ISSN 1336-930X

www.solen.sk

Via practica

20 s1 21

Odborný program a abstrakty

10. slovenská konferencia o zriedkavých chorobách

4. – 5. november 2021, Bratislava

Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS)

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Od objavu oceneného Nobelovou cenou až k liekom na princípe RNA interferencie, RNAi

Alnylam® PHARMACEUTICALS

Určené len pre zdravotníckych pracovníkov.

Vytvorené a financované spoločnosťou Alnylam Pharmaceuticals.

Alnylam Czech s.r.o., Klimentská 1216/46, 110 02 Praha 1, Česká republika
e-mail: infoczech@alnylam.com / www.alnylam.com

Kód: Corp-SVK-00002 / Dátum prípravy: október 2021

Sekcia pre neuromuskulárne ochorenia
Slovenská neurologická spoločnosť
Detská klinika LF UK a NÚDCH v Bratislave
Orphanet Slovakia
SOLEN, s. r. o.

10. SLOVENSKÁ KONFERENCIA O ZRIEDKAVÝCH CHOROBÁCH

4. – 5. november 2021
Hotel Saffron, Radlinského 27, Bratislava

Programový výbor
Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD. – odborný garant
MUDr. Gabriela Hrčková
Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MHA, FECMM
RNDr. Robert Petrovič, PhD.

Podujatie je ohodnotené 9 CME kreditmi.

orphanet

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Hlavní partneri

Partneri

ŠTVRTOK 4. november 2021

8.00 **Registrácia**

8.50 – 9.00 **Otvorenie konferencie**

P. Špalek – odborný garant konferencie – Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Bratislava
G. Hrčková – národná zástupkyňa v Orphanet, Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava
Ľ. Drgoňa – Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava
R. Petrovič – Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

9.00 – 10.00

Onkológia, onkohematológia

Predsedníctvo: Ľ. Drgoňa, J. Puškáčová

1. M. Korbeľ, J. Šufliarsky, Ľ. Danihel, Z. Nižňanská, L. McCullough (Bratislava): **25 rokov liečby gestačnej trofoblastovej neoplázie v SR** (10 + 2 min.)
2. P. Bošanská, D. Slezáková, B. Nespalová, J. Puškáčová, I. Béder, D. Pinďák, Š. Pörsök, A. Kolenová (Bratislava): **Úloha imunoterapie v liečbe kolorektálneho karcinómu u adolescenta s CMMR-D syndrómom – kazuistika** (10 + 2 min.)
3. E. Bačová, F. Chovanec, P. Bošanská, S. Hederová, Z. Kinkor, A. Kolenová (Bratislava, Plzeň): **Infantilný fibrosarkóm v ére cielenej liečby** (10 + 2 min.)
4. P. Rohoň (Bratislava): **Aktuálny pohľad na niektoré zriedkavé leukémie** (10 + 2 min.)
5. M. Králiková (Bratislava): **HIV-asociované lymfómy** (10 + 2 min.)

10.00 – 11.25

Zriedkavé autoimunitné neuromuskulárne ochorenia

Predsedníctvo: P. Špalek, L. Gurčík

6. P. Špalek (Bratislava): **Imunopatogenetické formy myasténie gravis a základné princípy ich liečby** (20 + 5 min.)
   Prednáška podporená spoločnosťou Swixx BioPharma
7. I. Martinka (Bratislava): **Eculizumab – možnosti jeho využitia pri AChR pozitívnych refraktérnych generalizovaných myasténiách** (15 + 2 min.)
   Prednáška podporená spoločnosťou Swixx BioPharma

8. P. Špalek, V. Serdahely, L. Gurčík, I. Martinka, E. Daňková, J. Kochanová, M. Turčanová Koprušáková, M. Sosková (Bratislava, Skalica, Levoča, Trenčín, Prešov, Martin): **Zriedkavé autoimunitné neuromuskulárne ochorenia, pandémia COVID-19 a vakcinácia** (15 + 2 min.)
9. J. Veverka, M. Satko, P. Špalek, V. Egri (Bratislava): **Iatrogénne indukované svalové abscesové kolekcie komplikujúce priebeh primárnej polymyozitídy** (8 + 2 min.)
10. P. Špalek, M. Satko, A. Vosátková, J. Kornajová (Bratislava): **Fokálna myozitída musculus gluteus minimus vpravo** (8 + 2 min.)

11.25 – 11.45 **Prestávka**

11.45 – 13.00 Dedičné metabolické ochorenia I

Predsedníctvo: Ľ. Podracká, V. Bzdúch

11. R. Petrovič, A. Blažíčková, M. Fischerová, M. Repiský, M. Gibalová, J. Chandoga (Bratislava): **Deficit dekarboxylázy aromatických L-aminokyselín (AADC) – retrospektívne vyšetrenie vanillaktátu v moči u pacientov s podozrením na dedičné metabolické ochorenie** (15 + 5 min.)
12. Ľ. Podracká, M. Chocholová, K. Brennerová, B. Bušányová (Bratislava): **Nefropatická cystinóza na Slovensku** (15 + 5 min.)
13. V. Bzdúch, M. Škorvánek, M. Kolníková, K. Brennerová, D. Behúlová, C. Šebová (Bratislava, Košice): **Atypické klinické prejavy deficitu glukózového transportéra I. typu** (13 + 2 min.)
14. K. Brennerová, M. Knapková, M. Ostrožliková, S. Tárnoková, R. Petrovič, J. Chandoga, V. Bzdúch (Bratislava): **Deficit β-ketotiolázy diagnostikovaný novorodeneckým skríningom** (10 + 2 min.)
15. K. Lexová Kolejáková, J. Chandoga, R. Petrovič, S. Mattošová, J. Lisyová, M. Repiský (Bratislava): **Smith-Lemli-Opitzov syndróm – pohľad na cholesterol z iného uhla** (10 + 2 min.)

13.00 – 14.00 **Obed**

14.00 – 15.00 Endokrinológia

Predsedníctvo: Ľ. Tichá, Z. Pribilincová

16. E. Vitáriušová, Z. Pribilincová, Ľ. Košťálová, O. Hamidová, V. Galisová, E. Wallenfelsová, Z. Nižňanská (Bratislava, Považská Bystrica): **Príbeh jednej puberty** (10 + 2 min.)

ATTR POLYNEUROPATIA JE ŽIVOT OHROZUJÚCE OCHORENIE[1,2]

- **Preukázaná účinnosť a bezpečnosť v najdlhšom sledovaní (6 rokov)[1]**
- **Významnejšie zachovanie neurologických funkcií pacientov pri včasnom zahájaní liečby[1]**
- **Perorálna liečba 1x denne[3]**

Liečba amyloidózy z depozície transtyretínu u dospelých pacientov so **symptomatickou polyneuropatiou 1. stupňa** za účelom oddialenia neurologického postihnutia.[3]

Vyndaqel® *(tafamidis)*

Skrátená informácia o lieku

Vyndaqel 20 mg mäkké kapsuly. Jedna mäkká kapsula obsahuje 20 mg mikronizovaného tafamidis meglumínu zodpovedajúcich 12,2 mg tafamidisu. **Lieková forma:** Mäkká kapsula. **Charakteristika:** Tafamidis meglumín je selektívny stabilizátor transtyretínu. **Farmakoterapeutická skupina:** Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: N07XX08 **Indikácia:** Vyndaqel je indikovaný na liečbu transtyretínovej amyloidózy u dospelých pacientov so symptomatickou polyneuropatiou 1. stupňa s cieľom oddialiť periférnu neurologickú poruchu. **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka tafamidis meglumínu je 20 mg podávaná perorálne jedenkrát denne.U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili štúdie s tafamidis meglumínom a odporúča sa postupovať opatrne. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Špeciálne upozornenia:** Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby tafamidis meglumínom používať vhodnú antikoncepciu a pokračovať v jej používaní 1 mesiac po skončení liečby tafamidis meglumínom. Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa užívania tafamidis meglumínu po transplantácii pečene, liečba tafamidis meglumínom sa má ukončiť u pacientov, ktorí podstúpia transplantáciu pečene. Tento liek obsahuje nie viac ako 44 mg sorbitolu v jednej kapsule. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných súbežne podávaných liekov na perorálne použitie. **Interakcie:** V klinickej štúdii u zdravých dobrovoľníkov 20 mg tafamidis meglumínu neindukovalo ani neinhibovalo enzým CYP3A4 cytochrómu P450. Tafamidis *in vitro* inhibuje eflux prenášača BCRP s IC50 = 1,16 µM a pri klinicky významných koncentráciách môže vyvolávať liekové interakcie so substrátmi tohto prenášača (napr. metotrexát, rosuvastatín, imatinib) po podaní 20 mg dávky tafamidis meglumínu. Tafamidis takisto inhibuje vychytávanie prenášačov OAT1 s IC50 = 2,9 µM a OAT3 s IC50 = 2,36 µM a pri klinicky významných koncentráciách môže vyvolávať liekové interakcie so substrátmi týchto prenášačov (napr. nesteroidové protizápalové lieky, bumetanid, furosemid, lamivudín, metotrexát, oseltamivir, tenofovir, ganciklovir, adefovir, cidofovir, zidovudín, zalcitabín) Na základe údajov *in vitro* boli maximálne predikované zmeny v AUC pre OAT1 a OAT3 substráty stanovené menej ako 1,25 pri 20 mg dávke tafamidis meglumínu. Preto sa neočakáva, že by inhibícia prenášačov OAT1 alebo OAT3 prostredníctvom tafamidisu viedla ku klinicky signifikantným interakciám. Tafamidis môže znižovať sérové koncentrácie celkového tyroxínu bez sprievodnej zmeny voľného tyroxínu (T4) alebo hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Nepozorovali sa žiadne klinické nálezy, ktoré by zodpovedali dysfunkcii štítnej žľazy. **Nežiaduce účinky:** medzi veľmi časté nežiaduce účinky užívania tafamidisu (≥ 1/10) patria infekcia močových ciest, vaginálna infekcia, hnačka, bolesť v hornej časti brucha. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Z dôvodu jeho predĺženého polčasu majú ženy vo fertilnom veku počas liečby tafamidis meglumínom a počas jedného mesiaca po ukončení liečby používať antikoncepčné prostriedky. Tafamidis meglumín sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Tafamidis meglumín nemá byť užívaný počas laktácie. Táto skrátená informácia o lieku je určená pre odbornú verejnosť. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred podaním lieku sa oboznámte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). ***Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku**: Máj 2021.* ***Držiteľ rozhodnutia o registrácii:*** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgicko. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** PFIZER Luxembourg SARL, o.z., Pribinova 25, 81109 Bratislava tel.: +421 2 3355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného Európskou agentúrou pre lieky (EMA) dňa 22.10.2020.**

▽ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov, e-mail: nezIaduce.ucinky@sukl.sk. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/ alebo na SVK.AEReporting@pfizer.com

Referencie: 1. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. Amyloid. 2017;24(3):194-204. **2.** Adams D, Suhr OB, Hund E, et al; European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). First European consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol, 2016;29(suppl 1):S14-S26. **3.** SPC Vyndaqel (tafamidis), jún 2021, https://www.sukl.sk/; navštívené 30.9.2021.

ATTR polyneuropatia (familiárna transtyretínová amyloidná polyneuropatia, ATTR-PN)

PP-VYN-SVK-0042, Dátum schválenia: október 2021

Pfizer

PFIZER Luxembourg SARL, o.z.,
Pribinova 25, 811 09 Bratislava, Slovenská republika, tel.: +421 2 3355 5500, www.pfizer.sk

17. Z. Pribilincová, G. Hrčková, O. Hamidová, V. Jacková, R. Zemjarová Mezenská (Bratislava): **Hereditárna príčina hyperkalciémie u dieťaťa s kŕčmi** (10 + 2 min.)
18. M. Mistrík, H. Zelinková (Spišská Nová Ves, Bratislava): **Generalizovaný pseudohypoaldosteronizmus typ 1 – kazuistika** (10 + 2 min.)
19. Ľ. Tichá, F. Horn, M. Frištáková, Ľ. Podracká (Bratislava): **Achondroplázia a možnosti jej liečby** (10 + 2 min.)

15.00 – 16.20 Zriedkavé hereditárne neuromuskulárne ochorenia

Predsedníctvo: I. Martinka, P. Špalek

20. P. Špalek, J. Chandoga (Bratislava): **Neobjasnené faktory a skryté záhady ovplyvňujúce výsledky liečby a prognózu pacientov s hereditárnou amyloidnou transtyretínovou polyneuropatiou** (20 + 5 min.)
Prednáška podporená spoločnosťou Pfizer
21. I. Martinka, J. Veverka, I. Šturdík, P. Špalek (Bratislava): **Naše skúsenosti s kauzálnou liečbou manifestnej formy hATTR polyneuropatie tafamidisom s prechodom na patisiran – kazuistika** (20 + 5 min.)
Prednáška podporená spoločnosťou Alnylam
22. M. Sosková, F. Jurčaga, M. Satko, J. Radvánszky, P. Špalek (Bratislava): **Myotonická dystrofia komplikovaná rabdomyolýzou** (10 + 2 min.)
23. I. Martinka, J. Radvánszky, P. Jungová, P. Špalek (Bratislava): **Kombinácia myotonickej dystrofie typu MD1 a MD2 u jedného pacienta** (10 + 2 min.)

16.20 – 16.50 Posterová sekcia

Predsedníctvo: F. Cisarik, P. Šimurka

24. F. Cisarik, A. Markoczy, R. Lukačková, E. Tomková, K. Tóthová, I. Paučinová, A. Bolčeková (Žilina, Martin): **Možnosti detekcie submikroskopických chromozómových aberácií metódou array CGH**
25. P. Šimurka (Trenčín): **Myokarditída po očkovaní mRNA vakcínou (kazuistika)**
26. I. Paučinová, R. Tomášová, E. Tomková, K. Tóthová, H. Sadiku, F. Cisarik (Žilina, Bratislava): **Kto hľadá, nájde... (kazuistika)**
27. R. Kodríková, M. Krchňák, A. Šalingová, M. Nemčovič, M. Stacheva-Ivanova, J. Mucha (Bratislava, Sofia): **Využitie metód hmotnostnej spektrometrie v diagnostike dedičných porúch glykozylácie**

PIATOK 5. november 2021

8.00 **Registrácia**

8.30 – 9.15

Varia I

Predsedníctvo: A. Hlavatá, G. Hrčková

28. I. Hulínková, Z. Kuková, A. Šoltýsová, J. Melicharová, P. Čižnár (Bratislava): **Syndróm APDS – zriedkavý primárny imunodeficit** (9 + 2 min.)
29. V. Dobšinská, J. Horáková, R. Ostró, P. Švec, M. Pozdechová, I. Boďová, P. Čižnár, I. Čierna, J. Adamčáková, M. Füssiová, T. Sýkora, A. Kolenová (Bratislava, Košice): **Dospelý pacient s IBD a vrodenou imunodeficienciou: transplantácia krvotvorných buniek ako možnosť kuratívnej liečby** (9 + 2 min.)
30. Lopáčková V. (Prešov): **Beckwith-Wiedemannov syndróm u monozygotných dvojčiat** (9 + 2 min.)
31. B. Gogolová Bujnová, A. Hlavatá, D. Mišíková, Z. Pavlovičová, M. Ilčík, S. Jakešová, Ľ. Podracká, M. Hrebík (Bratislava): **Kongenitálna absencia portálnej vény** (9 + 2 min.)

9.15 – 11.00

Varia II – Neurologické kazuistiky

Predsedníctvo: M. Turčanová Koprušáková, G. Hajaš

32. L. Gurčík (Levoča): **Restless arms syndróm** (15 + 2 min.)
33. P. Špalek, F. Cibulčík, K. Kolejáková Lexová, V. Otrubová (Bratislava): **Myasténia gravis kombinovaná so spinobulbárnou muskulárnou atrofiou** (10 + 2 min.)
34. G. Hajaš, M. Buranský, M. Pietrzyková, B. Veselý, I. MÍkva, R. Petrovič (Nitra, Bratislava): **Raritná koincidencia myasténie gravis a Huntigtonovej choroby – kazuistika** (10 + 2 min.)
35. M. Turčanová Koprušáková, E. Kantorová, J. Michalík, E. Kurča (Martin): **Subakútna senzitívne motorická demyelinizačná polyneuropatia, relabujúca optická neuritída a fokálna encefalitída ako paraneoplastický prejav germinálneho tumoru testis – kazuistika** (10 + 2 min.)
36. A. Hlucháňová, I. Martinka, J. Grunt, E. Marton, P. Špalek (Bratislava): **Iatrogénne indukovaná pseudoaneuryzma aorty spôsobujúca kompresívny pluradikulárny syndróm ľavej dolnej končatiny** (10 + 2 min.)
37. B. Renczésová, I. Martinka, A. Vosátková (Bratislava): **Infekčné aneuryzmy – kazuistika** (10 + 2 min.)

38. M. Ferenc, L. Gurčík (Levoča): **Hyperglykemická nonketotická chorea** (10 + 2 min.)
39. J. Rohaľová, E. Drusková, Š. Madarasz, P. Jungová, J. Chandoga (Ružomberok, Bratislava): **Cerebrotendinózna xantomatóza v neurologickej ambulancii** (10 + 2 min.)

11.00 – 11.20 **Prestávka**

11.20 – 12.20 Dedičné metabolické ochorenia II

Predsedníctvo: A. Hlavatá, M. Magner

40. A. Hlavatá, K. Juríčková (Bratislava): **Stratégia včasnej iniciácie terapie pri lyzozómových ochoreniach** (15 + 2 min.)
Prednáška podporená spoločnosťou Takeda
41. K. Juríčková, V. Jankó, A. Hlavatá (Bratislava): **Možnosti liečby Fabryho choroby** (15 + 2 min.)
42. M. Magner (Praha): **Intracerebrální enzymové terapie u neuronální ceroidlipofuscinózy typ 2 v ČR** (20 + 5 min.)
Prednáška podporená spoločnosťou Biomarin

12.20 – 13.10 Klinická a genetická diagnostika zriedkavých chorôb – súbory pacientov

Predsedníctvo: D. Gašperíková, M. Konečný

43. M. Konečný, P. Tilandyová, L. Wachsmannová, G. Krasňanská, M. Baldovič, A. Patlevičová, M. Andrejková, R. Ostró (Bratislava, Košice, Trnava): **Diagnostika pacientov s primárnymi imunodeficienciami pomocou celoexómového sekvenovania** (10 + 2 min.)
44. L. Varga, S. Borecká, Z. Pavlenková, D. Víglaská, L. Radičová, M. Škopková, M. Profant, D. Gašperíková (Bratislava): **Syndrómové poruchy sluchu na Slovensku z pohľadu DNA diagnostiky** (10 + 2 min.)
45. D. Gašperíková, T. Valkovičová, Z. Dobiašová, J. Staník, M. Škopková (Bratislava): **Vzácne formy diabetu: funkčná analýza *HNF1A* variantov nájdených u pacientov s HNF1A-MODY** (10 + 2 min.)
46. G. Hrčková, K. Skalická, J. Popelková, M. Antonyová, G. Koľvek, J. Rosenberger, J. Štika, T. Seeman, Ľ. Podracká (Bratislava, Martin, Košice, Brno, Praha): **Autozómovo recesívna polycystická choroba obličiek – súbor pacientov a kazuistiky heterogénneho prejavu zriedkavej choroby** (10 + 2 min.)

13.10 **Záver konferencie**

Onkológia, onkohematológia

25 rokov liečby gestačnej trofoblastovej neoplázie v SR

Korbeľ M.[1, 2], Šufliarsky J.[1, 3], Danihel Ľ.[1, 4], Nižňanská Z.[1, 2], McCullough L.[1, 2]
[1]Centrum pre gestačnú trofoblastovú chorobu Slovenskej republiky, Bratislava
[2]I. gynekologicko-pôrodnícka klinika LF UK a UN Bratislava
[3]Interné oddelenie A – NOÚ, Bratislava
[4]Ústav patologickej anatómie LF UK a UN Bratislava

Autori prezentujú výsledky liečby gestačnej trofoblastovej neoplázie (choriokarcinóm, trofoblastový tumor placentového lôžka, invazívna mola, perzistujúca gestačná trofoblastová neplázia) v Centre pre gestačnú trofoblastovú chorobu Slovenskej republiky (SR) – pracoviska pre zriedkavé ochorenia v rokoch 1993 – 2017.

V rokoch 1955 – 1992 boli slovenské pacientky s gestačnou trofoblastovou neopláziou liečené v Prahe. Po rozdelení Československej republiky bolo v roku 1993 v SR kreované Centrum pre gestačnú trofoblastovú chorobu (CGTCH). V CGTCH SR bolo v rokoch 1993 – 2017 liečených 100 pacientok s gestačnou trofoblastovou neopláziou, z toho bolo 74 % pacientok v štádiu nízkeho rizika a 26 % vysokého rizika (podľa prognostického skórovacieho systému a stagingu FIGO/WHO – International Federation of Gynecology and Obstetrics/World Health Organization). V I. štádiu ochorenia bolo 56 %, v II. štádiu 2 %, v III. štádiu 32 % a v IV. štádiu 10 % pacientok. Celková mortalita bola 4 % (pričom 1 pacientka exitovala skôr, ako sa stihlo začať s liečbou) a kurabilita 96 %. V I. –I II. štádiu ochorenia bola kurabilita 100 % a v IV. štádiu 60 %. Kurabilita trofoblastových tumorov placentového lôžka bola 100 %. Iba chirurgicky bolo liečených 10 pacientok, chemoterapiou 89, z toho 25 pacientok chemoterapiou v kombinácii s chirurgickou liečbou alebo intratekálnou chemoterapiou, alebo rádioterapiou, alebo intratekálnou chemoterapiou. Resekcia metastatických ložísk v pľúcach bola u 5 pacientok, v mozgu u 2 pacientok, resekcia čreva u 1 pacientky, splenektómia a resekcia metastáz v pečeni u 2 pacientok. Po úspešnej liečbe porodilo 36 žien 52 zdravých detí. Incidencia choriokarcinómu v SR v rokoch 1993 – 2017 bola 1 : 59 315 tehotností a 1 : 42 299 pôrodov, trofoblastového tumoru placentového lôžka 1 : 489 348 tehotností a 1 : 348 965 pôrodov, invazívnej moly 1 : 139 814 tehotností a 1 : 99 704 pôrodov, perzistujúcej gestačnej trofoblastovej neoplázie 1 : 39 947 tehotností a 1 : 28 487 pôrodov.

Vynikajúce liečebné výsledky pri gestačnej trofoblastovej neoplázii je možné dosiahnuť pri včasnej diagnostike ochorenia a liečbe v špecializovaných centrách. Účinnou liečbou sa dosahuje vysoká kurabilita a vo väčšine prípadov aj zachovanie fertility. Výsledky liečby gestačnej trofoblastovej neoplázie v SR sú porovnateľné s výsledkami popredných pracovísk vo svete.

