

Via practica



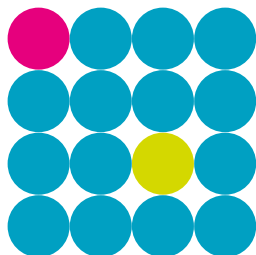
Odborný program a abstrakty

7. slovenská konferencia o zriedkavých chorobách

8. – 9. november 2018, Bratislava

biogen

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



7. SLOVENSKÁ KONFERENCIA O ZRIEDKAVÝCH CHOROBÁCH

8. – 9. november 2018

Hotel Falkensteiner, Bratislava

Programový výbor

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD. – odborný garant

MUDr. Miroslav Bdžoch, PhD., MPH

MUDr. František Cisarík, CSc.

MUDr. Anna Hlavatá, PhD., MPH

MUDr. Gabriela Hrčková

Podujatie je ohodnotené 8 CME kreditmi.

www.orpha.net/national/SK-SK

orphanet

www.solen.sk

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Podujatie podporili

Generálny partner



Vystavovatelia

AMICUS

BOMARIN

BIOXA
Therapeutics

Medicina moderných technológií

CSL Behring
Biotherapies for Life™

DESITIN
SUCCESS IN CNS



janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

ORPHAN EUROPE
RECORDATI GROUP



Platforma Orphan
Slovenská asociácia výrobcov liekov na zriedkavé choroby

Shire

Via practica – Supplement 2

Samostatne nepredajná príloha.

Citačný index: Via Pract. Supl.

Vychádza ako príloha časopisu Via practica.

Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).

Citácie sú spracované v CiBaMed.

Spracovala spoločnosť SOLEN, s. r. o.,

vydavateľ časopisu Via practica

Adresa redakcie: SOLEN, s. r. o., Ambrova 5, 831 01 Bratislava,

www.solen.sk, e-mail: redakcia@solen.sk

Redaktorka: Michaela Malová, malova@solen.sk

Obchodné oddelenie: Marek 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

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Štvrtok, 8. 11. 2018

7.30

Registrácia

8.30 – 9.00

Otvorenie konferencie

Cisarík F., národný zástupca v Commission Expert Group on Rare Disorders

Bďžoch M., generálny riaditeľ Sekcie zdravia Ministerstva zdravotníctva SR

Hlavatá A., Centrum dedičných metabolických ochorení, Detská klinika LF UK a NÚDCH

Hrčková G., národná zástupkyňa v Orphanet, Detská klinika LF UK a NÚDCH

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

9.00 – 10.00

Dedičné metabolické poruchy – skríning, biochemická a genetická diagnostika

Predsedníctvo: Hlavatá A., Petrovič R.

1. Hlavatá A., Juríčková K., Mattošová S. (Bratislava): **Nové možnosti monitorovania známych metabolických ochorení** – prednáška podporená spoločnosťou SHIRE (15 min.)
2. Petrovič R., Mattošová S., Hlavatá A., Juríčková K., Chandoga J., Pastoráková A., Böhmer D. (Bratislava): **Zriedkavé choroby lyzozómového kompartmentu – korelácia genotypu, fenotypu, biomarkerov a ich využitie v klinickej praxi** – prednáška podporená spoločnosťou SHIRE (15 min.)
3. Lisyová J., Chandoga J., Petrovič R., Repiský M., Šaligová J., Potočňáková L., Knapková M., Dluholucký S., Behúlová D., Böhmer D. (Bratislava, Košice, Banská Bystrica): **Dedičné poruchy mitochondriálnej β -oxidácie karboxylových kyselín – diagnostika a výskyt v SR** (10 min.)
4. Bzdúch V., Brennerová K., Górová R., Addová G., Chandoga J., Lisyová J., Knapková M., Ostrožlíková M., Šaligová A., Šebová C. (Bratislava, Banská Bystrica): **Primárny defekt karnitínového transportéra u matky odhalený novorodeneckým skríningom** (10 min.)

Diskusia

10.00 – 11.00

Nové možnosti liečby zriedkavých neuromuskulárnych ochorení I.

Satelitné sympóziu firmy BIOGEN

Predsedníctvo: Špalek P., Kolníková M.

5. Špalek P. (Bratislava): **„Orphan drugs“ v liečbe zriedkavých neuromuskulárnych chorôb** (20 min.)
6. Martinka I., Špalek P. (Bratislava): **Spinálne muskulárne atrofie** (15 min.)
7. Kolníková M., Viestová K. (Bratislava): **Spinálna muskulárna atrofia – nové možnosti liečby** (15 min.)

Diskusia

11.00 – 11.15

Coffee break

11.15 – 11.50

Nové možnosti liečby zriedkavých neuromuskulárnych ochorení II.

Predsedníctvo: Juříková L., Martinka I.

8. Juříková L., Bálintová Z., Havlín O. (Brno): **Translarna – dosavadní výsledky léčby a výhled do budoucna** (15 min.)

9. Juríková K., Hlavatá A., Brennerová K., Hupka V., Špalek P. (Bratislava): **Aktuálna situácia s liečbou u pacientov s Pompeho chorobou na Slovensku** (15 min.)

Diskusia

11.50 – 13.00

Liečba zriedkavých chorôb

Predsedníctvo: Šimková I., Foltánová K.

10. Jankó V., Juríková K., Hlavatá A. (Bratislava): **Staré choroby – nové liečby** – prednáška podporená spoločnosťou AMICUS (15 min.)

11. Šimková I., Reptová A., Boháčeková M., Zelenáková A., Valkovičová T. (Bratislava): **Skúsenosti so špecifickou liečbou chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie** (10 min.)

12. Kosnáčová J. (Bratislava): **Wilsonova choroba – ochorenie mnohých tvárí** – prednáška podporená spoločnosťou ORPHAN EUROPE (15 min.)

13. Bušányová B., Tomčíková D., Gerinec A. (Bratislava): **Liečba idebenómom u pacientov s LHON na Slovensku** – prednáška podporená spoločnosťou EWOPHARMA (10 min.)

14. Foltánová T., Korčeková M., Vukovič R. (Bratislava, Nitra): **Vývoj dostupnosti liekov na zriedkavé choroby vo svetle novej legislatívy** (15 min.)

Diskusia

13.00 – 14.00

Obed

14.00 – 15.10

Diagnostika a liečba zriedkavých autoimunitných a geneticky podmienených neurologických ochorení

Predsedníctvo: Chandoga J., Špalek P.

15. Valachová A., Kušnieriková M., Cimprichová A., Glézlová M., Juhosová M., Jungová P., Chandoga J. (Trenčín, Bratislava): **CADASIL v súbore pacientov Ambulancie lekárskej genetiky FN Trenčín – klinické a genetické nálezy** (10 min.)

