

**Via
practica**

S2
2017

www.solen.sk
ISSN 1336-930X

ODBORNÝ PROGRAM A ABSTRAKTY

**6. SLOVENSKÁ KONFERENCIA
O ZRIEDKAVÝCH CHOROBÁCH**

venované pamiatke prof. MUDr. László Kovácsa, DrSc., MPH

9. november 2017, Bratislava

SOLEEN
MEDICAL EDUCATION

Gaucherova
choroba

Fabryho
choroba

Hunterov
syndróm

Hereditárny
angioedém

Shire

Chceme byť statoční ako ľudia, ktorým pomáhame.

Shire, inovatívna svetová biofarmaceutická spoločnosť,
pomáha ľuďom so **zriedkavými**
chorobami žiť lepší život.



Shire Slovakia s. r. o., Apollo Business Center, Prievozská 4D, 821 09 Bratislava
tel.: +421 2 3237 3057

www.shire.com

Slovenská pediatrická spoločnosť
Orphanet Slovakia
Slovenská lekárska spoločnosť
Lekárska fakulta UK v Bratislave
SOLEN, s. r. o.

6. slovenská konferencia o zriedkavých chorobách

venovaná pamiatke prof. MUDr. László Kovácsa, DrSc., MPH

9. november 2017

Austria Trend Hotel, Bratislava

PROGRAMOVÝ VÝBOR

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD. – odborný garant
MUDr. Anna Hlavatá, PhD., MPH
Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.
MUDr. František Cisárik, CSc.
MUDr. Štefan Laššán, PhD.

orphanet

Podujatie je ohodnotené 6 CME kreditmi.
www.orpha.net/national/SK-SK

ODBORNÝ PROGRAM PODPORILI











Via practica – Supplement 2

Samostatne nepredajná príloha.

Citačná skratka: 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: solen@solen.sk

Redaktorka: Michaela Malová, malova@solen.sk

Obchodné oddelenie: Marek Popadák, 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



Vážené kolegyně a kolegovia,

vítame Vás na 6. slovenskej konferencii zriedkavých chorôb. Tohtoročné podujatie je hlboko poznačené chýbaním zakladateľa a prezidenta slovenských konferencií o zriedkavých chorobách profesora MUDr. László Kovácsa, DrSc., MPH, ktorý nás 17. 9. 2017 navždy opustil vo veku nedožitých 67 rokov. Profesor Kovács bol spiritus movens nielen týchto konferencií, ale aj ďalších aktivít v oblasti zriedkavých chorôb nielen na Slovensku, ale aj v zahraničí ako národný koordinátor európskeho programu ORPHANET. Otázka starostlivosti o o pacientov so zriedkavými chorobami je jednou z priorit európskej zdravotníckej starostlivosti. Pacienti so zriedkavými chorobami sú popri svojej závažnej chorobe konfrontovaní s mnohými ďalšími problémami spojenými s jej oneskorenou diagnostikou, aj obmedzenou dostupnosťou účinnej liečby a špecializovanej zdravotníckej starostlivosti. Preto každá členská krajina Európskej únie prijala záväzok pripraviť Národný plán tvorby a sieťovania špecializovaných centier zriedkavých chorôb, zlepšiť informovanosť o ich diagnostike a liečbe a podporovať výskum zriedkavých ochorení. Z iniciatívy prof. Kovácsa sa v apríli 2015 vytvorila Komisia Ministerstva zdravotníctva SR pre zriedkavé choroby, ktorá vypracovala kritériá expertných centier regionálneho, národného a/alebo európskeho významu. Aj vďaka aktivite a odbornej kompetencii profesora Kovácsa komisia stihla do júna 2017 jednotlivo posúdiť všetky návrhy na vytvorenie centier a pri splnení požadovaných akreditačných kritérií prisúdiť vybraným centrom príslušný štatút regionálneho alebo národného centra.

Považujeme za samozrejme pokračovať v tradícii Slovenských konferencií o zriedkavých chorobách. Rozhodli sme sa, že na každej ďalšej konferencii odznie v jej úvode Memoriálová prednáška venovaná pamiatke profesora Kovácsa.

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
za programový výbor konferencie

ŠTVRTOK, 9. NOVEMBER 2017

7.30

Registrácia

8.30 – 8.45

Otvorenie konferencie

Cisárik F., národný zástupca v CEGRD – Commission Expert Group on Rare Diseases

Laššán Š., generálny riaditeľ Sekcie zdravia Ministerstva zdravotníctva SR

Hlavatá A., Detská klinika LF UK a DFNSP, Centrum dedičných metabolických porúch DFNSP

Špalek P., Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB-Ružinov

Hlavatá A.: **Spomienka na profesora Laszló Kovácsa, DrSc.**

8.45 – 9.45

Omics technológie a diagnostika zriedkavých chorôb

Predsedníctvo: Hlavatá A., Chandoga J., Pešková K.

1. Chandoga J., Petrovič R., Repiský M., Lexová Kolejáková K., Mattošová S., Lisyová J., Juhosová M., Ďurina P. (Bratislava): **Zriedkavé dedičné choroby – laboratórna diagnostika s aplikáciou tradičných prístupov a algoritmov alebo iba genomický skrining** (15 min.)
2. Pešková K., Dvořáková L., Řeboun M., Chrastina P., Včelák J., Honzík T. (Praha): **Význam sekvenování nové generace v diagnostickém algoritmu dědičných metabolických onemocnění** (15 min.)
3. Hlavatá A., Juričková K. (Bratislava): **Cielený skrining zriedkavých ochorení – prednáška podporená spoločnosťou Shire** (15 min.)
4. Hladíková A., Olosová Z., Balcar A., Šilhánová E., Buržáková K., Valečková J., Sirůčková S., Plevová P. (Ostrava, Bratislava): **Kritický region 15q11-13: naděje pro vysvětlení některých forem autizmu, epilepsie, kognitivních a behaviorálních problémů u dětí?** (10 min.)

Diskusia



Spoločne meníme vnímanie onkologických ochorení.

Naším cieľom je zmeniť priebeh onkologických ochorení. Snažíme sa o naplnenie našej vízie, aby onkologickým ochoreniam bolo možné predchádzať, prípadne zmeniť ich na chronické alebo vyliečiteľné.

Úzko spolupracujeme s najuznávanejšími odborníkmi z oblasti onkológie, akademickými a vládnyimi inštitúciami ako i odborníkmi v oblasti zdravotnej starostlivosti a pacientmi.

Naše úsilie spája spoločný cieľ: zmeniť dopady onkologických ochorení na pacienta a jeho príbuzných.

Poskytujeme moderné diagnostické a terapeutické postupy, ktoré predlžujú alebo zlepšujú život pacientov.

V spoločnosti Janssen využívame vedecké poznatky a pomáhame pacientom na celom svete.

Janssen, Johnson&Johnson, s.r.o.
www.janssen.sk

Použitá fotografia má len ilustračný charakter.

PHSK/HEM/1014/0005

janssen  **Oncology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

9.45 – 10.45

Kardiológia, hematológia, imunológia a pneumológia

Predsedníctvo: Šimková I., Drgoňa L., Laššán Š.

5. Šimková I., Boháčková M., Valkovičová T. (Bratislava): **Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia – skúsenosti jedného centra** (15 min.)
6. Valkovičová T., Kaldarárová M., Šimková I. (Bratislava): **Eisenmengerov syndróm – vrchol ľadovca PAH asociovanej s VCHS** (10 min.)
7. Šimurda T., Sňahničanová Z., Loderer D., Staško J., Lasabová Z., Kubisz P. (Martin): **Nová mutácia v beta reťazci fibrinogénu (B β Gln180Stop) príčinou vzácneho vrodeného krvácavého ochorenia – afibrinogénie** (10 min.)
8. Vavrová Ľ., Hamidová O., Jeseňák M., Hrubíšková K., Zuzulová M., Lohajová Behulová R. (Martin, Bratislava): **DNA diagnostika hereditárneho angioedému** (10 min.)
9. Bližnáková N., Mikulášová I., Orosová J., Pohanka V. (Bratislava): **CFRD – diabetes mellitus viazaný na cystickú fibrózu** (10 min.)

Diskusia

10.45 – 11.00

Coffee break

11.00 – 11.45

Metabolické ochorenia

Predsedníctvo: Bzdúch V., Knapková M.

10. Bzdúch V., Skokňová M., Brennerová K., Petrovič R., Chandoga J., Fajkusová L., Jariabková K., Behúlová D. (Bratislava, Brno): **Smithov-Lemliho-Opitzov syndróm** (15 min.)
11. Knapková M., Dluholucký S., Machková M. (Banská Bystrica): **Novorodenecký skríning na Slovensku po zavedení metódy tandemovej hmotnostnej spektrometrie** (15 min.)
12. Krivošíková K., Brennerová K., Petrovič R., Hlavatá A. (Bratislava): **Deficit peroxizómového D-bifunkčného enzýmu** (10 min.)

Diskusia

11.45 – 12.15

Nové možnosti liečby zriedkavých chorôb

Predsedníctvo: Hlavatá A., Špalek P.

13. Špalek P., Cibulčík F., Vincent A. (Bratislava, Oxford): **Amifampridín – „orphan drug“ v liečbe Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu: výsledky u 2 slovenských pacientov** (15 min.)
14. Bušányová B. (Bratislava): **Nové možnosti v liečbe Leberovej hereditárnej optickej neuropatie** – prednáška podporená spoločnosťou Ewopharma (10 min.)

12.15 – 13.00

Zriedkavé neurologické choroby

Predsedníctvo: Špalek P., Jungová P.

15. Špalek P., Petrovič R., Kothaj J., Serdahely V., Jungová P., Chandoga J. (Bratislava, Banská Bystrica, Skalica): **Transtyretínová amyloidóza – klinické formy, diagnostika a liečba** – prednáška podporená spoločnosťou Pfizer (15 min.)
16. Jungová P., Mattošová S., Hlavatá A., Juríčková K., Chandoga J. (Bratislava): **GM2 gangliozidóza (Tay-Sachsova choroba) v dospelom veku** (10 min.)
17. Juhosová M., Jungová P., Valachová A., Vrbová S., Chandoga J. (Bratislava, Trenčín): **Molekulárno-genetická podstata a diagnostika CADASIL** (10 min.)
18. Martinka I., Hergottová A., Sosková M., Špalek P. (Bratislava): **Myasténia gravis a CIDP – raritná asociácia dvoch zriedkavých autoimunitných neuromuskulárnych chorôb** (10 min.)

Diskusia

13.00 – 14.00

Obed

14.00 – 14.30

Posterová sekcia (kongresová sála Váh)

Predsedníctvo: Šebová C., Šalingová A.

19. Drozdíková V., Fojtíková M., Zmajkovičová D., Pietrzyková M. (Bratislava): **Skúsenosti s FISH diagnostikou DiGeorge syndrómu na našom pracovisku v období od 2007 – 2016**
20. Perečková J., Ostrožlíková M., Holešová D., Šebová C. (Bratislava): **Organické acidúrie diagnostikované v Centre dedičných metabolických porúch v DFNSP Bratislava**
21. Šalingová A., Šaligová J., Behúlová D., Ostožlíková M., Holešová D., Mattošová S., Chandoga J., Šebová C. (Bratislava): **Jednoduchá skriningová metóda viedla k odhaleniu vzácneho ochorenia**
22. Šebová C., Behúlová D., Gerinec A., Tomčíková D., Bzdúch V., Šalingová A., Perečková J., Ferenczy V., Ostrožlíková M., Holešová D. (Bratislava): **Deficit galaktokinázy – prvý pacient na Slovensku**
23. Pakanová Z., Matulová M., Pätoprstý V., Šalingová A., Behúlová D., Juričková K., Hlavatá A., Mucha J. (Bratislava): **Diagnostika a monitorovanie účinnosti terapie Pompeho ochorenia s využitím hmotnostnej spektrometrie a ¹HNMR**
24. Ferenczy V., Šebová C., Behúlová D., Prídavok M., Kubinec R., Tomčíková D., Bzdúch V. (Bratislava): **Stanovenie galaktitolu v moči metódou GC-MS**

Diskusia

14.30 – 15.40

Zriedkavé choroby – varia a kazuistiky

Predsedníctvo: Cisárik F., Jenča A., Bzdúch V.

25. Jenča A., Jenča A. ml., Petrášová A., Pappová J., Jenčová J. (Košice): **Pseudotumorózna osteomyelitída sánky** (10 min.)
26. Rohaľová J., Markovičová E., Madarász Š., Jungová P., Juhosová M., Repiský M., Chandoga J. (Ružomberok, Bratislava): **Cerebrotendinózna xantomatóza – terapeuticky ovplyvniteľné ochorenie** (10 min.)
27. Bjelošević M., Kušíková K., Krajčiová A., Chalupka M., Illíková V. (Bratislava): **Nezvyčajná príčina poruchy vedomia u dojčata** (10 min.)
28. Paučinová I., Cisárik F., Petrovič R., Paučin J. (Žilina, Bratislava): **Beckwith-Wiedermann syndróm – kazuistika** (10 min.)



ZDROJ ROVNOVÁHY

UMOCNENÝ
MAGNÉZIOM A **VÁPNIKOM**
ZO SLOVENSKEHO KRASU



Voda zrodená v srdci Gemera vďaka výdatnému obsahu magnézia a vápnika v optimálnom pomere 1:3 pre náš organizmus upokojí myseľ a v tele obnoví prirodzenú rovnováhu.

29. Matysová A. (Prešov): **Morbus Waldenström – kazuistika**
– prednáška podporená spoločnosťou Janssen (10 min.)
30. Kosnáčová J., Bibza J., Ilenčíková D. (Bratislava): **Od anémie k zriedkavému syndrómu** (10 min.)
31. Mistrík M., Vasovčák P. (Prešov, Košice): **Polycystické obličky, význam komplexnej diagnostiky – kazuistika** (10 min.)