Úloha imunoterapie v liečbe kolorektálneho karcinómu u adolescenta s CMMR-D syndrómom – kazustika

Bošanská P.[1], Slezáková D.[1], Nespalová B.[1], Puškáčová J.[1], Béder I.[2], Pinďák D.[3], Pörsök Š.[4], Kolenová A.[1]
[1]KDHaO NÚDCH a LF UK, Bratislava
[2]KDCH NÚDCH a LF UK, Bratislava
[3]Klinika chirurgickej onkológie SZU a NOÚ, Bratislava
[4]II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

Úvod. Kolorektálny karcinóm patrí medzi zriedkavé onkologické ochorenia detí a mladých dospelých. Ide o malígny epiteliálny tumor, ktorý v dospelej populácii predstavuje 3. najčastejšie nádorové ochorenie. U detí a dospievajúcich môže byť asociovaný s hereditárnymi syndrómami, najmä s Lynchovým syndrómom a familiárnou adenomatóznou polypózou. Nepriaznivá prognóza je značne ovplyvnená často neskorou diagnostikou, a teda pokročilým ochorením v čase diagnózy, frekventovanejšou mucinóznou formou tumoru a jeho mikrosatelitnou nestabilitou.

Metodika. Predstavujeme kazuistiku 16-ročného pacienta s potvrdeným DNA mismatch repair syndrómom liečeného na KDHaO NÚDCH LF UK pre tubulárny adenokarcinóm v oblasti kolorekta s infiltráciou lokoregionálnych lymfatických uzlín bez vzdialených metastáz. Geneticky potvrdený patogénny genetický variant c.1924del v heterozygotnej forme *MSH2* génu. Iniciálny staging pacienta podľa TNM: cT4N2Mx. Na základe výsledkov aktuálnych klinických štúdií a vzhľadom na vek pacienta bola v spolupráci s dospelými onkológmi indikovaná imunoterapia v režime nivolumab 3 mg/kg á 2 týždne + low dose ipilimumab 1 mg/kg á 6 týždňov.

Výsledky. Pacient absolvoval v čase 7 – 11/2020 celkovo 9 podaní nivolumabu a 3 podania ipilimumabu s dobrou toleranciou. Nebola zaznamenaná žiadna toxicita liečby. Pacient na liečbe prospieval, pribral na váhe, došlo k úprave konzistencie stolice. Kontrolná MR po 3 mesiacoch liečby potvrdila dobrú odpoveď na liečbu. Bola indikovaná externá rádioterapia s konkomitantným podaním chemoterapie a následne definitívny operačný výkon. Postoperačne histologicky potvrdená kompletná remisia ochorenia. Pacient je dispenzarizovaný, sledovaný v spolupráci s klinickými onkológmi pre dospelých pacientov.

Záver. Kazuistika demonštruje možnosť a profit podania imunoterapie ako neoadjuvantnej liečby u dospievajúcich pacientov s kolorektálnym karcinómom s CMMR-D syndrómom. Zároveň poukazuje na potrebu multidisciplinárneho prístupu a spoluprácu s klinickými onkológmi pre dospelých pacientov v liečbe dospievajúcich pacientov.

Infantilný fibrosarkóm v ére cielenej liečby

Bačová E.[1], Chovanec F.[1], Bošanská P.[1], Hederová S.[1], Kinkor Z.[2], Kolenová A.[1]

[1]Klinika detskej hematológie a onkológie, NÚDCH a LF UK, Bratislava
[2]Bioptická laboratoř s. r. o., Plzeň

Úvod. Infantilný fibrosarkóm (IFS) je zriedkavé detské onkologické ochorenie, ktoré sa vyskytuje najčastejšie v najnižších vekových skupinách, väčšinou v prvých 2 rokoch života, s udávanou incidenciou 5/1 000 000 detí. Najčastejšou opisovanou lokalitou sú končatiny a hrudník. Chirurgická resekcia je kuratívnou metódou voľby, avšak nie je možná vo všetkých prípadoch, preto je potrebná ďalšia multimodálna liečba. Cytogenetickou a molekulárnou analýzou bola opísaná pre IFS charakteristická translokácia ETV6-NTRK3, v poslednom období sa však genetické spektrum tohto tumoru významne rozšírilo, čo otvára možnosti ďalšej cielenej liečby.

Kazuistiky. Prezentujeme kazuistiky troch pacientov s IFS diagnostikovaných na KDHaO LF UK a NÚDCH za posledný rok v priebehu štyroch mesiacov.

Kazuistika 1: 6-ročná pacientka s IFS ľavej orbity liečená chemoterapiou v režime VA (vinkristín – aktinmycín D) podľa Consensus Recommentation for Infantile Fibrosarcoma 2017 s následnou chirurgickou resekciou tumoru, s malým rezíduom, potvrdená fúzia génov *MYH10-RET*. V prípade progresie je v plánе liečba RET inhibítorom.

Kazuistika 2: Novorodenec s IFS v sakrokokcygeálnej oblasti, u ktorého bola po desiatich mesiacoch chemoterapie (VA) dosiahnutá len minimálna regresia veľkosti tumoru, bez možnosti nemutilujúceho chirurgického výkonu. Vzhľadom na potvrdenú *PWWP2A-RET* fúziu bola indikovaná cielená liečba RET inhibítorom.

Kazuistika 3: Novorodenec s IFS v oblasti duodena, s rozvojom ťažkej venookluzívnej choroby pečene s jej akútnym zlyhaním už po prvej dávke chemoterapie (VA). U pacienta bola potvrdená fúzia *NPM3-NTRK1*, chirurgická resekcia zostáva diskutabilná, dieťa užíva cielenú liečbu TRK inhibítorom.

Záver. V posledných rokoch sa mnohokrát vyvinuli snahy o objasnenie biologickej podstaty tohto ochorenia a identifikáciu efektívnej terapie. Chirurgická liečba samotná či v kombinácii s chemoterapiou je často kuratívna, avšak v prípadoch, v ktorých je táto terapia neúspešná alebo hrozí riziko mutilujúceho výkonu, je sľubnou perspektívou použitie cielenej liečby.

Aktuálny pohľad na niektoré zriedkavé leukémie

Rohoň P.
Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a UN v Bratislave

Nádorové ochorenia krvotvorby predstavujú mimoriadne heterogénnu skupinu klinických jednotiek, ktoré majú rôznorodú biologickú podstatu, klinický priebeh i prognózu. Táto skupina tvorí asi 10 % všetkých onkologických chorôb. Spoločným menovateľom väčšiny z nich je: a) výskyt vo vyššom veku, b) častejšie postihnutie mužov, hoci i tu existujú výnimky. Asi 60 % pacientov má > 65 rokov. Pojem leukémia zastrešuje široké spektrum klinických jednotiek, ich základnou spoločnou črtou je poškodenie

krvotvornej kmeňovej bunky. Prezentácia bude zameraná na vybrané zriedkavejšie chronické leukémie, ktoré však s prihliadnutím k patogenéze zaraďujeme do rôznych podskupín podľa klasifikácie WHO z roku 2016: a) chronická myelocytová leukémia (CML, myeloproliferatívna neoplázia, incidencia 0,7 prípadov/100 000 obyvateľov/rok s mediánom výskytu v 58 rokoch), b) chronická myelomonocytová leukémia (CMML, myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenie, incidencia 0,4 prípadov/100 000 obyvateľov/rok s mediánom výskytu v 71 rokoch) a napokon vlasatobunková leukémia (HCL, zrelá B-bunková neoplázia, incidencia 0,3 prípadov/100 000 obyvateľov/rok s mediánom výskytu v 52 rokoch).

CML je charakterizovaná prítomnosťou chromozómu Philadelphia a/alebo fúzneho génu *BCR-ABL1*, ktorý kóduje kľúčový onkoproteín vedúci k vzniku ochorenia. V ére tyrozínkinázových inhibítorov je ochorenie vo väčšine prípadov veľmi dobre liečiteľné i bez nutnosti alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek (aloSCT).

CMML je klinicky veľmi heterogénne ochorenie, ktoré definuje aspoň 3 mesiace trvajúca monocytóza ($\geq 1 \times 10^9$/l a ≥ 10 % monocytov v periférnej krvi), vlastná diagnóza je určená *per exclusionem* po vylúčení sekundárnych príčin. Liečba CMML má neuspokojivé výsledky, jediným kuratívnym prístupom je aloSCT – najmä u mladších osôb. Stabilné miesto majú hypometylačné molekuly a do terapeutických schém sa postupne pridávajú i nové liečivá alebo ich kombinácie.

HCL je charakterizovaná prítomnosťou typických buniek (trichocytov, buniek s cytoplazmovými výbežkami) v periférnej krvi, kostnej dreni, pancytopéniou a splenomegáliou. Choroba môže prebiehať dlhodobo asymptomaticky. Liečbou 1. voľby sú purínové analógy alebo interferón-α s veľmi dobrými výsledkami.

Cieľom prezentácie je upozorniť na klinické i laboratórne prejavy vybraných chorôb krvotvorby a poukázať na moderné spôsoby účinnej liečby.

HIV-asociované lymfómy

Králiková M.
Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

Na svete žije viac ako 37 miliónov HIV pozitívnych ľudí. Prežívanie týchto pacientov je, v prípade adherencie k liečbe, skorej diagnostiky a dostupnosti kvalitnej zdravotnej starostlivosti, podobné ako v HIV negatívnej populácii. Avšak pre úspešnosť liečby je potrebné poznať špecifiká tohto ochorenia. Oportúnne infekcie, koinfekcie, častejší výskyt onkologických ochorení ako AIDS definujúcich malignít (niektoré typy NHL, invazívny karcinóm krčka maternice, Kaposiho sarkóm), ale aj ostatných nádorových ochorení (kolorektálny karcinóm) sú výzvou aj dnes. Nemenej významnou je toxicita protinádorovej liečby (akútna aj chronická) a antiretrovirálnej liečby. Na našom pracovisku bolo v období od júla 1997 do mája 2015 bolo liečených celkovo 8 HIV pozitívnych pacientov, z toho štyria pacienti pre agresívny a vysokoagre-

sívny B-bunkový non-Hodginov lymfóm (B-NHL), traja pacienti pre anaplastický veľkobunkový lymfóm a jeden pacient pre Hodginov lymfóm. Všetci boli liečení v tom čase štandardnou 1. líniovou liečbou bez podania rituximabu.

Celkové prežívanie HIV pacientov s lymfómom je porovnateľné s HIV negatívnou populáciou. V manažmente liečby je dôležitý interdisciplinárny prístup, pri ktorom zohráva dôležitú úlohu každý odborník.

Zriedkavé autoimunitné neuromuskulárne ochorenia

Imunopatogenetické formy myasténie gravis a základné princípy ich liečby

Prednáška podporená spoločnosťou Swixx BioPharma

Špalek P.
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie nervovosvalovej platničky, ktoré sa prejavuje patologickou unaviteľnosťou a fluktuujúcou slabosťou priečne pruhovaných svalov. Heterogénnosť jednotlivých foriem MG sa prejavuje uplatňovaním rôznych autoimunitných mechanizmov (humorálna, celulárna imunita, komplementový systém), rozdielnou patológiou týmusu (hyperplázia, tymóm, atrofia), intratýmusovou a extratýmusovou imunopatogézou, paraneoplastickou patogenézou pri MG asociovanej s tymómom (MGAT), rozdielnym vekom pri vzniku, rozdielnym zastúpením pohlaví, variabilnou rýchlosťou progresie a generalizácie MG. Humorálna autoimunita sa prejavuje tvorbou autoprotilátok proti špecifických antigénom. Vyskytujú sa 3 formy MG s autoprotilátkami proti acetylcholínovým receptorom (AChR): early-onset MG (< 45 r.), late-onset MG (> 45 r.) a MGAT. AChR pozitívna MG sa stáva klinicky manifestná, ak je štrukturálne alebo funkčne alterovaných 70 % AChR, čo znamená, že autoimunitný proces prebieha určitý čas latentne/subklinicky. 2 – 8 % pacientov s MG majú špecifické autoprotilátky proti muscle specific kinase (MuSK) – svalovo špecifickej kináze, 1 % proti lipoprotein-related proteínu 4 (LRP4) a 1 % proti agrínu. Autoprotilátky proti MuSK, LRP4 a agrínu spôsobujú poruchu regenerácie neuromuskulárnej junkcie (NMJ), narušenie rozmiestnenia a výrazné zníženie počtu AChR v postsynaptickej membráne NMJ. Znamená to, že všetky uvedené autoprotilátky rôznymi imunopatogenetickými mechanizmami spôsobujú signifikantné zníženie počtu AChR na postsynaptickej platničke, následne zlyhanie neuromuskulárnej transmisie s manifestnými prejavmi MG. Asi 3 – 4 % pacientov majú séronegatívnu formu MG bez detegovateľných autoprotilátok.

Liečba myasténie gravis vyžaduje individuálny prístup. U každého pacienta je nutné zohľadňovať imunopatogenetickú formu MG, závažnosť, distribúciu a rýchlosť progresie a generalizácie myastenickej symptomatológie, stupeň funkčného postihnutia, pohlavie, vek a prítomnosť pridružených ochorení. Základnou liečbou MG je kortikoterapia (prednizón) v kombinácii s liečbou imunosupresívnym preparátom (obvykle azatioprín alebo cysklosporín). Prednizón je v medicíne stále najčastejšie používaná forma imunoterapie. Ide o empirickú, neselektívnu liečbu, ktorej veľkou výhodou je zasahovanie

do mnohých častí imunitného systému. Imunosupresívne účinky prednizónu sú sprostredkované cez intracelulárne steroidné receptory. Čas podávania prednizónu na zaistenie trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá. U väčšiny pacientov s MG presahuje 2 roky a môže indukovať nežiaduce účinky. V týchto prípadoch je indikovaná kombinovaná imunosupresívna (IS) liečba prednizón a azatioprín. Pri komplementárnom efekte oboch liekov sa dosahujú lepšie výsledky ako pri samotnej liečbe prednizónom. Prednizón umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu a azatioprín je veľmi výhodný u všetkých myastenikov, ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú IS liečbu. Intervenčná imunoterapia intravenóznym imunoglobulínom je indikovaná pri akútnych fulminantných formách MG, pri akútnych exacerbáciách MG, myastenických krízach s výbornými výsledkami. Popri ordinácii IVIG je základnou liečbou týchto ťažkých generalizovaných stavov kombinovaná IS liečba. Pre priaznivú prognózu pacientov s MG je rozhodujúce včasné určenie diagnózy a hneď od úvodu kombinovaná IS liečba v dostatočne agresívnych dávkach, aby autoimunitné procesy nespôsobili ireverzibilné zmeny AChR receptorov. Dosiahnutie veľmi priaznivých výsledkov IS liečby umožňuje existencia vysokej funkčnej rezervy nervovosvalového prenosu. MG sa stáva klinicky manifestnou, ak autoimunitné procesy deštruujú alebo funkčne alterujú až 70 % AChR. Ďalším veľmi priaznivým faktorom je skutočnosť, že AChR neustále (aj u zdravých) podliehajú procesom degenerácie a regenerácie. Preto stačí IS terapiou dosiahnuť aj parciálnu kontrolu autoimunitných procesov, ktorá umožní regeneráciu počtu funkčných AChR nad kritickú hranicu 30 %. Myastenická symptomatológia sa postupne zlepšuje a upraví do farmakologickej remisie. Tymektómia je indikovaná len pri formách MG s intratýmusovou imunopatogenézou, u pacientov s AChR pozitívnou early-onset MG < 45 r. a s perzistujúcim týmusom. Z chirurgického hľadiska je operačný výkon indikovaný aj pri MGAT. Pre MG asociovanú s tymómom je však rozhodujúca kombinovaná IS liečba, nie chirurgický výkon.

Pri včasnom určení diagnózy MG a ordinovaní adekvátnej IS liečby v účinných agresívnych dávkach, podľa potreby v kombinácii s IVIG-om, je prognóza pacientov s MG veľmi priaznivá. Klinická remisia, farmakologická remisia na udržiavacej dávke azatioprínu a výrazne zlepšenie klinického stavu sa dosiahnu u > 95 % pacientov s MG. Najčastejšími chybami vedúcimi k vzniku refraktérnych MG sú neskoré určenie diagnózy MG spôsobujúce trvalé ireverzibilné zmeny AChR, nedostatočne vysoké dávky IS liečby, predčasné znižovanie a rýchla redukcia prednizónu a IS preparátu, nedostatočné trvanie IS liečby.

Výskyt refraktérnych foriem MG na špecializovaných pracoviskách v zahraničí je do 5 %, na nešpecializovaných pracoviskách dosahuje až 30 %, pričom pri retrospektívnej analýze sa zistilo, že až v 2/3 prípadov bolo možné vzniku refraktérnych foriem predísť.

K dispozícii sú nové terapeutické možnosti – inhibítory komplementu (ekulizumab), na B-bunky zameraná liečba

(rituximab) a antagonisty neonatálnych Fc receptorov (efgartigimod). Majú potenciál cielenejšieho účinku, ale nemôžu nahradiť existujúcu IS liečbu a imunoterapiu. Na našom pracovisku je výskyt refraktérnych foriem MG veľmi zriedkavý. Rituximab sme ordinovali len u 1 pacientky z celkového počtu 42 pacientov s refraktérnou formou anti-MuSK MG. Ekulizumab sme indikovali u jednej pacientky s AChR pozitívnou refraktérnou generalizovanou MG, pacientka zomrela na COVID-19. Efgartigimod sme nepoužili ani u jedného pacienta s MG.

Eculizumab – možnosti jeho využitia pri AChR pozitívnych refraktérnych generalizovaných myasténiách

Prednáška podporená spoločnosťou Swixx BioPharma

Martinka I.
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne choroby, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie vyvolané autoprotilátkami poškodzujúcimi rôzne štruktúry postsynaptickej časti neuromuskulárnej junkcie (NMJ), v dôsledku čoho dochádza k postsynaptickej poruche neuromuskulárnej transmisie. Prejavuje sa patologickou unaviteľnosťou a svalovou slabosťou kolísavej intenzity priečne pruhovaných svalov alebo svalových skupín. Veľká väčšina pacientov s MG reaguje veľmi priaznivo na kombinovanú imunosupresívnu liečbu v dostatočne účinných dávkach a v dostatočne dlhom čase (prednizón, imunosupresívne preparáty), v prípade potreby aj na intervenčnú imunoterapiu (plazmaferéza, IVIG). U mnohých pacientov sa dosiahne asymptomatický stav (klinická alebo farmakologická remisia). Terapeutickou výzvou ostáva relatívne malá časť pacientov s refraktérnou MG. Refraktérna MG je podľa International Consesus Guidence for Management of Myasthenia Gravis z roku 2016 definovaná ako nezmenený alebo zhoršený stav po liečbe kortikoidmi a minimálne dvomi imunosupresívnymi liečivami v adekvátnej dávke a dĺžke. Vo väčšine prípadov je refraktérnosť na liečbu spôsobená nesprávnou diagnostikou a/alebo liečbou MG, čo vedie k pokračujúcemu poškodzovaniu NMJ autoimunitným procesom, rozvoju ireverzibilných zmien NMJ so stratou schopnosti adekvátnej reakcie na imunosupresívnu liečbu. Okrem toho existuje ešte malá skupina pacientov s MG, ktorí boli včas diagnostikovaní a adekvátne liečení, ale ich odpoveď na imunoterapiu je nedostatočná. S cieľom zlepšenia prognózy tejto skupiny pacientov je vyvíjaná nová generácia liekov: inhibítory komplementu (eculizumab, zilucoplan, ravulizumab), antagonisty nenonatálnych Fc receptorov (efgartigimod, rozanolixizumab), terapie zamerané na B-bunkovú imunitu (rituximab a ďalšie). Väčšina z týchto liekov je ešte v štádiu klinického skúšania. Jedine rituximab používa už dlhšie s priaznivý efektom v liečbe refraktérnej anti-MuSK pozitívnej MG.

Eculizumab je aktuálne uvádzaný do liečby AChR pozitívnych refraktérnych generalizovaných MG. Eculizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti C5 zložke komplementu. Inhibuje štiepenie C5 zložky komplementu a tým

zabraňuje tvorbe komplexu atakujúceho membrány (MAC), ktorý je finálnym produktom aktivácie komplementu. Uplatňuje sa v liečbe ochorení, pri ktorých dochádza ku komplementom sprostredkovanej lýze buniek. Eculizumab je od roku 2007 používaný v liečbe nočnej paroxyzmálnej hemoglobinúrie (NPH) a atypického hemolytického uremického syndrómu (aHUS). Pri anti-AChR séropozitívnej MG sa tiež uplatňujú protilátky podtriedy IgG1 a IgG3 aktivujúce komplement, preto bol eculizumab zaradený do klinického skúšania aj pri tomto ochorení. Na základe výsledkov štúdie REGAIN bol eculizumab v roku 2017 schválený FDA a EMA v liečbe generalizovanej refraktérnej anti-AChR séropozitívnej MG. Je indikovaný u pacientov s generalizovanou stredne ťažkou až ťažkou MG s pozitívnym titrom anti-AChR protilátok s nedostatočnou reakciou na 2 lieky modifikujúce ochorenie (kortikosteroidy a niektoré z imunosupresív) alebo vyžadujúcich opakovanú liečbu i. v. imunoglobulínom, resp. plazmaferézami (minimálne každé 3 mesiace počas posledného roka). Zatiaľ kontroverzne sa hodnotí indikácia eculizumabu u pacientov s neuromyelitis optica a s neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) s relapsovým priebehom ochorenia, ktorí majú pozitívne protilátky proti akvaporínu-4.

Pri liečbe eculizumabom je obávanou komplikáciou zvýšené riziko meningokokovej infekcie, keďže komplement hrá významnú úlohu v boji s opuzdrenými baktériami vrátane *Neisseria meningitidis*. Preto je nutné minimálne 2 týždne pred začatím liečby eculizumabom očkovanie proti *N. meningitidis*, príp. je nutná profylaktická antibiotická liečba. Eculizumab sa pri MG podáva v úvodnej fáze každý týždeň počas 5 týždňov v intravenóznej infúzii (prvé 4 týždne v dávke 900 mg, na 5. týždeň 1200 mg). Potom nasleduje udržiavacia fáza, v ktorej sa podáva každý druhý týždeň v dávke 1200 mg i. v. Efekt liečby sa vyhodnocuje po 12 týždňoch. Liečba je dobre tolerovaná, s minimálnymi nežiaducimi účinkami. Podľa údajov z open label extenzie štúdie REGAIN aj podľa výsledkov z klinickej praxe sa eculizumab javí efektívny v liečbe refraktérnej AChR pozitívnej MG. Jednoznačné zhodnotenie prínosu eculizamabu v terapii MG ešte nie je možné vzhľadom na krátke obdobie používania a malý počet pacientov, pričom limitujúcim faktorom môže byť aj jeho vysoká cena.