16. Špalek P., Mečiarová I., Martinka I. (Bratislava): **Diagnostika a liečba eozinofilnej fasciitidy – kazuistika** (10 min.)

17. Martinka I., Špalek P., Mečiarová I., Radvánszky J., Hergottová A., Akubžanová E. (Bratislava): **Raritná koexistencia tymómu, autoimunitnej tyreoiditídy, polymyozitídy, perikarditídy s myotonicou dystrofiou typu 1 – kazuistika** (10 min.)
18. Špalek P., Gurčík F., Cibulčík F. (Bratislava, Levoča): **Multifokálna akvirovaná demyelinizačná senzitivná a motorická neuropatia (MADSAM) – vzácna forma chronickej autoimunitnej polyneuropatie liečiteľná intravenóznym imunoglobulínom** – prednáška podporená spoločnosťou CSL Behring (15 min.)
19. Veverka J., Martinka I., Matoššová S., Chandoga J., Špalek P. (Bratislava): **Sporadická forma late-onset familiárnej amyloidnej polyneuropatie – prvý prípad v SR** (10 min.)

Diskusia

15.10 – 15.40

Diagnostika a liečba zriedkavých porúch sluchu

Predsedníctvo: Demešová L., Varga L.

20. Demešová L., Daniš D., Škopková M., Mašindová I., Slobodová Z., Profant M., Varga L., Gašperíková D. (Bratislava): **Odhaľovanie nových príčin senzoryneurálnej poruchy sluchu metódami DNA analýzy: príklad z praxe** (10 min.)
21. Varga L., Kabátová Z., Demešová L., Daniš D., Hučková M., Mašindová I., Slobodová Z., Volmutová Z., Gašperíková D., Profant M. (Bratislava): **Hereditárna hluchota a kochleárna implantácia** (10 min.)

Diskusia

Piatok, 9. 11. 2018

8.30

Registrácia

9.00 – 10.30

Dysmorfológia a syndromologická diagnostika

Predsedníctvo: Cisarík F., Hrčková G.

22. Valachová A., Vasovčák P., Zemjarová-Mezenská R., Náglová M., Šimurka P., Kušíková K., Dolníková D. (Trenčín, Bratislava): **Hajdu-Cheney syndróm – závažná klinická manifestácia ochorenia u novorodenca s polycystickými obličkami a skeletálnymi odchýlkami** (10 min.)
23. Cisarík F., Sadíku H., Kováčová E., Kasáková V., Paučinová I., Bolčeková A., Kyšková S. (Žilina): **Mozaika trizómie 14** (10 min.)
24. Hrčková G., Kušíková K., Čižmárová M., Landlová D., Tomka M., Ilenčíková D. (Bratislava, Linz): **Solitárny centrálny rezák v spektre holoprosencefálie** (10 min.)
25. Kušíková K., Ilenčíková D. (Bratislava, Linz): **Zriedkavá príčina psychomotorickej retardácie, tvárovej dysmorfie a mikrocefálie. Mowatov-Wilsonov syndróm, fenotypovo-genotypové korelácie: 2 kazuistiky** (10 min.)
26. Lexová Kolejáková K., Chandoga J., Košťálová Ľ., Kotysová L., Lisyová J., Mattošová S., Kramarová V., Jungová J., Mikulová M., Petrušová M. (Bratislava): **Molekulárno-genetické patológie pri haploinsuficiencii SHOX génu** (10 min.)

27. Mistrík M. (Spišská Nová Ves): **Využitie expertných systémov u pacientov v ambulancii lekárskej genetiky – kazuistika** (10 min.)

Diskusia

10.30 – 11.00

Coffee break

11.00 – 11.30

Posterová sekcia

Predsedníctvo: Lexová Kolejáková K., Valachová A.

28. Tomka M., Tomková E., Landlová D., Verchovodková V., Žákovičová A., Hřčková G., Ilenčíková D., Lukačková R. (Bratislava): **Tetrazómia 18p: kazuistika**
29. Makýšová J., Kramarová V., Repiský M., Juhosová M., Hlavatá A., Kováčik J., Chandoga J. (Bratislava, Žilina): **Diagnostika primárnej hyperoxalúrie typu 1, 2 a 3**
30. Juhosová M., Jungová P., Valachová A., Dallemule S., Makýšová J., Ďurina P., Chandoga J. (Bratislava, Trenčín): **CADASIL – typy patogénnych variantov v NOTCH3 géne v SR**
31. Gécová D., Karellová J., Machalová S., Repiský M., Lisyová J., Lexová Kolejáková K., Lukačková R., Čajková J. (Bratislava): **Raritná forma Smith-Lemli-Opitzovho syndrómu**
32. Šaligová J., Potočňáková Ľ., Andrejková M. (Košice): **Výskyt lyzozomálnych ochorení u rómskych pacientov DFN Košice**
33. Giertlová M., Minárik G., Šaligová J., Potočňáková Ľ., Kolníková M. (Košice, Bratislava): **Hypomyelinizačná leukodystrofia 14 – nové ochorenie s efektom zakladateľa v rómskej populácii, charakteristika súboru pacientov**

11.30 – 12.30

Diagnostika a liečba zriedkavých klinických a geneticky podmienených syndrémov

Predsedníctvo: Ladická M., Mistrík M.

34. Fábri O., Horáková J., Boďová I., Švec P., Sykora T., Doczyová D., Paniková A., Urdová V., Lалуňová Striežencová Z., Kolenová A. (Bratislava): **Juvenilná myelomonocytoť leukémia – nové možnosti liečby** (10 min.)
35. Ladická M., Vranovský A., Drgoňa Ľ. (Bratislava): **Waldenströmova makroglobulinémia: súčasný pohľad na diagnostiku a liečbu**
– prednáška podporená spoločnosťou JANSSEN (15 min.)
36. Žolková J., Plameňová I., Sňahníčanová Z., Ivanková J., Lasabová Z., Kubisz K., Staško J. (Martin): **Laboratórna diagnostika u pacientov s vrodeným deficitom FXIII: naša prvá skúsenosť** (10 min.)
37. Mišíková D., Dallos T., Olejník P., Pátrovič L. (Bratislava, Nitra): **Variabilný klinický obraz Takayasuovej arteritídy** (10 min.)
38. Zelenáková A., Valkovičová T., Kladarárová M., Šimková I. (Bratislava): **Eisenmengrov syndróm – kazuistika** (10 min.)