Diskusia

15.40 – 16.00

Varia

32. Šimegh M. (Bratislava): **Aktuálny stav elektronického zdravotníctva na Slovensku**

16.00

Záver konferencie

OMICS TECHNOLOGIE A DIAGNOSTIKA ZRIEDKAVÝCH CHORÔB

1. Zriedkavé dedičné choroby – laboratórna diagnostika s aplikáciou tradičných prístupov a algoritmov alebo iba genomický skrining

Chandoga J., Petrovič P., Repiský M.,
Lexová Kolejáková K., Mattošová S.,
Lisyová J., Juhosová M., Ďurina P.
Ústav lekárskej biológie, genetiky
a klinickej genetiky LF UK a UNB,
Oddelenie molekulevej a biochemickej
genetiky, Nemocnica Staré Mesto,
Bratislava

Pri predpokladanom postihnutí 30 miliónov obyvateľov Európskej únie niektorou formou zriedkavej choroby (ZCH) sa v posledných rokoch tomuto problému venuje mimoriadna pozornosť opodstatnene. V spektre ZCH majú dominantné postavenie zriedkavé dedičné choroby (ZDCH), ktoré sa vyskytujú u 4 % až 6 % populácie a ich počet sa odhaduje na 6 000 chorobných jednotiek. Pri počte obyvateľov SR (približne 5,4 milióna) by zriedkavou genetickou chorobou mohlo byť postihnutých 200 000 až 300 000 jedincov. Zvládnutie tak širokej problematiky nemôže byť v silách jednej krajiny, preto je logické, že EÚ sa snaží koordinovať stratégiu týkajúcu sa ich diagnostiky a terapie. Diagnostika ZDCH je založená na komplexe diagnostických prístupov, avšak samotná genetická podstata determinuje, že príčina sa určí až po aplikovaní molekulárno-genetických a biochemicko-genetických

vyšetrovacích metód. Významný pokrok, ktorý sa dosiahol v posledných rokoch v genomike a v diagnostike genetických porúch vďaka novým technológiám, ako je masívne paralelné sekvenovanie (MPS) – sekvenovanie novej generácie (NGS), prináša okrem výhod aj viacero nových problémov, ale aj otázky typu, či nebudú existujúce genetické a biochemické diagnostické prístupy a algoritmy o pár rokov archaizmom a či nebude stačiť iba „genomický skrining“ charakteru MPS pre diagnostiku všetkých genetických chorôb. Existuje len málo genetických ochorení, pri ktorých klinický obraz alebo výsledky zobrazovacích a rutinných laboratórnych metód jednoznačne svedčia o určitej chorobe, resp. o postihnutom géne. Príkladom pre takúto ľahkú diagnostiku by mohla byť alkaptonúria. Spravidla sa na potvrdenie alebo vylúčenie predpokladaného ochorenia musí použiť široká škála metód a aplikuje sa tzv. diagnostický algoritmus. Aj pri použití skórovacích kritérií, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť diagnózy, sa len u malej časti suspektných pacientov potvrdí predpokladaná genetická príčina. Diagnosticky úspešnú kategóriu predstavujú ochorenia, pri ktorých je 10 % až 20 % pozitívnych prípadov (familiárne hypercholesterolémie, Duchenneova/Beckerova svalová dystrofia, CADASIL). Na druhej strane, efektívnosť diagnostiky výrazne zvyšujú finančne nenáročné celopopulačné skriningové programy. Príkladom môže byť novorodenecský skrining s vysokým zachytením pozitívnych

jedincov a s vysokou pravdepodobnosťou potvrdenia genetickej poruchy. V prípade dedičných metabolických chorôb existujú taktiež mnohé efektívne biochemické diagnostické algoritmy, ale aj v tomto prípade je nevyhnutné kombinovať viaceré metodické platformy, čím sa diagnostický proces komplikuje a predražuje. Výhodiskom sa javí využitie MPS a podľa klinickej suspekcie indikovať a) vyšetrenie panelov génov, b) vyšetrenie exónov pri proteín kódujúcich génoch (WES), c) vyšetrenie celého genómu (WGS), ktoré by mohlo odhaliť mutácie pri tisíckach génov podmieňujúcich ZDCH. Z hľadiska nákladov, rozsahu a času realizácie MPS má bezo sporu výhodu pred tradičnými prístupmi v diagnostike ZDCH. Na druhej strane, existuje celý rad výhrad metodického, etického charakteru, prečo nepoužiť MPS ako prvostupňové vyšetrenie. Medzi časté výhrady patrí miera falošnej pozitivity a negativity, nedostatočné pokrytie hlavne repetitívnych oblastí a oblastí s GC pármí, nejednoznačná interpretácia, existencia variantov nejasného významu, omyly podmienené prítomnosťou pseudogénov, odhalenie nálezov neasociovaných s klinickým nálezom. Akceptovateľná výhrada môže spočívať aj v tom, že sa dôkaz redukuje iba na nález mutácie pri „statickom genóme“ ako kauzality a neposudzujú sa dynamické zmeny transkriptómu, epigenómu, proteómu, metabolómu, ich vplyv a interakcia. Zvlášť nálezy podmienené zmenami v nekódujúcich a regulačných oblastiach genómu môžu byť zdrojom chybných interpretácií. Dať odpoveď na otázku položenú na začiatku je však možné použitím paralel. Zatiaľ čo vývoj technológií má často revolučný charakter, ich aplikácia a prak-

tické využitie v ľudských činnostiach má skôr evolučný priebeh a prax rozhodne, čo a v akej miere je užitočné. Istotne nepredpokladáme, že sa nahradia mnohé efektívne diagnostické algoritmy metódou MPS. Naopak, metóda sa uprednostní pri sekvenovaní veľkých génov (*DMD*, *CFTR*, *FBN1*, *NF1*) a sekvenovaní panelov génov podmieňujúcich určitú chorobnú jednotku (svalové dystrofie, spastické paraplégie, senzo-motorické polyneuropatie, kardiomyopatie, familiárne hypercholesterolémie). Aplikácia prístupov WES a WGS v diagnostike ZDCH nájde svoje pevné miesto, bude však vyžadovať mnoho ľudského úsilia, aby boli tieto metódy správne využité a nálezy zodpovedne interpretované.

2. Význam sekvenování nové generace v diagnostickém algoritmu dědičných metabolických onemocnění

Pešková K.¹, Dvořáková L.¹, Řeboun M.¹, Chrastina P.¹, Včelák J.², Honzík T.¹

¹Klinika dětského a dorostového lékařství, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

²Endokrinologický ústav, Praha

Úvod: Metodu cíleného sekvenování nové generace jsme zavedli pro skupiny onemocnění s charakteristickými klinickými a biochemickými nálezy, jejichž molekulární diagnostika spočívá ve vyšetření skupiny genů. Pilotní projekt je zaměřen na tři typy onemocnění (glykogenózy, peroxisomální onemocnění a leucinózu) a dva laboratorní nálezy (orotovou acidurii a hyperhomocysteinémií).

Metody: Knihovna 200 vyšetřovaných genů byla připravena pomocí hybridizačního systému navrženého na zakázku (Roche NimbleGen). DNA sekvenování bylo provedeno na platformě MiSeq, Illumina.

Výsledky: U 8 pacientů s mírnou formou orotové acidurie (cca 10 – 50 mmol/mol kr.) byla identifikována heterozygotní mutace v genu *UMPS*. Byla tak zjištěna příčina biochemického nálezu, nikoli vysvětlení klinických obtíží pacienta. V rámci této skupiny byl diagnostikován první pacient s deficitem CPS I na území ČR, u kterého se onemocnění manifestovalo poruchou vědomí a hyperamonémií bez průkazu orotové acidurie. Nález hyperhomocysteinémie u pacientů byl často spojen s různými kombinacemi variant v genech *MTHFR*, *MTRR* a *MTR*. V rámci této skupiny byla identifikována jedna pacientka s deficitem kobalaminu D (Cbl D-varianta 1). Ve skupině glykogenóz jsme diagnostikovali 4 pacienty a 2 pacientky s X-vázanou formou GSD IX, 1 pacienta s GSD VI a 1 pacienta s GSD IIIa. Ve skupině leucinóz bylo diagnostikováno 6 pacientů.

Souhrn: Výsledky ukazují, že metoda cíleného sekvenování nové generace je vhodná pro určení diagnózy u pacientů s konkrétním podezřením na vzácné metabolické onemocnění. Metoda zároveň umožňuje vytřídit pacienty s laboratorním nálezem, který velmi pravděpodobně není příčinou jejich klinických obtíží.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165 a GAUK 580716.

3. Cílený skrining zriedkavých ochorení

Hlavatá A., Juríčková K.

Detská klinika LF UK a DFNSP, Centrum dedičných metabolických porúch DFNSP, Bratislava

Dedičné metabolické poruchy (DMP) patria do skupiny zriedkavých ochorení, ktoré boli v minulosti považované za neliečiteľné, resp. terapeuticky minimálne ovplyvniteľné choroby. V posledných desaťročiach sme zaznamenali výrazný pokrok nielen v objasňovaní patogenézy, ale najmä v možnosti kauzálnej liečby práve týchto zriedkavých chorobných stavov. Od roku 2013 preto na Slovensku došlo k rozšíreniu povinného celoplošného novorodeneckého skriningu, ktorým je dnes skriningovaných 10 metabolických porúch. Medicínsky výskum však prináša stále väčšie možnosti liečby najmä dedičných metabolických porúch na úrovni lyzozómov (LSD). Prvou možnosťou kauzálnej terapie niektorých LSD bola transplantácia kostnej drene. Dnes je aktuálna enzýmová substitučná liečba a substrát redukujúca terapia. Podstatou chorôb na úrovni lyzozómov je zväčša chýbanie alebo znížená aktivita špecifického enzýmu. V dôsledku tohto deficitu dochádza k hromadeniu produktov metabolizmu v organizme, čo sa prejavuje fyzickým a často i mentálnym postihnutím chorého jedinca už v detskom alebo včasnom dospelom veku. Enzýmová substitučná terapia (Enzyme Replacement Therapy – ERT) v súčasnosti reprezentuje štandard liečby spomedzi viac ako päťdesiatich známych LSD už pri ôsmich z nich: Morbus Gaucher typ I, Morbus Fabry, Morbus Pompe, mukopolysacharidóza typ I (Morbus Hurler/Scheie), mukopolysacharidóza typ II

(Morbus Hunter), mukopolysacharidóza typ IVA (Morbus Morquio A), mukopolysacharidóza typ VI (Morbus Maroteaux-Lamy) a deficit lyzozómovej kyslej lipázy (Morbus Wolman, choroba s hromadením cholesterolu CESD). ERT je podávaná v pravidelných intervaloch určených podľa typu ochorenia v i. v. infúzii. Iný princíp je využívaný pri substrát redukujúcej terapii (Substrate-reduction Therapy – SRT). Podstatou liečebného účinku je redukcia biosyntézy substrátu poškodeného enzýmu a tým následne predchádzanie jeho hromadeniu v bunkách. Výhodami SRT je možnosť niektorých látok prestúpiť hematoencefalickou bariérou do CNS a možnosť podávania lieku per os. SRT je aktuálne dostupná pre liečbu Morbus Gaucher typ I a Morbus Niemann-Pick typ C. V poslednom období boli zavedené do terapie aj malé molekuly, známe aj ako chemické a farmakologické chaperony. Tieto sú schopné napraviť nesprávne poskladané molekuly a tak uľahčiť ich presun na miesto pôsobenia. Farmakochaperony sú podávané per os a aktuálne je dostupný liek na liečbu Morbus Fabry.

Na Slovensku je starostlivosť o pacientov s lyzozómovými chorobami sústredená do Centra dedičných metabolických porúch DFNSP v Bratislave (CDMP). Laboratórna diagnostika je realizovaná v spolupráci s Ústavom lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB v Bratislave a Ústavom dedičných metabolických porúch v Prahe. Pre úspešnú liečbu je podstatné včasné stanovenie diagnózy, preto sme od roku 2008 začali projekty aktívneho vyhľadávania pacientov s liečiteľnými lyzozómovými chorobami formou skriningového vyšetrenia suchej kvapky krvi (SKK). Pri týchto projektoch spolupracujeme najmä s Metabolic Laboratory v Hamburgu

a Centogene AG v Rostoku. V prípade diagnostikovania liečiteľnej formy LDS je pacientovi liečba indikovaná a monitorovaná v CDMP. Pre pacientov s enzýmovou substitučnou liečbou, ktorá je podávaná parenterálne, je centrom zabezpečené aplikačné pracovisko v mieste bydliska pacienta.

Doterajšie skúsenosti s liečbou pacientov s lyzozómovými chorobami ukazujú, že všetci pacienti z tejto terapie profitujú, ale kvalita ich života závisí od včasnosti nasadenia terapie. Včasný záchyt, ktorý je umožnený jednoduchou skriningovou metódou formou SKK, finalizácia diagnózy a nasadenie liečby pacientom závisí najmä od dobrej informovanosti širokej odbornej verejnosti lekárov, ktorí sa vo svojej praxi môžu s týmito chorobami stretnúť najčastejšie.

Prednáška podporená spoločnosťou Shire.

4. Kritický region 15q11-13: naděje pro vysvětlení některých forem autizmu, epilepsie, kognitivních a behaviorálních problémů u dětí?

Hladíková A.^{1,2}, Olosová Z.³, Balcar A.^{1,2}, Šilhánová E.^{1,2}, Buržáková K.^{1,2}, Valečková J.^{1,2}, Širůčková S.^{1,2}, Plevová P.^{1,2}

¹Oddělení lékařské genetiky FN, Ostrava

²Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

³Psychiatrická klinika SZU a UNB, Bratislava

Úvod: S postupným zaváděním moderní laboratorní genetické analýzy přibývají klinikům další dosud nepopsané syndromy. V oblasti chromozomu 15q11-13 se zjišťuje, že kromě dobře definovaných syndromů Prader-Willi (PWS) a Angelman (AS) nabízí cílená genetická diagnostika odchylek v této oblasti daleko širší možnosti

diferenciální diagnostiky; z toho rezultuje název celé této skupiny, která se nově označuje jako kritický region Prader-Willi/Angelman (PWACR). Geny (cca 4 – 5 milionů parů bazí DNA; *TUBGCP5*, *CYFIP1*, *NIPA1*, *NIPA2*, *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *SNURF-SNRPN*, *SNORD*, *UBE3A*, *GABRB3*, *GABRA5*, *GABRG3*, *OCA2*, *HERC2*, *APBA2*, *CHRNA7*, atd.), nacházející se v tomto regionu, jsou nezbytné pro správný rozvoj funkcí centrálního nervového systému, pohybových, kognitivních a behaviorálních schopností jedince.