Zriedkavé autoimunitné neuromuskulárne ochorenia, pandémia COVID-19 a vakcinácia

Špalek P.[1], Serdahely V.[2], Gurčík L.[3], Martinka I.[1], Daňková E.[4], Kochanová J.[5], Turčanová Koprušáková M.[6], Sosková M.[7]
[1]Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava
[2]Neurologické oddelenie, FNsP Skalica, a. s.
[3]Neurologické oddelenie, Nemocnica Agel Levoča, a. s.
[5]Neurologická ambulancia Fakultná nemocnica Trenčín

[4]Klinika neurológie, FN J. A. Reimanna Prešov
[6]Neurologická klinika JLF UK, UN Martin,
[7]Neurologická klinika SZU, UN, Nemocnica sv. Michala, a. s., Bratislava

Od začiatku roku 2020 sa globálnym zdravotným problémom stala pandémia COVID-19. Rizikovými faktormi závažného priebehu COVID-19 je vyšší vek a koincidencia komorbidít – kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus, obezita, artériová hypertenzia, fajčenie a chronická obštrukčná choroba pľúc/bronchiálna astma. Rizikové pre závažný priebeh COVIDU-19 sú aj zriedkavé autoimunitné neuromuskulárne ochorenia (NMO), najmä myasténia gravis (MG). Špalek (2020) na začiatku pandémie COVID-19 publikoval odporúčania pre rôzne situácie, s ktorými budú neurológovia konfrontovaní u pac. s MG a súčasnou infekciou COVID-19 (1). Pac. s MG vo veku nad 60 rokov majú 1 alebo viac komorbidít. Akútna MG s insuficienciou bulbárneho a/alebo respiračneho svalstva je spojená s rizikom závažného priebehu infekcie COVID-19. Klinicky nedostatočne kompenzovaná MG pri nízkych dávkach imunosupresívnej (IS) liečby je tiež spojená s rizikom vážnejšieho priebehu infekcie COVID-19. Závažné exacerbácie MG s rizikom vzniku myastenickej krízy a súčasne s veľmi závažným priebehom infekcie COVID-19 môže vyvolať náhle neodôvodnené zníženie alebo vysadenie IS liečby. Väčšina pac. s MG je však v dobrom klinickom stave (klinická a farmakologická remisia, minimálna klinická manifestácia) na nízkej udržiavacej dávke niektorého z IS preparátov. V tejto skupine pac. s MG je odôvodnené očakávať podobný priebeh a závažnosť infekcie COVID-19 ako v ostatnej populácii.

Špalek et al. (2021) identifikovali od 1. 4. 2020 do 31. 3. 2021 v SR 75 pac. (30 M, 45 Ž) s MG, ktorí prekonali COVID-19 (2). Ako najvýznamnejšie rizikové faktory ťažkého priebehu infekcie COVID-19 sme zistili vek > 70 rokov a výskyt komorbidít. Pre závažnosť infekcie COVID-19 vyžadovali 24 MG pac. (32 %) hospitalizáciu s oxygenoterapiou, v 10 prípadoch aj s nutnosťou UPV. V kauzálnej súvislosti s koronavírusovou infekciou zomreli 9 pac. s MG (12 %), 3 zomreli z iných príčin (4 %). 51 pac. s MG (68 %) malo mierny priebeh infekcie COVID-19 bez nutnosti hospitalizácie. Najmä u pac. s MG mladších ako 50 rokov bol priebeh infekcie COVID-19 mierny. Exacerbácia MG počas infekcie COVID-19 vznikla len u 4 pac. Myastenická kríza sa počas infekcie COVID-19 nevyskytla ani u jedného pac. Klinicky najľahšie priebehy infekcie COVID-19 sme zaznamenali u pac. s MG v klinickej alebo vo farmakologickej remisii na udržiavacej IS liečbe azatioprínom. Výrazná väčšina 62 pac. (82,7 %) mala v čase vzniku infekcie COVID-19 stabilizovanú a dobre kompenzovanú MG, z nich 44 pac. (58,7 %) boli vo výbornom klinickom stave (klinická alebo farmakologická remisia). Až u 66 pac. (88,0 %) nedošlo počas infekcie COVID-19 k zhoršeniu klinickej myastenickej symptomatológie. Včasne diagnostikovaná, správne liečená a klinicky dobre kompenzovaná MG v klinickej alebo farmakologickej remisii boli z prognostického hľadiska rozhodujúce

pre priaznivý priebeh infekcie COVID-19. U všetkých pac. so zriedkavými autoimunitnými NMO je významné dodržiavanie protiepidemických opatrení a vakcinácia.

Na zásadný význam zaočkovanosti poukazuje štúdia zdravotníckych pracovníkov UNB Ružinov (Kološová et al., 2021), ktorá bola ukončená 31. 8. 2021 (3). Z plne zaočkovaných 1450 (82 %) zamestnancov ochorelo len 8. Z 313 (18 %) nezaočkovaných zamestnancov ochorelo až 168. Vznik infekcie COVID-19 bol u neočkovaných 208,8-krtá vyšší ako u plne očkovaných, u ktorých účinnosť očkovania dosiahla 99,5 % (3).

Podľa medzinárodných expertných odporúčaní majú byť pac. s MG a ostatnými zriedkavými autoimunitnými NMO prednostne vakcinovaní proti infekcii vírusom SARS-CoV-2 vakcínou Pfizer. Riziko vzniku infekcie COVID-19 u pac. so zriedkavými autoimunitnými NMO vysoko prevyšuje potenciálne riziko vedľajších reakcií po očkovaní proti COVID-19 (4). V Centre pre NMO od marca 2021 realizujeme pozitívnu vakcinačnú kampaň pre pac. s MG a ďalšími zriedkavými autoimunitnými NMO (chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia, multifokálna motorická neuropatia, multifokálna akvirovaná demyelinizačná senzitívna a motorická neuropatia, Lambert-Eatonov myastenický syndróm, akvirovaná neuromyotónia, myozitídy, stavy po akútnych polyradikuloneuritídach GBS). Kontraindikáciu vakcinácie sme nezaznamenali ani u 1 pac. Z očkovaných pac. len 1 prekonal miernu formu COVID-19. Ani u jedného pac. sme po očkovaní neznanamaneli žiadnu závažnejšiu postvakcinačnú reakciu. V súčasnosti sú už viacerí pac. so zriedkavými autoimunitnými NMO objednaní na podanie tretej dávku vakcíny Pfizer.

Literatúra

1. Špalek P. Myasténia gravis a pandémia COVID-19. Neurol prax. 2020;21(2):142.
2. Špalek P, Martinka I, Otrubová V, et al. Myasténia gravis a pandémia COVID-19 v Slovenskej republike. Neurológia. 2021;16(2):66-72.
3. Kološová A, Adamišin M, Matejová A. COVID-19 a jeho prevencia u zamestnancov nemocnice Ružinov Bratislava. Zborník abstraktov. XII. Slovenský vakcinologický kongres 2021:21.
4. Jeseňák M, Urbančíková I, Košturiak R. Vademékum očkovania proti COVID-19. Bratislava: A-medi managent, s.r.o.; 2021:187s.

Iatrogénne indukované svalové abscesové kolekcie komplikujúce priebeh primárnej polymyozitídy

Veverka J.[1], Satko M.[2], Špalek P.[1], Egri V.[1]
[1]Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava
[2]Dr. Magnet, spol. s r. o., Magnetická rezonancia Ružinov, Bratislava

Úvod. Akútna polymyozitída (AP) je autoimunitné ochorenie sprostredkované celulárnou imunitou. Manifestuje sa symetrickou generalizovanou svalovou slabosťou a myalgiami s predilekčným postihnutím pletencových svalov a proximálneho svalstva najmä DK. Pri akútnej polymyozitíde bývajú v sére výrazne zvýšené hladiny CK. Diagnózu PM potvrdí svalová biopsia alebo magnetická rezonancia. Referujeme o raritnej kazuistike

24-ročnej pacientky s akútnou formou polymyozitídy, ktorá bola iatrogénne komplikovaná závažnou sekundárnou infekciou s viacpočetnými pyogénnymi abscesmi v kombinácii s flebitídou a reaktívnou fasciitídou.

Kazuistika. 24-ročná pacientka s akútnym vznikom generalizovanej svalovej slabosti, myalgiami a výraznou hyperCKémiou (136,7 ukat/l) bola urgentne 01/2019 preložená na naše pracovisko z regionálneho neurologického pracoviska. Mala zavedenú kubitálnu kanylu, ktorou už tretí deň dostávala i. v. 0,5 g metylprednizolónu. Pri prijatí hladina CK poklesla na 54 ukat/l, ale v klinickom obraze dominovali intenzívne myalgie a najmä bolestivé útvary obojstranne v prednom stehennom svalstve a v oblasti gluteálnych svalov. V rane po zavedenej kanyle sme zistili kubitálnu flebitídu s kultivačným záchytom meticilín rezistentného stafylokoka. Pacientka mala pri vstupnom vyšetrení výraznú eleváciu zápalových markerov CRP 305 mg/l, Leu 18,1 x 10*9, Fbg 8,9 g/l. Pacientka bola schvátená, s vysokými febrilitami a hroziacim vývojom do sepsy. MR vyšetrením svalov sa zistili viacpočetné abscesové kolekcie v stehennom a gluteálnom svalstve. Urgentne sme ordinovali cielenú i. v. antibiotickú liečbu linezolid, vankomycín s prechodom na doxycyklín perorálne. Pacientka mala pre akútnu polymyozitídu súčasne ordinovaný prednizón v dávke 1 mg/kg/deň s následným znižovaním dávky prednizónu a postupným poklesom hladiny CK na normu. V priebehu nasledujúcich týždňov došlo ku kompletnej regresii zápalových zmien, vymiznutiu abscesových kolekcií vo svaloch a prejavov flebidídy pri opakovaných MR kontrolách. Stav pacientky sa postupne upravil do klinickej remisie.

Záver. 24-ročná žena bola preložená na našu kliniku s rozvinutým obrazom akútnej polymyozitídy, ktorý bol komplikovaný iatrogénnou kubitálnou flebitídou, vysokými zápalovými markermi, hroziacim vývojom sepsy, vznikom viacpočetných pyogénnych abscesov v stehennom a gluteálnom svalstve v kombinácii s flebitídou. Rýchle určenie diagnózy a okamžitá ordinácia i. v. cielenej kombinovanej antibiotickej liečby umožnili zvládnuť ťažké klinické závažného pyogénneho zápalu spôsobeného meticilín rezistentným stafylokokom. Pri kortikoterapii sa upravila polymyozitída do klinickej remisie s poklesom hyperCKémie na normu a postupným vysadením prednizónu.

Fokálna myozitída musculus gluteus minimus vpravo

Špalek P.[1], Satko M.[2], Vosátková A.[1], Kornajová J.[1]
[1]Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Bratislava
[2]Dr. Magnet, s. r. o., Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Úvod. Fokálna myozitída je zriedkavé ochorenie jedného priečne pruhované svalu autoimunitnej patogenézy.

Vyskytuje sa v stehennom, brušnom a trupovom svalstve. Klinicky sa prejavuje ako benígny, ohraničený útvar. V našej kazuistike referujeme o raritnom prípade fokálnej myozitídy musculus gluteus minimus l. dx., ktorá sa manifestovala akútnym algickým stavom a výrazným zápalovým syndrómom. Poukazujeme klinické a laboratórne prejavy ochorenia. Diagnózu fokálnej myozitídy definitívne potvrdí vyšetrenie magnetickou rezenanciou.

Kazuistika. 62-ročná žena s akútnym vznikom výrazných bolestí v gluteálnej oblasti vpravo. Ortopéd stav hodnotil ako primárnu koxartrózu II. Odporučil nesteroidné antiflogistiká, bez efektu. Po dvoch dňoch sa bolesti výrazne zhoršili. Pacientka sa nedokázala postaviť na pravú DK, preto bola akútne prijatá na naše pracovisko. Mala výrazné bolesti v pravej DK s maximom v gluteálnej oblasti, pre bolesti nebola neschopná chôdze. Prítomná bola extrémna palpačná bolestivosť gluteálneho svalstva vpravo a palpačná citlivosť veľkého trochanteru vpravo. Rotácie v pravej koxe boli voľné, ale výrazne bolestivé. RŠP a RŠA boli obojstranne výbavné, taktilná citlivosť v norme. Zistili sme výrazne zvýšenie zápalových markerov – CRP 183,7 mg/l, Leu 13,4 x 10*9, FW 67/96 a v sére miernu hyperCKémiu 5,1 ukat/ (norma do 2,83). Pre klinický obraz a výrazne vysoké zápalové markery sme predpokladali zápalový proces (v.s. absces) v oblasti malej panve. Urgentne sme realizovali MR vyšetrenie malej panvy, ktorým sa absces vylúčil. MR vyšetrením sme zistili výrazný nález difúzne zvýšenej intenzity signálu v m. gluteus minimus l. dx. typu myozitídy. Stav sme záverovali ako fokálna myozitída m. gluteus minimus l. dx., jej prejavom bola aj mierna hyperCKémia. Pacientke sme aplikovali i. m. betametazón amp. á 7 mg s promptným protizápalovým, imunosupresívnym účinkom a rýchlym nástupom sekundárneho analgetického účinku betametazónu. Po 2 dňoch bola pacientka schopná chôdze, CRP kleslo na 27,5 mg/l a Leu na 11.,4 x 10*9. Po 6 dňoch bola prítomná ešte palpačná bolestivosť pravého gluteálneho svalstva, aplikovali sme ešte 1 amp. betametazónu i. m. Na ďalší deň bola pacientka bez subjektívnych ťažkostí a objektívny nález bol v norme, úplne sa upravili zápalové markery – CRP 4,3 mg/l a Leu 8,2 x 10*9. Po 10 dňoch sme realizovali kontrolné MR vyšetrenie, ktorým sme zistili kompletnú úpravu fokálnej myozitídy, normálny MR nález na m. gluteus minimus l. dx. Pri kontrole o 3 mesiace bola pacientka trvalo bez subj. ťažkostí, objektívny nález a výsledky laboratórnych vyšetrení boli v norme.

Záver. Fokálna myozitída je lokalizované autoimunitné postihnutie jedného priečne pruhovaného svalu. Podozrenie na fokálnu myozitídu možno vysloviť na základe klinického nálezu a výsledkov laboratórnych vyšetrení. Diagnózu definitívne potvrdí vyšetrenie svalu magnetickou rezonanciou, v minulosti sa realizovala svalová biopsia. Liečbou voľby fokálnej myozitídy je kortikoterapia s výbornými výsledkami, úpravou ad integrum.

Dedičné metabolické ochorenia I

Deficit dekarboxylázy aromatických L-aminokyselín (AADC) – retrospektívne vyšetrenie vanillaktátu v moči u pacientov s podozrením na dedičné metabolické ochorenie

Petrovič R., Blažíčková A., Fischerová M., Repiský M., Gibalová M., Chandoga J.
Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Bratislava

Deficit aromatickej dekarboxylázy L-aminokyselín (AADC) je dedičné ultrazriedkavé ochorenie, ktoré sa zvyčajne prejavuje už v detskom veku a je charakterizované biochemicky nedostatkom katecholamínov (dopamínu, epinefrínu a norepinefrínu) a deficitom sérotonínu. Deficit AADC má autozomálne recesívny typ dedičnosti a ochorenie kauzálne spôsobujú patogénne varianty – mutácie v géne *DDC*. Skutočný výskyt tohto deficitu nie je známy, ale v literatúre už bolo opísaných viac ako 135 pacientov s týmto ochorením.

Deficit AADC je genetické ochorenie spojené s poruchou v syntéze neurotransmiterov, vedúce k závažnej neurologickej symptomatológii – k poruche motorických a autonómnych funkcií, k psychomotorickej retardácii a často k predčasnej smrti. Medzi najfrekventovanejšie príznaky patrí hypotónia a okulogyrická kríza. Priemerný vek nástupu prvých príznakov je 2,7 mesiaca.

Diagnostika deficitu AADC je možná na viacerých úrovniach, pričom kľúčové na definitívne potvrdenie ochorenia sú genetická analýza (sekvenovanie) *DDC* génu, analýza enzýmovej aktivity AADC z plazmy a vyšetrenie metabolitov v cerobrospinálnom moku (nízke hladiny 5-hydroxyindoleacetátu, homovanilátu a 3-metoxy-4-hydroxyfenylglykolu, ako aj súčasne zvýšené koncentrácie 3-O-methyldopa (3-OMD), L-Dopa a 5-OH tryptofánu). Medzi menej presné, no lacné skríningové testy patria vyšetrenie 3-OMD zo suchej kvapky krvi a analýza organických kyselín z moču, pri ktorom je možné detegovať zvýšené hodnoty vanillaktátu (VLA).

Na našom pracovisku sme retrospektívne spracovali hodnoty VLA v moči u viac ako 1100 pacientov a stanovili referenčné hodnoty v závislosti od veku pacienta. Taktiež sme zaviedli sekvenčnú analýzu *DDC* génu. Pacienti s najvyššími hladinami VLA budú spätne opäť preanalyzovaní a v prípade potreby bude realizované ďalšie klinické a laboratórne vyšetrenia.

Dôležitosť a prospešnosť správnej a včasnej diagnostiky deficitu AADC umocňuje aj fakt, že pre toto ochorenie je už momentálne dostupná experimentálna génová terapia na princípe adeno-asociovaných vírusov sérotypu 2 (AAV2-AADC).

Nefropatická cystinóza na Slovensku

Podracká Ľ.[1], Chocholová M.[1], Brennerová K.[1], Bušányová B.[2]
[1]Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava
[2]Klinika detskej oftalmológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Cystinóza (OMIM # 219750) je zriedkavé monogénové ochorenie charakterizované masívnym hromadením aminokyseliny **cystínu** vo všetkých bunkách a tkanivách tela, ktoré vedie k závažnému poškodeniu orgánov už v ranom detstve. Molekulovou podstatou stavu sú bialelické mutácie **CTNS génu pre cystinozín,** ktorý transportuje eflux cystínu cez membránu lyzozómov. Kauzálny gén *CTNS* zložený z 12 exónov je lokalizovaný na chromozóme 17p13. Doteraz je známych je viac ako 100 patogénnych mutácií *CTNS* génu (delécie, malé inzercie, duplikácie, missense a nonsense mutácie atď.). U zdravých jedincov cystinozín prenáša cystín vzniknutý degradáciou bielkovín cez lyzozómovú membránu do bunkovej cytoplazmy, v ktorej sa mení na solubilný cysteín. Pri mutácii *CTNS* génu je lyzozómový transportér nefunkčný, preto sa voľný cystín hromadí vo forme nerozpustných kryštálov v bunkách obličiek, v očiach, svaloch, pankrease, pečeni a centrálnej nervovej sústave.

Cystinóza sa dedí autozómovo recesívne a s prevalenciou 1 – 2 prípady/100 000 až 200 000 ľudí sa radí k vzácnym, raritným ochoreniam (ORPHA213). Na Slovensku sú známe 3 deti s diagnostikovanou infantilnou nefropatickou cystinózou.

Hoci je cystinóza monogénová choroba, má 3 klinické formy v závislosti od typu mutácie *CTNS* génu. Najčastejšia a najzávažnejšia forma je **infantilná nefropatická cystinóza** (OMIM #219800, ORPHA411629). Prvé príznaky začínajú už niekoľko mesiacov po narodení charakteristickým obrazom rozvinutého Fanconiho syndrómu. K ostatným klinickým symptómom patrí porucha rastu, dysplázia kostí, svetloplachosť z hromadenia cystínových kryštálov v oku, strata svalovej hmoty či znížená činnosť štítnej žľazy. Infantilná nefropatická cystinóza bez adekvátnej liečby vedie k terminálnemu zlyhaniu obličiek medzi 8. až 12. rokom života. **Diagnóza** cystinózy sa opiera o stanovenie koncentrácií cystínu v leukocytov periférnej krvi, dôkaz cystínových kryštálov v rohovke vyšetrením štrbinovou lampou a molekulovo-genetickú analýzu *CTNS* génu. Cystinóza patrí k jedným z mála zriedkavých chorôb s dostupnou **špecifickou liečbou.** Cysteamín sa úspešne používa v liečbe už viac ako 20 rokov. Účinne rozkladá nerozpustný cystín a viaže monoméry cysteínu, čím uľahčuje ich transport z lyzozómu do cytosolu bunky.

Na Slovensku sú diagnostikované 3 deti s infantilnou nefropatickou cystinózou. Vek detí v čase stanovenia diagnózy bol 11 – 21 mesiacov. Dominantným klinickým príznakom bolo neprospievanie, úporný smäd a excesívna polyúria s typickým laboratórnym nálezom proximálnej tubulárnej acidózy. O akumulácii cystínu v bunkách svedčil vysoký index Cys nmol/mg Prot > 1 a prítomnosť

cystínových kryštálov v rohovke. U každého dieťaťa sme identifikovali známu patogénnu mutáciu CTNS génu. Včasná indikácia cysteamínu vo forme tabliet a očných kvapiek viedla k zlepšeniu klinického stavu, efektívnej metabolickej kontrole ochorenia a stabilizácii očných príznakov.

Atypické klinické prejavy deficitu glukózového transportéra I. typu

Bzdúch V.[1], Škorvánek M.[2], Kolníková M.[3], Brennerová K.[1], Behúlová D.[4], Šebová C.[4]
[1]Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava
[2]Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice
[3]Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava
[4]Oddelenie laboratórnej medicíny NÚDCH, Bratislava

Úvod. Deficit glukózového transportéra I. typu (GLUT-1) je zriedkavou dedičnou metabolickou poruchou energetického metabolizmu. Diagnostika bola v prvých dvoch dekádach po objave založená na klasickej klinickej symptomatológii so včasným začiatkom epileptických záchvatov, mentálnou retardáciou, mikrocefáliou a hypoglykorachiou. V súčasnosti sa fenotyp pacientov s deficitom GLUT-1 rozšíril o mnohé atypické formy, čo demonštrujeme u dvoch pacientov, u ktorých bola diagnóza deficit GLUT-1 potvrdená mutáciami v *SLCA1* géne.

Kazuistika 1. 8-ročný chlapec s poruchou reči, dysláliou a výraznou instabilitou s pocitmi výraznej únavy bol pre agresivitu a poruchy správania spočiatku vedený ako ADHD s autistickými prejavmi a poruchami expresívnej zložky reči. Súčasne mal poruchu jemnej aj hrubej motoriky. Vzhľadom na patologické nálezy na EEG nastavený na liečbu valproátom. Neskôr sa pridružili paroxyzmálne hyperkinézy bez poruchy vedomia. Pretrvával u neho nekontrolovaný tras končatín, ktorý sa po nasadení ketogénnej diéty zmiernil, zlepšila sa sústredenosť a celkové správanie. Molekulovo-genetickým vyšetrením bola u neho dokázaná mutácia c.388 G > A v 4. exóne *SLCA1* génu.

Kazuistika 2. U 19-ročnej pacientky bol z anamnestických údajov zaznamenaný oneskorený psychomotorický vývoj s hypotóniou, od 1,5 roka s generalizovanými epi záchvatmi charakteru pádov a zahľadenia. Neskôr sa objavili tiky a zajakávanie a vo vyššom veku sa začali manifestovať abnormálne ponámahové postúry, ktoré výrazne obmedzovali jej chôdzu. Stavy boli hodnotené ako paroxyzmálna námahou indukovaná dystónia. Po nasadení ketogénnej diéty došlo k redukcii dystonických prejavov a zlepšeniu chôdze. Molekulovo-genetickým vyšetrením bola dokázaná mutácia c.507 T>G v 4. exóne *SLCA1* génu.