Diskusia

12.30

Záver konferencie

Dedičné metabolické poruchy – skríning, biochemická a genetická diagnostika

1. Nové možnosti monitorovania známych metabolických ochorení

Hlavatá A.¹, Juríčková K.¹, Mattošová S.²

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

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

Dedičné metabolické poruchy (DMP) sa v minulosti považovali za neliečiteľné choroby. Vďaka nárastu vedeckých poznatkov však dnes už mnohé z nich dokážeme liečiť. Napriek intenzívnemu výskumu je počet liečiteľných či dobre terapeuticky ovplyvniteľných DMP obmedzený. Odhaduje sa, že účinná liečba je dostupná iba na 100 týchto ochorení. Viaceré choroby sú ovplyvniteľné presne definovanými špeciálnymi diétami, ktoré sú zostavené pre konkrétneho pacienta vzhľadom na jeho hmotnosť, vek a aktuálne hodnoty laboratórnych parametrov. Dnes je pri niektorých DMP dostupná i substitučná liečba priamo dodávaním chýbajúceho enzýmu a liečba brániaca tvorbe substrátu, ktorý sa ďalej nevie metabolizovať. Na posúdenie efektu takejto terapie sa využíva vyšetrenie špeciálnych biomarkerov. Jedným z nich je stanovenie aktivity chitotriozidázy. Odráža postihnutie makrofágového systému pri viacerých lyzozómových chorobách. Špeciálne

postavenie má pri monitorovaní liečby Morbus Gaucher. Posledné roky však máme možnosť využívať na posúdenie efektu terapie, ale i progresie základného ochorenia stanovenie plazmatickej hladiny lyzozómového glykozylsfingozínu (Lyso-Gb1) a lyzozómového globotriazoylsfingozínu (Lyso-Gl3). Stanovenie hladiny Lyso-Gb1 zo suchej kvapky krvi sa využíva pri monitorovaní Morbus Gaucher a Lyso-Gl3 pri Morbus Fabry. Autori prezentujú svoje skúsenosti s využívaním monitorovania týchto biomarkerov pri uvedených DMP na úrovni lyzozómov v klinickej praxi.

Prednáška podporená spoločnosťou SHIRE.

2. Zriedkavé choroby lyzozómového kompartmentu – korelácia genotypu, fenotypu, biomarkerov a ich využitie v klinickej praxi

Petrovič R.¹, Mattošová S.¹, Hlavatá A.², Juríčková K.², Chandoga J.¹, Pastoráková A.¹, Böhmer D.¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Bratislava
²Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Lyzozómové tezaurizmózy (LSD) patria do skupiny geneticky podmienených zriedkavých ochorení, pri ktoré je

charakteristická neschopnosť degradácie makromolekúl. LSD tvoria heterogénnu skupinu v rámci dedičných metabolických porúch, pričom je opísaných viac ako 50 chorobných jednotiek. Mutácia na úrovni DNA spôsobuje patologickú akumuláciu metabolitov a vedie k multisystémovému postihnutiu. Pre niektoré nozologické jednotky je možná terapia založená na enzýmovej substitučnej liečbe (ERT), substrát redukujúcej terapii (SRT) či na použití farmakologických chaperónov. Starostlivosť o pacientov s LSD je sústredená do Centra dedičných metabolických porúch NÚDCH v Bratislave a laboratórnu diagnostiku realizuje Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB.

Gaucherova choroba je autozómovo recesívne ochorenie spôsobené deficienciou enzýmu β -D-glukozidázy, ktorý je zodpovedný za katabolické štiepenie glukozylceramidu. Gén GBA je lokalizovaný na chromozóme 1 a závažnosť mutácie nie vždy úplne koreluje s klinickým fenotypom pacienta. Biomarker Lyso-Gb1 je nielen špecifickým a selektívnym, ale aj prediktívnym markerom tohto ochorenia, vhodným na monitorovanie efektívnosti terapie. U pacientov s Gaucherovou chorobou je v sére niekoľkonásobne zvýšená aktivita enzýmu chitotriozidázy, preto sa aj toto enzýmové vyšetrenie využíva v diagnostike.

Fabryho choroba je na X-chromozóm viazané ochorenie charakterizované defektom odbúravania glykosfingolipidov. Kauzálnou príčinou ochorenia je mutácia génu GLA kódujúceho lyzozomálny enzým

alfa-galaktozidáza A. Ochorenie sa môže manifestovať u oboch pohlaví, pričom závažnejšie prejavy sú u mužov. Niektoré mierne mutácie majú nejasnú interpretáciu a taktiež enzýmové vyšetrenie u žien môže byť nejednoznačné. Na definitívne stanovenie diagnózy je vhodné korelovať klinické prejavy s genotypom, enzýmovou aktivitou a hladinami biomarkera Lyso-Gb3.

Prednáška podporená spoločnosťou SHIRE.

3. Dedičné poruchy mitochondriálnej β -oxidácie karboxylových kyselín – diagnostika a výskyt v SR

Lisyová J.¹, Chandoga J.¹, Petrovič R.¹, Repiský M.¹, Šaligová J.², Potočnáková Ľ.², Knapková M.³, Dluholucký S.³, Behúlová D.⁴, Böhmer D.¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky – Expertízne pracovisko pre zriedkavé choroby, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava
²Metabolická ambulancia, DFN Košice, Košice

³Skríningové centrum novorodencov SR, DFNSP Banská Bystrica, Banská Bystrica

⁴Národný ústav detských chorôb, Oddelenie laboratórnej medicíny, Bratislava

Väčšina eukaryotických buniek má dva bunkové kompartmenty – mitochondrie a peroxizómy, ktoré zabezpečujú β -oxidáciu karboxylových kyselín (KK). Dedičné poruchy β -oxidácie KK sa tradične rozdeľujú do dvoch skupín, na

mitochondriálne a peroxizómové poruchy, pričom základným kritériom je, že peroxizómové poruchy sa prejavujú deficitom β -oxidácie KK s veľmi dlhým reťazcom (very long chain fatty acids – VLCFA), zatiaľ čo deficity mitochondriálneho enzýmového systému môžu postihnúť dehydrogenázy pre dlhé reťazce (VLCAD, LCHAD), stredne dlhé reťazce (MCAD), krátke reťazce (SCAD) alebo transportné mechanizmy acylov (CPT1, CPT2). Peroxizómové deficity z hľadiska biochemických, genetických determinant a klinickej manifestácie predstavujú samostatnú skupinu ochorení, ktorých diagnostika je v SR komplexne zabezpečená. Diagnostika porúch mitochondriálnej β -oxidácie KK (FAOD – z ang. Fatty Acid Oxidation Disorders) má v SR za sebou viac než dvadsaťročnú históriu začínajúcu aplikáciou biochemických metód založených na plynovej chromatografii/hmotnostnej spektrometrii (GC/MS) organických kyselín, glycínových konjugátov a acylkarnitínov, ďalej nasledoval rozvoj molekulárno-genetických (MG) metód a nakoniec aplikácia robustného diagnostického programu založeného na tandemovej hmotnostnej spektrometrii (LC-MS/MS) a detekcii acylkarnitínov v novorodeneckom skríningu (NS) v roku 2013. Z počtu 13 skrínovaných porúch v NS má deväť charakter metabolických porúch, pričom 5 ochorení predstavujú deficity FAO, respektíve karnitínového cyklu – **MCADD, LCHADD, VLCADD, deficit CPT1 a CPT2**. V periférnom skríningovom spektre acylkarnitínov možno identifikovať ďalšie metabolity, ktoré súvisia s me-

