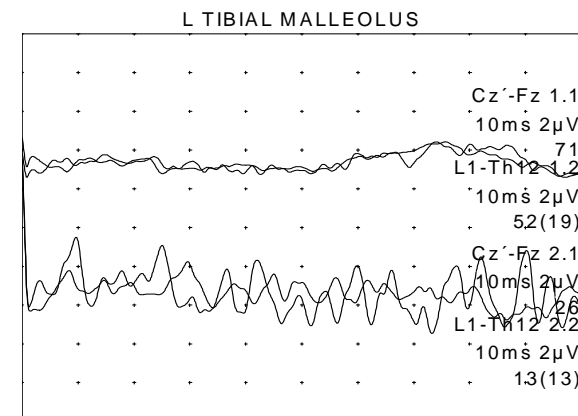


t-SEP

Protocol / Run	N35 ms	P40 ms	P40 μV	N50 ms	P60 ms
R TIBIAL MALLEOLUS					
1.1 Cz'-Fz	48,50	52,90	0,44	59,20	64,70
1.2 L1-Th12					
2.1 Cz'-Fz	48,50	52,70	0,46	59,60	64,80
2.2 L1-Th12					



Protocol / Run	N35 ms	P40 ms	P40 μV	N50 ms	P60 ms
L TIBIAL MALLEOLUS					
1.1 Cz'-Fz					
1.2 L1-Th12					
2.1 Cz'-Fz					
2.2 L1-Th12					



MEP

Nerve / Sites	Lat ms	Amp. Pp. mV	CCT (-) ms
R Lingual - HK			
Pod loktem - ADQ	2,55	10,4	2,55
Nad loktem - ADQ	8,10	10,7	5,55
CTX1 - ADQ	24,35	10,1	24,35
CTX2 - ADQ	24,60	7,8	24,60
CTX1 - BB	14,15	2,5	14,15
CTX2 - BB	13,80	2,0	13,80
RDX1 - ADQ	16,45	1,2	-7,90
RDX2 - ADQ	16,45	1,2	-8,15
RDX1 -BB	7,70	0,9	-6,45
RDX2 -BB	7,70		-6,10
L Lingual - HK			
Pod loktem - ADQ	3,00	12,3	3,00
Nad loktem - ADQ	7,30	12,3	4,30
CTX1 - ADQ	21,75	9,8	21,75
CTX2 - ADQ	22,10	10,5	22,10
CTX1 - BB	16,25	1,6	16,25
CTX2 - BB	15,50	2,2	15,50
RDX1 - ADQ	16,60	1,1	-5,15
RDX2 - ADQ	16,60	1,5	-5,50
RDX1 -BB	7,70	1,4	-8,55
RDX2 -BB	7,90	2,5	-7,60

HK

Nerve / Sites	Lat ms	Amp. Pp. mV	CCT (-) ms
R Lingual - DK			
Pod hlavičkou - TA	5,05		5,05
Nad hlavičkou - TA	5,65	0,3	0,60
CTX1 - TA	39,75	0,1	39,75
CTX2 - TA	39,35	0,2	39,35
CTX1 - QF	33,50	0,5	33,50
CTX2 - QF	33,30	0,7	33,30
RDX1 - TA	20,10		-19,65
RDX2 - TA	19,95		-19,40
RDX1 -QF	15,15	0,4	-18,35
RDX2 -QF	14,80	0,4	-18,50
L Lingual - DK			
Pod hlavičkou - TA	4,40		4,40
Nad hlavičkou - TA	6,40	0,3	2,00
CTX1 - TA	39,50	0,0	39,50
CTX2 - TA	39,55	0,2	39,55
CTX1 - QF	33,55	1,8	33,55
CTX2 - QF	33,65	1,2	33,65
RDX1 - TA	17,20	0,2	-22,30
RDX2 - TA	16,85	0,1	-22,70
RDX1 -QF	12,15	0,8	-21,40
RDX2 -QF	11,75	0,7	-21,90

DK

Biochemické vyšetření

- 9.5.2019 Hladina vit. B12: 630 ng/l (223-1132)
- Hcys 15 $\mu\text{mol/l}$ (5,46 – 16,2)
- MMA odpad v moči (ÚDMP): NORM.
- doplněna gastrofibroskopie: BEZ ZNÁMEK
ATROFICKÉ GASTRITIS
- protilátky proti pariet.bb: NEGATIVNÍ
- *

Dif.dg.