Záver. Poznanie nových atypických fenotypov u pacientov s deficitom GLUT-1 (paroxyzmálne dyskinézy, ataxie, tras, komplexné pohybové poruchy) je veľmi dôležité pre včasnú diagnostiku a skoré začatie efektívnej liečby pomocou ketogénnej diéty.

Deficit β-ketotiolázy diagnostikovaný novorodeneckým skríningom

Brennerová K.[1], Knapková M.[2], Ostrožlíková M.[3], Tárnoková S.[3], Petrovič R.[4], Chandoga J.[4], Bzdúch V.[5]
[1]Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava
[2]Skríningové centrum novorodencov SR, DFNsP Banská Bystrica
[3]Oddelenie laboratórnej medicíny NÚDCH, Bratislava
[4]Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky – expertízne pracovisko pre zriedkavé choroby, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Úvod. Deficit β-ketotiolázy (mitochondriovej acetoacetyl-CoA tiolázy) je zriedkavé autozómovo recesívne ochorenie postihujúce katabolickú dráhu izoleucínu a metabolizmus ketolátok.

Klinické symptómy ochorenia – Kussmaulovo dýchanie s poruchou vedomia sprevádzané ketoacidózou a hypo-, normo- až hyperglykémiou – sa zväčša objavujú u postihnutých jedincov medzi 6. – 24. mesiacom veku. Ataky sú provokované najmä nedostatočným energetickým príjmom alebo zvýšenými energetickými nárokmi organizmu počas infekcie. Liečba akútneho stavu spočíva v korekcii metabolickej acidózy vysokými dávkami bikarbonátov a podaní infúzie glukózy s elektrolytmi. V dlhodobej terapii je potrebné v diéte mierne obmedziť proteíny a tuky, zabrániť hladovaniu, niekedy suplementovať karnitín.

Kazuistika. Prezentujeme t. č. 1-ročné dieťa, u ktorého bolo podozrenie na deficit β-ketotiolázy vyjadrené na podklade nálezu v profile acylkarnitínov novorodeneckého skríningu. Dieťa bolo pozvané na vyšetrenie do metabolickej ambulancie DK LF UK a NÚDCH vo veku 1 mesiaca pre opakovanú eleváciu C5-OH a C5:1-karnitínu. V diferenciálnej diagnostike sa zvažoval 3MCC deficit, deficit β-ketotiolázy, 2-metyl-3-hydroxybutyrová acidúria, 3-metylglutakonová acidúria. Ambulantne sa realizoval selektívny metabolický skríning a matka bola poučená o rizikovosti suponovanej diagnózy s potrebou akútnej terapeutickej intervencie v prípade odmietania stravy alebo vracania u dieťaťa. Na podklade profilu organických kyselín moču (zvýšené exkrécie 2-metyl 3-OH butyrátu, 2-metylglutakonátu a 2 metylacetoacetátu) bol deficit β-ketotiolázy veľmi suspektný, preto bolo dieťa pozvané na hospitalizáciu na nastavenie liečby. V prvom aminograme plazmy bola mierne elevovaná hodnota izoleucínu, ktorá sa po miernej reštrikcii proteínov na 2 g/kg/deň normalizovala. Molekulovogenetickou analýzou génu *ACAT1* bol deficit β-ketotiolázy potvrdený. V priebehu 1. roku života sme riešili problémy s gastroezofageálnym refluxom a nechutenstvom v období dentície. Okrem diétnej liečby má dieťa suplementáciu karnitínom. Jeho psychomotorický vývoj je adekvátny veku, doteraz nemalo zaznamenanú vážnu metabolickú krízu.

Záver: Diagnostika deficitu β-ketotiolázy novorodeneckým skrínin-

gom nám u prezentovaného pacienta umožnila realizovaťprevenciu závažných akútnych a chronických komplikácií tohto ochorenia.

Smith-Lemli-Opitzov syndróm – pohľad na cholesterol z iného uhla

Lexová Kolejáková K., Chandoga J., Petrovič R., Mattošová S., Lisyová J., Repiský M.
Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky – expertízne pracovisko so zameraním na molekulárnu a biochemickú genetiku zriedkavých metabolických a vybraných genetických chorôb, Bratislava

Smith-Lemli-Opitzov syndróm (SLOS) je autozómovo recesívne metabolické ochorenie asociované s mnohopočetnými vývinovými anomáliami. Incidencia SLOS v Európe je 1 : 15000 – 1 : 40000, na Slovensku sa odhaduje v intervale 1 : 15 000 – 1 : 20 000 živo narodených detí. Biochemickou príčinou SLOS je deficit aktivity enzýmu 7-dehydrocholesterol reduktázy (7-DHCR), posledného enzýmu v biosyntetickej dráhe cholesterolu, ktorý katalyzuje redukciu dvojitej väzby 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) za vzniku cholesterolu. Deficitná aktivita 7-DHCR vedie k zníženiu hladín cholesterolu v tkanivách a v telových tekutinách a k akumulácii prekurzorov 7-DHC a 8-DHC. Enzým 7-dehydrocholesterol reduktáza je kódovaný génom *DHCR7*, ktorý je lokalizovaný na 11. chromozóme (11q12-13). Je opísaných vyše 200 rôznych patogénnych variantov v *DHCR7* géne. V klinickom obraze sú charakteristické mnohopočetné vrodené vývojové chyby, prenatálne a postnatálne rastové zaostávanie, mikrocefália, faciálna dysmorfia a oneskorenie mentálneho vývoja.

Ochorenie SLOS poukazuje na nenahraditeľnú úlohu cholesterolu v celulárnej biogenéze a následnej morfogenéze. Všetky geneticky podmienené deficity syntézy cholesterolu vedú k závažným vývojovým poruchám. Vo vzťahu k ochoreniam sa dlho zdôrazňovala negatívna úloha cholesterolu pri rozvoji aterosklerózy a hlavne pri vzniku srdcovocievnych ochorení. Pohľad na biologickú funkciu cholesterolu sa podstatne zmenil, keď sa v roku 1993 zistilo, že závažné genetické ochorenie Smith-Lemli-Opitzov syndróm je spôsobený defektom v biosyntetickej dráhe cholesterolu.

Rutinný diagnostický prístup spočíva v kombinácii vhodných biochemických a molekulárno-genetických metód v prenatálnej aj postnatálnej diagnostike SLOS. Biochemická diagnostika je založená na detekcii hladín 7-DHC a 8-DHC v sére alebo plodovej vode pacienta pomocou GC/MS metódy. Najčastejší biochemický profil SLOS pacienta zahŕňa zvýšenú hladinu 7-DHC, 8-DHC a zníženú hladinu cholesterolu. Molekulárno-genetická diagnostika SLOS je zameraná na detekciu patogénnych variantov v *DHCR7* géne. Dôležitým ukazovateľom v prenatálnej diagnostike SLOS je hladina materského sérového nekonjugovaného estriolu (uE3). Prenatálne je typická veľ-

mi nízka koncentrácia nekonjugovaného estriolu u matiek s plodom postihnutým SLOS (< 0,2MoM). Ak sa zistí zvýšené riziko pre Smith-Lemli-Opitzov syndróm, je indikovaná GC/MS analýza sterolov v plodovej vode a analýza najčastejších patogénnych variantov v amniocytoch plodovej vody.

Pomocou GC/MS metódy sme v súbore našich pacientov namerali výrazne zvýšenú hladinu 7-DHC v plodových vodách (5 vzoriek) a v sérach (24 vzoriek) pacientov. Sekvenčnou analýzou kódujúcich exónov *DHCR7* génu sme v DNA izolovanej z leukocytov periférnej krvi a DNA izolovanej z amniocytov plodovej vody identifikovali 9 rôznych patogénnych variantov na 58 alelách (spolu 29 SLOS prípadov, 24 probandov a 5 plodov).

Endokrinológia

Príbeh jednej puberty

Vitáriušová E.[1], Pribilincová Z.[1], Košťálová Ľ.[1], Hamidová O.[1], Galisová V.[1], Wallenfelsová E.[2], Nižňanská Z.[3]
[1]Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava
[2]Detská diabeteologická a endokrinologická ambulancia, Považská Bystrica
[3]I. gynekologicko-pôrodnícka klinika LF UK a UNB, Bratislava

McCune-Albrightov syndróm je genetické ochorenie spôsobené somatickými aktivačnými mutáciami génu GNAS. Tie vedú k autonómnym hyperfunkčným endokrinopatiám nezávislým od centrálnej regulácie. Najčastejšou manifestáciou je periférna, gonadotropín independentná, predčasná puberta. U dievčat sa pozoruje vznik veľkých ovariálnych cýst, ktoré sú autonómnym zdrojom estrogénov, vyvíja sa predčasné telarché a menarché. U chlapcov dochádza k nadmernej produkcii testosterónu. U oboch pohlaví je evidentný rastový špurt, predčasný uzáver rastových štrbín, nízka finálna výška dieťaťa a všetky negatívne aspekty predčasnej puberty. Z ostatných endokrinopatií sa môže vyvinúť tyreotoxikóza, nadmerná produkcia hormónov adenohypofýzy, predovšetkým rastového hormónu. Ochorenie je tiež charakterizované vznikom rôzne veľkých kostných fibróznych dysplázií a veľkých unilaterálnych „café au lait“ škvrn na koži tela. Mutácie v GNAS géne sa spravidla vyskytujú v mozaikovej forme, a preto sa ich prítomnosť nedokáže v periférnej krvi, ale sú prítomné v postihnutom tkanive. Diagnostika ochorenia sa preto opiera o prítomnosť charakteristických klinických príznakov.

Cieľom liečby periférnej predčasnej puberty je znížiť expozíciu pohlavných steroidov v perifférnych tkanivách a zastaviť tak progresiu puberty a rastu. V tejto indikácii sa u oboch pohlaví používa 3. generačný inhibítor aromatázy – etrozol, ktorý blokuje konverziu estrogénov na periférii, u dievčat v monoterapii, u chlapcov v kombinácii s blokátorom testosterónového receptora.

Kazuistika. Prezentujeme prípad pacientky, u ktorej sa manifestovalo od tretieho roku života progredujúce telarché, od veku takmer 5 rokov aj menarché. Stav bol laboratórne sprevádzaný opakovane vysokými hladiny estradiolu, pri nízkych hladinách gonadotropínov, kostný vek bol urýchlený pred biologickým o viac ako 2 roky. Sonograficky boli najprv prítomné folikuly na ováriách, neskôr aj prestavba uteru ako pri dlhodobej estrogenizácii. Pre podozrenie na centrálnu predčasnú pubertu bola u pacientky začatá centrálna blokáda, avšak s krátkotrvajúcim efektom. Neskôr došlo opäť k progresii telesného rastu, telarché a znovuobjaveniu vaginálneho krvácania. Opäť boli zistené extrémne vysoké hladiny estradiolu, v stimulačnom teste sa však nedokázala aktivácia centrálnej regulácie puberty. S cieľom pátrania po zdroji estrogenizácii bolo indikované MRI malej panvy, kde

sa zobrazil veľký folikul pravého ovária a dysplastické zmeny pravého proximálneho femuru. Klinicky sa teda potvrdil McCune-Albrightov syndróm, napriek tomu, že mutácia génu GNAS v periférnej krvi sa nedokázala. Dievča je na liečbe inhibítorom aromatázy, na ktorej bolo vzápätí po jej naštartovaní pozorované masívne, ale krátkotrvajúce krvácanie, sprevádzané kolapsom ovariálnych folikulov i poklesom hladín estradiolu. V súčasnosti je predčasná puberta klinicky aj laboratórne utlmená.

Hereditárna príčina hypokalciémie u dojčaťa s kŕčmi

Pribilincová Z.[1], Hrčková G.[1], Hamidová O.[1], Jacková V.[2], Zemjarová Mezenská R.[3]
[1]Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava
[2]Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava
[3]Unilabs Slovensko, s. r. o., Bratislava

Úvod. Kŕče u dojčiat sú diferenciálne diagnostickou výzvou, pretože môžu znamenať vážny, život ohrozujúci stav, môžu byť príznakom chronického ochorenia, ale aj akútnej príhody. Niekedy je priebeh benígny a nevyžaduje liečbu. Ak chceme záchvatový stav ovplyvniť, je nevyhnutné správne ho diagnostikovať. V referovanej kazuistike uvedieme menej častú, hereditárnu príčinu kŕčov u dojčaťa.

Kazuistika. Afebrilné, dovtedy zdravé 6-mesačné dojča malo náhle tonický kŕč, s poruchou vedomia. Vstupné vyšetrenia v rajóne poukazovali na hypokalciémiu, miernu hyponatriémiu, hranične boli zvýšené hepatálne enzýmy a glykémia. Pre vysokú aktivitu kreatínkinázy bolo preložené na Kliniku detskej neurológie NÚDCH v Bratislave. Neurológ po konzultácii s endokrinológom doplnil laboratórne vyšetrenia: Ca 1,8 (2,25 – 2,85) mmol/l; P 3,08 (1,30..2,30) mmol/l; Mg 0,78 (0,70..1,00) mmol/l; ALP 4,94 (0,85..6,80) ukat/l; Ca++ 0,81 (1,15..1,40) mmol/l; vitamín D 28,3 (30,0..99,0) ng/ml; PTH < 3,00 ng/l (15,00..68,30); v moči pomer Ca/krea 2,57 (< 1). Obraz primárnej hypoparatyreózy bez iných stigiem či vrodených chýb viedol v ďalšej diagnostike a k vyšetreniu génu pre CaSR – calcium sensing receptor, v ktorom sa našla aktivačná mutácia, ktorá spôsobuje „omyl“ v riadení sekrécie parathormónu a blokuje jeho aktivitu aj napriek nízkym hladinám kalcia. Aj pri autozómovo dominantnom type dedičnosti môže mať mutácia u rodinných príslušníkov rôzne ťažký fenotyp. Dieťa bolo nastavené na substitučnú liečbu kalciom a vitamínom D, klinický obraz dieťaťa sa upravil, ale pre charakter poruchy ho ohrozuje nefrokalcinózou.

Záver. Dôsledné anamnestické údaje, logické laboratórne vyšetrenia a súčasné možnosti genetickej diagnostiky sú v súčasnosti základom pre správnu liečbu aj u pacientov so zriedkavými ochoreniami.

Generalizovaný pseudohypoaldosteronizmus typ 1 – kazuistika

Mistrík M.[1], Zelinková H.[2]
[1]Unilabs Slovensko, s. r. o., Spišská Nová Ves
[2]Unilabs Slovensko, s. r. o., Bratislava

Pokroky v molekulárnej diagnostike nám umožňujú upresniť diagnózu

u mnohých pacientov, u ktorých to pred rokmi možné nebolo. Endokrinologické ochorenia u detí je bez genetickej diagnostiky často náročné presne dodiagnostikovať. V kazuistike opisujeme dievča, u ktorého bola od narodenia predpokladaná porucha funkcie nadobličiek, ale vtedy dostupné možnosti neumožňovali diagnózu presne klasifikovať. Využitie molekulárno-genetických vyšetrení diagnózu upresnilo, ale naša kazuistika je zároveň príkladom, ako je možné využiť negenetické laboratórne vyšetrenia na kategorizáciu nájdených variantov.

Achondroplázia a možnosti jej liečby

Tichá Ľ.[1], Horn F.[2], Frištáková M.[3], Podracká Ľ.[1]
Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava
Neurochirurgické centrum KDCH LF UK a NÚDCH, Bratislava
Ortopedická klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Úvod. Achondroplázia je zapríčinená mutáciou génu pre receptor fibroblastového rastového faktora 3 (FGFR3). Manifestuje sa závažnou poruchou rastu – rizomelickou dyspláziou, makrocefáliou s prominujúcim čelom a hypoplastickou stredovou časťou tváre.

Pacienti a metódy. V endokrinologickej ambulancii DK LF UK a NÚDCH sledujeme 10 detí (9 chlapcov, 1 dievča) vo veku 5 ± 3,6 SD roka (1,5 – 12) s geneticky potvrdenou achondropláziou (mutácia v FGFR3 (G380 – G/A). Výška – dôležitý determinant každodenného života ľudí s achondropláziou. Míľnik pre tieto deti bol 27. august 2021, keď EMA (European medicines agency) schválila 1. liek pre liečbu achondroplázie vasoritide.

Záver. V práci prezentujeme možnosti kauzálnej liečby tohto multisystémového progresívneho celoživotného ochorenia.

Zriedkavé hereditárne neuromuskulárne ochorenia

Neobjasnené faktory a skryté záhady ovplyvňujúce výsledky liečby a prognózu pacientov s hereditárnou amyloidnou transtyretínovou polyneuropatiou

Prednáška podporená spoločnosťou Pfizer

Špalek P.[1], Chandoga J.[2]
[1]Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava
[2]Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia (hATTR-PN) je závažná zriedkavá hereditárna polyneuropatia s autozómovo dominantným typom dedičnosti a patogénnymi mutáciami v *TTR* géne. V *TTR* géne bolo identifikovaných > 150 amyloidogénnych patogénnych mutácií, ktoré sú zodpovedné za konformačnú zmenu a destabilizáciu tetraméru TTR do monomérov a následne do amyloidných formácií. Amyloid sa ukladá do všetkých periférnych nervov a spôsobuje postupnú progresívnu deštrukciu senzitívnych, motorických a vegetatívnych nervových vlákien. Hereditárna ATTR-PN sa manifestuje sa v dospelosti ako ťažká, rýchlo progredujúca senzitívna, motorická a vegetatívna polyneuropatia. Prognóza neliečeného ochorenia bola infaustná, pacienti zomierali do 10 rokov od manifestácie prvých klinických príznakov. Donedávna bola jedinou možnou liečbou transplantácia pečene, ktorá eliminovala zdroj mutantného transtyretínu. Významný prelom v liečbe a prognóze hATTR PN priniesol tafamidis (rok 2011), pôsobiaci ako špecifický stabilizátor TTR zabraňujúci transformácii transtyretínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov. V posledných rokoch sú k dispozícii nové možnosti liečby hATTR PN. Zakladajú sa na princípe využitia RNAi technológie, ktorou sa utlmí expresia *TTR* génu, čo následne spôsobí redukciu hladín TTR proteínu v sére a zároveň redukuje akumuláciu TTR proteínu v tkanivách. Princípom pôsobenia patisiranu je malá dvojvláknová interferujúca RNA obalená do lipidovej nanočastice, ktorá sa transportuje do hepatocytov. V hepatocytoch dochádza k špecifickej väzbe na sekvenciu transtyretínovej mRNA, k jej degradácii a zamedzeniu tvorby TTR v pečeni. Ďalší preparát *inotersen* je antisense nukleotid, ktorý inhibuje hepatálnu produkciu transtyretínu. Na našom pracovisku máme skúsenosti s liečbou hATTR PN transplantáciou pečene, tafamidisom a patisiranom. Vo všeobecnosti platí, že najlepšie terapeutické výsledky sa dosahujú pri ordinácii liečby v iniciálnych štádiách hATTR. Európska lieková agentúra ako rozhodujúce kritérium pre ordináciu liečby určila 1. funkčný

stupeň polyneuropatie s ľahkou vegetatívnou a senzitívnou symptomatológiou. Na základe odborných prác z posledných rokov aj na základe našich skúsenosti majú na výsledky liečby hATTR PN vplyv viaceré nie úplne objasnené faktory a pravdepodobne aj „skryté záhady", ktoré je potrebné identifikovať. Patogénne mutácie v *TTR* géne majú variabilnú klinickú penetranciu a ochorenie rôznu závažnosť a rýchlosť progresie. V SR evidujeme 6 rodín s hATTR PN. Dve rodiny so včasným vznikom (early-onset) okolo veku 30 rokov a štyri rodiny s neskorým vznikom (late onset) po 50. alebo 60. roku života. Klinicky najzávažnejšia, najagresívnejšia s rýchlou progresiou je early-onset forma, podmienená vzácnou patogénnou mutáciou Val71Ala v *TTR* géne. Klinická penetrancia môže vykazovať výrazné rozdiely aj intrafamiliárne, s rozdielnym vekom pri vzniku a rôznou závažnosťou klinického obrazu. Vplyv na klinickú expresivitu patogénnych mutácií v *TTR* géne majú aj epigenetické mechanizmy a vonkajšie vplyvy. Epigenetika prináša vysvetlenia mechanizmov „zapnutia" či „vypnutia" príslušného génu. Medzi epigenetické mechanizmy patria metylácie DNA, chemické modifikácie histónov a pôsobenie nekódujúcich RNA (ncRNA). Pri hATTR PN je veľmi dôležitým faktom, že ide o axonálnu polyneuropatiu. Axonálna dysfunkcia je ireverzibilná a terapeuticky neovplyvniteľná, liečba môže len zastaviť jej progresiu. Podľa Európskej liekovej agentúry je liečba indikovaná v I. funkčnom štádiu hATTR polyneuropatie. V tomto štádiu už môže byť prítomná axonálna dysfunkcia, najmä u pacientov s early-onset formou a rýchlou progresiou ochorenia. U týchto pacientov môžu pretrvávať reziduálne klinické príznaky napriek trvalej kauzálnej liečbe (tafamidis, patisran alebo inotersen) a nemožno vylúčiť pomalú progresiu polyneuropatie za spoluúčasti zlyhávania kompenzačných mechanizmov. Optimálnym riešením by bolo ordinovať liečbu u pacientov s patogénnou amyloidnou mutáciou v *TTR* géne už v presymptomatickom štádiu. Preto v súčasnosti prebieha výskum zameraný na identifikáciu spoľahlivých biomarkerov, ktoré by umožnili ordinovať liečbu hATTR polyneuropatie už v presymptomatickom štádiu. Perspektívnou sa javí kožná biopsia, ktorá môže detegovať redukciu intradermálnych tenkých nervových vlákien (neuropatia tenkých nervových vlákien je iniciálnym príznakom hATTR polyneuropatie), prípadne sa ako biomarker môže detegovať kutánny amyloid. Nedávne štúdie poukázali, že ľahkoreťazcové myofilamenty v sére by mohli byť včasným biomarkerom hATTR polyneuropatie, ich špecificita je však otázna. Ďalší rozvoj metabolomických analýz môže viesť k identifikácii spoľahlivých biomarkerov, ktoré by umožňovali ordinovať liečbu hATTR polyneuropatie už v presymptomatickom štádiu a tým zamedziť klinickej manifestácii ochorenia.

Literatúra

1. Ebenezer GJ, Liu Y, Judge DP, Cunningham K, et al. Cutaneous nerve biomarkers in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Ann Neurol. 2017;82:44-56.
2. Chao Ch, Hsueh W, Hung-Wei K. Skin Nerve Pathology: Biomarkers of Premanifest and Manifest Amyloid Neuropathy. Ann Neurol. 2019;85:560-573.
3. Chandoga J. Genetické a biochemické aspekty patogenézy transtyretínovej amyloidózy. Neurológia 2020;15:5-14.