tabolizmom aminokyselín, ale aj s ďalšími poruchami, ako napríklad deficitom dehydrogenázy pre krátke reťazce (**SCADD**) a primárnym deficitom karnitínu. Na confirmáciu porúch boli postupne v SR zavedené molekulárno-genetické metódy. Ešte v roku 2002 bola v SR zabezpečená diagnostika frekventovaného patogénneho variantu c.985A>G v ACADM géne (MCAD deficit) a patogénneho variantu c.1528G>C v HADHA géne (LCHAD deficit). Dnes je v SR zabezpečená MG diagnostika všetkých vyššie uvedených porúch analýzou kódujúcich úsekov génov ACADM, ACADS, ACADVL, HADHA, CPT1, CPT2 a SLC22A5.

Poruchy FAO a karnitínového cyklu predstavujú skupinu raritných autozómovo-recesívnych ochorení s výskytom v populáciách európskeho pôvodu nižším ako 1 : 10 000. Symptómy a klinická manifestácia sa vyznačujú značnou klinickou variabilitou. V biochemickom náleze dominuje non-ketotická hypoglykémia, často s fatálnym následkom pri prvom ataku a pri neurčenej diagnóze. V klinickom náleze sa objavuje kardiomyopatia, hepatopatia, myopatia, hypotónia a periférna neuropatia. U tehotných žien sú poruchy asociované s AFLP a HELLP syndrómom. Celopopulačný novorodenecký skríningový program výrazne znížil riziko náhleho úmrtia z dôvodu nediagnostikovanej poruchy a obmedzení vyplývajúcich iba zo selektívneho metabolického skríningu. MG diagnostika potvrdí kauzalitu zistenej biochemickej patológie, a môže tak predstavovať základ pre programy primárnej genetickej

prevencie. Vďaka programu sekundárnej prevencie o pacientov s geneticky podmienenými zriedkavými chorobami sa SR stáva vyspelou európskou krajinou.

V sfére záchytu a zistenej frekvencie FAOD sa zistili výnimočné skutočnosti, ktoré sú podmienené etnickým zložením populácie SR. Pri hodnotení vychádzame z údajov získaných v roku 2016 až 2018. Podľa publikovaných údajov je odhadovaná prevalencia deficitu SCAD v európskej populácii 1 : 50 000 až 1 : 35 000 a deficitu MCAD 1 : 27 000 až 1 : 4 900. Najvyššiu incidenciu (údaje z NS SR) má deficit SCAD (1 : 600). Táto biochemická abnormalita sa vyskytuje u rómskeho etnika vo frekvencii 1 : 100 a u kaukazského etnika približne 1 : 10 000. Z 338 vyšetrených vzoriek s pozitívnym skríningom bola MG patológia potvrdená v takmer 91 % prípadov. Podľa údajov väčšina pacientov je z rómskeho etnika (95 %) s charakteristickými patogénnymi variantmi ACADS génu – c.310_312delGAG a c.1138C>T. Homozygotov pre variant c.310_312delGAG bolo 54 %, homozygotov pre variant c.1138C>T bolo 10 % a zložených heterozygotov pre oba varianty bolo 30 %. Ostatné menej frekvencované genotypy zahŕňajúce patogénny variant v kombinácii s predispozičným variantom (c.625G>A alebo c.511C>T) boli prítomné pri 6 % vzoriek. Frekvencia deficitu MCAD v SR je približne 1 : 9 000, pričom v rómskej populácii odhadujeme frekvenciu na 1 : 2 000. Za uvedené trojročné obdobie bolo zaslaných na MG potvrdenie suspektného deficitu MCAD 52 vzoriek, pričom iba v 17 prípadoch (33 %) boli zistené kauzálne patogénne varianty.

Variant c.985A>G ACADM génu v homozygotnom stave bol prítomný pri 13 prípadoch (76 %), uvedený variant v kombinácii s inými menej častými patogénnymi variantmi (c.50G>A, c.199T>C, c.1125A>G) bol prítomný pri 3 vzorkách (18 %) a jeden pacient bol kombinovaný heterozygot pre dva raritné patogénne varianty c.849+2T>C/c.1125A>G (6 %).

4. Primárny defekt karnitínového transportéra u matky odhalený novorodeneckým skríningom

Bzdúch V.¹, Brennerová K.¹, Górová R.², Addová G.², Chandoga J.³, Lisová J.³, Knapková M.⁴, Ostrožlíková M.⁵, Šalingová A.⁵, Šebová C.⁵

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Chemický ústav, Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava

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

⁴Skríningové centrum novorodencov SR, DFNSP, Banská Bystrica

⁵Oddelenie laboratórnej medicíny NÚDCH, Bratislava

Úvod: Primárny defekt karnitínového transportéra je zriedkavá autozómovo recesívna dedičná porucha oxidácie mastných kyselín spôsobená mutáciami SLC22A5 génu, ktorý kóduje OCTN2 transportér karnitínu. U postihnutých jedincov dochádza k deplécii sérového a intracelulárneho karnitínu so zvýšenými stratami karnitínu močom.

Ochorenie sa môže manifestovať metabolickou dekompenzáciou, alebo prebieha asymptomaticky. V našej práci prezentujeme primárny defekt karnitínového transportéra u matky, ktorý bol odhalený na základe nízkeho voľného karnitínu v novorodeneckom skríningu. Ide o prvý prípad defektu karnitínového transportéra na Slovensku, ktorý sa potvrdil DNA analýzou.

Kazuistika: Novorodenecký skríning zachytil na základe profilu acylkarnitínov pomocou tandemovej hmotnostnej spektrometrie u novorodenca nízky voľný karnitín 2,78 umol/l (norma 8 – 60), celkový karnitín 6,13 umol/l (norma 15 – 120) a nízke koncentrácie acylkarnitínu C2 a dlhoreťazcových acylkarnitínov. Exkrécia voľného karnitínu v moči

s frakčnou exkréciou karnitínu nebola u novorodenca patologická. Vyšetřili sme aj asymptomatickú matku novorodenca, u ktorej sme tiež zistili výrazný deficit voľného karnitínu, ale na rozdiel od jej dieťaťa aj so zvýšenou frakčnou exkréciou karnitínu v moči $FE_{\text{karn}} 5,63\%$ (norma 1,6 – 4,0). Molekulovo-genetickým vyšetrením SLC22A5 génu sa u matky dokázal zložený heterozygotný stav s prítomnosťou patogénneho variantu c.136C>T v exóne 1 a patogénneho variantu c.824G>A v exóne 4. Obe deti matky boli zdravé heterozygotky, u ktorých sa koncentrácia voľného karnitínu postupne normalizovala.