Soubor: Představují čtyři kazuistická sdělení pacientů OLG FN Ostrava, u kterých byla zjištěna genetická změna v některém z úseků kritického regionu 15q11-13. Indikací ke genetickému vyšetření představují děti s uvedenými symptomy: mentální retardace; neurovývojové postižení motoriky; ataxie a spastická paraparéza/plegie, často pod diagnózou dětské mozkové obrny (DMO); epilepsie (infantilní spasmy, absence apod., někdy jen abnormní EEG záznam); opožděný psychomotorický vývoj (porucha jemné i hrubé motoriky); špatná prostorová orientace, nemotornost; autismus (porucha autistického spektra – PAS, nebo jen stereotypní chování, echolalie, atd.); poruchy chování; poruchy vývoje řeči; poruchy učení; ADHD; sklon k impulsivnímu chování/sebepoškozování; výkyvy v náladách, poruchy spánku; porucha příjmu potravy (obleněné pohyby plodu či intrauterinní růstová retardace, v raném dětství neprospívání nebo naopak chybí pocit plnosti, tendence k přejídání a obezitě); z psychiatrických poruch schizofrenie a bipolární porucha, méně často fobická a úzkostná porucha a OCD (obsesivně kompulzivní porucha). Pacienti mají nespécifickou lehkou/středně závažnou faciální stigmatizaci; dysmorfní črty obličeje (hypertelo-

rismus, dolů směřující oční štěrby, prominující filtrum, změny tvaru rtů), anomálie dentice, patra; změny tvaru prstů; výskyt pigmentových névů; strabismus; katarakta; strukturální anomálie mozku (arachnoidální cysty, redukce objemu v oblasti frontálních laloků a hemisferického objemu, dilatace extraaxiálních prostor, abnormální signály bílé hmoty, zmenšení corpus callosum, dysplastické cerebellum); vrozené vady srdce, atd.

Výsledky: U 4 leté dívky byl diagnostikován mikrodeleční syndrom 15q11.2, který odpovídá obrazu Burnside-Butler syndromu. U 15 letého chlapce byla zjištěna mikrodelece v oblasti 15q11.2 (468kb, zahrnuje 4 geny databáze OMIM). U 9 leté dívky byla zjištěna změna počtu kopií v kritické oblasti 15q11.2-q13; byly detekovány 3 kopie oblasti *MKRN3* – *GABRB3*. U 11,5 letého chlapce byla v jeho DNA zjištěna mikrodelece oblasti 15q13.3; byla detekována 50 % redukce lokusů *TRPM1-27*, *KLF13-2 a CHRNA7-4* a byl diagnostikován 15q13.3 mikrodeleční syndrom.

Závěr: Správné fungování genů v kritickém regionu 15q11-13 je nezbytně nutné pro zdravý vývoj jedince. Genetické odchylky oblasti regionu 15q11-13 odpovídají širokému spektru a různému stupni závažnosti postižení intelektových, nervových, pohybových a duševních funkcí; z toho vyplývá různá tíže klinických příznaků a fenotypového projevu nemoci v rámci stejného genetického nálezu u různých pacientů i v rámci jedné rodiny (variabilní expresivita, inkompletní penetrance, intra- a inter-familiární variabilita). Genetické změny často vznikají de novo nebo je dědičnost paternální či maternální; vysvětlena nestabilitou celé oblasti PWS/Angelman.

KARDIOLÓGIA, HEMATOLÓGIA, IMUNOLÓGIA A PNEUMOLÓGIA

5. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia – skúsenosti jedného centra

Šimková I., Boháčková M., Valkovičová T.
Klinika kardiológie a angiológie LF SZU
a NÚSCH, a. s., Bratislava

Úvod a ciele: Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH) je progresívne, invalidizujúce ochorenie závažnej prognózy, pri ktorom 5 rokov preživa len 10 % pacientov, ak sú neliečení. Etiológia a patofyziologická podstata nie je úplne objasnená. Akceptuje sa tromboembolická genéza, v ktorej kľúčovým miestom je zlyhanie lýzy, následná organizácia pľúcnych tromboembolov a remodelácia pľúcneho riečiska. Cieľom je prezentovať manažment tejto zriedkavej choroby od epidemiologických dát cez diagnostický algoritmus po výsledky liečby.

Metódy: Analyzovaný je súbor 116 pacientov s CTEPH včítane základných charakteristík, rizikového profilu, diagnostických a liečebných postupov aplikovaných v rámci centralizovanej starostlivosti na našom pracovisku.

Výsledky: Sledovaná populácia pozostáva zo 116 pacientov s CTEPH s nasledovnými charakteristikami: priemerný vek $60,5 \pm 11,9$ rokov, stredný tlak v a. pulm. $48,6 \pm 12,0$ mmHg, pľúcna cievena rezistencia $9,2 \pm 4,6$ WU, trieda podľa NYHA $2,8 \pm 0,5$ a záťažová kapacita podľa 6MWT 313 ± 134 m. V rizikovom profile dominovala pľúcna embólia v 79 %, s rekurenciou v 28 %, hlboká venózna trombóza v 59 %, iná krvná skupina ako

„0“ 72 %, tyreopatia 20 %, zápalové ochorenia a malignity 6 %. Spomedzi 58 % pacientov indikovaných na chirurgické riešenie pretrvávajú v 31 % reziduálna pľúcna hypertenzia, manažovaná tak ako u inoperabilných pacientov špecifickou liečbou. Prevalencia CTEPH bola stanovená na 1,67 per 100 000 obyvateľov, prežívanie 1, 3, 5 a 7 rokov našich liečených pacientov bolo 95 %, 93,8 %, 89,5 % a 86,4 %.

Záver: Uvedené výsledky jedného centra – prvá štúdia tohto druhu na Slovensku na základe centralizácie na expertíznom pracovisku – korešpondujú s výsledkami medzinárodných registrov. Radia CTEPH do skupiny zriedkavých chorôb, potvrdzujú kľúčovú úlohu venózneho tromboembolizmu v patogenéze, poukazujú na hemodynamickú závažnosť ochorenia a podstatne lepšiu prognózu liečenej formy.

6. Eisenmengerov syndróm – vrchol ľadovca PAH asociovanej s VCHS

Valkovičová T.¹, Kaldarárová M.²,
Šimková I.¹

¹Kardiologická klinika SZÚ a NÚSCH, a. s., Bratislava

²NÚSCH, a. s. – Detské kardiocentrum, Bratislava

Úvod: Eisenmengerov syndróm (ES) predstavuje najťažšiu formu skratovej vrodenej srdcovej chyby (VCHS) s ireverzibilnou pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH). Nepriaznivá prognóza je podmienená viacerými faktormi:

1. závažnou VCHS a PAH, ktoré sa prejavujú zhoršením funkčnej kapacity, dysfunkciou pravej komory (PK), arytmiou a synkopou;
2. cyanózou a následným multisystémovým postihnutím – chronická hypoxémia, kompenzačná erytrocytóza, sideropénia, hyperviskozita, poruchy hemokoagulácie, respiračné ochorenia, renálna a hepatobiliárna dysfunkcia.

Špecifikom pacientov (pac.) s ES oproti iným typom PAH je dlhodobá zachovaná dobrá funkcia PK, preto najčastejšou príčinou morbidity, ale aj neočakávanej mortality je práve multisystémové postihnutie.

Cieľom prospektívnej štúdie bolo zhodnotiť výskyt a závažnosť jednotlivých rizikových faktorov, ako aj posúdiť ich nepriaznivý vplyv na kvalitu života a dĺžku prežívania u pacientov s ES.

Súbor a metodika: Analyzoval sa súbor 52 pac. s ES (36 (70 %) žien/16 (30 %) mužov)), vek – medián 41,5 rokov (23 – 78 rokov). V priebehu dlhodobého sledovania (medián dĺžky sledovania 3,1 roka (6 mesiacov – 6,4 rokov)) sa hodnotili: anamnestické, klinické, laboratórne, echokardiografické parametre a 6-minútový test chôdzou (6MWT). Rizikové faktory boli rozdelené na neovplyvniteľné, čiastočne ovplyvniteľné a ovplyvniteľné, súvisiace s PAH, cyanózou a multisystémovým postihnutím.

Výsledky: 1. Neovplyvniteľné faktory: vek > 40 rokov u 29 pac. (55,5 %), komplexná VCHS u 13 (25 %), Downov syndróm u 8 pac. (15 %).

2A. Čiastočne ovplyvniteľné faktory súvisiace s PAH: NYHA III – IV u 14 (27 %) pac., 6MWT < 380 m u 14 (27 %), synkopa u 3 (6 %), NtpBNP > 1 000 ng/l u 18 (35 %), dysfunkcia PK u 5 pac. (10 %).

2B. Čiastočne ovplyvniteľné faktory súvisiace s cyanózou: závažná systémová hypoxémia (saturácia O₂ < 85 %) u 22 pac. (42,5 %), erytrocytóza u 31 (60 %), z toho dekompenzovaná s hematokritom ≥ 0,65 u 4 pac. (7,5 %). Krvácavé stavy boli u 18 pac. (35 %), z toho hemoptýza u 5 (10 %) a laboratórne zvýšené riziko krvácania u 16 pac. (30 %). Klinické prejavy tromboembólie mali 9 pac. (17,5 %) a laboratórne zvýšené riziko trombózy 30 pac. (57,5 %).

3A. Ovplyvniteľné faktory súvisiace s PAH a/alebo cyanózou: arytmie u 21 pac. (40 %), sideropénia u 29 (55 %), deficit vitamínu B12 a/alebo kyseliny listovej u 10 (20 %). **3B. Ovplyvniteľné faktory súvisiace s multisystémovým postihnutím:** u 36 pac. (70 %) bolo prítomné postihnutie ≥ ako 2 orgánových systémov, z toho renálne postihnutie u 13 (25 %), hepatobiliárne postihnutie u 14 (27 %), hyperbilirubinémia u 10 (20 %), hyperurikémia/dna u 30 (57,5 %) a respiračné ochorenie u 18 pac. (35 %).

V priebehu sledovania bolo zaznamenaných 10 úmrtí (20 %). Príčinou exitu bolo: zlyhanie PK u 2 pac., náhla kardiálna smrť u 1 a arytmia u 2 pac. U 5 pac. bola príčina nekardiálna – krvácanie z gastrointestinálneho traktu, respiračná infekcia a hemoptýza u 1 pac.

Záver: Pri manažmente pacientov s ES je nutné poznať ich špecifiká súvisiace predovšetkým s cyanózou a sekundárnou erytrocytózou. Títo pacienti predstavujú heterogénnu skupinu, v ktorej okrem problémov súvisiacich so základným ochorením je vysoko rizikové aj multisystémové postihnutie. Ako ukazuje analýza, až u 70 % pacientov sú prítomné ochorenia 2 a viac orgánových systémov. Dôležité je si uvedomiť, že mnohé ťažkosti pacientov sú ovplyvniteľné a ich vyriešením alebo aspoň zmiernením problému sa významne ovplyvní ich kvalita života

a celkové prežívanie. Ako ukázala štúdia, až 50 % úmrtí bolo z nekardiálnych príčin, resp. 70 % z ovplyvniteľných príčin. Kľúčový je preto pravidelný monitoring všetkých rizikových faktorov (multidisciplinárny prístup) a modulovanie ich ovplyvniteľných zložiek.

7. Nová mutácia v beta reťazci fibrinogénu (B β Gln180Stop) príčinou vzácneho vrodeného krvácavého ochorenia – afibrinogenémie

Šimurda T.¹, Sňahničanová Z.², Loderer D.², Staško J.¹, Lasabová Z.², Kubisz P.¹

¹Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

²Ústav molekulej biológie, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, BIOMED Martin

Úvod: Vrodená afibrinogenémia je veľmi vzácné ochorenie, ktoré je definované ako absencia fibrinogénu v cirkulujúcej krvi potvrdená imunologickou metódou. Z genetického hľadiska ide o autozomálne recesívnu poruchu, ktorá je spôsobená mutáciou v homozygotnej forme v jednom z troch génov kódujúcich fibrinogén (*FGA*, *FGB*, *FGG*). V patogenéze ochorenia je prítomná nesprávna syntéza, sekrécia alebo vnútroobunkový transport fibrinogénu. Diagnostika vrodenej afibrinogenémie by sa mala opierať o funkčné a imunologické vyšetrenie hodnôt fibrinogénu spolu s vyšetrením trombínového a reptilázového času. Komplexná diagnostika by

mala zahŕňať globálne testy hemostázy (rotačná tromboelastometria a test generácie trombínu) a taktiež aj genetickú analýzu s nájdením mutácie zodpovednej za vznik tohto ochorenia.

Materiál a metódy: Na identifikáciu genotypu v rodine 27-ročného pacienta s vrodenou afibrinogenémiou boli odobraté vzorky periférnej krvi od 6 jedincov s následným vyšetrením základnej, špeciálnej hemostázy a globálnych testov hemostázy. DNA bola izolovaná s použitím DNA Blood Midi Kit. Všetky exóny a intróny troch fibrinogénových génov boli amplifikované pomocou PCR a analyzované priamym sekvenovaním.

Výsledky: Nová homozygotná nonsense mutácia v *FGB* géne, exón 4, nukleotidová pozícia 9661, zmena C > T vedúca k zámene glutamínu v predčasný STOP kodón u pacienta s vrodenou afibrinogenémiou. U rodičov, súrodencov a syna pacienta bola identifikovaná táto nová mutácia v heterozygotnej forme. Opísaná nová mutácia v *FGB* géne (B β 180Gln→Stop) – Fibrinogén Martin, bola pomenovaná podľa miesta objavenia spolu s novým molekulovým mechanizmom, ktorý je príčinou vrodenej afibrinogenémie.

Záver: Genetické analýzy sú veľmi dôležité, umožňujú nám skorú diagnostiku ďalších ohrozených jedincov s vrodenými krvácajúcimi poruchami hemostázy. Pochopenie vzťahu medzi genotypom a fenotypom nám pomáha pri manažmente liečby a dáva nám nevyhnutný predpoklad na rozvoj gébovej terapie.

Podakovanie: Práca bola podporená projektmi: APVV 0222-11, Vega 1/0168/16, Grant Univerzity Komenského (UK/102/2017) a Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed Martin, ITMS 26220220187), ktoré sú spolufinancované zo zdrojov EÚ.