4. Špalek P. Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia: klinické formy, diagnostika a liečba. Neurológia 2020;15:17-24.
5. Maia LF, Maceski A, Conceicao I, et al. Plasma neurofilament light chain: an early biomarker for hereditary ATTR amyloid polyneuropathy. Amyloid 2020;8:1-6.
6. Louwsma J, Brunger AF, Bijzet J, et al. Neurofilament light chain, a biomarker for polyneuropathy in systemic amyloidosis. Amyloid 2020;9:1-6.
7. Špalek P, Martinka I, Chandoga J. Tafamidis a hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia: mechanizmus účinku, klinické indikácie a výsledky liečby Neurológia 2021;16:5-13.
8. Olsson M, Hellman U, Wixner J, et al. Metabolomics analysis for diagnosis and biomarker discovery of transthyretin amyloidosis. Amyloid 2021; DOI:10.1080/13506129.2021.1858775

Naše skúsenosti s kauzálnou liečbou manifestnej formy hATTR polyneuropatie tafamidisom s prechodom na patisiran – kazuistika

Prednáška podporená spoločnosťou Alnylam

Martinka I.[1], Veverka J.[1], Šturdík I.[2], Špalek P.[1]
[1]Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne choroby, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava
[2]V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Úvod. Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia (hATTR PN) postihuje vegetatívne, senzitívne a motorické nervové vlákna. Bez dostupnej farmakologickej liečby mala donedávna infaustnú prognózu. Prvý účinný preparát zavedený do liečby v r. 2011 bol tafamidis, ktorý účinkuje ako stabilizátor TTR, zabraňuje jeho transformácii na amyloid a ukladaniu amyloidu do periférnych nervov. Novšie liečivá (TTR silencery) výrazne redukujú tvorbu TTR v pečeni na úrovni mRNA (antisense oligonukleotidy – inotersen, RNA interferencia – patisiran). V našej práci referujeme prvého pacienta v SR liečeného od r. 2019 pre hATTR PN tafamidisom pre vznik vegetatívnej a iritačne senzitívnej symptomatológie z postihnutia tenkých nemyelinizovaných vlákien. Po nasadení tafamidisu bol stav dva roky stabilizovaný. Z neurčitých dôvodov došlo k dekompenzácii výraznej vegetatívnej symptomatológie. V júli 2021 sme u pacienta zmenili liečbu tafamidisom na patisiran.

Kazuistika. T. č. 31-ročný pacient s pozitívnou rodinnou anamnézou early-onset formy hATTR PN u viacerých príbuzných. Pacient mal 9 rokov, keď jeho matka vo veku 37 rokov (v r. 1999) zomrela v terminálnom štádiu hATTR PN. Vo veku 18 rokov sa u chlapca molekulárno-genetickým vyšetrením potvrdila prítomnosť patogénnej amyloidogénnej mutácie Val71Al v TTR géne. Pacient bol v presymptomatickom štádiu ochorenia pravidelne dispenzarizovaný na našom pracovisku v 6-mesačných intervaloch. Od r. 2008 do r. 2019 neudával žiadne subjektívne ťažkosti, objektívny neurologický nález bol v norme, senzitívne neurogramy boli opakovane v norme. V máji 2019 u pacienta náhle vznikli výrazné iritačné senzitívne príznaky (intenzívne parestézie a pálivé bolesti rúk a nôh) a závažné vegetatívne príznaky (zneschopňujúca obstipácia, niekedy striedaná s hnačkami, nauzea, nechutenstvo, včasná nasýtenosť pri požití

minimálneho množstva potravy, progresívny úbytok hmotnosti o 10 kg v priebehu 2 mesiacov, erektilná dysfunkcia). Klinickým vyšetrením sme zistili miernu taktilnú hypestéziu na DKK od kolien distálne, ostatný neurologický nález bol v norme. U pacienta dominovali príznaky 1. štádia hATTR PN z postihnutia tenkých nemyelinizovaných vegetatívnych a senzitívnych nervových vlákien. V júli 2019 sme indikovali liečbu tafamidisom v dávke 1 tbl á 20 mg ráno. Po nasadení tafamidisu a pri súčasnej symptomatickej liečbe sa stav pacienta postupne zlepšoval. Zreteľne sa zmiernili bolesti a nepríjemné parestézie v končatinách. Výrazne sa zlepšili vegetatívne príznaky. Ustúpila nauzea, zlepšila sa porucha črevnej pasáže a chuť do jedla. Pacient pribral 10 kg. Erektilná dysfunkcia je od mája 2019 trvalá. Pacient bol pravidelne dispenzarizovaný v mesačných intervaloch v ambulancii Centra pre NMO. Klinický stav pacienta bol dva roky stabilizovaný, bez príznakov progresie hATTR PN.

V apríli 2021 náhle vzniklo výrazné zhoršenie vegetatívnej symptomatológie – výrazná obstipácia, intenzívne kŕčovité bolesti brucha, nechutenstvo, nauzea, opakované vracanie niekoľkokrát denne, progresívne chudnutie, retencia moču, od r. 2019 je prítomná erektilná dysfunkcia. Pacient prijímal len minimálne množstvá potravy a tekutín. Vracal už po požití malého množstva potravy. Výživa a tekutiny mu museli by podávané intravenózne. Zvýraznili sa iritačné senzitívne príznaky (neuropatická bolesť, bolestivé parestézie, elektrizácie) najmä v distálnych častiach DK. Pridružila sa celková slabosť, únava a intolerancia bežnej námahy. Pacienta sme od 28. 4. 2021 do 19. 5. 2021 hospitalizovali na našej klinike. Neurologickým vyšetrením sme zistili taktilnú a termickú hypestéziu akcentovanú distálne na DK, rr. C5/C8 boli výbavné, rr. L2/S2 na hranici vybaviteľnosti, prítomná kachexia. USG brucha a malej panvy zobrazilo dilatáciu močového mechúra s rezíduom moču. Kolonoskopickým vyšetrením sa zistila výrazná hypomotilita čriev. EMG vyšetrením sa zistili normálne nálezy vedenia myelinizovanými motorickými a senzitívnymi nervovými vláknami. Stav sme hodnotili ako akútne zhoršenie (exacerbáciu) so závažnou vegetatívnou symptomatológiou na podklade predilekčného postihnutia (progredujúceho?) nemyelinizovaných tenkých vegetatívnych nervových vlákien pri hATTR PN. Pacientovi sme ordinovali intenzívnu symptomatickú liečbu – rehydratácia, laxatíva, prokinetiká. Pre trvalý sklon k retencii moču bol naučený self-katetrizácii. Liečba tafamidisom nezabezpečila dostatočne účinnú kontrolu vegetatívnych príznakov, vysadili sme ho. Od 25. 6. 2021 sme indikovali terapiu patisiranom, ktorý prostredníctvom mRNA silencingu cielene inhibuje tvorbu TTR v pečeni a zabraňuje jeho ukladaniu do tkanív. Patisiran aplikujeme v 3-týždňových intervaloch v dávke 0,3 mg/kg intravenózne (17,5 mg á 3 týždne). Pacient doteraz absolvoval 6 cyklov podania patisiranu. Stav sa pri symptomatickej a cielenej liečbe stabilizoval, mierne sa zlepšila vegeta-

tívna symptomatológia. Niekoľkokrát denne prijíma malé množstvá potravy, vracia 1 – 2-krát do týždňa, pribral 4 kg. Stolicu máva každé 3 dni, musí pravidelne užívať laxatíva (Duphalac, občas aj Fortrans) a nutričné drinky Čiastočne sa zlepšila retencia moču, častejšie močí, menej často sa cievkuje. Trvalá je erektilná dysfunkcia. Vzhľadom na čiastočné zlepšenie a stabilizáciu stavu v liečbe patisiranom pokračujeme.

Záver. Naša kazuistika dokumentuje, že kauzálna liečba hATTR PN ordinovaná hneď v úvode iniciálnej manifestácie 1. funkčného štádia polyneuropatie z postihnutia tenkých nemyelinizovaných vlákien nemusí viesť k zvládnutiu a vymiznutiu klinických príznakov. Pri liečbe tafamidisom po 2-ročnom období stacionárneho stavu s miernymi klinickými príznakmi došlo u pacienta z nejasných dôvodov k akútnej exacerbácii výrazných polymorfných vegetatívnych príznakov, ktoré sa čiastočne zvládli intenzívnou symptomatickou liečbou a prechodom liečby z tafamidisu na patisiran. Pre budúcnosť je nutnosťou ordinovať kauzálne lieky pacientom s hATTR PN už v presymptomatickom štádiu, aby nedošlo k ireverzibilnému poškodeniu tenkých nemyelinizovaných vlákien s pretrvávajúcou reziduálnou symptomatológiou. Tento cieľ možno dosiahnuť odhalením spoľahlivých biomarkerov, ktoré umožnia ordináciu kauzálnej liečby (tafamidis, patisiran, inotersen) u jedincov s patogénnymi amyloidogénnymi mutáciami už v presymptomatickom štádiu ochorenia.

Myotonická dystrofia komplikovaná rabdomyolýzou

Sosková M.[1], Jurčaga F.[1], Satko M.[2], Radvánszky J.[3], Špalek P.[4]
[1]Neurologická klinika SZU, UN, NsM, a. s., Bratislava
[2]Dr. MAGNET, s. r. o., Pracovisko magnetickej rezonancie, Nemocnica Ružinov, Bratislava
[3]Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava
[4]Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika UNB a SZU, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Úvod. Myotonická dystrofia je geneticky podmienené autozómovo dominantne dedičné ochorenie. Typ1 (MD1) spôsobuje patologická expanzia CTG tripletu v *DMPK* géne, typ 2 (MD2) patologická expanzia tetrapletu CCTG v *CNBP1* (YFN9) géne. Oba typy myotonickej dystrofie majú variabilné príznaky.

MD1 sa prejavuje myotóniou, svalovou slabosťou (mimické svaly, ptóza a svaly dolných končatín-výraznejšie distálne), svalovými atrofiami, kataraktou, postihnutím srdca, niekedy sú postihnuté aj iné orgány (CNS, pečeň, endokrinné žľazy a GIT). Pre MD1 je charakteristický fenomén anticipácie – v každej nasledujúcej generácii v postihnutej rodine sa ochorenie manifestuje v mladšom veku a v závažnejšej forme.

Pre MD2 je typická najmä slabosť proximálneho svalstva výraznejšie na dolných končatinách, myalgie prednej strany

stehien, myotónia je menej intenzívna ako pri MD1 alebo aj chýba. Katarakta, prevodové poruchy srdca a diabetes mellitus 2. typu sú zriedkavejšie a miernejšie ako pri MD1. Fenomén anticipácie nie je pri MD2 prítomný.

Rabdomyolýza – rozpad priečne pruhovaného svalstva, je závažný syndróm, pri ktorom dochádza k vzostup voľného intracelulárneho kalcia a aktivácii kalcium-dependentných proteáz, deštrukcii myofibríl a lyzozomálnej digescii obsahu svalových vlákien, čoho následkom je prienik intracelulárneho obsahu svalových vlákien do cirkulácie a extracelulárnej tekutiny. Klinicky sa prejavuje ako svalová slabosť, myalgie, pigmentúria (moč farby tmavého čaju), závažné komplikácie sú kompartmentové syndrómy a kardiálna zástava. Najcitlivejším laboratórnym nálezom je vzostup kreatínkinázy (CK) v sére. V ťažkých prípadoch je rabdomyolýza sprevádzaná myoglobinúriou, ktorá vyúsťuje do akútnej renálnej insuficiencie s metabolickým rozvratom. Rabdomyolýzu spôsobuje heterogénne spektrum vrodených a získaných porúch, ktoré postihujú svalové membrány. Prevencia komplikácií rabdomyolýzy závisí predovšetkým od včasného určenia správnej diagnózy a adekvátnej terapie, v akútnej fáze sa týka renálnych a metabolických následkov myoglobinúrie a vyžaduje včasnú hydratáciu. Po zvládnutí metabolických dôsledkov treba pátrať po spúšťajúcich faktoroch a predisponujúcich stavoch, ktoré spôsobujú rabdomyolýzu.

Kazuistika. Predstavujeme t. č. 42-ročného pacienta bez výskytu nervovosvalového ochorenia v rodine. V roku 2017 bol hospitalizovaný pre 4 dni trvajúce bolesti a kŕče stehenného svalstva, ktoré vznikli v nadväznosti na fyzickú námahu (bicyklovanie, turistika, práca vo vinohrade). Objektívne bola prítomná palpačná bolestivosť, ojedinele prítomné fascikulácie a ľahko oslabená sila svalstva stehien proti odporu. V laboratórnych parametroch prítomná hyperCK-émia (137,79 – 240,70 ukat/l) sprevádzaná vzostupom AST (5,26 -7,23 ukat/l), ALT (2,54 – 2,99 ukat/l) a myoglobínu (1600 ng/ml), GMT, ALP, TSH boli v norme. Stav sme hodnotili ako ponámahová rabdomyolýza, začali sme parenterálnu hydratáciu, jednorazovo sme podali metylprednizolón 250 mg i. v. za kontroly kreatinínu, ionogramu a glykémie. Postupne došlo k výraznému poklesu CK a myoglobínu a klinickému zlepšeniu stavu. Doplnili sme MRI vyšetrenie stehenného svalstva, kde sa zobrazili edematózne presiaknuté svaly prednej strany stehien obojstranne. V ihlovom EMG vyšetrení v m. vastus lat. bilat., m. rectus femoris bilat. boli prítomné spontánne POV aj FiP, voluntárne prítomné okrem normálnych AP aj vyššie, ale aj nižšie, občas s rozštepom hrotov, neobsahujúce typický myopatický charakter, bez záchytu myotonických výbojov. RTG vyšetrenie hrudníka, ECHOKG vyšetrenie a USG vyšetrenie brucha boli bez výraznejšej patológie. Sérová aktivita alfa glukozidázy (Pompeho choroba) bola v norme a molekulárno-genetické vyšetrenie na Kennedyho chorobu bolo negatívne. Zistili sme zvýšenú hladinu protilátok anti-t-transglutamináza IgA v sére, gastroenterológom bola potvr-

dená celiakia a začatá bezlepková diéta. Genetické analýza *DMPK* génu bola v norme. V géne *CNBP1* (YFN9) bola prítomná patologická expanzia tetrapletu CCTG, čo potvrdilo diagnózu MD2 a neskôr sa potvrdila aj u asymptomatickej sestry pacienta. Genetické vyšetrenie 2 synov pacient odmietol. 24-hodinové EKG Holter vyšetrenie bolo bez arytmií, očným vyšetrením sa katarakta nepotvrdila. Pacient sa mal dlhodobo dobre, bez ťažkostí zvládal aj fyzickú aktivitu. Vo februári 2021 ochorel na COVID-19 s obrazom ľahkého respiračného infektu bez teplôt, v 8. deň ochorenia začal pociťovať bolesti svalstva stehien a ramien, bez jednoznačnej svalovej slabosti a kŕčov. V laboratórnych parametroch došlo k opätovnému vzostupu CK (36,17 ukat/l) a myoglobínu (932,90 ng/ml). Objektívne bola palpačná bolestivosť svalov stehien a ramien, prítomné fascikulácie v pokoji v oblasti m. biceps brachii vľavo a v oblasti pravého stehna, zvýrazňujúce sa po fyzickej aktivite. RTG hrudníka a EKG boli v norme. Začali sme parenterálnu hydratáciu a podali metylprednizolón v celkovej dávke 750 mg, počas kortikoterapie sme zaznamenali výkyvy hladín glykémie do 8,2 mmol/l. Subjektívne došlo k zmierneniu bolestí svalov stehien a ramien, objektívne klesli hodnoty kreatínkinázy a myoglobínu v sére. Pacienta sme v zlepšenom stave prepustili do ambulantnej starostlivosti, postupne sa upravili hodnoty CK a glykémie. Na kontrolnom MRI vyšetrení svalstva stehien bolo pozorovať v oboch m. semitendinosus – viac vľavo len minimálne pruhovité hyperintenzity do 16 mm v priečnom reze, pomerne rozsiahle v CC rozsahu cca 25 cm, ostatné svalové štruktúry boli bez jednoznačných patologických zmien.

Záver. Rabdomyolýza je závažná komplikácia, ktorá ak je neliečená, môže potenciálne ohroziť aj život pacienta. Svalové vlákna majú dobrú regeneračnú schopnosť, preto prognóza včas a adekvátne liečenej rabdomyolýzy býva priaznivá. Neuromuskulárne ochorenia sú predisponujúcim faktorom vzniku rabdomyolýzy, preto je nutné pátrať po ich prítomnosti aj u dovtedy asymptomatických pacientov.

Kombinácia myotonickej dystrofie typu MD1 a MD2 u jedného pacienta

Martinka I.[1], Radvánszky J.[2, 3], Jungová P.[4], Špalek P.[1]
[1]Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia SR, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava
[2]Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky, SAV, Bratislava
[3]Genexpress, s. r. o., Bratislava
[4]Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a biochemickej genetiky LF UK, Lekárska fakulta UK, Bratislava

Úvod. Myotonická dystrofia typu 1 a 2 (MD1 a 2) sú geneticky podmienené, autozómovo dominantne dedičné ochorenia spôsobené patologickou expanziou v príslušných génoch – CTG tripletu v *DMPK* géne pri MD1 a tetrapletu CCTG v *CNBP1* (ZFN9) géne pri MD2. Obe ocho-

renia sa vyznačujú veľkou variabilitou klinického fenotypu.

Pri klasickej forme MD 1 býva prítomná myotónia, svalová slabosť (typicky v úvode chabosť mimických svalov, semiptóza viečok, slabosť dolných končatín akcentovaná distálne) a svalové atrofie, katarakta, postihnutie srdca (kondukčné abnormality, kardiomyopatia). Fakultatívne bývajú postihnuté aj ďalšie orgány (CNS, pečeň, endokrinné žľazy, GIT). Pre MD1 je typický fenomén anticipácie – stupňovanie závažnosti ochorenia a znižovanie veku nástupu prvých symptómov v každej nasledujúcej generácii v rámci postihnutej rodiny.

MD2 je charakterizovaná myotóniou (menej výrazná ako pri MD1), myalgiami, svalovou slabosťou (predilekčne proximálne svalstvo končatín, axiálne svalstvo, flexory šije). Zriedkavejšie býva prítomná katarakta, prevodové poruchy srdca, diabetes mellitus 2. typu. Závažnosť klinických príznakov a rýchlosť progresie bývajú obvykle miernejšie ako pri MD1. Fenomén anticipácie pri MD2 nebýva prítomný.

Kazuistika. 62-ročný muž, u matkinej mamy sa vyskytla vo vyššom veku slabosť a podlamovanie dolných končatín (DKK). Pacient vo veku 61 rokov prekonal laterálny STEMI v 9/2019. Echokardiografickým vyšetrením srdca sa zistila dilatačná kardiomyopatia s biventrikulárnym zlyhávaním (EF ĽK 15 %) a trombus v hrote ľavej komory. V 12/2019 prekonal kardioembolickú NCMP s ľavostrannou hemiparézou ľahkého stupňa. Neskôr v 12/2019 mal pre ťažkú dilatačnú kardiomyopatiu implantovaný preventívne ICD. Pacient mal dlhoročnú, pozvoľna progredujúcu slabosť dolných končatín, ktorú neriešil. Od začiatku roka 2020 ťažkosti výraznejšie progredovali a donútili ho vyhľadať pomoc neurológa. Pri chôdzi sa mu podlamovali DKK v kolenách, z podrepu vstal len s pomocou horných končatín. Na myotonické prejavy sa nesťažoval. V sére bola opakovane zistená mierna elevácia kreatínkinázy (12,38 ukat/l...9,6 ukat/l). Skríningové vyšetrenie suchej kvapky krvi nepotvrdilo Pompeho chorobu. EMG vyšetrenie nebolo realizované pre warfarinizáciu. Oftalmologickým vyšetrením sa zistila katarakta. V lete 2020 bol odoslaný na diagnostickú hospitalizáciu do Centra pre neuromuskulárne ochorenia. Objektívne sa zistila generalizovaná hypotrofia svalstva DKK, zníženie svalovej sily na DKK – oslabenie flexorov stehien, dorzálnej i plantárnej flexie nôh, obojstranne pozitívny Trendelenburgov príznak. Z podrepu sa nedokázal postaviť bez pomoci rúk, nedokázal sa postaviť na päty a špičky nôh. Známky aktívnej myotónie prítomné neboli. Suponovali sme ochorenie z okruhu myotonických dystrofií. Molekulárno-genetickým vyšetrením sa potvrdila patologická expanzia CTG tripletu v *DMPK* géne, ako aj patologická expanzia CCTG tetrapletu v géne *CNBP1*. Pacient je heterozygot pre MD 1 aj MD2.

Záver. MD 1 a 2 sú najčastejšie geneticky podmienené myopatie manifestujúce sa v dospelom veku. Súčasný výskyt oboch foriem ocho-

renia u jedného pacienta je extrémne raritný. V klinickom obraze sa neurologické prejavy myotonickej dystrofie MD1 a MD2 prekrývali (svalová slabosť, atrofia, katarakta). Najzávažnejším klinickým nálezom bola kardiomyopatia s rizikom rozvoja fatálnych kardiálnych arytmií. Z prognostického hľadiska bolo pre pacienta rozhodujúce určenie diagnózy kardiomyopatie s následnou implantáciou ICD ako prevencie náhlej srdcovej smrti.

Posterová sekcia

Možnosti detekcie submikroskopických chromozómových aberácií metódou array CGH

Cisarik F.[1], Markoczy A.[2], Lukačková R.[3], Tomková E.[3], Tóthová K.[3], Paučinová I.[1], Bolčeková A.[1]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky FNsP Žilina
[2]Klinika detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin
[3]Medirex, a. s.

Molekulárno-cytogenetická metóda array CGH deteguje submikroskopické aberácie – straty (mikrodelécie) alebo prídavky (mikroduplikácie) chromozómových segmentov vo vyššom rozlíšení (50 – 100-krát) ako mikroskopické karyotypovanie. V prezentácii definujeme odporúčané klinické indikácie vyšetrenia array CGH v období prenatálnom a postnatálnom. Poukazujeme na prídavok detekcie submikroskopických aberácií metódou array CGH k detekcii doterajšími metódami vyšetrenia karyotypu, najčastejšie mikroskopiou prúžkovaných chromozómov.

V prenatálnom období u plodov s „normálnym karyotypom“ a neprítomnou vývojovou chybou sa v 1,7 % zisťuje patogénna/pravdepodobne patogénna submikroskopická aberácia. Ak má plod izolovanú vývojovú chybu, je to 5,6 %, ak má plod polymalformácie, je to 9,1 %. Ďalšie časté indikácie pre array CGH sú nameraná hodnota nuchálnej translucencie (NT) nad 3,5 mm a rastová retardácia plodu (IUGR).

V postnatálnom období je po indikovanom vyšetrení „normálneho karyotypu“ príspevok metódy array CGH zistenie patogénnej mikrodelécie/mikroduplikácie ďalších 12 – 19 % chromozómových aberácií.

Genóm človeka má približne 3 bilióny bázových párov DNA a metóda array CGH ju študuje po úsekoch rôznej dĺžky, napríklad od 44 kb po 1 Mb. Mikroskopické karyotypovanie má rozlišovaciu schopnosť nad 5 – 10 Mb. Pre určenie patogenity je dôležitá veľkosť zistenej mikrodelécie/mikroduplikácie, lokalizácia na chromozóme, obsah génov v danej aberácii a rozsah či presvedčivosť doterajších poznatkov v klinicko-laboratórnych databázach o konkrétnych aberáciách.