- Zvažována hypokuprinemická myeloneuropatie
 - 10.5.2019 sérum: Cu 10,1 umol/l (10,99-21,98) ceruloplasmin 0,17 g/l (0,2-0,6) Zn 13,7 umol/l (12-18)
 - 30.5.2019 (nesubstituován): Cu 11,99 umol/l ceruloplasmin 0,28 g/l Zn 11,2 umol/l
 - Neguje zdroje zvýšeného příjmu Zn, žádný RF (bariatrická chirurgie/resekce žaludku, malabsorbční sy., užívání chelátů – některá starší antihelmintika)

NEPRAVDĚPODOBNÁ...

- Zvažována porucha metabolismu mastných kys. (VLFA)
 - Vyšetření v ÚDMP: **NEGATIVNÍ**

Toxikologická příčina

- léky, drogy , alkohol – opakovaně neguje

Po opakovaném naléhání a pod tlakem rodičů
přiznává pravidelné užívání (3-4x týdně á 2L) v
období 12/2019 – 3/2020 N₂O (laughing balloon)



Neurotoxicita N₂O

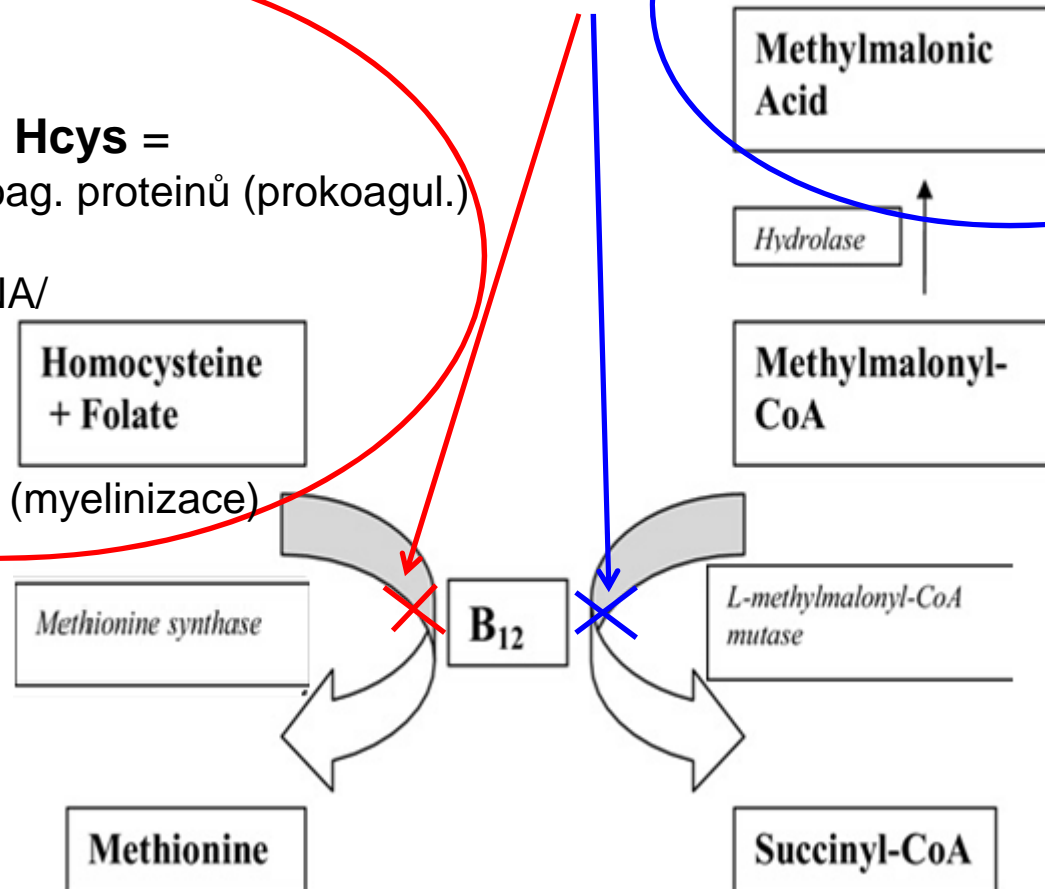
N₂O inaktivuje B12
(oxidace Cb^{I+} na Cb^{III+})

Akumulace =
pravědpod. neurotoxicita
Francis G. et al. *Neurology* 2016

Akumulace Hcys =

- homocysteinilyzace koag. proteinů (prokoagul.)
- defektní metylace cytosinu = defektní DNA/ RNA / proteosyntéza