Práca bola finančne podporená v rámci OP Výskum a vývoj ITMS 26240220007 a Agentúrou pre vedu a výskum z projektu APVV-0840-11.

Nové možnosti liečby zriedkavých neuromuskulárnych ochorení I.

Satelitné sympóziu firmy BIOGEN

5. „Orphan drugs“ v liečbe zriedkavých neuromuskulárnych chorôb

Špalek P.

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

Geneticky podmienené a autoimunitné neuromuskulárne ochorenia patria k najčastejším zriedkavým chorobám.

Dantrolen je historicky prvým „orphan drug“, ktorý predstavuje kauzálnu liečbu *malígnej hypertermie* (MH) (1). MH je vzác-

ne farmakogenetické ochorenie priečne pruhovaného svalstva, pri ktorom volatilné anestetiká a depolarizujúce anestetiká spôsobujú výrazný vzostup voľného intracelulárneho kalcia jeho uvoľňovaním zo sarkoplazmatického retikula. Hlavná príčina MH je porucha na úrovni ryandínového receptora (RYR1) v membráne sarkoplazmatického retikula, ktorá spôsobuje zvýšené uvoľňovanie kalcia a súčasne aj poruchu jeho spätného vychytávania. Pri MH bolo identifikovaných vyše

200 mutácií génu RYR 1. Nekontrolovaný vzostup voľného intracelulárneho kalcia vedie k aktivácii kalcium-dependentných proteáz, ktoré spôsobujú deštrukciu myofibril, cytoskeletálnych a membránových proteínov. Dochádza k rabdomyolýze, myoglobinúrii, metabolickému rozvratu a úmrtiu. Dantrolen má kauzálny účinok, blokuje uvoľňovanie kalcia zo sarkoplazmatického retikula, tým znižuje intracelulárnu hladinu kalcia a zabraňuje rozvoju rabdomyolýzy a ďalších prejavov MH (1). **Enzymatická substitučná liečba (ESL) rekombinantnou alfa-glukozidázou** znamenala významný prelom v liečbe a v prognóze pacientov s *Pompeho chorobou*, ktorá sa manifestuje v dospelosti myopatiou až u 80 % pacientov (2, 3). Čím skôr sa začne s ESL, tým väčšie klinické zlepšenie sa dosahuje. Preto v SR už 10 rokov realizujeme projekt vyhľadávania pacientov s *Pompeho chorobou* metódou suchej kvapky krvi, identifikovali sme 13 pacientov (3). **ESL rekombinantnou acetylgalaktozidázou** má priaznivý vplyv na prejavy polyneuropatie pri *Fabryho chorobe* a pri včasnej indikácii má preventívny význam pri zabraňovaní vzniku ireverzibilných orgánových lézií obličiek, myokardu a mozgu (4). Pri neskorej ordinácii ESL nemá žiadny vplyv na manifestné cerebrálne prejavy *Fabryho choroby*. Liečbu je nutné ordinovať včasne, len tak možno predísť rozvoju orgánových komplikácií. Včasné určenie diagnózy je z prognostického hľadiska rozhodujúce, preto sa v SR začal realizovať aj projekt vyhľadávania pacientov s *Fabryho chorobou* suchou kvapkou krvi (5). **Ataluren** dosiahol významný liečebný

pokrok u časti chlapcov s *Duchennovou muskulárnou dystrofiou (DMD)* (6, 7). U chlapcov s DMD s geneticky dokázanou nonsense bodovou mutáciou *Ataluren* modifikuje prepis genetickej informácie a tým zmierňuje klinický fenotyp DMD na typ *Beckerovej muskulárnej dystrofie*, ktorá má podstatne priaznivejšiu prognózu. **Nusinersen** bol schválený Európskou liekovou agentúrou pre liečbu pacientov so *spinálnou muskulárnou atrofiou (SMA)* (8, 9, 10). Spinálne muskulárne atrofie sú autozómovo recesívne degeneratívne ochorenia spôsobujúce stratu motorických neurónov v mieche, čo sa klinicky manifestuje progredujúcou svalovou slabosťou a svalovými atrofiami. Infantilná forma SMA má rýchlu progresiu, vedie po niekoľkých mesiacoch/rokoch k úmrtiu. Príčinou SMA je homozygotná mutácia v SMN1 géne, výsledkom je redukované množstvo SMN proteínu, ktorý je nevyhnutný na prežitie motorických neurónov. Nusinersen je „antisense“ oligonukleotid, ktorého úlohou je na základe zásahu do transkripcie mRNA SMN2 génu zvyšovať hladinu plne funkčného SMN proteínu u pacientov so SMA. Liečba nusinersenom povedie k zlepšeniu prognózy u detí s najťažšími formami SMA (9, 10). Najlepšia motorická odpoveď bola zaznamenaná pri ordinácii nusinersenu u pacientov s SMA1 a SMA2 v presymptomatickom štádiu (9, 10). **Tafamidis** je účinnou „orphan drug“ v liečbe *transtyretninovej familiárnej amyloidnej polyneuropatie (TTR-FAP)* (11, 12). TTR-FAP má AD typ dedičnosti. Spôsobuje ju abnormný proteín TTR (produkovaný inak zdravou pečeňou) transformujúci sa

na amyloid, ktorý sa ukladá do všetkých periférnych nervov a spôsobuje progresívny zánik senzitivných, motorických a vegetatívnych nervových vlákien. Neličená TTR-FAP má chronicko-progredientný priebeh s infaustnou prognózou, pacienti zomierajú do 10 rokov od prvých príznakov. Tafamidis je prvým farmakom, ktoré sa selektívne viaže na TTR a inaktívuje jeho tetraméry (11, 12). Tým zabraňuje transformácii TTR na amyloid a klinickému rozvoju ochorenia. V roku 2012 Európska lieková agentúra odporučila tafamidis na liečbu TTR-FAP v iníciaľnom štádiu. **Amifamidin** bol v roku 2013 schválený Európskou liekovou agentúrou ako nová „orphan therapy“ pre *Lambert-Eatonov myastenický syndróm* (LEMS) (13). LEMS je vzácne a zneschopňujúce autoimunitné ochorenie nervovosvalového spojenia. Manifestuje sa výraznou svalovou slabosťou, ktorú spôsobujú autoprotiľátky proti napäťovo závislým kalciovým kanálom typu P/Q v presynaptických motorických zakončeniach. Autoprotiľátky spôsobujú významný pokles vstupu kalcia do presynaptických zakončení, čo vedie k blokáde uvoľňovania acetylcholínu z presynaptických motorických zakončení a k zlyhaniu nervovosvalového prenosu, ktoré sa manifestuje výraznou svalovou slabosťou. U pacientov s LEMS má v liečbe kľúčový význam imunoterapia. Viacerí pacienti s LEMS však nereagujú dostatočne na imunoterapiu a majú dlhodobu zneschopňujúcu neurologickú symptomatológiu. Amifamidin blokuje napäťovo závislé káliové kanály a tým prolonguje depolarizáciu presynaptickej motorickej membrány. Predĺženie