Indikácia použitia array CGH vyžaduje dôkladnú predtestovú a posttestovú konzultáciu s klinickým genetikom, pretože výsledkom sú nielen patogénne aberácie asociované so zmenou fenotypu, ale dosť často varianty neurčitej signifikancie (VOUS) alebo varianty, ktorých význam musíme overovať vyšetrením ďalších členov rodiny. Je to metóda náročná na klinickú interpretáciu a psychológiu konzultácie. Vyžaduje skúsenosti s klinicko-genetickou syndromológiou a využívaním rôznych metód analýzy chromozómových aberácií.

Myokarditída po očkovaní mRNA vakcínou (kazuistika)

Šimurka P.
Klinika pediatrie a neonatológie, FN Trenčín

Myokarditída po očkovaní proti infekcii COVID-19 mRNA vakcínou sa označuje aktuálne ako „very rare disease“. V kazuistike prezentujeme 17-ročného chlapca, u ktorého sa objavili ťažkosti 2 dni po očkovaní druhou dávkou vakcíny mRNA, čo je typický časový nástup z epidemiologického hľadiska. Klinický obraz, výsledky laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení a priebeh ochorenia je opísaný v kazuistike.

Kto hľadá, nájde... (kazuistika)

Paučinová I.[1], Tomášová R.[1], Tomková E.[2], Tóthová K.[2], Sadiku H.[1], Cisarik F.[1]
[1]Oddelenie lekárskej genetiky, FNsP Žilina
[2]Medirex, Bratislava

Prezentujeme kazuistiku dieťaťa s výraznou faciálnou dysmorfiou, plagiocefáliou, vývojovým oneskorením, hypotóniou, ventrikulomegáliou postranných komôr CNS a srdcovou chybou. U dieťaťa sme po klinickom vyšetrení vyslovili suspekciu, že ide o zriedkavý syndróm, pre ktorý je typická uvedená faciálna dysmorfia. Následne sme viacerými vyšetreniami dospeli k správnej diagnóze. Kazuistika poukazuje na diagnostické úskalia použitých vyšetrovacích metód a nevyhnutnú úzku spoluprácu klinika s laboratórnym diagnostikom.

Využitie metód hmotnostnej spektrometrie v diagnostike dedičných porúch glykozylácie

Kodríková R.[1], Krchňák M.[1], Šalingová A.[2], Nemčovič M.[1], Stacheva-Ivanova M.[3], Mucha J.[1]
[1]Slovenská akadémia vied, Chemický ústav, Centrum glykomiky, Bratislava, Slovenská republika
[2]Národný ústav detských chorôb, Oddelenie laboratórnej medicíny, Bratislava, Slovenská republika
[3]Medico-dental center MEDIVA, Sofia

V ľudskom organizme je glykozylovaných viac ako 75 % všetkých proteínov. Vďaka glykozylácii sa vznikajúce glykoproteíny podieľajú na kontrole širokého spektra dôležitých fyziologických funkcií. V dôsledku poruchy v procese glykozylácie, na enzymatickej alebo molekulárnej úrovni, dochádza k rozvoju metabolických ochorení označovaných ako vrodené poruchy glykozylácie (CDG). V práci prezentujeme prípad 4-ročného pacienta s podozrením na poruchu glykozylácie v počiatočných krokoch syntézy oligosacharidového prekurzora. U pacienta sa prejavilo niekoľko klinických prejavov, typických pre vrodené poruchy glykozylácie. Ťažkosti sa u pacienta prejavili už v skorom veku poruchami rastu a príjmu potravy, vážnou proteínovou malnutríciou, svalovou hypotóniou, častými záchvatmi, tvárovou dysmorfiou a mentálnou retardáciou. Okrem toho u pacienta pozorujeme hypoalbuminémiu, hypoglykémiu, dyslipidémiu, hypertyreodizmus zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (transamináz), ako aj hepatálne cysty a cerebrálnu hypopláziu

(corpus callosum). Na základe výsledku štandardného skríningového vyšetrenia pre CDG, izoelektrickej fokusácie sérového transferínu (TIEF), bola u pacienta vykonaná podrobná analýza N-glykoprofilu využitím spektrálnych analytických metód, ako je práve hmotnostná spektrometria (MALDI-TOF MS). Výsledkom bol abnormálny N-glykoprofil pacienta, ktorý potvrdil suspekciu na vrodenú poruchu glykozylácie CDG-Ix. Prezentovaná práca je výsledkom medzinárodnej spolupráce v rámci CDG & ALLIES – PPAIN siete.

Táto práca bola podporená Ministerstvom zdravotníctva SR v rámci projektu s registračným číslom 2019/7-CHÚSAV-4, grantom č. 2/0060/21 Slovenskej grantovej agentúry pre vedu VEGA. Táto práca vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná štruktúra pre projekt: Štúdium štruktúrnych zmien komplexných glykokonjugátov v procese dedičných metabolických a civilizačných ochorení, ITMS: 313021Y920, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja. Na práci sa podieľali členovia European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN) – Project ID No 739543.

Varia I

Syndróm APDS – zriedkavý primárny imunodeficit

Hulínková I.[1], Kuková Z.[1], Šoltýsová A.[2], Melicharová J.[1], Čižnár P.[1]
[1]DK LF UK a NÚDCH, Bratislava
[2]Katedra molekulárnej biológie, PrF UK, Bratislava

Syndróm aktivovanej podjednotky PI3-kinázy bol v roku 2013 identifikovaný ako nová primárna imunodeficiencia. Príčinou je heterozygotná „gain-of--function“ mutácia, ktorej dôsledkom je zvýšená aktivita kinázy a s tým súvisiace zmeny v lymfoidnom rade buniek. PI3 kinázy ovplyvňujú celý rad bunkových procesov, ako sú mitózy, prežívanie buniek, proliferáciu, signalizáciu, organizáciu vezikúl, degranuláciu, cytoskeletálne preskupovanie a ďalšie. V prezentácii opisujeme prípad 11-ročného chlapca, ktorý bol sledovaný pre hypogamaglobulinémiu, splenomegáliu a lymfadenopatiu nejasnej príčiny. Imunologickým vyšetrením sa potvrdil kombinovaný imunodeficit. V B imunofenoptype sa prejavil deficitom v tvorbe protilátok, s obrazom pripomínajúcim hyper-IgM syndróm. Rozšírená bola populácia tranzitórnych B buniek a znížený počet pamäťových B buniek. V T imunofenotype bola znížená populácia CD4+ buniek a viac ako 80 % T lymfocytov malo charakter aktivovaných buniek, obraz imunosenescencie. Celoexómovou sekvenáciou genómu sa identifikovala už skôr opísaná mutácia v katalytickej podjednotke delta (p110δ) vedúca k zmene funkčnosti proteínu, v ktorom glutamovú kyselinu na pozícii 1021 nahradil lyzín (E1021K). U pacienta sa popri imunosubstitučnej liečbe imunoglobulínmi začala liečba blokátorom PI3 kinázovaj dráhy – inhibítorom mTOR, rapamycínom (sirolimus). Aktuálne prebiehajú klinické skúšania s novými selektívnymi inhibítormi, ktoré majú sľubné výsledky a umožňujú odložiť transplantáciu krvotvorných buniek ako doteraz jedinú kauzálnu terapiu.

Dospelý pacient s IBD a vrodenou imunodeficienciou: transplantácia krvotvorných buniek ako možnosť kuratívnej liečby

Dobšinská V.[1], Horáková J.[1], Ostró R.[2], Švec P.[1], Pozdechová M.[1], Boďová I.[1], Čižnár P.[3], Čierna I.[3], Adamčáková J.[3], Füssiová M.[1], Sýkora T.[1], Kolenová A.[1]
[1]Transplantačná jednotka kostnej drene Kliniky detskej hematológie a onkológie NÚDCH, Bratislava
[2]Centrum pre vrodené poruchy imunity a klinickú genomiku, Klinika detí a dorastu DFN, Košice
[3]Detská klinika NÚDCH a LF UK, Bratislava

Vrodené poruchy imunity (PID) predstavujú dynamicky sa rozvíjajúcu oblasť medicíny z pohľadu diagnostiky aj terapie. V ľudskom genóme je identifikovaných viac ako 22 000 génov, pričom doteraz bolo opísaných viac ako 450 génov podieľajúcich sa na vzniku PID (*primárna imunodeficiencia*).

Okrem typických klinických prejavov recidivujúcich infekcií môže byť jedným z prejavov PID nešpecifické zápalové ochorenie čreva (IBD), a to najmä v prípade tzv. VEO-IBD (*very early onset IBD*). Pacienti s VEO-IBD sa môžu klinicky manifestovať pred 6. rokom života a majú vyššiu pravdepodobnosť, že bude u nich prítomný génový defekt, ktorý ma za následok poruchu imunitnej funkcie alebo funkciu epiteliálnej bariéry. Zároveň u nich pozorujeme závažnejší klinický priebeh IBD s rezistenciou na konvenčné terapie IBD. Do tejto skupiny PID s asociáciou VEO-IBD patria defekty signalizácie interleukínu 10, atypický SCID (*severe combined immunodeficiency*), CVID (*common variable immunodeficiency*), CGD (*chronic granulomatous disease*), WAS (*Wiskott-Aldrich syndrome*), agamaglobulinémia, familiárna HLH (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*), syndrómy hyper IgM, IPEX (*immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy x-linked syndrome*) a iné autoimunitné enteropatie. Mnohé z týchto mutácií ovplyvňujú okrem iného aj hematopoetické bunky (napr. IL-10, IL10RA, XIAP, FOXP3), preto sú postihnutí pacienti možnými kandidátmi na transplantáciu krvotvorných buniek.

V kazuistike prezentujeme 18-ročného pacienta, u ktorého bol na základe terapeuticky rezistentného zápalového postihnutia čreva diagnostikovaný zriedkavý vrodený imunodeficit XIAP deficiencia až v dospelom veku. Ako v mnohých iných raritných prípadoch nám medzinárodná multidisciplinárna konzultácia pomohla k rozhodnutiu realizovať u pacienta transplantáciu krvotvorných buniek (TKB). Signifikantné pokroky v oblasti hematopoetických transplantácií za posledných 20 rokov umožňujú bezpečnú TKB aj v skupine starších dospelých so závažnejšími komorbiditami. S rozšírenými možnosťami genetického sekvenovania bude v budúcnosti pravdepodobne stúpať počet pacientov práve v skupine adolescentov a mladých dospelých, u ktorých bude diagnostikovaný PID a môžu profitovať z TKB. Výsledky zahraničných štúdií ukazujú priaznivé výsledky celkového prežívania po TKB aj v tejto skupine pacientov.

Beckwith-Wiedemannov syndróm u monozygotných dvojčiat

Lopáčková V.
Ambulancia lekárskej genetiky, Prešov

Beckwith-Wiedemannov syndróm patrí medzi syndrómy s nadmerným rastom a rôznorodým spektrom klinických príznakov. Vzniká na podklade genetických alebo epigenetických zmien v oblasti chromozómu 11p15. Podľa dostupných štúdií je štatisticky vyššia frekvencia mnohopočetných tehotenstiev v populácií pacientov s BWS než v bežnej populácii. V prezentácii predstavíme kazuistiku probandky a jej monozygotného dvojčaťa s rovnakým molekulárno-genetickým nálezom, pričom dvojča probandky je na rozdiel od probandky s viacerými klinickými príznakmi zatiaľ klinicky bezpríznakové.

Kongenitálna absencia portálnej vény

Gogolová Bujnová B.[1], Hlavatá A.[2], Mišíková D.[2], Pavlovičová Z.[3], Ilčík M.[3], Jakešová S.[3], Podracká Ľ.[2], Hrebík M.[2]
[1]Neonatálna klinika intenzívnej medicíny LF UK a NÚDCH, Bratislava
[2]Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava
[3]Rádiologické oddelenie NÚDCH, Bratislava

Úvod. Aj keď kongenitálna absencia portálnej žily patrí medzi zriedkavé ochorenia, modernizáciou a dostupnosťou zobrazovacích modalít sa počet zistených prípadov zvyšuje. Etiológia a patogenéza tohto ochorenia nie sú úplne jasné, ale sú asociované s abnormálnym zložitým procesom embryogenézy, pri ktorom môže každý inzult viesť k vývoju vaskulárnej a/ alebo viscerálnej abnormality.

Kazuistika. Prezentujeme prípad 2,5-ročnej pacientky s kongenitálnou absenciou portálnej žily s portosystémovým skratom typu C. Ochorenie sa u primerane vyvíjajúcej pacientky manifestovalo poruchou vedomia a laboratórne nálezom hepatopatie s hyperamonémiou počas respiračnej infekcie. Vzhľadom na dominantný laboratórny nález sa diagnostika zamerala predovšetkým na oblasť vrodených metabolických ochorení. Na základe výsledkov selektívneho skríningu nebola dedičná metabolická porucha potvrdená. Doplnené zobrazovacie vyšetrenie – CT pečene, identifikovalo cievnu malformáciu, ktorá bola príčinou porušenej funkcie pečene. Iné vaskulárne a orgánové abnormality neboli zaznamenané. Manažment liečby a prognóza pacienta s kongenitálnou absenciou portálnej žily s portosystémovým skratom je symptomatická a závisí od súčasného výskytu iných cievnych skratov a viscerálnych anomálií.

Varia II – Neurologické kazuistiky

Restless arms syndróm

Gurčík L.
Neurologické oddelenie, Nemocnica Agel Levoča, a. s.

Úvod. Autor v práci prezentuje raritné ochorenie, ktoré vzniká na podklade dysfunkcie centrálneho nervového systému následkom genetickej predispozície, za spoluúčasti poruchy metabolizmu železa, dopamínovej dysbalancie, metabolických zmien pri renálnom zlyhávaní, pri reumatických ochoreniach, pri užívaní antipsychotík a hormonálnych zmenách. Anamnestické údaje a klinické príznaky sa u pacientov ponášajú na syndróm nepokojných nôh, ktorého prevalencia sa udáva 1,5 – 2,7 % (1). Toho času nie je známe, prečo sa u niektorých pacientov rozvinú príznaky syndrómu nepokojných nôh (restless legs syndrome, RLS) a u niektorých príznaky syndrómu nepokojných rúk (restless arms syndrome, RAS). RAS predstavuje extrémne zriedkavé ochorenie s neznámou prevalenciou, pričom celosvetovo bolo do roku 2019 publikovaných len 10 kazuistík s RAS (2). Ochorenie predominantne postihuje horné končatiny – ramená, predlaktia a ruky, na druhej strane môžu byť postihnuté aj dolné končatiny, ale neskôr a v miernejšej intenzite. V diagnostike zohrávajú dôležité miesto anamnestické údaje, polysomnografické vyšetrenie a terapeutický efekt dopamínových agonistov. V súčasnosti nie sú vypracované diagnostické kritériá pre RAS. Vzhľadom na podobnosť klinickej symtomatológie s RLS je možná aproximácia diagnostických kritérií RLS, ktoré boli naposledy revidované v roku 2012 The International Restless Legs Syndrome Study Group (1). Medzi kardinálne príznaky patrí: 1. silná, často naliehavá potreba pohybu hornými končatinami; 2. zhoršenie príznakov večer alebo v noci, s minimálnymi alebo žiadnymi príznakmi ráno a cez deň; 3. príznaky bývajú spúšťané pokojovým stavom, relaxáciou alebo spánkom; 4. príznaky sa zmierňujú pohybom a úľava trvá počas pohybu končatinou; 5. vylúčená je iná somatická alebo behaviorálna príčina ťažkostí. Podľa závažnosti a frekvencie symptómov možno rozdeliť RAS na intermitentný s frekvenciou atakov < 2-krát týždenne, chronický perzistentný s frekvenciou > 2-krát týždenne a refraktérny s frekvenciou > 2-krát týždenne, u ktorého zlyhala monoterapia. V manažmente pacientov s RAS sa odporúča vyšetriť metabolizmus železa a pri jeho deficite zvážiť vhodnú suplementáciu. Z medikamentov sú účinné ligandy α_2-δ kalciových kanálov, dopamínové agonisty, slabé opioidy alebo benzodiazepíny, pri refraktérnom RAS sa odporúča kombinovaná terapia. Cieľom práce je poukázať na raritne sa vyskytujúce liečiteľné ochorenie, charakterizované rôznymi senzáciami v horných končatinách so silnou urgenciou k pohybu, pričom príznaky bývajú akcentované vo večerných a nočných hodinách.

Kazuistika. Autor prezentuje kazuistiku 78-ročnej ženy, ktorá udávala

od roku 2018 postupne sa zhoršujúce pálenie, šteklenie, kŕče a nepríjemné pocity trhania v horných končatinách. Príznaky boli akcentované v pokoji, po záťaži a denne trvali 4 – 7 hodín. Intenzita symptómov bola výrazná, s maximom k večeru, pričom interferovali so spánkom. Pacientka vyskúšala široký diapazón analgetík, nesteroidných antireumatík, výživových doplnkov a opioidov – všetko bez efektu. Od roku 2020 pozorovala šírenie príznakov aj na dolné končatiny. V júni 2020 bola pre výraznú intenzitu symptómov prijatá na Neurologické oddelenie v Levoči. Klinicky sa nezistila centrálna ložisková symptomatológia, neboli prítomné amyotrofické prejavy na končatinách. Sila HKK a DKK bola v norme. Pri klinickom vyšetrení sa zistila len minimálna taktilná hypestézia a redukované šľachovookosticové reflexy akrálne na dolných končatinách v rámci EMG verifikovaného polyneuropatického syndrómu mierneho stupňa. Paraklinickými vyšetreniami sa nenašla iná relevantná laboratórna alebo štrukturálna abnormalita. Vzhľadom na podobnosť anamnestických údajov s revidovanými kritériami pre RLS podľa IRLSSG z roku 2012 sme zvažovali diagnózu RAS a realizovali terapeutický test s ropinirolom v dávke 0,5 mg 2-krát denne večer a pred spaním s výborným efektom. U pacientky symptomatológia pri pravidelnej liečbe kompletne ustúpila a po 6 mesiacoch bolo možné redukovať ropinirol na 0,5 mg 1 tbl večer.

Záver. V prezentácii analyzujeme problematiku raritne sa vyskytujúceho ochorenia RAS – etiológiu, klinický obraz, diagnostické kritériá, priebeh a terapeutické možnosti. Prezentujeme vlastnú kazuistiku pacientky s 1,5-ročnými stupňujúcimi sa ťažkosťami s minimálnym alebo žiadnym efektom podávaných analgetík. Symptómy spĺňali diagnostické kritériá pre RAS a po nasadení dopamínového agonistu ropinirolu došlo k vymiznutiu príznakov ochorenia.

Literatúra

1. Silber M, et al. The management of RLS: An updated algorithm. Mayo Clin Proc. 2021;96(7):1921-1937.
2. Ruppert E. Restless arms syndrome: prevalence, impact, and management strategies. Neuropsychiatric disease and treatment 2019;15:1737-1750.
3. Chen J, et. al. Transitory restless arms syndrome in a patient with antipsychotics and antidepressants: a case report. BMC Psychiatry 2021;453:1-21.

Myasténia gravis kombinovaná so spinobulbárnou muskulárnou atrofiou

Špalek P.[1], Cibulčík F.[1], Kolejáková Lexová K.[2], Otrubová V.[1]
[1]Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava
[2]Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Úvod. Myastenia gravis (MG) je zriedkavé autoimunitné ochorenie neuromuskulárnej transmisie. Spinobulbárna muskulárna atrofia (SBMA), známa aj ako Kennedyho choroba, je vzácne, pomaly

progredujúce ochorenie postihujúce predilekčne spinálny a bulbárny periférny motoneurón na nukleárnej úrovni. SBMA je hereditárne ochorenie s recesívnou dedičnosťou viazanou na X-chromozóm. Príčinou SBMA je mutácia typu expanzie CAG opakovaní v 1. géne pre androgénovy receptor s lokalizáciou na X chromozóme v lokuse Xp12-21. Kombinovaný výskyt generalizovanej MG a SBMA doteraz nebol opísaný.

Kazuistika. U 38-ročneho pacienta sa v r. 1997 objavili stavy diplopie, rinolálie, deglutinačnych ťažkosti kolísavej intenzity. Neskôr sa pridružila generalizovaná svalová slabosť a abnormná svalová unaviteľnosť už pri ľahkej fyzickej záťaži. Repetitívnou stimuláciou (3 Hz) sa zistil signifikantný pokles amplitúdy evokovanej odpovede v pravom m. deltoideus (o 37 %) a v pravom m. nasalis (o 23 %). SFEMG vyšetrením m. orbicularis oculi l. dx. sa zistili patologické hodnoty jitteru a blokovanie. Reparačný farmakologický test bol pozitívny, intravenózne podanie neostigminu zreteľne zlepšilo myastenickú symptomatológiu. Autoprotilátky proti AChR boli zvýšené 1,28 nmol/l (norma do 0,3). Stav sme diagnostikovali ako AChR séropozitívnu generalizovanú formu MG. Pri kombinovanej imunosupresívnej liečbe (prednizón, azatioprín) a liečbe inhibítorom cholínesterázy (Mestinon) sa stav pacienta rýchlo upravoval. Vzhľadom na early-onset formu séropozitívnej MG sme v r. 1999 indikovali tymektómiu s nálezom hyperplázie týmusu. Stav pacienta sa postupne upravil do klinickej remisie, imunosupresívnu liečbu sme v r. 2000 trvalo vysadili. V r. 2004 bol pacient operovaný pre fibroadenóm prsníka vpravo. V r. 2006 sa u pacienta postupne manifestovali ťažkosti s prehĺtaním, rinolália stacionárnej intenzity a celková svalová slabosť. Objektívne boli prítomné gynekomastia, hypotrofie mimického svalstva, atrofie a fascikulácie jazyka, svalová slabosť v proximálnom končatinovom svalstve, fascikulácie v trupovom a končatinovom svalstve a globálne nevýbavné RŠO. Ihlovým EMG vyšetrením svalstva jazyka a svalstva končatín sme zistili periférne neurogénny nález s veľkými potenciálmi a pritomnosť pokojových fascikulácií vysokých amplitúd. V sére sme zistili zvýšenú hladinu CK 23,7 nmol/l (norma do 3,0). Objektívny neurologický nález, gynekomastia, stav po operácii pre fibroadenóm prsníka, EMG záznam periférne neurogénnej lézie na nukleárnej úrovni a hyperCKémia v sére svedčili o diagnóze SBMA. Molekulárno-genetickým vyšetrením génu adrogénoveho receptora sa v 1 exóne zistil patologický počet opakovaní CAG tripletov. Tento nález definitívne potvrdil diagnózu SBMA. S Kennedyho chorobou okrem fibroadenómov prsníka bývajú asociované testikulárne tumory. Pri cielenom vyšetrení sme u nášho pacienta diagnostikovali testikulárny tumor, s následnou orchiektómiou a rádioterapiou. Pri poslednej kontrole pacient nemal žiadne klinické príznaky MG, od r. 2000 je AChR séropozitívna MG v trvalej klinickej remisii. V objektívnom náleze pretrváva klinická symptomatoló-

gia SBMA, s miernou progresiou, pacient je sebestačný.