+ deficit SAM (myelinizace)



Ostatní autoři

- Morris N et al., *Muscle and Nerve* 2015:
 - 22letý abuzér se sy. zadních provazců, vysokou hladinou Hcys a rozvojem **těžké axonální motorické neuro(no)patie poté, co došlo ke korekci parametrů metabolismu B12**

- Hladina vitamínu B12

Garakani A et al. *Am. J. Addict* 2016: **normální hladina B12 u 16 / 61 (26%) pacientů !!!**

Keddie S et al. *J Neurol* 2018: **normální / v dolním pásmu normy 4/10 pac. !!!**

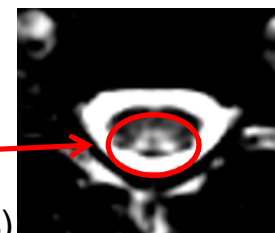
- MRI průkaz SCD – „inverted V signe“

téměř vždy horní Th a/nebo C mícha

Xiao CP et al. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016 (retrospektivní soubor): 19/36 pac. (53%)

Garakani A et al. *Am. J. Addict* 2016 (systemat. review): průkaz u 78 % pacientů (39/50)

Keddie S et al. *J Neurol* 2018 (série případů): průkaz 9/10 pacientů



- Variabilní elektrofyziol. nálezy v PNS :

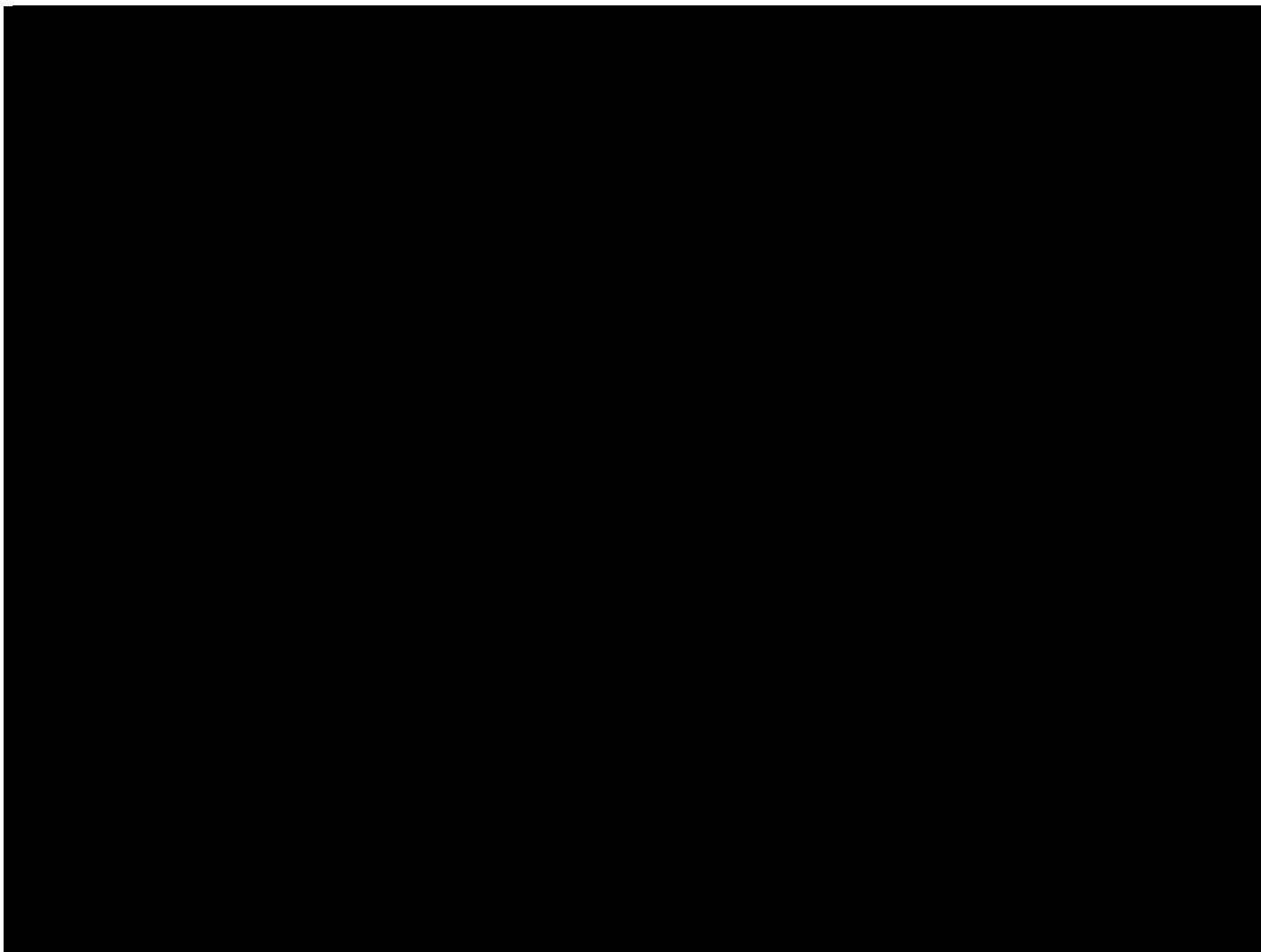
Li HT et al., *Clinical Neurophysiology* 2016 (N = 33):