akčných potenciálov zvyšuje vstup kalcia do presynaptických zakončení a následne zvyšuje uvoľňovanie acetylcholínu, čo vedie k zlepšeniu nervovosvalového prenosu a k zlepšeniu svalovej sily a klinických príznakov LEMS (13). **Autoimunitné neuromuskulárne ochorenia** tvoria širokú skupinu zriedkavých chorôb: akútne a chronické autoimunitné polyneuropatie, akvirovaná neuromyotónia, Morvanov syndróm, stiff person syndróm, 6 foriem myasténie gravis s variabilnou imunopatogenézou a rôznymi cieľovými antigénmi, Lambert-Eatonov myastenický syndróm, heterogénna skupina autoimunitne podmienených myozitíd. Autoimunitné neuromuskulárne ochorenia sú liečiteľné a vyliečiteľné modernými metódami imunoterapie a ich vzájomnými kombináciami (kortikoterapia, imunosupresívne preparáty, tymecktómia, plazmaferéza, intravenózne imunoglobulín, monoklonové protiľátky). Pre prognózu pacientov quo ad sanationem je rozhodujúce včasné určenie správnej diagnózy.

Literatúra

1. Špalek P. Rabdomyolýza – etiológia, patogenéza, klinický obraz, diagnostika a liečba. *Neurológia*. 2017;12:5-10.
2. Mattosova S, Hlavata A, Špalek P, Kotysova L, Macekova D, Chandoga J. Late-onset form of Pompe disease. *Bratisl Med J*. 2015;115:502-505.
3. Špalek P. 10 rokov projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR. *Neurológia*. 2017;12:135-139.
4. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123:416-427.
5. Špalek P. Projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho a Fabryho chorobou v SR. *Neurológia*. 2018;13:41.
6. Mrázová L. Duchennova svalová dystrofia – patogenéza, klinický obraz, diagnostika, aktuálne možnosti terapie. *Neurológia*. 2016;18:13-15.

7. Mercuri E, Quinlivan R, Tuffery-Giroud S. Early diagnosis and treatment – the use of Ataluren in the effective management of Duchenne muscular dystrophy. *Eur Neurol Review*. 2018;13(1). Epub ahead of print.
8. Haberlová J, Slabá A, Hedvičáková P, Doušová T. Spinální svalové atrofie – diagnostika, léčba, výzkum. *Neurol praxi*. 2016;17:349-353.
9. Gidari T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Sept;17. doi:10.1111/dmcn.14027 [Epub ahead of print].
10. Messina S. New directions for SMA therapy. *J Clin Med*. 2018;7(251): doi:10.3390/jcm7080251.
11. Špalek P. Familiárna amyloidná polyneuropatia. *Neurol prax*. 2013;14:296-300.
12. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5,5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2016;23:178-183.
13. Špalek P, Cibulčík F, Vincent A. Amifampridín – „orphan drug“ v liečbe Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu: výsledky u 2 slovenských pacientov. *Via practica*. 2017;14(S2):26-27.

6. Spinálne muskulárne atrofie

Martinka I., Špalek P.

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

Spinálne muskulárne atrofie (SMA) predstavujú skupinu autozomálne recesívnych hereditárnych ochorení charakterizovaných progresívnou degeneráciou dolných motoneurónov, ktorá spôsobuje progredujúcu slabosť a atrofizáciu kostrového svalstva.

Molekulárno-genetickým podkladom SMA je homozygotné poškodenie génu SMN1 (survival motor neuron) kódujúceho tvorbu SMN proteínu, ktorého nedostatok spôsobuje narušený splicing pre-mRNA v dolných motoneurónoch, čo vedie k predčasnej degenerácii a bun-

kovej smrti. U každého jedinca (zdraví aj pac. so SMA) je v genóme obsiahnutý aj SMN2 gén minimálne v jednej kópii. SMN2 gén tiež kóduje tvorbu SMN proteínu. V 75 – 90 % je jeho produktom afunkčný rozvetvený SMN1 proteín a len v 10 – 25 % plne funkčný proteín SMN. Od počtu kópií SMN2 génu v genóme pacientov so SMA (a tým aj od celkovej hladiny SMN proteínu) závisí vek prezentácie a závažnosť klinických príznakov. Podľa týchto kritérií rozlišujeme 4 typy SMA:

1. **SMA typu I** (akútne infantilná, m. Werdnig-Hoffman) so vznikom od narodenia do 6 mesiacov,
2. **SMA typu II** (chronická infantilná) so vznikom vo veku 6 – 18 mesiacov,
3. **SMA typu III** (chronická juvenilná, m. Kugelberg-Welander) so vznikom od 18 mesiacov veku do dospelosti,
4. **SMA typu IV** (adultná) so vznikom v dospelosti (typicky v polovici 4. dekády).

Klinicky sa SMA všeobecne prezentuje **chabou slabosťou kostrového svalstva s prevahou proximálne, hypotóniou, šlachovo-okosticovou areflexiou, fascikuláciami, atrofiami svalov**. Závažnosť príznakov a rýchlosť progresie sa pri jednotlivých formách SMA značne líši. Pri SMA I je prítomná ťažká generalizovaná hypotónia a svalová slabosť („floppy baby“), sťažené sanie a prehĺtanie, respiračná insuficiencia, môže byť prítomná arthrogyrosis multiplex a deformity skeletu (skolióza). Pre SMA II je typické oneskorenie motorického vývinu (neschopnosť samostatne sa posadiť ani

po 1. roku života). Môže byť prítomný aj posturálny tremor, respiračné zlyhávajúce, muskuloskeletálne deformity, pseudohypertrofia m. gastrocnemius. Väčšina pacientov s SMA III je schopných samostatne sedieť a chodiť, manifestuje sa však progredujúca proximálna svalová slabosť s výraznejším postihnutím dolných končatín, fascikulácie, hypotónia a svalové atrofie. Klinický obraz u pacientov so SMA IV je podobný ako pri SMA III, motorický deficit je menej výrazný, progresia pomalšia.