Záver. MG a SBMA sú raritné neuromuskulárne ochorenia s veľmi odlišnou etiopatogenézou. Môžu sa manifestovať podobnou klinickou symptomatológiou (rinolália, poruchy artikulácie, deglutinačné ťažkosti, slabosť mimického svalstva, slabosť proximálneho končatinového svalstva). Pri ojedinelom súčasnom výskyte MG a SBMA sa klinická symptomatológia môže prekrývať a spôsobovať značné diagnostické ťažkosti. Včasné určenie správnych diagnóz a zvolenie optimálneho terapeutickeho postupu majú pri diagnóze MG rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu (prednizón, imunosupresívna liečba, tymektómia). SBMA nie je terapeuticky ovplyvniteľná. Ochorenie má však pomalú progresiu, pacienti bývajú sebestační aj vo vyššom veku.

Raritná koincidencia myasténie gravis a Huntigtonovej choroby – kazuistika

Hajaš G.[1], Buranský M.[1], Pietrzyková M.[2], Veselý B.[1], MÍkva I.[2], Petrovič R.[2]
[1]Neurologická klinika FSVaZ UKF a FN Nitra
[2]Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie postihujúce postsynaptickú časť neuromuskulárnej junkcie. Huntingtonova choroba (HCH) je neurodegeneratívna porucha s autozomálne dominantným spôsobom dedičnosti. Patofyziologicky je spôsobená expanziou repetícií CAG trinukleotidov v *HTT* géne.

Referujeme prípad 62-ročného muža, fajčiara, hypertonika a diabetika, s atypickou kombináciou príznakov. Pacient bol poukázaný oftalmológom pre 5-dňovú anamnézu diplopie, ptózy, tŕpnutia DK a poruchy chôdze. Pri prijatí pozorujeme bilat. externú oftalmoplégiu, dyzartriu, choreatiformné dyskinézy končatín, ataxiu chôdze a známky polyneuropatie. CT-AG, ako aj MR mozgu bolo s nálezom vaskulárnej leukoencefalopatie a atrofie. Iniciálne sme uvažovali o myasténii gravis v kombinácii s diabetickou polyneuropatiou, zvažovali sme atypický priebeh Miller-Fisherovho sy. EMG preukázalo axonálne-demyelinizačnú léziu perif. nervov, RNS n. axillaris a n. accesorius (3 Hz) preukázala hraničný dekrement. V likvore bola hraničná proteinorachia (500 mg bielk./l). Stav sme záverovali ako novozistenú MG (anti-AChR – 2,1 nmol/l). Vzhľadom na klinický stav, EMG nález a pozitívnye autoprotilátky proti ACR sme ordinovalui IVIg (2,0 g/kg), metylprednizolón i. v. s prechodom na prednizón p. o. a inhibítory AChE (Mestinon). Stav pacienta sa výrazne zlepšil vrátane okohybnej poruchy a hyperkinéz.

Pacient bol rehospitalizovaný o pol roka pre zvýraznenie choreatických hyperkinéz. Dodatočne sme získali údaj, že u pacientovho syna bola nedávno DNA analýzou preukázaná Huntigtonova choroba. Molekulárno-genetické vyšetrenie aj u pacienta potvrdilo expanziu trinukleotidov CAG (40 repetícií).

Neuropsychológ potvrdil rozvoj demencie. V liečbe hyperkinéz sme indikovali atypické neuroleptikum (tiaprid). Pacient je t. č. samostatne chodiaci, prítomný je kognitívny deficit, dyzartria a končatinové hyperkinézy.

Raritná koexistencia dvoch vzácnych chorôb (MG; HCH) u jedného pacienta je výzvou pre neurológa. U pacienta je v diagnostike a liečbe potrebný multidisciplinárny prístup. MG je dobre liečiteľné ochorenie, ale HCH je neliečiteľná s chronicko-progredientným vývojom neuropsychiatrickej symptomatológie.

Subakútna senzitívne motorická demyelinizačná polyneuropatia, relabujúca optická neuritída a fokálna encefalitída ako paraneoplastický prejav germinálneho tumoru testis – kazuistika

Turčanová Koprušáková M., Kantorová E., Michalík J., Kurča E.
Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Úvod. Paraneoplastické neurologické syndrómy sa vyskytujú asi u 1 % pacientov s neopláziou. Môžu predchádzať samotné nádorové ochorenie alebo sa vyskytujú súčasne s ním. Predstavujú heterogénnu skupinu ochorení, ktoré môžu postihovať akúkoľvek časť nervového systému, nervovosvalového spojenia a svaly. Rozdeľujeme ich na **tzv. klasické paraneoplastické syndrómy**, ktoré sú s veľkou pravdepodobnosťou asociované s tumorom (encefalomyelitída, limbická encefalitída, subakútna cerebelárna degenerácia, opsoklonus-myoklonus, subakútna senzorická neuronopatia, chronická gastrointestinálna pseudo-obštrukcia, Lambert-Eatonov myastenický syndróm a dermatomyozitída) **a tzv. neklasické paraneoplastické syndrómy, ktoré sú asociované s tumorom len v niektorých prípadoch** (kmeňová encefalitída, optická neuritída, retinopatia, stiff person syndróm, nekrotizujúca myelopatia, ochorenie motoneurónu, akútna senzitívne-motorická neuropatia, neuromyotónia, subakútna/chronická senzitívne-motorická polyneuropatia, myasténia gravis a iné.). Včasná diagnostika paraneoplastických syndrómov je predpokladom terapeutického úspechu.

Kazuistika. V kazuistike prezentujeme prípad 38-ročného pacienta s neklasickým paraneoplastickým syndrómom. Relabujúca optická neuritída s neskôr potvrdenou pozitivitou protilátok AQP-4-IgG a subakútny rozvoj primárne demyelinizačnej polyneuropatie s prítomnosťou kondukčných blokov a nálezom proteinocytologickej disociácie v likvore spĺňal diagnostické kritériá pre autoimunitne podmienené ochorenie z okruhu neuromyelitis optica (NMOSD – neuromyelitis optica spectrum disorders) v asociácii s CIDP. Napriek intenzívnej imunosupresívnej liečbe (vysoké dávky kortikosteroidov a IVIG) došlo u pacienta k progresii polyneuropatie CIDP a rozvoju centrálnej pravostrannej hemiparézy. Kontrolné MR vyšetrenie mozgu ukázalo sýtiace sa ložisko frontálne vľavo charakteru fokálnej encefalitídy. Pacient absolvoval plazmaferézu, ale bez efektu. Celotelové PET CT zobrazilo

suspektnú malígnu lymfatickú uzlinu v retroperitoneu, histologicky bola potvrdená metastatická infiltrácia nádorom zo zárodočných buniek. Následným vyšetrením bol diagnostikovaný malígny proces semenníka a indikovaná bola orchiektómia a chemoterapia. Po ukončení chemoterapie došlo u pacienta postupne k evidentnému zlepšeniu klinických príznakov zo strany CNS, ako aj PNS.

Záver. Subakútny rozvoj multisystémového postihnutia CNS a PNS (autoimunitne podmienená primárne demyelinizačná polyneuropatia, retrobulbárna neuritída, encefalitída), ktoré nereaguje dostatočne na imunoterapiu, predstavuje red-flags pre paraneoplastický proces. V posledných rokoch pribúdajú práce, v ktorých sú AQP-4-IgG protilátky asociované nielen s ochoreniami z okruhu neuromyelitis optica, ale aj s postihnutím periférneho nervového systému a iných orgánov, a to najmä v rámci paraneoplastického procesu. Kazuistika je pozitívnym príkladom, keď včasné odhalenie a liečba samotného nádorového ochorenia viedlo k vymiznutiu príznakov zo strany CNS a PNS.

Iatrogénne indukovaná pseudoaneuryzma aorty spôsobujúca kompresívny pluradikulárny syndróm ľavej dolnej končatiny

Hlucháňová A.[1], Martinka I.[1], Grunt J.[2], Marton E.[3], Špalek P.[1]
[1]Neurologická klinika SZU a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov, Bratislava
[2]Rádiodiagnostická klinika, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Bratislava
[3]Angiochirurgická klinika, NÚSCH, Bratislava

Úvod. Najčastejšou príčinou radikulárnych syndrómov v LS oblasti sú vertebrogénne zmeny: diskopatie a spondylotická spinálna stenóza. V diferenciálnej diagnóze je potrebné zvážiť diabetickú lumbosakrálnu plexopatiu, postradiačnú plexopatiu, plexitídy infekčnej a autoimunitnej etiológie, kompresiu nervových koreňov a lumbosakrálneho plexu pri malígnych tumoróznych procesoch v oblasti malej panvy alebo pri retroperitoneálnom hematóme. Cieľom našej kazuistiky je prezentovať vzácny prípad pluriradikulárneho syndrómu v LS oblasti, ktorý bol podmienený iatrogénne spôsobenou pseudoaneryzmou aorty.

Kazuistika. 47-ročný pacient bez vážnejšieho ochorenia v anamnéze. Pre splenomegáliu a leukocytózu nejasnej etiológie absolvoval v r. 2017 trepanobiopsiu kostnej drene z ľavej bedrovej kosti. Krátko po výkone začal pociťovať bolesti v ľavej gluteálnej oblasti s propagáciou po dorzálnej a laterálnej strane stehna a lýtka. Po týždni sa pridružila slabosť ľavej dolnej končatiny, hypestézia a parestézie v dermatóme S1 vľavo, pacient bol prijatý na našu kliniku. Objektívne sa zistilo výrazné oslabenie plantárnej a dorzálnej flexie nohy vľavo, oslabená flexia predkolenia a nevýbavný RŠA vľavo. MRI vyšetrením LS chrbtice sa zistili zmeny intenzity signálu a tekutinové ložiská v blízkosti lopaty bedrovej kosti

vľavo, edém v oblasti úponu m. iliacus vľavo, cystoidná formácia ventrálne od massa lateralis os sacrum vľavo s naliehaním na odstupujúce radikulárne štruktúry sakrálneho plexu vľavo. Doplnili sme CT vyšetrenie abdomenu a malej panvy, ktoré zobrazilo výrazne sýtiaci sa útvar pozdĺž massa lateralis vľavo. Rádiológ stav uzavrel ako posttraumatickú pseudoaneuryzmu. Pacient bol preložený na Angiochirurgickú kliniku NÚSCH. Po operácii bolesti úplne ustúpili, motorický deficit a svalová slabosť sa zmiernili.

Záver. U dospelých pacientov sú najčastejšou príčinou radikulárnych bolestí v LS oblasti lézie interverbrálych diskov a spondylotická spinálna stenóza. U každého pacienta s atypickými subjektívnymi ťažkosťami a objektívnym nálezom je potrebné zvážiť aj inú etiológiu. V anamnéze je potrebné pátrať po nádorovom ochorení. Ako dokumentuje aj naša kazuistika, je nutné cielene pátrať aj po iatrogénnych príčinách radikulárnych syndrómov (poškodenie aorty, retroperitoneálny hematóm), lebo tieto stavy obvykle vyžadujú chirurgickú intervenciu, často urgentnú.

Infekčné aneuryzmy – kazuistika

Renczésová B., Martinka I., Vosátková A.
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Úvod. Infekčné aneuryzmy (IA) sú závažnou a zriedkavou cerebrovaskulárnou komplikáciou infekčných ochorení. Najviac vznikajú v dôsledku systémových bakteriálnych ochorení, najčastejšie infekčnej endokarditídy, zriedkavo pri iných mykotických, vírusových a parazitárnych infekciách. IA tvoria asi 0,7 % až 5,4 % všetkých intrakraniálnych aneuryziem. Ich vznik podmieňuje sekundárne rozšírenie infekcie do steny artérií, ich oslabenie a následné aneuryzmatické rozšírenie. Väčšinou sú klinicky nemé. Angiografické vyšetrenie mozgových ciev sa realizuje v prípade objavenia sa neurologickej symptomatológie, preto môže byť ich výskyt vyšší. Zápal k cievam prenikne septickou embolizáciou, priamym šírením z okolia (pri meningitídach, sinusitídach atď.) alebo kryptogénne. Morfologicky sú aneuryzmy obvykle nepravidelné alebo fuziformné, menšie a početnejšie, lokalizované na sekundárnych a terciárnych vetvách artérií. Môžu sa rapídne namnožiť alebo zväčšiť veľkosť až do niekoľkých centimetrov. Klinický obraz sa často manifestuje bolesťami hlavy a horúčkou, niekedy nauzeou, vracaním a epileptickými záchvatmi. Až u 2/3 pacientov sa pri prijatí do nemocnice alebo počas hospitalizácie manifestujú ložiskové neurologické príznaky v dôsledku zakrvácania alebo ruptúry so vznikom intrakraniálnej hemorágie, menej často dochádza k trombotizácii postihnutej artérie a následnej ischemizácii. V prípade, že dôjde k ruptúre aneuryzmy, mortalita dosahuje až 80 %. Doposiaľ neboli publikované medzinárodne platné odporúčania manažmentu IA. Prístup k terapii musí byť prísne in-

dividuálny. Ordinujú sa antibiotiká (ATB), endovaskulárna a chirurgická liečba. Po nasadení ATB liečby môžu aneuryzmy regredovať, od prvého záchytu je odporúčané zopakovať angiografické vyšetrenie ciev mozgu o 7 – 14 dní. V spolupráci s intervenčným rádiológom a chirurgom treba naplánovať ďalšie kontroly podľa klinického stavu. Operačné alebo endovaskulárne ošetrenie nerupturovaných infekčných aneuryziem predstavuje značne veľké riziko vzhľadom na fragilitu zápalom postihnutých ciev a aj samotných aneuryziem pri porovnaní s typickými sakulárnymi aneuryzmami.

Kazuistika. 90-ročný interne polymorbídny, ale vitálny pacient s anamnézou kompenzovanej artériovej hypertenzie, DM 2. typu na PAD, parciálnej atrofie oboch optických nervov a s už známou sakulárnou aneuryzmou M2 segmentu ACM vpravo (10 x 5 mm) a AV malformáciou v distálnom priebehu ACM vpravo (16 x 24mm) s drenážou do horného sinus sagitalis. Pacient endovaskulárnu liečbu aneuryzmy opakovane odmietol. Na CPO UN Ružinov prišiel dňa 23. 11. 2020 s mesačnou anamnézou bolestí hlavy a týždeň zhoršujúcou sa poruchou vízu, prakticky slepotou, na pravom oku. CT a CTAg vyšetrením mozgu sa zistil nález dvoch aneuryziem sakulárneho tvaru na M2 segmente ACM vpravo (7 x 5 mm, 5 x 3 mm). Temporálne bola prítomná aj venózna spleť drénovaná do vény, susp. durálny venózny angióm, menej pravdepodobne AV malformácia. Vo sfenoidálnej dutine a etmoidálnych celulách sa zobrazil denzný obsah s možným prerušením steny orbity vpravo, kde sa zobrazovalo mäkkotkanivové zhrubnutie. V objektívnom náleze pri prijatí bola prítomná porucha vízu s centrálnym skotómom a čiastočne zachovaným periférnym videním, exoftalmus a divergentné postavenie pravého bulbu, ktorý bol takmer úplne nehybný, elevácia CRP 86 mg/l. MR mozgu verifikovalo patologickú infiltráciu v kraniálnej časti horného nazofaryngu vpravo so zasahovaním až do oblasti apexu pravej orbity, možný zápalový alebo tumorózny proces. V spolupráci s otorinolaryngológom a oftalmológom sa u pacienta pristúpilo k histologizácii. Nález bol hodnotený ako chronická nekrotizujúca aspergilóza. Chirurgická liečba indikovaná nebola, pacient bol po konzultácii klinického farmakológa dňa 15. 12. 2020 prepustený domov na kombinovanej liečbe ciprofloxacínom a vorikonazolom. Dňa 6. 1. 2021 bol privezený na CPO UN Ružinov s poruchou vedomia na úrovni somnolencie až soporu, s febrilitami a s pozitívnymi meningeálnymi javmi. CT a CTAg mozgu zobrazili masívne subarachnoideálne krvácanie a subdurálny hematóm pozdĺž falxu, na tentóriu a v zadnej jame bilaterálne, prítomné boli 4 nové vakovité aneuryzmy do veľkosti 5 mm v oblasti C6 a C7 ACI vpravo. Na mediálnej strane nasadala ďalšia aneuryzma, ktorej ruptúra predstavovala najpravdepodobnejšiu príčinu masívneho zakrvácania. Aneuryzmy boli hodnotené ako mykotické infekčné aneuryzmy pri aspergilóze. Intervenčný výkon by mohol byť indikovaný až po stabilizácii stavu a doliečení zápalového syndrómu vzhľa-

dom na fragilitu aneuryziem. Napriek intenzívnej zdravotnej starostlivosti na neurochirurgickej JIS pacient dňa 12. 1. 2021 za príznakov deteriorácie funkcií mozgového kmeňa exitoval.

Záver. Infekčné aneuryzmy sú pre ich fragilitu so sklonom k ruptúram obávanou komplikáciou systémových infekčných ochorení. Pri ruptúre dosahuje letalita až 80 %. Diagnostikované sú často až po objavení sa ložiskovej neurologickej symptomatológie. Terapia spočíva v ATB, endovaskulárnej a zriedkavejšie chirurgickej liečbe. Pri adekvátnej liečbe dochádza obvykle k regresii počtu a veľkosti aneuryziem a prognóza pacienta je priaznivá.

Hyperglykemická nonketotická chorea

Ferenc M., Gurčík L.
Neurologické oddelenie, Nemocnica Agel Levoča, a. s.

Úvod. Chorea je hyperkinéza charakterizovaná krátkymi, náhlymi, nepravidelnými a nepredvídateľnými pohybmi. Býva súčasťou klinického obrazu Huntingtonovej choroby, ale tiež súčasťou sekundárnych choreatických syndrómov, z ktorých relatívne menej častou, ale nie nevídanou príčinou býva nonketotická hyperglykemická chorea (NKH-chorea). Pri každom prípade akútne vzniknutého choreatického syndrómu je potrebné pátrať aj po prípadnej hypo- či hyperglykémii. V predloženej kazuistike opisujeme prípad hemichoreoatetózy asociovanej s nonketotickou hyperglykémiou, definovanou ako zvýšená hodnota glykémie s hyperosmolaritou pri absencii prítomnosti ketónov. Diagnosticky už unilaterálna prezentácia chorey vzbudzuje podozrenie na symptomatický štrukturálny pôvod. Pri hemichorei v dôsledku nonketotickej hyperglykémie je typická kontralaterálna hyperdenzita v oblasti bazálnych ganglií v CT obraze, respektíve T1 hyperintenzita na MRI mozgu.

Kazuistika. V kazuistike predkladáme prípad nonketotickej hyperglykemickej chorey u 63-ročnej pacientky s anamnézou diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu), u ktorej došlo k náhlemu rozvoju mimovoľných choreatických pohybov unilaterálne na jednej dolnej končatine s postupným znemožnením samostatnej chôdze. Laboratórne testovanie opakovane zachytilo len mierne elevované hodnoty glykémií, charakteristické nálezy na CT a MRI vyšetreniach mozgu prispeli po vylúčení alternatívnych príčin k rýchlemu stanoveniu diagnózy.

Záver. Naším príspevkom pripomíname problematiku menej častých choreatických syndrómov, kde zvlášť pri ich unilaterálnej prezentácii môžeme pomýšľať na štrukturálny pôvod. Spojenie relatívne charakteristického syndrómu hemichorey s hyperglykémiou a typickými zobrazovacími nálezmi pomôže stanoviť správnu diagnózu a urýchliť včasnú a primeranú starostlivosť o pacienta.

Cerebrotendinózna xantomatóza v neurologickej ambulancii

Rohaľová J.[1], Drusková E.[1], Madarasz Š.[1], Jungová P.[2], Chandoga J.[2]

[1]Neurologická klinika, Ústredná vojenská nemocnica SNP – FN Ružomberok
[2]Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Cerebrotendinózna xantomatóza (CTX) je zriedkavé dedičné AR ochorenie dané mutáciou *CYP27A1* génu pre sterol 27-hydroxylázu, čo vedie k nedostatku tohto enzýmu pri syntéze primárnych žlčových kyselín a následne k zvýšenému ukladaniu cholesterolu a cholestanolu v rôznych tkanivách. Incidencia je odhadovaná celosvetovo na 3 – 5/100 000 obyvateľov. Klinický obraz je veľmi variabilný s multiorgánovým postihnutím, prevažne s neurologickou symptomatológiou, ako epilepsia, parkinsonizmus, progredujúca ataxia, dystónia, spastická paraparéza i demyelinizačná polyneuropatia. Neurologické aj neneurologické symptómy dobre reagujú na liečbu kyselinou chenodeoxycholovou (CDCA). Pokiaľ je liečba začatá skoro, terapeutická odpoveď môže byť dramatická.

Dedičné metabolické ochorenia II

Stratégia včasnej iniciácie terapie pri lyzozómových ochoreniach

Prednáška podporená spoločnosťou Takeda

Hlavatá A., Juríčková K.
Detská klinika LF UK a NÚDCH, Centrum dedičných metabolických porúch NÚDCH, Bratislava

Lyzozómové ochorenia sú geneticky podmienené dedičné metabolické poruchy degradácie makromolekúl. Väčšina z nich je na podklade nedostatočnej aktivity lyzozómových enzýmov. Príčina však môže byť aj v nesprávnej funkcii lyzozómového transportného proteínu či enzýmového aktivátora. V dôsledku deficitu či nedostatočnej funkcie kľúčových proteínov dochádza v organizme k hromadeniu produktov metabolizmu. V tejto heterogénnej skupine chorôb v posledných desaťročiach viaceré strácajú prívlastok „neliečiteľné“. Od konca 20. storočia je terapeuticky ovplyvniteľných postupne 13 lyzozómových chorôb. Mnohokrát s dobrým efektom liečby. Autori vo svojom príspevku opisujú vývoj a dostupnosť diagnostiky lyzozómových chorôb na Slovensku, vlastné klinické skúsenosti s ich monitorovaním od roku 1993 a terapiou od roku 2003. Zameriavajú sa na úskalia v indikácii terapie liečiteľných lyzozómových chorôb a rozvoja komplikácií v rámci zvolenej terapie. Dedičné metabolické poruchy sa vo všeobecnosti spájajú najmä s pediatrickými pacientmi a ich ťažkým priebehom. Postupom času, nadobúdaním nových vedomostí, zdokonaľovaním diagnostických metód a ich sprístupňovaním, dochádza častejšie k odhaľovaniu miernejších foriem ochorení, a to najmä u dospelých pacientov. Vzhľadom na širokú variabilitu klinickej manifestácie týchto chorôb bolo potrebné vytvoriť tímy špecialistov nielen medzi lekármi v pediatrických odboroch, ale i z lekárov-odborníkov pre dospelý vek. Priebeh t. č. liečiteľných lyzozómových chorôb zväčša nie je akútny a pacienti nemávajú typický klinický obraz. Bola výzvou vytvoriť nielen diagnostické kritériá na cielené metabolické a genetické vyšetrenia, ale i systém a kritériá monitorovania ochorenia a jeho progresie. Cieľom monitorovania pacientov s liečiteľnými lyzozómovými chorobami je nielen vyriešiť otázky včasného iniciovania špecifickej terapie, ale i vytvorenie kritérií na jej ukončenie (stopping kritériá). Centrum dedičných metabolických chorôb NÚDCH má najmä prostredníctvom MetabERN (European Reference Network) možnosť byť aktívne zapojené do tvorby týchto projektov v medzinárodnom kontexte.