- predomin. axonální 10/33 pac. (30%) – **nezávislý RF těžké axonální léze: hladina Hcys**
- Axonálně-demyelinizační 12/33 pac. (36%), 2/33 demyel., 8/33 lehké abnormality

Lan SY et al. *Brain and Development* 2019:

- izolovaná **motorická** axonální neuropatie 1/9 pacientů

19.10.2019 po suplementaci B12



7/3/2021

MR míchy : Vyšetření nativní T2W + T1W + T2

Ve srovnání s MR vyšetřením z 5.10.2019 došlo k částečné regresi signálových změn v dorzální části krční a horní hrudní míchy. Nové ložiskové či signálové změny se v míše neobjevily. Mícha je obvykle uložená, přiměřené šíře. Krční lordóza a hrudní kyfóza zůstává oploštělá.

Závěr:

Další parciální regrese signálových změn v dorzální části krční a horní hrudní míchy

19/2/2021

Absolvoval lůžkovou RHB ve FNM 7/2020 - obj. dle zprávy i subj. dobrý efekt.

Aktuálně zkrácení AŠ (limituje např. v plném dřepu)

zlepšena stabilita stoje/chůze - např. na náročném terénu nepotřebuje pomůcku k chůzi
vyšší rychlost chůze (vnímal např. do schodů ve srovnání se zimou 2020).

Iritační ani zánikové senzitivní neuropat. symptomy neregistruje. Krampí (lýtka) jen zcela minim.,
Na HK hodnotí stav jako normalizovaný - knoflíky, zipy, psaní na PC i rukou, drobné šroubky –
vše na premorbidní úrovni.

Obj. Na HK svede špetku, rr C5/8 živé, PJI 0, PJZ negat.

diadocho +, taxe dobrá, tremor 0 sv síla - 5/5 tenar 4+/5 hypotenar 4+/5 IO svaly 4+/5
DK: hypotrofie kvadricepsů jen mírná od dist. 1/3, výrazněji peroneál a lýtkových svalů,
kladívkovité prsty, zkrácení a zvýš. tonus hamstringů, mírně i QF, zkrácená AŠ bilat. ,

PJI - jen ext ochota rfl. L2-4 ++ sym L5/S2 + sym,

Stoj na špičky svede s oporou, na paty nesvede, s držením svede dřep, stoj III s instabilitou,
chůze jen s mírně širší bazí, ale stabilní, lehká peron. stepáž, stoj na 1 noze nestabilní bilat.

Čítí: ladička na DK palec 5,5/8 nárt 6/8 koleno 6.5 -7/8

Take home message

- Při klinickém sy. zadních provazů + MRI nálezu (SCD) vždy kompletní lab. metabolismu vit. B12
 - CAVE nízká citlivost celkové hladiny vit. B12 (jen velmi nepřesně koreluje s aktivní formou – holotranskobalaminem - která jen 15-20% celkové hladiny)
 - **Optimálně :**
 - + hladina homocysteinu
 - + methylmalonová kyselina (časná iničiální elevace, promptní pokles po léčbě)
- Aktivně se ptát – zvláště u mladých - na abusus („...neužíváte rekreačně/nárazově jakékoliv psychoaktivní látky..? rekreační drogy ?“)

A person in dark winter gear and a large backpack is seen from behind, climbing a steep, snow-covered mountain slope. The climber is positioned in the lower-left quadrant of the frame, leaving a trail of footprints in the snow. The sky is filled with large, billowing white and grey clouds, with a bright light source breaking through on the right side, creating a lens flare effect. The overall mood is one of solitude and challenge in a high-altitude environment.

Děkuji za pozornost

Dan Mazanec 2021