8. DNA diagnostika hereditárneho angioedému

Vavrová L.¹, Hamidová O.¹, Jeseňák M.², Hrubíšková K.³, Zuzulová M.¹, Lohajová Behulová R.¹

¹Oddelenie lekárskej genetiky, Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, Ústav laboratórnej medicíny, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

²Centrum hereditárneho angioedému, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského Bratislava, Univerzitná nemocnica v Martine

³Centrum hereditárneho angioedému, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Univerzitná nemocnica Bratislava

HAE je zriedkavé autozomálne dominantné ochorenie s výskytom približne 1 prípad na 50 000 obyvateľov. Na Slovensku evidujeme takmer 100 postihnutých rodín. HAE je podmienený výskytom kauzálnych variantov v géne *SERPING1*, ktorý kóduje C1 inhibitor. Ochorenie sa prejavuje spontánne odznievajúcimi opuchmi rôznych častí tela sprostredkovanými bradykinínom. Najzávažnejší je opuch horných dýchacích ciest, nakoľko môže ohroziť život pacienta. Opuch tráviaceho traktu, ktorý sa prejavuje bolesťami brucha bez zjavnej príčiny, môže v krajnom prípade viesť k nepotrebnému chirurgickému zákroku. Pre správny manažment pacienta zahŕňajúci nasadenie zodpovedajúcej liečby je dôležitá rýchla a správna diagnostika, vyžadujúca spoluprácu klinického imunológa, klinického genetika a laboratórnych diagnostikov. Testovanie je možné stanovením hladiny a aktivity C1-inhibitora z krv-

ného séra, ktoré poskytujú prvotnú informáciu o asociácii opuchových stavov s HAE. Dôležité doplnenie týchto testov u pacientov predstavuje DNA analýza génu *SERPING1* a génu *FXII* vrátane analýzy veľkých génových prestavieb uvedených génov. V spolupráci s vyššie uvedenými pracoviskami sme vyšetrili 55 rodín, pričom genetickú podmienenosť sme dokázali u 31 % z nich. Identifikovali sme 15 kauzálnych patologických variantov génu *SERPING1*, z ktorých väčšina doteraz nebola opísaná. DNA diagnostika je dôležitá najmä u maloletých potomkov rodičov s výskytom HAE, u ktorých sa doposiaľ neprejavili symptómy ochorenia.

9. CFRD – diabetes mellitus viazaný na cystickú fibrózu

Bližnáková N., Mikulášová I., Orosová J., Pohanka V.

Klinika detskej pneumológie a ftizeológie SZU a UNB, Podunajské Biskupice, Bratislava

Priemerný vek prežívania pacientov s cystickou fibrózou sa za posledné desaťročia významne predlžuje a to prináša so sebou potrebu komplexného pohľadu na problematiku ochorenia a na možné komplikácie prichádzajúce s vekom. Jednou z komplikácií cystickej fibrózy je diabetes mellitus viazaný na cystickú fibrózu. CFRD sa objavuje najčastejšie v 2. až 3. dekáde života pacientov s cystickou fibrózou. Začiatku ochorenia predchádza zhoršovanie pľúcnych funkcií a zhoršovanie body mass indexu pacienta. Včasnú diagnostiku umožňuje každoročný skrining diabetu pomocou o-GTT testu. Keďže symptómy ochorenia sú necharakteristické a začiatok ochorenia nenápadný, diagnostika diabetu u pacientov s cystickou

fibrózou je náročná a často oneskorená. Včasné zachytenie poruchy glukózovej tolerancie a jej monitorovanie, diagnostikovanie a samotná liečba CFRD sú predmetom najnovších štúdií, ktoré sú venované otázkam skúmania patomechanizmu CFRD, diagnostikovaniu a liečbe ochorenia. Jediná odporúčaná medikamentózna liečba je liečba

inzulínom. Diéta je vysokokalorická, bez reštrikcie akéhokoľvek druhu tukov, vylúčené sú len sladké nápoje, bežné sladkosti viazané na tuky sú naopak výhodné. CFRD výrazne ovplyvňuje celkové prežívanie pacientov s cystickou fibrózou a spája sa až so 6-násobným zvýšením ich morbidity a mortality.

METABOLICKÉ OCHORENIA

10. Smithov-Lemliho-Opitzov syndróm

Bzdúch V.¹, Skokňová M.², Brennerová K.¹, Petrovič R.³, Chandoga J.³, Fajkusová L.⁴, Jariabková K.⁵, Behúlová D.⁶

¹Detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

²Neonatologická klinika intenzívnej starostlivosti LF UK a DFNSP, Bratislava

³Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

⁴Centrum molekulárnej biológie a génové terapie, FN Brno

⁵Ústav výskumu sociálnej komunikácie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

⁶Oddelenie laboratórnej medicíny, DFNSP, Bratislava

Úvod: Smithov-Lemliho-Opitzov syndróm (SLOS) je najčastejšie sa vyskytujúca porucha biosyntézy cholesterolu. Je to metabolicko-malformačný syndróm spôsobený deficitom 7-dehydrocholesterol reduktázy, posledného enzýmu v biosyntéze cholesterolu. U pacientov so SLOS býva väčšinou psychomotorický vývin oneskorený a úroveň rozumových schopností v pásme hraničného až ťažkého mentálneho postihnutia. U väčšiny sa vyskytujú poruchy autistického spektra.

Metodika: V práci sú analyzované klinické príznaky 15 pacientov s biochemicky a molekulovo-geneticky dokázaným SLOS. Na rýchle skriningové vyšetrenie akumulovaného 7-DHC sa u všetkých pacientov použila UV-

spektrofotometria lipidového extraktu séra. Na stanovenie spektra sterolov bola použitá metóda plynovej chromatografie a hmotnostnej spektrometrie a na molekulovo-genetickú analýzu bola použitá metóda polymorfizmu dĺžky reštrikčných fragmentov pri produktoch PCR (PCR/RFLP) a metóda sekvenovania celej kódujúcej oblasti *DHCR7* génu.

Výsledky: Jednoduchou skriningovou metódou, UV-spektrofotometriou lipidového extraktu séra sa u všetkých pacientov dokázalo typické absorpčné spektrum 7-DHC. U všetkých pacientov boli dokázané vysoké hodnoty 7-dehydrocholesterolu a 8-dehydrocholesterolu a DNA analýzou bola až v 50 % dokázaná klinicky veľmi závažná mutácia W151X vedúca k nulovej aktivite *DHCR7* proteínu. Z klinických príznakov bola u 8/15 pacientov nízka pôrodná hmotnosť, u 10/15 sťažená popôrodná adaptácia, u 11/15 postnatálne neprospievanie, pričom 9 pacientov zomrelo do 5 mesiacov života. Z kraniofaciálnych anomálií bola prítomná mikrocefália u 14/15, mikrognácia u 13/15, rázštepové chyby u 13/15 a katarakta u 5/8. Z anomálií končatín bola syndaktylia 2. a 3. prsta na DK u 14/15, iné syndaktylie u 5/15 a polydaktylia u 7/15. Z anomálií vnútorných orgánov bol postihnutý kardiovaskulárny systém u 10/15, hepatopatia u 14/15, respiračný systém u 2/15, uropoetický systém u 4/15, gastrointestinálny systém u 3/15 a mozog u 3/15. U 4 detí s karyotypom 46XY boli prítomné dievčenské genitálie a 3 pacienti mali sakrálnu jamku, u 4 bol laboratórne zachytený hypokortizmus.

Záver: SLOS sa vyznačuje veľkou heterogenitou klinických príznakov. Súčasne ho zaraďujeme

medzi fotosenzitívne genodermatózy. Spektrum mutácií závisí od geografickej lokalizácie. Vyšší výskyt v severských krajinách sa vysvetľuje re-produkčnou výhodou u heterozygotov s tvorbou dostatočného množstva cholekalciferolu z akumulovaného 7-dehydrocholesterolu.

11. Novorodenecký skríning na Slovensku po zavedení metódy tandemovej hmotnostnej spektrometrie

Knapková M., Dluholucký S., Machková M.
Detská fakultná nemocnica Banská Bystrica, Skríningové centrum novorodencov SR

Úvod: Na Slovensku sme od roku 1985 do konca roku 2016 vyšetrili celkom 1,9 milióna novorodencov a zachytili 1 195 pozitívnych prípadov. Novorodenecký skríning vybratých dedičných metabolických porúch (DMP) metódou tandemovej hmotnostnej spektrometrie sme spustili v januári 2013. Doteraz bolo touto metódou vyšetrených 223 305 novorodencov a potvrdených 228 pozitívnych prípadov.

Metóda: Aminokyseliny a acylkarnitíny zo suchej kvapky krvi stanovujeme pomocou derivatizovaného kitu RECIPE ClinSpot LC-MS/MS na technológii Agilent 6420 Triple Quad LC/MS. Špeciálny softvér umožňuje z aminokyselín a acylkarnitínov vyhodnotiť 72 parametrov. Cut-off limity boli stanovené pre 72. – 96. hodinu života pre nasledovné ochorenia – FKU, MSUD, MCADD, LCHADD, VLCADD, CPT I. deficit, CPT II. deficit, CACT, GA I. a IVA. Rozšírený pohľad na všetky namerané parametre nám umožňuje odhaliť vysoko suspektných pacientov aj s ďalšími ochoreniami: propiónová acidúria, metylmalon-

nová acidúria, ostatné organické acidémie pri poruchách rozvetvených aminokyselín, tyrozinémia I., citrulinémia, argininémia.

Výsledky: V období 2013 – 2016 sme v základnom aj rozšírenom skríningu vybratých DMP vyšetrili 223 305 novorodencov a zachytili 338 suspektných porúch. Skríningová prevalencia je 1 : 660. Pre kaukazské etnikum je celkový počet záchytov 114, skríningová prevalencia je 1 : 1 658. Pre rómske etnikum je celkový počet záchytov DMP 224, skríningová prevalencia rómskeho etnika je 1 : 153.

Záver: Metóda tandemovej hmotnostnej spektrometrie v novorodeneckom skríningu zmenila pohľad na spektrum zachytávaných DMP. Multiparametrické meranie aminokyselín a acylkarnitínov dovoľuje odhaliť viac závažných DMP, ako sme predpokladali. Etnický aspekt rozdelenia zachytených prípadov je druhý pozoruhodný fakt zavedeného skríningu DMP na Slovensku.

12. Deficit peroxidázového D-bifunkčného enzýmu

Krivošíková K.¹, Brennerová K.¹, Petrovič R.², Hlavatá A.¹

¹Detská klinika LF UK a DFNSP, Centrum dedičných metabolických porúch, Bratislava

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Deficit D-bifunkčného enzýmu (DBP) je zriedkavé autozómovo recesívne dedičné metabolické ochorenie, zapríčinené mutáciami v *HSD17B4* géne, ktoré vedú k porušenej β -oxidácii mastných kyselín s veľmi dlhým reťazcom (VLCFA) na úrovni peroxidómu. Medzi prejavy

klasickej formy ochorenia, ktorá sa manifestuje už v novorodeneckom období, patrí kraniofaciálna dysmorfia, svalový hypotonus, hepatomegália, zhoršená výbavnosť novorodeneckých reflexov, porucha sluchu a epileptický syndróm. Doteraz boli na Slovensku diagnostikovaní traja pacienti s týmto ochorením. V kazuistike prezentujeme t. č. štvrtý zachytený prípad deficitu DBP.

Dieťa je z nekomplikovanej gravidity, s prenatálnou a perinatálnou anamnézou bez pozoruhodností, bez konsangvinného vzťahu rodičov. Po narodení bolo dieťa výrazne hypotonické. Boli pozorované ojedinelé záškľby všetkými končatinami so spontánnym ústupom. Nemalo výbavné otoakustické emisie, ale ostatné skríninogové vyšetrenia boli v norme. Od 2. dňa života sa stupňovala kľčová aktivita postupne na celom tele. Pretrvával výrazný hypotonus, nevýbavné šľachovo-okosticové reflexy, zhoršený sací reflex, minimálna spontánna pohybová aktivita. Dieťa vyžadovalo kontinuálnu antikonvulzívnu liečbu. MRI vyšetrenie mozgu v 1. mesiaci života bolo s obrazom oneskorenej myelinizácie bielej hmoty, supratentoriálnou leukoencefalopatiou a suspektou polymikrogyriou v okolí Sylviových

rých obojstranne. Genetickým vyšetrením bol zistený normálny karyotyp 46XX, vylúčený Zellwegerov a Prader-Williho syndróm, spinálne muskulárne atrofie a syndróm kongenitálnej myotonickkej dystrofie. Vo veku štyroch mesiacov opakovane obojstranne nevýbavné otoakustické emisie. Na podklade patologického profilu VLCFA bolo supponované na deficit DBP, ktorý sa u dieťaťa potvrdil mutačnou analýzou s nálezom kauzálnej mutácie 46G>A v homozygotnom stave. T. č., vo ôsmom mesiaci života dieťa zaostáva v psychomotorickom vývoji. Je výrazne hypotonické, má hepatomegáliu, nystagmus. Aktívna hybnosť je minimálna a zvyraňuje sa porucha príjmu potravy.

Záver: U detí so závažným hypotonickým syndrómom, poruchou sluchu a epilepsiou manifestujúcou sa v skorom novorodeneckom období je v rámci diferenciálnej diagnostiky potrebné zvažovať aj dedičné poruchy metabolizmu na úrovni peroxizómov. Ich diagnostika spolu s molekulovo genetickou analýzou je na Slovensku dostupná. Napriek súčasnej nepriaznivej prognóze detí s deficitom DBP je správne určenie diagnózy potrebné pre možnosť prenatálnej diagnostiky.