Acknowledgement MetabERN.

Možnosti liečby Fabryho choroby

Juríčková K.[1], Jankó V.[2], Hlavatá A.[1]
[1]Detská klinika LF UK a NÚDCH, Centrum dedičných metabolických porúch NÚDCH, Bratislava
[2]Centrum eliminačných metód Medimpax, Bratislava

Fabryho choroba je vrodené metabolické ochorenie na úrovni lyzozó-

mov. Pri tejto enzymopatii spôsobenej deficitom α-galaktozidázy A dochádza k akumulácii glykolipidov v tkanivách a telesných tekutinách, čo vedie k selektívnemu poškodeniu glomerulárnych a tubulárnych epiteliálnych buniek, buniek myokardu, neurónov a hladkej svaloviny steny ciev. Ochorenie patrí medzi najčastejšie lyzozómové choroby s variabilnou prevalenciou od 1 : 8 454 do 1 : 117 000 . Enzým alfa-galaktozidáza A je kódovaný génom so siedmimi exónmi na dlhom ramienku X chromozómu. Incidencia u mužov je uvádzaná 1 : 40 000 – 60 000. Aj keď ochorenie postihuje prevažne mužov, náhodná inaktivácia jedného X chromozómu podmieňuje aj variabilný fenotypický prejav u žien. Klinické prejavy choroby sa môžu manifestovať už v detstve v podobe akroparestézií. Neskôr sa objavujú ďalšie symptómy, ako angiokeratómy, najmä v oblasti trupu a genitálií, lymfedém, hypohidróza, kardiomyopatia a zmeny na EKG. Tiež časté bývajú: tinitus, zákal šošovky alebo rohovky a gastrointestinálny diskomfort. Dĺžka života u pacientov s Fabryho chorobou býva skrátená hlavne zásluhou progredujúceho renálneho zlyhania, srdcového infarktu alebo cievnej mozgovej príhody.

Fabryho choroba patrí do skupiny liečiteľných dedičných metabolických porúch. Efektívnou terapeutickou modalitou je enzýmová substitučná liečba. Pacientovi je intravenózne podávaný v pravidelných dvojtýždňových intervaloch rekombinantnou technológiou vyrobený hotový enzým, ktorý následne v lyzozómoch štiepi nahromadené zvyšky globotriasylceramidu.

Nová éra medicíny stále častejšie využíva vo svojich diagnosticko-terapeutických odporúčaniach genetickú analýzu. Genetické vyšetrenia sa prevažne robia s cieľom diagnostiky. Existuje však aj malá rozrastajúca sa skupina ochorení, pri ktorých výsledok genetického vyšetrenia ovplyvňuje terapeutický postup, dokonca umožňuje cielenú terapiu. Vo väčšine prípadov Fabryho choroby mutácie nepostihujú katalytickú oblasť enzýmu, ale jeho určité dôležité časti, ktoré sú nevyhnutné pre správny transport enzýmu do miesta jeho pôsobenia. Malé molekuly nazývané chaperóny sú schopné napraviť nesprávnu štruktúru molekuly enzýmu a tak uľahčiť jeho presun na miesto pôsobenia, čím sa zvyšuje jeho enzymatická aktivita. Farmakologické chaperóny predstavujú sľubnú terapeutickú modalitu aj pre niektoré metabolické ochorenia. Databáza genetických mutácií pre Fabryho chorobu registruje takmer 2000 mutácií. Doteraz poznáme 1384 mutácií, pri ktorých chaperón zlepšuje aktivitu alfa-galaktozidáza A. Hlavnou výhodou tejto liečby je, že sa podáva perorálne, a tak neobmedzuje pacientov s vhodnými genetickými mutáciami v ich bežnom živote. Efektivita obidvoch terapeutických modalít však závisí od včasnej diagnostiky pacientov. Je preto potrebná dobrá informovanosť širokej odbornej verejnosti lekárov, ktorí sa vo svojej praxi môžu s týmto ochorením stretnúť najčastejšie.

Acknowledgement MetabERN.

Intracerebrální enzymové terapie u neuronální ceroidlipofuscinózy typ 2 v ČR

Prednáška podporená spoločnosťou Biomarin

Magner M.
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolizmu 1. LF UK a VFN v Praze
Pediatrická klinika 1. LF UK a FTN v Praze

Neuronální ceroidlipofuscinózy (NCL) patří k nejčastějším neurodegenerativním onemocněním v dětství patřícím do skupiny lysosomálních střádavých onemocnění (prevalence v ČR 2,29 na 100tis narozených dětí, Poupětová 2010). Manifestace v dětství je charakterizována progresivní deteriorací psychomotorického vývoje, ztrátou ztraku, změnami chování, farmakorezistentní epilepsií, s postižením vedoucím k vegetativnímu stavu a časnému úmrtí. Nejčastějším poruchou z této skupiny je deficit enzymu tripeptidylpeptidázy 1 (TPP1, gen CLN2, chromosom 11p15) způsobující neuronální ceroidliposucinózu typ 2 (pozdně infantilní typ, nemoc Battenova nebo Janský-Bielschowsky). Manifestuje se mezi druhým a čtvrtým rokem života a mezi první příznaky patří opoždění vývoje řeči, přidávají se velice špatně ovlivnitelné křeče a ataxie. Dále dochází k regresu ve vývoji v oblasti řeči i motorického vývoje. Porucha zraku se oproti juvenilní formě manifestuje poměrně pozdě, obyčejně až po regresu vývoje. K úplné ztrátě motorických funkcí a rozvoje vegetativního stavu dochází většinou kolem šestého roku života a úmrtí kolem desátého roku života. Zásadní změnu do chmurné prognózy tohoto onemocnění přinesla intracerebrálně aplikovaná enzymová substituční terapie rekombinantní lidskou tripeptidyl peptidázou 1 (cerliponase alfa). V ČR jsme zahájili léčbu u čtyř dětí ve věku 3 a 5 let. Terapie je podávaná intracerebrálně během 4hodinové infuze ze zásobních roztoků do Ommaya rezervoáru. Mezi komplikace patřilo zavedení Ommaya rezervoáru u jedné z dívek pro nápadně tenké komory, dále pak bakteriální kontaminace komůrky. Terapie vedla k výraznému zpomalení progrese onemocnění, psychomotorický vývoj však zůstává stacionární.

Závěr. Jako u jiných onemocnění, i zde o úspěchu rozhoduje rychlost diagnostiky a časné nasazení léčby. U dítěte s opožděným vývojem řeči a prvním epileptickým záchvatem by měla být nyní léčitelná NCL2 na prvním místě diferenciální diagnostiky.

Klinická a genetická diagnostika zriedkavých chorôb – súbory pacientov

Diagnostika pacientov s primárnymi imunodeficienciami pomocou celoexómového sekvenovania

Konečný M.[1,2], Tilandyová P.[1], Wachsmannová L.[1], Krasňanská G.[1], Baldovič M.[1,3], Patlevičová A.[1,2], Andrejková M.[4], Ostró R.[4]
[1]Laboratórium genomickej medicíny, GHC GENETICS SK, Vedecký park UK, Bratislava
[2]Katedra biológie, Fakulta prírodný vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave
[3]Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave
[4]Klinika detí a dorastu UPJŠ LF a DFN Košice

Primárne imunodeficiencie (PID) sú heterogénnou skupinou monogénnych vrodených chýb imunity. Určenie správnej diagnózy môže byť efektívne dosiahnuté genetickým testovaním pacienta s klinicky diagnostikovanou alebo suspektnou PID a voľba správneho prístupu DNA testovania môže ovplyvniť úspešnosť procesu. Na základe literárnych údajov predstavuje technika masívne paralelné sekvenovanie najúčinnejšiu metódu diagnostiky PID, pričom genetické predispozície týchto chorôb je možné identifikovať rôznymi prístupmi DNA sekvenovania, a to sekvenovaním jednotlivých génov, panelov génov, napr. tzv. klinického exómu (CES) alebo celoexómovým sekvenovaním (WES).

U pacientov pochádzajúcich z prostredia detegovanej vyššej miery konsangvinity sa odporúča vykonávať práve WES sekvenovanie, príp. celogenómové sekvenovanie (WGS), s cieľom efektívne dosiahnuť optimálny diagnostický výsledok. Na druhej strane u pacientov s nepravdepodobnou familiárnou pokrvnou príbuznosťou by mala selekcia diagnostickej platformy závisieť od konkrétneho fenotypu. Všeobecne však diagnostické ukazovatele v prípade využitia masívneho paralelného sekvenovania v klinickej diagnostike suspektných PID prezentujú pozitívnu koreláciu, a to aj pre potenciálne zistenia CNV variantov v rámci WES analýz. WES má teda o niečo vyšší celkový diagnostický výťažok ako testovanie pomocou panelov génov, napriek tomu aj tie predstavujú nákladovo efektívny a rozumný počiatočný diagnostický krok.

V našej práci budeme prezentovať výsledky diagnostiky pomocou WES panelu na súbore pacientov s klinicky suspektnými primárnymi imunodeficienciami a definovanie diagnostickej výťažnosti využitia WES prístupu v porovnaní s prístupom CES.

Syndrómové poruchy sluchu na Slovensku z pohľadu DNA diagnostiky

Varga L.[1,2], Borecká S.[2], Pavlenková Z.[1,2], Víglaská D.[1], Radičová L.[3], Škopková M.[2], Profant M.[1], Gašperíková D.[2]

[1]Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku LF UK a UNB, Bratislava
[2]Laboratórium Diabgene ÚEE, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava
[3]Detská ORL klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Úvod. Syndrómové formy tvoria asi 20 % všetkých dedičných porúch sluchu. Doposiaľ je známych viac ako 400 klinických syndrómov asociovaných s poruchou sluchu, ktorých klinický obraz je často veľmi variabilný. V príspevku prezentujeme dáta vychádzajúce z DNA analýzy súboru slovenských pacientov s podozrením na vybrané syndrómové poruchy sluchu a retrospektívny pohľad na diagnostické úskalia, ktoré takýto výskum prináša.

Pacienti a metódy. Celkový súbor tvorí viac ako 950 probandov (rodín) s podozrením na hereditárnu senzorineurálnu poruchu sluchu, ktorých materiál DNA je k dispozícii v spoločnej DNA banke laboratória Diabgene, BMC SAV a Kliniky ORL a ChHaK LF UK a UNB. Z nich boli na základe dostupných klinických údajov vybraní pacienti so suspektnou syndrómovou poruchou sluchu. Na DNA analýzu sme využili najčastejšie metódu celoexómového sekvenovania a/alebo Sangerovho sekvenovania, podľa predpokladaného počtu možných kauzálnych génov.

Výsledky. V našom súbore sme identifikovali 62 probandov s podozrením na syndrómovú poruchu sluchu (Pendredov, Usherov, branchio-oto-renálny alebo Waardenburgov syndróm), z ktorých sa diagnózu na molekulárno-genetickej úrovni podarilo potvrdiť u 25 probandov (40,3 %). Z kauzálnych génov sme detegovali nasledovné: *SLC26A4* (Pendredov syndróm), *ABHD12*, *ADGRV1*, *CDH23*, *CLRN1*, *MYO7A*, *USH2A* (Usherov syndróm), *EYA1*, *SIX1* (branchio-oto-renálny syndróm), *EDNRB*, *SOX10*, *PAX3* a *MITF* (Waardenburgov syndróm).

Záver. Presnejšie údaje o prevalencii a genotypovom spektre na Slovensku zatiaľ nie sú známe ani pre najčastejšie formy syndrómových porúch sluchu. Rôznorodá klinická manifestácia si vyžaduje úzku multidisciplinárnu spoluprácu skúsených klinických odborníkov a výkonného DNA laboratória, pričom takáto komplexná diagnostika je nielen finančne, ale najmä časovo náročná. Význam včasnej a presnej etiologickej diagnostiky je však pre pacienta a jeho rodinu nesporný, čo demonštrujú aj naše prvé výsledky.

Práca vznikla s podporou grantov APVV-20-0236 *a* VEGA 1/0572/21.

Vzácne formy diabetu: funkčná analýza *HNF1A* variantov nájdených u pacientov s HNF1A-MODY

Gašperíková D.[1], Valkovičová T.[1], Dobiašová Z.[1], Staník J.[1, 2], Škopková M.[1]
[1]Diabgene a Oddelenie výskumu porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava
[2]Detská klinika, NÚDCH a LF UK, Bratislava

Monogénové formy diabetu sú heterogénnou skupinou geneticky podmienených ochorení, ktorých podstatou je

buď non-autoimunitná dysfunkcia ß--buniek, alebo geneticky podmienená inzulínová rezistencia. Najčastejším podtypom monogénového diabetu je MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), kam zaraďujeme aj HNF1A-MODY, spôsobený patogénnymi variantmi v géne pre transkripčný faktor HNF1α.

Za 17 rokov, počas ktorých sa zaoberáme diagnostikou diabetu typu MODY, sme identifikovali u 46 rodín 33 rôznych variantov v géne *HNF1A*, ktoré sme vyhodnotili ako patogénne, pravdepodobne patogénne alebo s neznámym významom. Z nich je 13 variantov doteraz nepublikovaných. Na stanovenie patogenity bolo preto potrebné vykonať *in vitro* funkčné štúdie.

Na funkčnú analýzu sme vybrali 8 missense variantov s neznámym významom. Stanovovali sme celkovú transaktivačnú aktivitu HNF1α, schopnosť väzby HNF1α na DNA a správnu lokalizáciu HNF1α transkripčného faktora v jadre. Výsledky boli porovnávané s HNF1α divého typu („wild-type“, WT) a s dvoma pozitívnymi (známe patogénne varianty) a dvoma negatívnymi (známe polymorfizmy) kontrolami.

Výsledky potvrdili zníženú aktivitu (< 40 %) mutovaného HNF1α v 4 prípadoch, v 3 prípadoch bola aktivita porovnateľná s WT (> 80 %) a v jednom prípade bola aktivita znížená len na ~60 % v porovnaní s WT. U všetkých variantov so zníženou aktivitou bola znížená väzba HNF1α na DNA (< 40 %) potvrdená pomocou EMSA testu, okrem jedného variantu, pri ktorom bola väzba na úrovni 100 %. Všetkých 8 testovaných variantov bolo správne lokalizovaných v jadre. Vďaka výsledkom funkčných štúdií sme preklasifikovali 5 variantov s neznámym významom na 3 pravdepodobne patogénne a 2 pravdepodobne benígne alebo benígne. Pri jednom variante funkčné štúdie potvrdili patogenitu nového variantu, ktorý sme už predtým klasifikovali ako pravdepodobne patogénny. Dva varianty ostali aj po vykonaní funkčnej štúdie zaradené ako varianty s neznámym významom.

V prípade extrémne zriedkavých variantov sú experimentálne funkčné štúdie, v kombinácii s detailnými klinickými informáciami o pacientovi, užitočným nástrojom na stanovenie patogenity. Po potvrdení patogenity variantu môžu pacienti s HNF1A-MODY profitovať so zmeny liečby inzulínom na liečbu derivátmi sulfonylmočoviny pri zlepšení kompenzácie diabetu.

Podporené: Systémová verejná výskumná infraštruktúra – biobanka pre nádorové a zriedkavé ochorenia, kód ITMS: 313011AFG5 a VEGA 2/0131/21.

Autozómovo recesívna polycystická choroba obličiek – súbor pacientov a kazuistiky heterogénneho prejavu zriedkavej choroby

Hrčková G.[1], Skalická K.[1], Popelková J.[2], Antonyová M.[3], Koľvek G.[4], Rosenberger J.[5], Štika J.[6], Seeman T.[7], Podracká Ľ.[1]
[1]Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava, Slovensko
[2]Detská nefrologická ambulancia NsP, Poprad, Slovensko

[3]Klinika deti a dorastu JLF, Martin, Slovensko
[4]Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN Košice, Slovensko
[5]FMC – Dialyzačné služby, s. r. o., Košice, Slovensko
[6]Stredoeurópsky technologický inštitút, Masarykova univerzita, Brno, Česká Republika
[7]Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, Česká Republika

Úvod. Autozómovo recesívna polycystická choroba obličiek (ARPKD) je ciliopatia detského veku s frekvenciou výskytu približne 1 : 30 000, charakterizovaná progresívnou cystickou degeneráciou obličiek a kongenitálnou hepatálnou fibrózou. Prvé patologické prejavy sa môžu objaviť od prenatálneho obdobia až po dospelosť.

Cieľ. Cieľom práce je poukázať na vysokú klinickú variabilitu ochorenia, nerovnomerné postihnutie obličiek a pečene, rôznu mieru a rýchlosť progresie postihnutia cieľových orgánov do ich terminálneho zlyhania.

Metódy. U 19 pacientov s geneticky potvrdenou ARPKD na podklade bialelických mutácií *PKHD1* génu sme hodnotili vek v čase manifestácie, klinické prejavy a progresiu choroby. Nálezy korelujeme s výsledkom genetického vyšetrenia a porovnávame s literatúrou.

Výsledky. V súbore 19 pacientov zo 17 rodín bolo 10 dievčat a 9 chlapcov, vek pacientov bol 0 – 40 rokov (medián veku 6 rokov). Prenatálne známky postihnutia obličiek (oligohydramnion/anhydramnion) mali 4 pacienti, 2 z nich sa narodili predčasne a exitovali v prvom roku života. Pozitívny novorodenecký USG skríning obličiek malo 8 pacientov s nálezom zväčšených a/alebo hyperechogénnych obličiek a neostrou alebo zmazanou kortikomedulárnou hranicou. U 2 pacientov sa prvé príznaky ochorenia prejavili pred dovršením 1. roku života. U 5 pacientov sa orgánové zmeny zistili po 1. roku života, v tejto skupine dominovala hepatopatia s hepatosplenomegáliou pred obličkovým postihnutím. Sekundárna artériová hypertenzia sa vyvinula u 17 detí vo veku 5 dní až 10 rokov. Portálna hypertenzia bola prítomná u 14 pacientov.

Záver. Symptomatológia ARPKD je bohatá, postihnutie obličiek a pečene je pri nej nerovnomerné. V súbore sme pozorovali najzávažnejší priebeh choroby u pacientov s antenatálnym nedostatkom plodovej vody, prematuritou a včasným postihnutím obličiek.

Via practica – Suplement 1
Samostatne nepredajná príloha.
Citačný index: Via Pract. Supl.
Vychádza ako príloha časopisu Via practica.
Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).
Citácie sú spracované v CiBaMed.

Spracovala spoločnosť SOLEN, s. r. o.,
vydavateľ časopisu Via practica
Adresa redakcie: SOLEN, s. r. o., Ambrova 5, 831 01 Bratislava,
www.solen.sk, e-mail: redakcia@solen.sk
Redaktorka: Michaela Malová, malova@solen.sk
Obchodné oddelenie: Marek Popaďák, popadak@solen.sk
Grafická úprava a sadzba: Ján Kopčok, kopcok@solen.sk

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

Reprodukcia obsahu je povolená len s priamym súhlasom redakcie.

ISSN 1336-930x

▽ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia a kontaktovaním https://portal.sukl.sk/eskadra.

Literatúra: 1. ONPATTRO®, Súhrn charakteristických vlastností lieku

Skrátená informácia o lieku

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

Názov lieku a lieková forma: Onpattro 2 mg/ml infúzny koncentrát. **Účinná látka:** patisíran sodný. **ATC kód:** N07XX12. **Indikácia:** dedičná forma amyloidózy sprostredkovanej transtyretínom (hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR amyloidosis) u dospelých pacientov s polyneuropatiou 1. alebo 2. stupňa. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka Onpattra je 300 mikrogramov na kg telesnej hmotnosti podávaných intravenóznou (i.v.) infúziou každé 3 týždne. U pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 100 kg je maximálna odporúčaná dávka 30 mg. Odporúča sa dopĺňať vitamín A v dennej dávke približne 2500 IU. Všetci pacienti musia pred podaním Onpattra dostať premedikáciu na zníženie rizika vzniku reakcií súvisiacich s podávaním infúzie (infusion-related reactions, IRR). **Kontraindikácia:** Závažná precitlivenosť (napr. anafylaxia) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia a opatrenia:** Aby sa znížilo riziko vzniku IRR, pacienti majú v deň podania infúzie Onpattra dostať premedikácie, a to najmenej 60 minút pred začatím infúzie. Pred začatím liečby Onpattrom musia byť upravené sérové hladiny vitamínu A, ktoré sú pod dolnou hranicou normy, a musia byť vyhodnotené akékoľvek očné symptómy alebo prejavy spôsobené nedostatkom vitamínu A. Pacienti používajúci Onpattro musia užívať perorálny doplnok obsahujúci vitamín A v dennej dávke približne 2500 IU na zníženie potenciálneho rizika očnej toxicity v dôsledku nedostatku vitamínu A. **Tehotenstvo a dojčenie:** Pred začatím liečby musí byť vylúčené tehotenstvo a ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu. Kvôli potenciálnemu teratogénnemu riziku vyplývajúcemu z nevyvážených hladín vitamínu A sa Onpattro nemá používať počas tehotenstva. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Onpattrom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby týmto liekom pre ženu. **Nežiaduce účinky:** Reakcie súvisiace s podávaním infúzie, periférny edém, bronchitída, sinusitída, nádcha, vertigo, dyspnoe, dyspepsia, erytém, artralgia, svalové kŕče, extravazácia. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, Tel.: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/. **Inkompatibility:** Pred podaním intravenóznej infúzie sa Onpattro musí zriediť 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného. Nesmie sa miešať s inými liekmi. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Ak nie je k dispozícii chladnička, Onpattro sa môže uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C po dobu 14 dní. **Druh obalu a obsah balenia:** 5 ml koncentrát v liekovke zo skla typu I s chlórbutylovou zátkou a hliníkovým výklopným uzáverom. Veľkosť balenia je 1 liekovka. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/18/1320/001. **Dátum revízie textu:** 2020-11-20. Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Liek nie je hradený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia.

Dátum prípravy: Marec 2021; TTR02-SVK-00003

Alnylam Czech s.r.o., Klimentská 1216/46, 110 02 Praha 1, Česká republika

Pfizer Inovácie, ktoré menia životy pacientov®

ONKOLÓGIA
VAKCÍNY

INTERNÁ MEDÍCINA
ZÁPAL A IMUNOLÓGIA

ZRIEDKAVÉ OCHORENIA
ANTIINFEKTÍVA

PFIZER LUXEMBOURG SARL, o.z.
Pribinova 25, 811 09 Bratislava, tel.: +421 2 3355 5500
www.pfizer.sk

PP-PFE-SVK-0071
Schválené: apríl 2021