Pri diagnostike SMA má veľký význam anamnéza, klinický obraz, EMG (široké polyfázické potenciály s vysokou amplitúdou, spontánna aktivita). Definitívna diagnóza sa stanoví na základe molekulárno-genetického vyšetrenia SMN1 génu.

Liečba SMA bola donedávna len symptomatická a podporná (rehabilitácia, protetické pomôcky, korekčné operácie, non-invazívna ventilácia, PEG). Od roku 2016 je na liečbu pacientov so SMA k dispozícii **nusinersen**. Ide o „antisense“ oligonukleotid, ktorého úlohou je na základe zásahu do transkripcie mRNA SMN2 génu zvyšovať hladinu plne funkčného SMN proteínu u pacientov so SMA.

Prognóza pacientov so SMA je rôzna. 95 % detí so SMA I zomiera do 18 mesiacov veku. Dĺžka života detí so SMA II sa rôzni, od 2 rokov veku až po 3. dekádu života. U väčšiny pacientov so SMA III a IV nie je celková stredná dĺžka života skrátená, je však výrazne narušená kvalita života. Je výrazný predpoklad, že liečba nusinersenom po-

vedie k zlepšeniu prognózy predovšetkým u detí s najťažšími formami SMA. Dlhodobé výsledky liečby však zatiaľ nie sú k dispozícii.

7. Spinálna muskulárna atrofia – nové možnosti liečby

Kolníková M., Viestová K.

Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Spinálna svalová atrofia (SMA) je autozómovo recesívna degeneratívna neuromuskulárna porucha charakterizovaná stratou miechových motorických neurónov vedúcich k progresívnej svalovej slabosti. Príčinou ochorenia je homozygotná mutácia v SMN1 géne (kauzálnou mutáciou je delécia exónu 7 alebo delécia exónu 7 a 8, eventuálne konverzia SMN1 na SMN2), výsledkom je redukované množstvo SMN proteínu, ktorý je nevyhnutný na prežitie motorických neurónov. Podrobné výskumy v priebehu niekoľkých rokov ukázali, že antisense oligonukleotidy (ASO), ak sú podávané intratékálne, zvyšujú inklúziu exónu 7 v géne SMN2, čím zvyšujú množstvo SMN proteínu v tkanivách CNS. Najlepšia motorická odpoveď bola pozorovaná u detí v presymptomatickom štádiu. Tieto zistenia viedli k schváleniu nusinersenu v USA a Európe u detských pacientov s SMA. Odporúčaná dávka je 12 mg (5 ml) na jedno intratékálne podanie. Liečba začína 4 nasycovacími dávkami v dňoch 0, 14, 28 a 63, udržiavacia dávka sa následne podáva každé 4 mesiace. Okrem terapie je nevyhnutná systematická multiodborová starostlivosť.

Nové možnosti liečby zriedkavých neuromuskulárných ochorení II.

8. Translarna – dosavadní výsledky léčby a výhled od budoucna

Juříková L., Bálintová Z., Havlín O.
Klinika dětské neurologie FN Brno
a LF MU, Brno, ČR

Duchennova svalová dystrofia (DMD) je se svou incidencí 1 : 3 500 nově narozených chlapců nejčastějším svalovým onemocněním dětského věku. Je způsobena mutací v genu pro dystrofin, který se nalézá na X chromozomu. Jedná se o onemocnění poměrně rychle progresující, ke ztrátě samostatné chůze dochází průměrně kolem 12 let, postupně se svalová slabost šíří i na horní končetiny, v časně dospělosti se přidávají srdeční a dechové potíže, a právě srdeční či dechové selhání bývá nejčastější příčinou smrti, a to již kolem 30. roku života. Translarna (účinná látka ataluren) představuje první schválenou léčbu pro pacienty s DMD u nichž je onemocnění způsobeno bodovou nonsense mutací. Jedná se o malou molekulu, která cílí na překlenutí genetického defektu a částečně obnovuje produkci dystrofinu. Tím zmírňuje klinické projevy nemoci. Účinnost atalurenu prokázala randomizovaná placebem zaslepená studie, které se zúčastnilo 164 pacientů z 11 zemí ve věku od 5 do 16 let. Lék schválila Evropská léková komise v červenci roku 2014 ke komerčnímu použití. V ČR jsou pacienti léčeni od roku 2016 a aktuálně tuto léčbu dostává 7 pacientů.

Přednáška se zaměřuje na princip léku, výsledky klinických studií, ale zejména na výsledky léčby nejen u našich pacientů, ale i ve světě. V poslední části budou prezentovány novinky, zejména úprava indikačních kritérií pro léčbu Translarnou.

9. Aktuálna situácia s liečbou u pacientov s Pompeho chorobou na Slovensku

Juríčková K.¹, Hlavatá A.¹,
Brennerová K.¹, Hupka V.², Špalek P.³

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

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

³Centrum pre neuromuskulárne
ochorenia, Neurologická klinika
SZU a UNB, Nemocnica Ružinov,
Bratislava

Pompeho choroba (PD) je autozómovo recesívne dedičné metabolické ochorenie na úrovni lyzozómov. Deficit α -glukozidázy (kyslej maltázy, GAA) vedie k akumulácii glykogénu v lyzozómoch všetkých tkanív, ale najmä v priečne pruhovanom svalstve a v myokarde. Priebeh ochorenia je variabilný. Od najťažšieho a rýchlo progresujúceho postihnutia novorodencov a dočiat až po manifestáciu v dospelosti s postupnou progresiou príznakov. Podľa veku pri vzniku, závažnosti postihnutia a rýchlosti progresie

sa rozlišujú tri formy Pompeho choroby – infantilná, juvenilná a dultná forma. Infantilná forma sa typicky prezentuje výraznou svalovou slabosťou, kardiomyopatiou a respiračným zlyhávaním. Klinický obraz u pacientov s juvenilnou a dultnou formou („late-onset“ forma) je spojený so slabosťou proximálneho končatinového svalstva, záťažovou dýchavičnosťou a respiračnou nedostatčnosťou. Dysfunkcia respiračného svalstva môže predchádzať pletencovú slabosť až u tretiny „late-onset“ pacientov. Korelácia medzi respiračnými a pohybovými schopnosťami je slabá. Postihnutie dýchacieho svalstva, najmä diafragmy, je spôsobené myopatickými zmenami

a akumuláciou glykogénu v neurónoch. Prvá pacientka s infantilnou formou bola diagnostikovaná v druhej polovici 90. rokov, ešte v období, keď nebola dostupná liečba. Od roku 2006 je už aj pre toto lyzozómové ochorenie dostupná enzýmová substitučná liečba (ERT) rekombinantnou α -glukozidázou. V roku 2008 sme na Slovensku začali liečiť pomocou ERT prvého pacienta s PD. Do dnes ich bolo spolu 12 (3 s infantilnou formou, 9 s late-onset formou). Vzhľadom na progresiu tohto chronického ochorenia pacienti okrem pohybových pomôcok (barla, chodítko či vozík) využívajú aj prístroje na podporu respiračných funkcií (DÚPV, SiPAP, kašľový asistent).