NOVÉ MOŽNOSTI LIEČBY ZRIEDKAVÝCH CHORÔB

13. Amifampridín – „orphan drug“ v liečbe Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu: výsledky u 2 slovenských pacientov

Špalek P.¹, Cibulčík F.¹, Vincent A.²

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Neuroscience Group, Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

Lambert-Eatonov myastenický syndróm (LEMS) je vzácné a zneschopňujúce autoimunitné ochorenie nervovosvalového spojenia, ktoré má v Európe výskyt 1/400 000. LEMS sa manifestuje výraznou svalovou slabosťou, ktorú spôsobujú autoproti látky proti napäťovo-závislým kalciovým kanálom typu P/Q v presynaptických motorických zakončeniach. Autoproti látky spôsobujú významný pokles vstupu kalcia do presynaptických zakončení, čo vedie k blokade uvoľňovania acetylcholínu z presynaptických motorických zakončení a k zlyhaniu nervovosvalového prenosu, ktoré sa manifestuje výraznou svalovou slabosťou. U viac ako 80 % pacientov vzniká LEMS vo veku nad 40 rokov. U časti pacientov vzniká LEMS ako paraneoplastické ochorenie asociované najmä s malobunkovým karcinómom pľúc. Určenie správnej diagnózy LEMS robí veľké ťažkosti. Symptómy LEMS sa obvykle manifestujú plíživá a u mnohých pacientov trvá mesiace, niekedy dokonca roky, kým sa určí správna diagnóza. Najčastejšou iniciálnou symp-

tomatológiou je slabosť proximálneho svalstva, ktorá postihuje viac dolné ako horné končatiny. Svalová slabosť významne ovplyvňuje kvalitu života pacientov. Obmedzená je schopnosť ich chôdze, nedokážu vstať z podrepu a sedu bez pomoci horných končatín (šplhaním) alebo bez pomoci druhej osoby. Častým nálezom sú znížené alebo nevýbavné šlachovo-okosticové reflexy, vyskytujú sa aj príznaky vegetatívnej dysfunkcie. Klinická manifestácia LEMS môže imitovať myasténiu gravis, adultnú formu spinálnej amyotrofie a pletencové formy progresívnych muskulárných dystrofií. Diagnózu LEMS potvrdzuje EMG nález výrazného vzostupu (> 100 %) amplitúdy evokovaného motorického akčného potenciálu pri vysoko-frekvenčnej stimulácii (30 Hz) periférneho nervu alebo plexus brachialis elektrickými impulzmi. Diagnózu potvrdzuje definitívne aj pozitívny nález autoproti látok v sére proti napäťovo-závislým kalciovým kanálom v presynaptických zakončeniach. U našich pacientov s LEMS boli pozitívne autoproti látky potvrdené vyšetrením v neuroimunologickom laboratóriu v Oxforde. U pacientov s LEMS má v liečbe kľúčový význam imunoterapia (prednizon, imunosupresívne preparáty, intravenózne imunoglobulín, plazmaferéza). Niektorí pacienti s LEMS však nereagujú dostatočne na imunoterapiu a majú dlhodobu zneschopňujúcu neurologickú symptomatológiu. Nedávno bol Európskou liekovou agentúrou schválený amifampridín ako nová „orphan therapy“ pre LEMS. Amifampridín je pre pacientov s LEMS odporučený ako jediná

prvolíniová symptomatická liečba. Amifamidín blokuje napätovo-závislé káliové kanály a tým prolonguje depolarizáciu presynaptickej motorickej membrány. Predĺženie akčných potenciálov zvyšuje vstup kalcia do presynaptických zakončení a následne uvoľňovanie acetylcholínu, čo vedie k zlepšeniu nervosvalového prenosu a k zlepšeniu príznakov LEMS. V európskom registri LEMS je evidovaných 69 pacientov, ktorí majú ordinovanú liečbu amifamidínom. V práci referujeme o našich skúsenostiach s liečbou amifamidínom u 2 pacientok, ktoré ho užívajú od roku 2015. Predchádzajúca dlhodobá imunoterapia zlepšila klinický stav len čiastočne. Pri liečbe amifamidínom sa u oboch pacientok klinická symptomatológia LEMS zreteľne zlepšila. Amifamidín má veľmi dobrý bezpečnostný profil, u našich pacientok sme nezaznamenali žiadne vedľajšie príznaky.

14. Nové možnosti v liečbe Leberovej hereditárnej optickej neuropatie

Bušányová B.

Klinika detskej oftalmológie LF UK a DFNSP, Bratislava

Leberova hereditárna optická neuropatia – vrodená optická neuropatia, je ťažké progresívne mitochondriálne ochorenie spôsobujúce ireverzibilné poškodenie zraku až praktickú slepotu. Ide o ochorenie s maternálnym typom dedičnosti. V súčasnosti sa v diagnostike LHON zdôrazňuje význam zobrazovacej metódy OCT a elektrofyziologickej funkčnej diagnostickej metódy. Avšak na definitívne potvrdenie ochorenia je nevyhnutný genetický dôkaz. Idebenone je perspektívna liečba pre pacientov s LHON. Idebenone je v EÚ registrovaná od septembra 2015 ako prvá a jediná schválená mitochondriálna terapia pri zrakovom postihnutí pri LHON, ktorá obnovuje alebo stabilizuje CZO. V prednáške prezentujeme detských pacientov s LHON.

Prednáška podporená spoločnosťou Ewopharma.

ZRIEDKAVÉ NEUROLOGICKÉ CHOROBY

15. Transtyreťínová amyloidóza – klinické formy, diagnostika a liečba

Špalek P.¹, Petrovič R.², Kothaj J.³, Serdahely V.⁴, Jungová P.², Chandoga J.²

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

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

³II. neurologická klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

⁴Neurologické oddelenie, FNsP Skalica

Transtyreťínová familiárna amyloidná polyneuropatia (TTR-FAP) je ťažká progresujúca hereditárna neuropatia s AD typom dedičnosti. Spôsobuje ju štruktúrne pozmenený proteín transtyreťín (TTR), transformujúci sa na amyloid, ktorý sa ukladá v periférnych nervoch a deštruuje ich. Známých je viac ako 130 patogénnych mutácií v *TTR* géne. Najčastejšou mutáciou v géne *TTR* je vo svete Val30Met (60 %). U slovenských pacientov s TTR-FAP boli zistené zriedkavé mutácie Val71Ala a Leu12Pro. Klinický obraz je charakterizovaný kombináciou progresívnej senzitivne-motorickej a autonómnej polyneuropatie s familiárnym výskytom. U niektorých pacientov sa vyskytuje ako *sporadická TTR-FAP* podmienená *de novo* mutáciami. TTR-FAP je axonálna neuropatia, ktorá iniciálne postihuje nemyelinizované a malé myelinizované nervové vlákna, čo sa prejavuje bolesťami a porucha termickej citlivosti. Následná degenerácia väčších

myelinizovaných vlákien rezultuje vo výrazné senzitivne deficity, výraznú svalovú slabosť a svalové atrofie. Iné orgánové postihnutia sú dôsledkom ukladania amyloidu v myokarde (kardiomypatia, epizódy arytmie, prevodové poruchy), u 10 % pacientov sa vyskytujú opacity v sklovci a u 15 % postihnutie obličiek. Neliečená TTR-FAP má nepriaznivú prognózu, rýchle progreduje a pacienti zomierajú do 10 rokov od manifestácie prvých príznakov. Transtyreťín je produkovaný pečeňou, preto sa v 90. rokoch 20. storočia začali realizovať transplantácie pečene s cieľom zastaviť progresiu ochorenia. Transplantácia pečene bola donedávna jedinou dostupnou liečbou, ktorá však bola zaťažovaná významnou morbiditou a komplikáciami. Tafamidis je prvým liekom, ktorý sa selektívne viaže na transtyreťín a zabraňuje jeho transformácii na amyloid. V roku 2011 Európska lieková agentúra potvrdila tafamidis v liečbe pacientov s TTR-FAP v iniciálnom štádiu 1. Diflunisal, nesteroidné antiflogistum, stabilizuje tetraméry TTR a zabraňuje tvorbe amyloidných fibrilárnych formácií, čo môže spomaľovať progresiu TTR-FAP. Vzhľadom na fakt, že TTR-FAP je zneschopňujúca a život ohrozujúca polyneuropatia, je rozhodujúce diagnostikovať ju čo najskôr. Sledujeme rodinu s 11 pacientami v 4 generáciách s TTR-FAP. Traja z nich majú dokázanú v mladom veku TTR mutáciu Val71Ala. Sú ešte v presymptomatickom štádiu a kandidátmi na liečbu tafamidisom. Významné je vyhľadávať *de novo* TTR-FAP medzi pacientmi s idiopatickými progresívnymi polyneuropatiami. O *de novo* TTR-FAP treba uvažovať najmä u starších jedincov, u ktorých sa môže manifestovať ako

„chameleon-like-neuropathy“ imitujúca široké spektrum periférnych neuropatií vrátane CIDP.

Okuloleptomeningeálna amyloidóza.

Manifestácie z postihnutia centrálného nervového systému sú pri TTR amyloidóze zriedkavé. Demencia, subarachnoidálne krvácanie, ataxia, hydrocefalus, epilepsia alebo fluktuujúce fokálne neurologické príznaky sú prejavom okuloleptomeningeálnej amyloidózy, ktorá je spojená s odlišnými TTR mutáciami. V SR sme diagnostikovali rodinu so 6 pacientmi v 3 generáciách s okuloleptomeningeálnou amyloidózou a dvoch pacientov so sporadickou okuloleptomeningeálnou amyloidózou. Títo pacienti majú vzácnu heterozygotnú mutáciu Leu32Pro. Transplantácia pečene a liečba tafamidisom sú u pacientov s okuloleptomeningeálnou amyloidózou neúčinné.

Prednáška podporená spoločnosťou Pfizer.

16. GM2 gangliozidóza (Tay-Sachsova choroba) v dospelom veku

Jungová P.¹, Mattošová S.¹, Hlavatá A.²,
Juričková K.², Chandoga J.¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky
a klinickej genetiky LF UK a UNB,
Bratislava

²Detská klinika LF UK a DFNSP,
Bratislava

Tay-Sachsova choroba (GM2 gangliozidóza variant B) je zriedkavé autozómovo recesívne, neurodegeneratívne ochorenie spôsobené deficitom enzýmu β -hexozaminidáza A, čo vedie k lyzozómovej akumulácii GM2 gangliozidu. Hexozaminidáza A je heterodimér pozostávajúci z α a β podjednotiek kódovaných géni *HEXA*

a *HEXB*. Tay-Sachsova choroba je spôsobená mutáciami v *HEXA* géne, ktorý je lokalizovaný na chromozóme 15q23-q24. Klinický obraz je rôznorodý, od akútnej infantilnej formy vedúcej k úmrtiu pred 4. rokom života až k neskorým, miernym formám. Príznaky pri neskorom sa manifestujúcich formách ochorenia sú veľmi variabilné, čo sa týka závažnosti a času nástupu, dospelí pacienti môžu byť roky vedení s inou diagnózou. Pri týchto formách nemusia byť prítomné typické nálezy v pomocných vyšetreniach, aké nachádzame u detských pacientov (čerešňová škvrna na očnom pozadí, pozitívne vyšetrenie oligosacharidov moču). Tieto skutočnosti tiež prispievajú k predĺženiu času stanovenia správnej diagnózy. Príznaky u dospelých pacientov často zahŕňajú progresívnu dystóniu, spinocerebelárnu degeneráciu, psychózu (bipolárna forma), „motor neuron disease“ so svalovou únavou a fascikuláciami.

Prezentujeme prvých pacientov s adultnou formou Tay-Sachsovej choroby zachytených na našom pracovisku. Diagnóza bola potvrdená meraním aktivity β -hexozaminidázy A v suspenzii izolovaných leukocytov. Po potvrdení enzýmového deficitu sme pristúpili k molekulárno-genetickému vyšetreniu prostredníctvom sekvenčnej analýzy *HEXA* génu. U pacientov sme identifikovali patogénne varianty vedúce k deficitu β -hexozaminidázy A.

17. Molekulárno-genetická podstata a diagnostika CADASIL

Juhosová M.¹, Jungová P.¹, Valachová
A.², Vrbová S.¹, Chandoga J.¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky
a klinickej genetiky LF UK a UNB,
Oddelenie molekulovej a biochemickej

genetiky, Centrum zriedkavých genetických chorôb, Bratislava
²Oddelenie lekárskej genetiky, Fakultná nemocnica Trenčín

CADASIL je akronymom pre cerebrálnu autozómovo dominantnú arteriopatiu so subkortikálnymi infarktmi a leukoencefalopatiou, ktorá je spôsobená patogénnymi variantmi *NOTCH3* génu. Gén *NOTCH3* je lokalizovaný na krátkom ramene 19. chromozómu v oblasti 13.13-13.12. Obsahuje 33 exónov kodujúcich proteín zložený z 2 321 aminokyselín. Produktom génu je transmembránový receptor, ktorý je súčasťou signálnej dráhy zapojenej do vaskulogenézy, vaskulárnej remodelácie a diferenciácie. Skladá sa z 34 EGF-like repetícií, troch repetícií bohatých na cysteín a šiestich tandemových ankyrinových repetícií. Gén *NOTCH3* je u dospelého človeka exprimovaný prevažne v bunkách hladkej svaloviny ciev, ale aj v lymfocytoch periférnej krvi a fibroblastoch. Patogénne varianty vedú k zmene terciárnej štruktúry proteínu a jeho akumulácii v stenách ciev mozgu a kože. Klinicky sa ochorenie prejavuje rekurentnými cievnymi ischemickými príhodami (eventuálne aj tranzitnými) v relatívne mladom veku (20 – 60 rokov) a vývojom leukoencefalopatie s pomerne charakteristickým, i keď nie špecifickým MRI nálezom mozgu. Vývoj zmien progreduje vekom, okolo 20. roku života sa zvyčajne pozorujú iba subtílné zmeny, medzi 20. – 30. rokom pozorujeme zmeny najmä v temporálnych lalokoch, u symptomatických jedincov sú rozsiahle hyperdenzné ložiská hlavne frontálne, tiež temporoparietálne a periventrikulárne v bielej hmote. U dvoch tretín symptomatických pacientov sú prítomné pomerne špecifické subkortikálne lakunárne lézie,

môžu byť opísane mikrokrvácania najmä v tálame. Ďalšie príznaky sa odvíjajú od množstva a lokalizácie infarktov, môže byť prítomná paréza, ataxia, pseudobulbárny syndróm, inkontinencia, poruchy zraku, sluchu a reči, závraty, kognitívne poruchy progredujúce až do demencie. Častý je výskyt migrény s aurou alebo aj bez aury (30 – 40 % prípadov). Medzi neuropsychické príznaky patria poruchy nálady, depresie, apatia, spomalené psychomotorické tempo s poruchou exekutívnych funkcií. Elektrónovou mikroskopiou z biopsie kože sa hodnotí stav ciev, ako aj výskyt granulózneho osmiofilného materiálu. Postihnutie ciev je úmerné progresii ochorenia. Presná prevalencia ochorenia nie je zatiaľ známa. Podľa Orphanet je celosvetová prevalencia 1 až 9/10 000 000, v Európe 1/50 000 až 1/25 000. Väčšina patogénnych variantov zapríčínujúcich CADASIL bola pozorovaná v exónoch 2 až 24, ktoré kódujú 34 EGF-like repetície *NOTCH3* proteínu, ktoré vedú k zámene aminokyseliny cysteínovým zvyškom alebo k zámene konzervovaného cysteínu s inou aminokyselinou. Mechanizmy patogenity štruktúrne pozmenených proteínov nie sú dodnes dostatočne objasnené. Poskytovaná molekulárno-genetická diagnostika zahŕňa cieleňú sekvenčnú analýzu exónu 1-24 (v prvom slede 1-12, v prípade negatívneho nálezu 13-24 exónu), ktorá odhalí viac ako 95 % kauzálnych patogénnych variantov. Celkovo bolo na našom pracovisku v rokoch 2013 – 2017 analyzovaných vyše 120 vzoriek pacientov suspektných na CADASIL, u 9 nepříbuzných rodín bol zistený patogénny variant v *NOTCH3* géne. Identifikovaných bolo 8 rôznych typov missense patogénnych variantov v *NOTCH3* géne s charakteristickou zmenou počtu cysteínových

zvýškov. U 6 nepríbuzných rodín sme identifikovali dva varianty v koincidencii v exóne 19 a exóne 9 nezasahujúce cysteínovú doménu, ktorých význam je stále nejasný, a nevieme spoľahlivo posúdiť ich vplyv na fenotyp.

18. Myasténia gravis a CIDP – raritná asociácia dvoch zriedkavých autoimunitných neuromuskulárnych chorôb

Martinka I., Hergottová A., Sosková M., Špalek P.

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

Úvod: Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie nervosvalového spojenia vyvolané autoprotilátkami. Prejavuje sa fluktuujúcou svalovou slabosťou a patologickou únavnosťou rôznych svalových skupín. Chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je autoimunitne sprostredkovaná senzitivno-motorická polyneuropatia, primárne poškodzujúca myelínovú pošvu periférnych nervov. V typických prípadoch sa prejavuje symetrickou svalovou slabosťou a senzitivným deficitom všetkých končatín v proximálnej i distálnej distribúcii. V našej práci prezentujeme vzácnu asociáciu MG a CIDP u jedného pacienta.

Kazuistika: 64-ročný muž od roku 2010 s anamnézou parestézií nôh, nestability chôdze, zhoršeného postoja na špičkách. V decembri 2011 sa objavili poruchy prehĺtania, žuvania a reči

kolísavej intenzity, intermitentný pokles viečok, diplopia. Objektívne boli prítomné príznaky MG (dysfónia, dyzartria, semiptóza viečok, chabosť mimického svalstva, porucha prehĺtania) a polyneuropatie (chabá kvadruparéza s prevahou distálne, areflexia ršo, taktilná a vibračná hypes-tézia na DKK). U pacienta bol pozitívny reparačný farmakologický test, signifikantný pokles amplitúdy CMAP pri repetitívnej stimulácii, pozitívny titer protilátok proti acetylcholínovým receptorom nad 32 nmol/l (norma do 0,30). Vodivostné štúdie potvrdili senzomotorickú, axonálnu-demyelinizačnú polyneuropatiu, spĺňajúcu EFNS/PNS kritériá pre CIDP. Likvorologickým vyšetrením sme zistili hyperproteínorachiu (2 174 mg/l). Stanovili sme súčasne diagnózu MG a CIDP (07/2012). Bola ordinovaná kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizon, azatioprin). Docielili sme remisiu MG. CIDP po krátkom období stabilizácie klinicky a elektromyograficky progredovala. Preto sme v 4/2013 ordinovali IVIg v dávke 200 g s následným prechodom na chronickú udržiavaciu liečbu (30 g v 1-mesačných intervaloch). Pri tejto liečbe sa úplne zastavila progresia CIDP a neskôr sa klinický stav pacienta zlepšil.

Záver: U nášho pacienta sme zaznamenali vzácnu kombináciu dvoch zriedkavých autoimunitných neuromuskulárnych ochorení – MG a CIDP. Pri kombinácii perorálnej imunosupresívnej liečby a IVIg došlo k navodeniu remisie MG, zastaveniu progresie a následne k čiastočnému zlepšeniu CIDP.

POSTEROVÁ SEKCIA

19. Skúsenosti s FISH diagnostikou DiGeorge syndrómu na našom pracovisku v období od 2007 – 2016

Drozdíková V., Fojtíková M.,
Zmajkovičová D., Pietrzyková M.
Ústav lekárskej biológie, genetiky
a klinickej genetiky LF UK a UNB,
Bratislava

DiGeorge syndróm (DGS) je spájaný s mikrodeléciou dlhého ramena chromozómu 22 v oblasti 22q11.2 s frekvenciou výskytu približne 1 : 4 000, čiže ide o najfrekventovanejší mikrodelečný syndróm. Klinické príznaky DiGeorge syndrómu zahŕňajú predovšetkým vrodené vývojové chyby srdca (hlavne konotrunkálneho typu), hypoplastický až aplastický týmus s poruchou imunity (deficit T-lymfocytov), typickú somatofaciálnu dysmorfriu a neonatálnu hypokalcémiu. Oneskorený psychomotorický vývoj a porucha učenia sú prítomné u 70 % – 90 % prípadov.

Diagnostika DiGeorge syndrómu sa môže uskutočňovať metódou flourescenčnej *in situ* hybridizáciou (FISH) použitím sond N25 (100kb) a TUPLE1 (110kb). Obidve tieto sondy hybridizujú s oblasťou kritického úseku pre DGS. Pomocou FISH je možné diagnostikovať 85 – 90 % pacientov s mikrodeléciou 22q11.2. V niektorých prípadoch, aj napriek prítomnosti fenotypových znakov DGS, nebola delécia FISH metódou potvrdená. Predpokladá sa, že môže ísť o mikrodeleciu na inom chromozóme (DGS-like syndróm), alebo že ide o mikrodeleciu menšieho rozsahu.

Na našom pracovisku robíme molekulovo-cytogenetické vyšetrenie metódou FISH na mikrodelečné syndrómy od roku 1997. Súbor

pacientov, ktorý vyhodnocujeme v tejto práci, je z obdobia rokov 2007 – 2016. Indikovaných bolo 277 pacientov s podozrením na DGS. FISH vyšetrenie odhalilo mikrodeleciu u 39 pacientov (14,1 %). Delécia nastala v miestach pre obidve sondy, N25 aj TUPLE1 (okrem 1 prípadu, v ktorom sme zistili menšiu deléciu len v oblasti sondy TUPLE1). V našej práci sa tiež zaoberáme variabilnými fenotypovými prejavmi delécie v oblasti 22q11.2 v súbore našich pacientov.

20. Organické acidúrie diagnostikované v Centre dedičných metabolických porúch v DFNsP Bratislava

Perečková J., Ostrožlíková M.,
Holešová D., Šebová C.

Centrum dedičných metabolických porúch, Oddelenie laboratórnej medicíny DFNsP, Bratislava

Úvod a cieľ: Organické acidúrie (OAÚ) sú heterogénna skupina dedičných metabolických porúch (DMP), charakterizovaná akumuláciou organických kyselín (OA) v moči, v menšej miere aj v iných telesných tekutinách. Diagnostika je založená na detekcii zvýšenej exkrécie organických kyselín v moči bežne prítomných alebo vylučovania organických kyselín, ktoré nie sú prítomné v moči zdravých ľudí. Pacienti s ťažkým novorodeneckým typom ochorenia sa zvyčajne klinicky manifestujú metabolickou acidózou, letargiou, zvracaním, RDS, kómou spôsobenou toxickou encefalopatiou. U detí s miernejšou formou ochorenia je častá neurologická symptomatológia spojená so zmenami srdcového

a kostrového svalstva. Cieľom našej informácie je sumarizácia laboratórných nálezov pacientov s OAÚ detegovaných v Centre dedičných metabolických porúch (CDPM) DFNSP Bratislava.

Materiál a metódy: OA sme vyšetrovali v rannom (alebo jednorazovom) moči detí s podozrením na DMP. Na stanovenie organických kyselín v moči používame metódu plynovej chromatografie a hmotnostnej spektrometrie (GC/MS). Analýzy sa vykonali na prístroji TRACE 2000/Polaris Q (Thermo Finnigan, USA). Moč bol spracovaný podľa procedúry na analýzu organických kyselín – oximácia, extrakcia a silylácia.

Výsledky: Vyhodnotili sme laboratórne nálezy pacientov so zistenou OAÚ od roku 1993 do súčasnosti. Do roku 2013 boli selektívnym skríningom zachytení len symptomatickí pacienti, od zavedenia rozšíreného novorodeneckého skríningu (1. 1. 2013) sa nám podarilo identifikovať aj presymptomatických pacientov.

Následným testovaním jedincov s pozitívnou identifikáciou v SCN (Skríningové centrum novorodencov) v BB sme z „povinne“ vyhľadávaných OAÚ zatiaľ nepotvrdili izovalerovú acidúriu, z tzv. „periférnych záchytov“ neselektívneho novorodeneckého skríningu sme zaznamenali aj doposiaľ nediagnostikovanú OAÚ (3-metylcrotonylglycinúriu, 2-metylbutyrylglycinúriu).

Celkový počet pacientov s detegovanou OAÚ bol 81 s nasledovnými konkrétnymi ochoreniami: metylmalónová acidúria (8), Canavanova choroba (6), propiónová acidúria (2), glutárová acidúria typ I (3), mevalónová acidúria (4), 3-hydroxy-3-metylglutárová acidúria (4), 2-oxoadipová acidúria (2), pyroglutámová acidúria (3), leucinóza (3), 3-metylglutakónová (28/27-TMEM), 2-hydroxyglutárová acidúria (1), 3-metylcrotonylglycinúria (15), 2-metylbutyrylglycinúria (2).

Záver: Organické acidúrie tvoria mimoriadne významnú skupinu DMP. Odhaduje sa ich vysoká kumulatívna incidencia v populácii. Včasný záchyt a správna liečba skvalitňuje a predlžuje život mnohých pacientov. V CDPM DFNSP BA je v súčasnosti dostupná rutinná, ako aj urgentná biochemicko-genetická diagnostika OAÚ, ktorá klinikom prináša istotu v ich starostlivosti o suspektných, resp. monitorovaných pacientov.

21. Jednoduchá skriningová metóda viedla k odhaleniu vzácného ochorenia

Šalingová A.¹, Šaligová J.², Behúlová D.¹, Ostožlíková M.¹, Holešová D.¹, Mattošová S.³, Chandoga J.³, Šebová C.¹

¹Centrum dedičných metabolických porúch, Oddelenie laboratórnej medicíny DFNSP, Bratislava

²Metabolická ambulancia DFN, Košice

³Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Úvod: β -manozidóza (OMIM 248510) je veľmi zriedkavé ochorenie spôsobené deficitom lyzozómového enzýmu β -D-manozidázy (EC 3.2.1.25) kódovaného génom *MANBA*. Geneticky podmienený deficit tohto enzýmu vedie k akumulácii oligosacharidových reťazcov bohatých na manózu a výraznej exkrécii týchto metabolitov močom. Fenotyp je značne variabilný, klinické príznaky odrážajú rôzny stupeň neurologického poškodenia, vyskytujú sa angiokeratómy, rôzne abnormality skeletu, faciálny dysmorfizmus a rekurentné respiračné infekcie. Špecifická liečba zatiaľ nie je dostupná; v práci prezentujeme prvé dva prípady β -manozidózy zachytené na Slovensku.

Metóda a pacienti: Dve sestry rómskeho pôvodu vo veku 4 a 7 rokov boli sledované v metabolickvej ambulancii pre identické ťažkosti: neprospievanie, nízky vzrast, psychomotorickú retardáciu, hypotóniu, autistické črty a stigmatizáciu. Ďalší dvaja súrodenci, 10-mesačná setra a 8-ročný brat, boli v dobrom klinickom stave. Na základe klinických príznakov bolo u pacientov indikované skrúňingové vyšetrenie na lyzozómové ochorenia – profily OLS, SOLS, OLS s detekciou na β -manozidózu v moči. Na stanovenie profilu OLS v moči a OLS so špeciálnou detekciou na β -manozidózu bola použitá HPTLC metóda na silikagelových platniach s orcinolovou detekciou.

Výsledky: Na základe výsledkov kvalitatívnych HPTLC analýz OLS a OLS so špeciálnou detekciou na β -manozidózu sme zistili abnormálny profil OLS patognomický pre β -manozidózu s dominujúcou výraznou exkréciou disacharidu Man(β 1 \rightarrow 4) GlcNAc a mierne zvýšeným vylučovaním viacerých OLS s vyššou molekulovou hmotnosťou. Diagnóza bola potvrdená stanovením aktivity β -manozidázy v leukocytoch, ktorá bola u oboch postihnutých sestier výrazne znížená – 0,8 a 0,9 nmol/h/mg proteínu (RH 65-180). Skrúňingové vyšetrenie u dvoch asymptomatických súrodencov boli negatívne.

Záver: Klinická rôznorodosť a absencia typického klinického fenotypu β -manozidózy robí toto ochorenie ťažko rozpoznateľným. Spoľahlivým skrúňingovým biochemickým vyšetrením je HPTLC profil močových OLS so špeciálnou detekciou na β -manozidózu. Ide o dostatočne citlivú, rýchlu, ekonomicky nenáročnú a v našej krajine aj dobre dostupnú analýzu. Záchyt prvých dvoch pacientov v jednej rómskej rodine po 20 rokoch

využívania uvedeného vyšetrenia nás viedol ku kľúčovej otázke: vyznačuje sa β -manozidóza na Slovensku (ako aj v iných krajinách) extrémne nízkym výskytom, alebo je skôr klinická selekcia suspektných pacientov extrémne náročná?

22. Deficit galaktokinázy – prvý pacient na Slovensku

Šebová C.¹, Behúlová D.¹, Gerinec A.², Tomčíková D.², Bzdúch V.³, Šalingová A.¹, Perečková J.¹, Ferenczy V.¹, Ostrožlíková M.¹, Holešová D.¹

¹Centrum dedičných metabolických porúch, Oddelenie laboratórnej medicíny DFNSP, Bratislava

²Klinika detskej oftalmológie LF UK a DFNSP, Bratislava

³Detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Úvod: Deficit galaktokinázy (OMIM 230200) je autozómovo recesívne dedičné ochorenie zapríčinené deficitom enzýmu galaktokinázy (GALK), ktorý zodpovedá za fosforyláciu galaktózy. Metabolický blok vedie k akumulácii galaktózy a jej redukciu sa v organizme nadmerne vytvára galaktitol. Následkom zvýšenej tvorby a ukladania galaktitolu v očných šošovkách dochádza u neliečených pacientov k rýchlemu vývoju bilaterálnej katarakty, ktorá je jediným obligátnym klinickým prejavom ochorenia. V ojedinelých prípadoch boli ako sprievodné symptómy opísané asymptomatická hypoglykémia, neprospievanie, mentálna retardácia, hepatosplenomegália, pseudotumor mozgu.

Kazuistika: 8-mesačný chlapec s kataraktou a horizontálnym nystagmom bilaterálne bol na detskú očnú kliniku prijatý s cieľom operácie si-

vého zákalu vpravo. Dieťa nepríbuzných rodičov, z 2. fyziologickej gravidity s p. hm. 3 550 g/50cm, bez prejavov hepatálneho alebo iného postihnutia v novorodeneckom období. Vo veku 2 mesiacov matka upozorovala „záškľby očí“ a vo veku 5 mesiacov „biele zreničky“. V rámci diferenciálnej diagnostiky katarakty boli u pacienta indikované metabolické vyšetrenia. Semikvantitatívne vyšetrenie galaktózy a jej metabolitov v suchej kvapke krvi odhalilo extrémnu hypergalaktozémiu $> 5 \text{ mmol/l}$ (RH $< 0,2$). Galaktóza-1-fosfát a UDP-galaktóza boli nedetegovateľné. Močové analýzy odhalili masívnu exkréciu galaktózy $3,42 \text{ mmol/mmol krea}$ (enzymaticky; RH $0,01 - 0,38$), glukózy $22,0 \text{ mmol/l}$ (enzymaticky; RH $0,06 - 0,83 \text{ mmol/l}$) a excesívne vylučovanie galaktitolu $18\,672 \text{ } \mu\text{mol/mmol krea}$ (GC/MS, kontrolný súbor $n = 17$, hodnoty $2 - 73$ a medián 34). Ďalšie laboratórne vyšetrenia nezachytili patologické hepatálne testy ani hyperaminoacidúriu. Na základe typickej klinickej symptomatológie a patognomického biochemického nálezu bol u pacienta supponovaný deficit galaktokinázy, bola začatá bezlaktózová diéta. Následné konfirmačné molekulo- genetické vyšetrenie potvrdilo dve nové mutácie v *GALK1* géne: p.M307del (c.919_921del1ATG) a p.M1V (c.1A>G). S odstupom 1 mesiaca sa u pacienta naplánoval operačný zákrok na riešenie katarakty vľavo.

Diskusia a záver: Selektívnym skríningom sa dosiahla detekcia jediného pacienta s deficitom GALK na Slovensku, ktorý už mal závažné ireverzibilné poškodenie zraku. Početné zahraničné štúdie preukázali jednoznačnú súvislosť medzi skorou detekciou/liečbou a prevenciou/reverziou katarakty. Vo viacerých krajinách sveta sú galaktozémie vyhľadávané novorodeneckými skríningovými programami, ktoré prinášajú významný benefit aj pre pacientov s deficitom

galaktokinázy. Uvedená kazuistika môže byť teda výzvou na odbornú diskusiu o vyhľadávaní pacientov s poruchami metabolizmu galaktózy.

23. Diagnostika a monitorovanie účinnosti terapie Pompeho ochorenia s využitím hmotnostnej spektrometrie a $^1\text{H NMR}$

Pakanová Z.¹, Matulová M.¹, Pätoprstý V.¹, Šalingová A.², Behúlová D.², Juríčková K.³, Hlavatá A.³, Mucha J.¹

¹Chemický ústav SAV, Centrum excelentnosti pre glykomiku, Bratislava

²Centrum dedičných metabolických porúch, Oddelenie laboratórnej medicíny DFNSP, Bratislava

³Detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

V moči pacientov Pompeho chorobou sa nachádza vo zvýšenom množstve limitujúci tetraglukózový sacharid $\alpha\text{Glc}(1 \rightarrow 6)\alpha\text{Glc}(1 \rightarrow 4)\alpha\text{Glc}(1 \rightarrow 4)\text{Glc}$ (Glc4), špecifický biomarker tohto ochorenia. Vzniká degradáciou glykogénu a jeho hladina dobre koreluje s akumuláciou glykogénu v srdcovom a skeletálnych svaloch a odráža účinok enzýmovej substitučnej terapie. V súčasnosti sa Glc4 využíva ako neinvazívny biomarker infatilnej formy Pompeho ochorenia a jej stupňa závažnosti. Na stanovenie prítomnosti Glc4 sa popri tradičných metódach, ako je HPTLC, používa najčastejšie HPLC, HPLC/UPLC-Tandem MS/MS, ESI-MS/MS a MALDI TOF/TOF. V našej štúdií bola zavedená a optimalizovaná rýchla metóda derivatizácie oligosacharidov 3-aminochinolínom priamo na MALDI platničke, čo vedie k zvýšeniu citlivosti merania a minimalizácii predseparačných krokov. Využitie čipu v spojení s vysokorozlišovacím Orbitrap hmotnostným spektrometrom umožňuje priamu kvantitatívnu analýzu

Glc4 z 1 μ l moču pomocou nanoelektrospreja. Na kvantifikáciu Glc4 biomarkera pomocou ^1H NMR spektroskopie bol využitý anomérny H1 signál, špecificky prislúchajúci terminálnej 1,6-viazanej glukózovej jednotke. Hladina Glc4 bola stanovená u troch pacientov s Pompeho ochorením s infantilným i neskorým nástupom symptómov (juvenilná i adultná forma) pred začatím enzýmovej substitučnej terapie, ako aj v jednotlivých časových intervaloch liečby. Zamerané hodnoty boli porovnané s referenčnými hodnotami pre dané vekové skupiny. Okrem klinických príznakov a tradičných metód, hmotnostná a NMR spektroskopia signifikantne prispievajú k rýchlej, presnej a spoľahlivej diagnostike Pompeho ochorenia, ako aj k monitorovaniu priebehu a úspešnosti terapie.

24. Stanovenie galaktitolu v moči metódou GC-MS

Ferency V.¹, Šebová C.¹, Behúlová D.¹, Prídavok M.¹, Kubinec R.², Tomčíková D.³, Bzdúch V.⁴

¹Centrum dedičných metabolických porúch, Oddelenie laboratórnej medicíny, DFNSP, Bratislava

²Chemický ústav, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

³Klinika detskej oftalmológie LF UK a DFNSP, Bratislava

⁴Detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Zvýšená koncentrácia galaktitolu v moči je celosvetovo využívaným markerom na diagnostiku galaktozémie. Začiatkom roku 2015 sme zaviedli v Detskej fakultnej nemocnici s poliklinikou v Bratislave stanovenie galaktitolu v moči metódou plynovej chromatografie s hmotnostno-spektro-

metrickou detekciou (GC-MS). Novovyvinutá metóda je založená na dvojkrokovej derivatizácii vzoriek. Výhodou tejto metódy je rýchlosť a jednoduchosť prípravy vzoriek. Dvadsať μL neupravenej vzorky moču sme priamo derivatizovali za stáleho miešania a zohrievania vzorky v prvom kroku hexametyldisilazánom a v druhom kroku N,O-bis-trimetylsilyl trifluóracetamidom. Ako interný štandard sme použili metyl-4-deoxy-4-fluoro- α -D-glukopyranozid o výslednej koncentrácii vo vzorke 150 $\mu\text{mol/L}$. Na vzorkách zdravých jedincov sme experimentálne určili referenčné hodnoty pre 5 vekových kategórií: 0 – 1 mesiacov < 85 $\mu\text{mol/mol}$ kreat, 2 – 11 mesiacov < 80 $\mu\text{mol/mol}$ kreat, 1 – 2 roky < 30 $\mu\text{mol/mol}$ kreat, 3 – 15 rokov < 15 $\mu\text{mol/mol}$ kreat a pre > 15 rokov < 8 $\mu\text{mol/mol}$ kreat. V časovom období od 07/2015 do 07/2017 sme vyšetrili 153 vzoriek (od 138 pacientov), z toho 10 vzoriek od pacientov s potvrdenou klasickou galaktozemiou a 138 vzoriek od pacientov, u ktorých bol galaktitol indikovaný na základe podozrenia na galaktozémiu. Štyridsaťdeväť vzoriek vykazovalo hraničnú alebo zvýšenú exkréciu galaktitolu v moči, pričom kritická hodnota nad 200 $\mu\text{mol/mmol}$ kreat bola dokázaná u ôsmych pacientov (5 pacientov s klasickou galaktozemiou). U jedného pacienta s masívnym vylučovaním galaktitolu 18 672 $\mu\text{mol/mmol}$ kreat (RH < 80) následná DNA analýza potvrdila veľmi zriedkavý deficit galaktokinázy.

Metóda stanovenia galaktitolu v moči je dostupná pre všetky deti na Slovensku a je jednoduchým a rýchlym prostriedkom na diagnostiku a monitorovanie pacientov s poruchami metabolizmu galaktózy. Metóda umožňuje súčasne stanoviť aj koncentrácie galaktózy, laktózy a fruktózy v moči, ktoré môžu byť nápomocné pri diagnostike iných ochorení spojených s poruchou metabolizmu sacharidov.

ZRIEDKAVÉ CHOROBY – VARIA A KAZUISTIKY

25. Pseudotumorózna osteomyelitída sánky

Jenča A., Jenča A. ml., Petrášová A., Pappová J., Jenčová J.

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie UPJŠ, Košice

Osteomyelitické procesy v sánke sú sprevádzané patológiou, ktorá má príčinnú súvislosť s dentálnou patogenézou. Chronická multifokálna osteomyelitída sánky sa objavuje už v 6. roku života, so striedaním období remisii a exacerbácií sprevádza jedinca spravidla počas celého života. V patogenéze vzniku a vývoja chýbajú mikrobiologické agensy. Hemokultúry vyšetované v čase rozvinutej fázy patológie ostávajú bez prítomnosti bakteriálnych rastových aktivít. Klinická patológia je sprevádzaná nárastom kostnej trabekulárnej hmoty bez sekvestrácie. Sánka v postihnutej oblasti prerastá zdravú časť sánky až do pomeru 3 : 1. Biochemické parametre vrátane mineralogramov, kostných fosfatáz nesprevádzajú enormné klinické prejavy. Autori v práci prezentujú svoje výsledky z diagnostiky a liečebných postupov za obdobie 35 rokov v súbore 27 prípadov, konštatujú ťažkosti s diagnostikou a neštandardnú reakciu pseudotumoróznej osteomyelitídy pri protokolárnej liečbe.

26. Cerebrotendinózna xantomatóza – terapeuticky ovplyvniteľné ochorenie

Rohaľová J.¹, Markovičová E.¹, Madarász Š.¹, Jungová P.², Juhosová M.², Repiský M.², Chandoga J.²

¹Neurologická klinika ÚVN FN SNP, Ružomberok

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Cerebrotendinózna xantomatóza (CTX) (OMIM code 213700, orphan code 909) je zriedkavé autozómovo recesívne dedičné ochorenie spôsobené mutáciami *CYP27A1* génu, čo vedie k deficitu aktivity enzýmu sterol 27-hydroxylázy, ktorý sa podieľa na syntéze žľčových kyselín. Spôsobí to zvýšené ukladanie cholesterolu a cholestanolu do rôznych tkanív. Iničiálnym klinickým prejavom môže byť cholestatická žltacka, chronická hnačka alebo katarakta v detskom veku, i keď ku klinickej manifestácii väčšinou dochádza až v dospelosti. Klinický obraz je veľmi variabilný s multiorgánovým postihnutím a výraznými neurologickými a neneurologickými symptómami.

27. Nezvyčajná príčina poruchy vedomia u dojčťa

Bjeloševič M.^{1,2}, Kušíková K.³, Krajčiová A.⁴, Chalupka M.², Illíková V.²

¹Klinika detskej kardiológie LF UK, Bratislava

²Oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Detské kardiocentrum, NÚSCH, a. s., Bratislava

³Pracovisko genetickej diagnostiky DK LF UK a DFNSP, Bratislava

⁴Alpha medical, s. r. o., Bratislava

2-ročné dievčatko vyšetované pre opakované poruchy vedomia pri defekácii, zavádzaní

rektálnej rúrky, pri strachu a zľaknutí. Poruchy vedomia boli dramatické, spojené s tonickým kŕčom a apnoe, vyvolávajúce pocity beznádeje u rodičov. Špecifické začervenanie izolované len na dolnú polovicu tela sprevádzajúce dané stavy nás priviedlo k raritným poruchám periférneho nervového systému na úrovni sodíkového kanála (SCN9A). Genetickým vyšetrovaním sme potvrdili podľa našich vedomostí prvý prípad „Paroxysmal Extreme Pain Disorder“ na Slovensku. Podľa literárnych údajov ide o 4. pacientku s touto diagnózou v Európe.

28. Beckwith-Wiedemann syndróm – kazuistika

Paučinová I.¹, Cisárik F.¹, Petrovič R.², Paučin J.¹

¹Oddelenie lekárskej genetiky, Fakultná nemocnica Žilina

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Centrum zriedkavých genetických chorôb, Bratislava

³Gynekológia Paučin, s. r. o., Žilina

Cieľ práce: Kazuistika poukazuje na klinické prejavy Beckwith-Wiedemann syndrómu prenatálne a postnatálne a možnosti laboratórnej diagnostiky.

Metodika: Na potvrdenie diagnózy Beckwith-Wiedemann syndrómu bol realizovaný metylačný a delečno-duplikačný skrining BWS/RSS kritickej oblasti lokalizovanej na chromozóme 11 v oblasti 11p15.5 pomocou metódy MLPA zo vzorky periférnej krvi.

Výsledky: U dieťaťa boli zistené zmeny v metylačnom statuse – hypometylácia v oblasti

ICR2, ktorá je najčastejšou príčinou Beckwith-Wiedemann syndrómu.

Záver: Beckwith-Wiedemann syndróm je zriedkavé genetické ochorenie s prevalenciou 1 : 10 000 – 1 : 13 700. Syndróm je charakteristický novorodeneckou hypoglykémiou, nadmerným rastom, omfalokélou, makroglosiou, visceromegáliou, renálnymi abnormalitami, ušnými jamkami a predispozíciou na nádorové ochorenia. Ochorenie sa vyskytuje väčšinou sporadicky, niekoľko prípadov je familiárnych, uvádza sa aj súvislosť s graviditou po IVF. Beckwith-Wiedemann syndróm je spôsobený genetickými a epigenetickými zmenami na krátkom ramene chromozómu 11 – zmeny v metylačnom statuse v oblasti imprintingového centra, uniparentálna dizómia, mutácie v géne *CDKN1C*. Genetická konzultácia s rodičmi o riziku opakovania uvedeného syndrómu u ďalšieho dieťaťa je závislá od zisteného typu zmeny.

29. Morbus Waldenström – kazuistika

Matysová A.

Oddelenie klinickej hematológie, FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Kazuistika opisuje priebeh ochorenia u 55-ročnej pacientky s diagnózou Waldenstömovej makroglobulinémie a skúsenosti s použitím blokátora Brutónovej kinázy v druhej línii liečby. Prvolíniovou konvenčnou chemoterapiou a veľkoobjemovými plazmaferézami sme u pacientky navodili parciálnu remisiu ochorenia, no bez výraznejšieho zlepšenia v klinickom obraze. Zároveň sme potvrdili progresiu infiltrácie ochorenia v kostnej dreni. Preto sme pristúpili k druhej línii liečby, pri ktorej sme zvolili ibrutinib – blokátor Brutónovej kinázy, ktorý síce

nemá kuratívny potenciál, ale dosiahli sme stabilizáciu hladín paraproteínu s výrazným zlepšením klinického stavu. Použitie ibrutinibu s odlišným mechanizmom účinku pri pomerne priaznivom profile toxicity umožňuje liečbu pacientov refraktérnych či nevhodných na chemoterapiu.

Prednáška podporená spoločnosťou Janssen.

30. Od anémie k zriedkavému syndrómu

Kosnáčová J., Bibza J., Ilenčíková D.

Detská klinika LF UK a DFNsP, Bratislava

Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndróm –

je geneticky podmienený syndróm, spôsobený mutáciou v *PTEN* géne. Je charakterizovaný makrocefáliou a prítomnosťou intestinálnej polypózy typu hamartómov. Hoci patrí medzi zriedkavé syndrómy, informácia o existujúcom zdravotnom riziku je pre pacientov a rodiny postihnuté týmito poruchami veľmi dôležitá.

Kazuistika: 5,5-ročný chlapec bol odoslaný obvodným pediatrom do gastroenterologickej ambulancie pre pretrvávajúce sideropenické anémie a redšie, zápachajúce stolice. Už pri prvom vyšetrení v gastroenterologickej ambulancii bola zaznamenaná makrocefália ako izolovaný symptóm. Psychomotorický vývoj bol primeraný veku. V krvnom obraze bola prítomná mikrocytárna anémia s výraznou sideropéniou. Koagulácia a biochemické parametre boli bez výraznejších patologických zmien. U pacienta sme vylúčili celiakiu. Gastrofibroskopické vyšetrenie hornej časti tráviaceho traktu bolo bez patologického nálezu. Pre údaj kašovitých stolíc a prítomnosť okultného krvácania bolo indikované kolonosko-

pické vyšetrenie. Nález bol prekvapivý. V celej dĺžke hrubého čreva boli prítomné početné rôzne polypy. Histologickým vyšetrením boli zhodnotené tieto polypy ako zápalové polypy a pseudopolypy bez dysplázie, bez atypie. Vzhľadom na zistenú polypózu bolo indikované genetické vyšetrenie.

Záver: Nález polypózy čreva v kombinácii s makrocefáliou je súčasťou vzácného a zriedkavého Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrómu. PCR-amplifikáciou a sekvenáciou génu *PTEN* bola u pacienta zistená heterozygotná mutácia c.464A>D,p.(Tyr155Cys) v géne *PTEN*. Táto mutácia sa považuje za kauzálnu mutáciu vzniku Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrómu.

31. Polycystické obličky, význam komplexnej diagnostiky – kazuistika

Mistrík M.¹, Vasovčák P.²

¹Ambulancia lekárskej genetiky, Alpha medical, Prešov

²Laboratórium lekárskej genetiky, Alpha medical, Košice

Medzi najčastejšie formy polycystických ochorení obličiek patria autozómovo dominantná forma a autozómovo recesívna forma. Ide o ochorenia, ktoré odlišný spôsob dedičnosti, vek nástupu a klinický priebeh umožňujú teoreticky rozlíšiť bez genetickej diagnostiky. Na našej kazuistike si ukážeme, že reálna prax je komplikovanejšia a bez dôslednej genetickej diagnostiky nie je vždy možné tieto formy rozlíšiť. Presná diagnostika má zásadný význam pre stanovenie genetického rizika a plánovanie vyšetrení a liečby.

The logo for Shire, featuring a stylized blue swoosh that curves around the letter 'S' and then extends to the right, followed by the word "Shire" in a bold, blue, sans-serif typeface.

Shire

CLL

Monoterapia alebo kombinácia lieku IMBRUVICA s bendamustinom a rituximabom (BR) u dospelých pacientov s CLL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.¹

Monoterapia liekom IMBRUVICA u dospelých pacientov s dospiaľ neličenou chronickou lymfocytovou leukémiou v monoterapii (CLL).¹

MCL

Monoterapia liekom IMBRUVICA u dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL).¹



WM

Monoterapia liekom IMBRUVICA u dospelých pacientov s Waldenstrómovou makroglobulinémiou (WM), ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v prvej línii liečby u pacientov, ktorí nie sú vhodní na chemoimunoterapiu.¹

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU IMBRUVICA 140mg

V Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek pozorovania na nežiaduce reakcie. **ÚČINNÁ LÁTKA:** ibrutinib. **LIEKOVÁ FORMA:** tvrdá kapsula. **TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE:** v monoterapii liečba dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) a liečba dospelých pacientov s dospiaľ neličenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) v monoterapii alebo kombináciou s bendamustinom a rituximabom liečba pacientov s CLL, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu; v monoterapii liečba dospelých pacientov s Waldenstrómovou makroglobulinémiou (WM), ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu, alebo v prvej línii liečby u pacientov, ktorí nie sú vhodní na chemoimunoterapiu. **DAVKOVANIE:** Odporúčaná dávka pre liečbu MCL je 560 mg (4 kapsuly) 1x denne. Odporúčaná dávka pre liečbu CLL (v monoterapii alebo v kombinácii s 3 kapsuly) 1x denne. Odporúčaná dávka pre liečbu WM je 420mg (3 kapsuly) 1x denne. Blížiš: viď úplná informácia o lieku (SmPC). **KLINICKÝ VÝZNAMNÉ UPOZORNENIA NA POUZITIE:** Dávku znížiť na 140mg 1x denne (1 kapsula), keď sa užíva súčasne so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. vorikonazol, erytromycin, amprevinár, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacín, krizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, flukonazol, fosfomocetaziv, imatinib, verapamil, simonidán, drognedán). Dávku znížiť na 140mg 1x denne (1 kapsula) alebo vylúčiť 7 dní, keď sa užíva súčasne so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, indinavir, neflavinár, ritonavir, salivinariv, klaritromycín, telitromycín, tirakazonol, nefazodón a kobicistat). Nesmie sa užívať s grapefruitovou šťavou alebo sevlivými pomarančmi (inhibítora CYP3A4). Liečbu prerušiť pri každom novom výskyt alebo zhoršení nehe matologickej toxicity na stupni 3, neutropénie s infekciou alebo horúčkou na stupni 3 alebo vyššie, alebo hematologickej toxicite na stupni 4. Hneď ako prejav toxicity ustúpa na stupeň 1 alebo vyšchodový stav (zdravvenie), môže sa liečba obnoviť s úvodnou dávkou. Blížiš: viď úplná informácia o lieku. **OSOBNÉ SKUPINY PACIENTOV:** Poruša funkcie obličiek: Pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klirns kreatinínu < 30 ml/min) podávať IMBRUVICA len ak prinos liečby prevyší nad rizikami a u pacienta starostlivo sledujte príznaky toxicity. **Poruša funkcie pečene:** u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) je odporúčaná dávka 280mg denne (2 kapsuly). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) je odporúčaná dávka 140mg denne (1 kapsula). Neodporúča sa podávať IMBRUVICA pacientom s ťažkým poškodením funkcie pečene (Child-Pugh C). **KONTRAINDIKÁCIE:** Prípravnosť na liečbu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Užívanie pripravku s obsahom ľubovníka bodkovaného. **OSOBNÉ**

UPOZORNENIA: Prípady spojenie s krvácaním: U pacientov liečených IMBRUVICA boli hlásené prípady spojenie s krvácaním s trombocytopeniou a/bo s krv. Treba zahŕňať i menej závažné prípady hemoragie, ako napríklad hematóm, epistaxis a peštelky a závažné prípady krvácanie vrátane gastrointestinálneho krvácania, intrakraniálneho hemoragie a hematurie. Warfarín alebo ine antagonizujú vitamínu K sa nemajú užívať súčasne s liekom IMBRUVICA. Treba sa vyhnúť doplnkom stravy ako napríklad vity (by) a preparáty s obsahom vitamínu E. Podávanie IMBRUVICA sa má prerušiť najmenej 3 až 7 dní pred a po operácii v závislosti na type operácie a riziku krvácania. **Leukotómia:** U pacientov liečených liekom IMBRUVICA boli hlásené prípady leukotómie. Vysoký počet cirkulujúcich lymfocytov (> 400 000/µl) môže predstavovať zvýšené riziko, zväzť dočasné prerušenie liečby. Pacientov treba pozorne sledovať a poskytnúť podporu starostlivosť, vrátane hydratácie a/alebo cytoredukcie, ak je indikovaná. **Infekcie:** U pacientov sa má sledovať horúčka, neutropénia a infekcie a podľa indikácie sa má začať vhodná liečba infekcie. Leári majú brať do úvahy progresívnu multifokálnu leukoencefalopatiu (PMU) v rámci diferenciálnej diagnostiky u pacientov s novými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi a príznakmi. **Cytopénie:** pri liečbe liekom IMBRUVICA boli hlásené cytopénie stupňa 3 alebo 4; 1x mesačne sledujte krvný obraz. **Srdcová arytmia:** U pacientov liečených liekom IMBRUVICA bola hlásená atrálna fibrilácia a atrálny flutter a prípady ventrikulárnej tachyarymie. Prípady atrálnej fibrilácie a atrálneho flutteru boli hlásené obzvlášť u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, hypertenziou, akútnou infekciou a atrálnou fibriláciou v anamnéze. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy a/alebo príznaky ventrikulárnej tachyarymie, sa má liečba s IMBRUVICA dočasne prerušiť pred opätovným začatím liečby sa má vykonať EKG. **Múčenie:** hlásenie hrdnatej prísnosť a ťažka U pacientov s preexistujúcou atrálnou fibriláciou vyžadujúcich antikoagulačnú liečbu sa má začať liečbu možnosťou alternatívne k IMBRUVICA. U pacientov, u ktorých sa počas liečby rozvinie atrálna fibrilácia, sa má vykonať podrobné posúdenie rizika vzniku tromboembolickeho ochorenia. U pacientov s vysokým rizikom a v prípadoch, keď existujú vhodné alternatívy k IMBRUVICA, sa má začať striktné monitorovanie liečba antikoagulačným. **Syndróm Ivry tmuoru:** Pri liečbe liekom IMBRUVICA bol hlásený syndróm Ivry tmuoru. Pacienti s rizikom vzniku syndrómu Ivry tmuoru sú ti, ktorí mali veľkú nádorovú masu pred začatím liečby. Pacientov starostlivo sledujte a urobte vhodné opatrenia. **Nemelanolobického ochorenia:** Z učených p robnávirajúcich randomizovaných štúdiách fázy 3 boli nemelanómové nádory keza hlásené častejšie u pacientov liečených liekom IMBRUVICA ako u pacientov liečených komparátormi. U pacientov sledujte výskyt nemelanómového nádoru kože. **Intersticiálna pľúcna choroba (ILD):** U pacien-

tor liečených liekom IMBRUVICA boli hlásené prípady ILD. U pacientov sledujte pľúcne symptómy poukazujúce na ILD. Ak sa symptómy rozvinú, prerušiť liečbu liekom IMBRUVICA a pripraviť liečbu ILD. **Vírusová reaktivita:** U pacientov užívajúcich IMBRUVICA boli hlásené prípady reaktivity hepatitídy B. Pred začiatkom liečby s IMBRUVICA sa má zistiť stav vírusu hepatitídy B (HBV). U pacientov, ktorí majú test pozitívny na HBV infekciu, sa odporúča konzultácia s lekárom a odbornosťou u liečbe hepatitídy B. Ak majú pacienti pozitívnu serológiu na hepatitídu B, pred začatím liečby je potrebná konzultácia s hepatológom a pacienti majú byť monitorovaní a liečení podľa miestnych štandardov zdravotnej starostlivosti, aby sa predišlo reaktivácii hepatitídy B. **INTERAKCIE: Liekové interakcie:** je potrebné vyhnúť sa súčasnému užívaniu IMBRUVICA so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 a súčasné užívanie sa má vylúčiť, len keď potenciálny prínos zjavne prevyší potenciálne riziká. Podávanie IMBRUVICA s induktoormi CYP3A4 môže znížiť plazmatickú koncentráciu ibrutinibu. Pre zamedzenie potenciálnej interakcie v GI trakte sa peroralne P-go alebo BCRP substráty s účkom terapeutickým rozmedzím (napr. diploxi) majú užívať najmenej 6 hodín pred alebo po užití IMBRUVICA. **FERTILITA, GRAVIDITA, LAKTÁCIA:** Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinné antikoncepčné opatrenia, kým užívajú IMBRUVICA a 3 mesiace po ukončení obraz. **Srdcová arytmia:** Liek sa nemá užívať počas gravidity. Počas liečby sa má ľahká gravidita. Neuskutočniť sa žiadne štúdie mužskej a ženskej fertility. **NEŽIADUCE ÚČINY:** Najčastejšie v yskytujúce sa nežiaduce reakcie (> 20%) sú: bolesť diareja, neutropénia, hemoragia, bolesť svalov a kostí, nauzea, vŕžavka a pyrexia. Najčastejšie nežiaduce reakcie (> 5%) stupňa 3/4 boli: neutropénia, pneumónia, trombocytopenia a fibrilná neutropénia. **Ďalšie:** viď úplná informácia o lieku (SmPC). **PRÍDAVKOVANIE:** Neuskutočniť sa žiadne štúdie špecifického antidotum pre IMBRUVICA. Pacienti, ktorí užívajú vyššie ako odporúčanú dávku, treba starostlivo sledovať a poskytnúť im vhodnú podporu liečbu. **BALENIÉ:** Jedna škatuľa obsahuje jednu flášu s 90 alebo 120 tvrdými kapsulami. **SKLADOVANIE:** Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovanie. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII LIEKU:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko. **REGISTRÁCIA ČÍSLO:** EU/1/14/945/001 (90 tvrdých kapsulí) EU/1/14/945/002 (120 tvrdých kapsulí). **DATUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU:** 08/2017.

Prosim, všimnite si zmeny v skrátených informáciách o lieku. **LIEK JE HRADENÝ Z VEREJNEHO ZDROJNEHO POISTENIA LEN V INDIKÁCII CLL.** Podrobné informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku v prílohe informácií pre používateľov alebo na stránke: Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o., Karadžičova 12, CBE III, 821 08 Bratislava.

IMBRUVICA bola vyvinutá v spolupráci so spoločnosťou Pharmacyclics. Spoločnosť Janssen, Johnson & Johnson, s.r.o., držiteľ rozhodnutia o registrácii, zodpovedá za obsah tohto materiálu.



Hlásiť nežiaduce účinky a nedostatky v kvalite lieku je dôležité. Žiadame zdravotníckych pracovníkov, aby ich hlásili prostredníctvom kontaktov spoločnosti uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Referencie: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku IMBRUVICA. Revízia textu 8/2017.

PHS/IMBRU0916/004/041