Liečba zriedkavých chorôb

10. Staré choroby – nové liečby

Jankó V.¹, Juríčková K.², Hlavatá A.²

¹Centrum eliminačných metód,
Bratislava

²Detská klinika LF UK a NÚDCH,
Bratislava

Nová éra medicíny vo svojich diagnosticko-terapeutických odporúčaních stále častejšie využíva genetickú analýzu. Genetické vyšetrenia sa robia prevažne s cieľom diagnostiky, ale existuje malá rozrastajúca sa skupina ochorení, pri ktorých výsledok genetického vyšetrenia ovplyvňuje terapeutický postup, dokonca umožňuje cieleňú terapiu.

Fabryho choroba patrí medzi najčastejšie lyzozomálne ochorenia s va-

riabilnou prevalenciou od 1 : 8 454 do 1 : 117 000. Toto na X chromozóm viazané ochorenie postihuje prevažne mužov, ale náhodná inaktivácia jedného X chromozómu podmieňuje variabilný fenotypický prejav u žien. Gén so siedmimi exónmi kóduje na dlhom ramienku X chromozómu enzým alfa-galaktozidáza A. Výsledkom mutácie v géne je pokles aktivity enzýmu s následnou akumuláciou globotriasylceramidu v bunkách endotelu ciev a hladkého svalstva. Zvyšková aktivita enzýmu predurčuje začiatok a klinickú závažnosť ochorenia. Vo väčšine prípadov mutácie nepostihujú katalytickú oblasť enzýmu, ale určité dôležité časti, ktoré sú nenahraditeľné

pre správne vpravenie enzýmu do miesta ich pôsobenia. Efektívnou terapeutickou modalitou je enzýmová substitučná liečba, počas ktorej sa pacientovi intravenózne v pravidelných intervaloch dodáva do organizmu špecificky upravený hotový enzým, ktorý následne v lyzozómoch štiepi nahromadené zvyšky globotriasyleramidu. Táto efektívna enzýmová substitučná terapia vyžaduje od pacienta vysokú disciplinovanosť. Pravidelné dvojtýždňové intravenózne podávanie je kľúčové na dosiahnutie adekvátnej klinickej odozvy.

V poslednom období boli objavené malé molekuly, nazývané aj ako chemické a farmakologické chaperóny, ktoré sú schopné napraviť nesprávnu štruktúru molekuly, a tak uľahčiť ich presun na miesto pôsobenia, čím zvyšujú ich enzymatickú aktivitu. Farmakologické chaperóny predstavujú sľubnú terapeutickú modalitu pre niektoré endokrinné, neurologické, onkologické a metabolické ochorenia. Databáza genetických mutácií pre Fabryho chorobu registruje takmer 2 000 mutácií, z nich bolo testovaných 1 018 variantov na využitie malej molekuly v terapii. Doteraz poznáme 366 mutácií, pri ktorých chaperón migalastat zlepšuje aktivitu enzýmu alfa-galaktosidáza A. Štúdie poukazujú, že perorálna terapia migalastatom u pacientov s vhodnými genetickými mutáciami je rovnako efektívna ako enzýmová substitučná liečba.

Malé molekuly – chaperóny, sú nádejné v liečbe viacerých metabolických ochorení vrátane Fabryho choroby. Ich hlavnou výhodou je, že sa dávajú per-

orálne, a tak umožňujú plnohodnotnú integráciu chorého do spoločnosti.

Prednáška podporená spoločnosťou AMICUS.

11. Skúsenosti so špecifickou liečbou chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie

Šimková I., Reptová A., Boháčková M., Zelenáková A., Valkovičová T.
Expertízne pracovisko pre CTEPH,
Klinika kardiológie a angiológie
LF SZU a NÚSCH, a. s., Bratislava

Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH), spôsobená inkompletnou rezolúciou tromboembolov a ireverzibilnou remodeláciou pľúcnych artérií, je zriedkavé progresívne a bez liečby fatálne ochorenie. V ostatných rokoch sa vysokú morbiditu a mortalitu vďaka rastúcej dostupnosti špecifickej liečby – tak chirurgickej, ako aj medikamentóznej – darí významne redukovať. Pľúcna endarterektómia predstavuje úspešnú liečebnú metódu pre polovicu pacientov, u ostatných inoperabilných alebo s reziduálnou PH je liečbou voľby v triede I podľa európskych odporúčaní riociguát, stimulátor solubilnej guanylátcyklázy. Táto molekula, podobne ako ostatné zaradené do skupiny špecifických liekov na pľúcnu artériovú hypertenziu, priaznivo ovplyvňuje chorobu na jej patogenetických miestach. Autori referujú výsledky prospektívneho sledovania cieleného na vyhodnotenie klinickej účinnosti v súbore pacientov s CTEPH liečených riociguátom.

Súbor pacientov a metodika:

V období od I/2015 do VI/2018 boli rioci-guátom v maximálne vytitrovanej dávke 3 x 2,5 mg liečení 18 pacienti s CTEPH (muži : ženy = 11 : 7, vek/medián: 61,5 ± 26 rokov). Spomedzi nich boli 9 inopera-bilní a 9 mali významnú reziduálnu PH. Účinnosť liečby sa po 6-mesačnej vytitrovanej liečbe hodnotila sledovaním tolerancie liečby, funkčnej triedy (NYHA/WHO), výkonnosti (vzdialenosť chôdzou počas 6 minút – 6MWD) a dynamiky hod-nôt NTproBNP a echokardiografických parametrov.

Výsledky: V celom súbore bola dobrá tolerancia liečby a zlepšenie kvality života podľa hodnotenia v dotazníku. Zaznamenalo sa podstatné zlepšenie NYHA/WHO (priemer) (2,89 → 1,83) a 6MWD (medián) (359 m → 599 m), pokles NTproBNP (medián) (1 038 ng/l → 841 ng/l). Echokardiograficky došlo k zmenšeniu veľkosti pravej komory (42 → 36 mm), k poklesu PH (96 mmHg → 76 mmHg).

Záver: Špecifická liečba inopera-bilnej a reziduálnej CTEPH rioci-guátom zasahuje na patofyziologických miestach choroby a predstavuje tak efektívnu liečebnú alternatívu s významným zlepšením výkonnosti, objektívnych laboratórnych a echokardiografických parametrov, ako aj kvality života týchto funkčne ťažko limitovaných pacientov. V sledovanom období sme nezaznamenali žiadne morbi-, mortalitné udalosti. Tieto výsledky poukazujú aj na priaznivý prognostický potenciál špecifickej liečby.

12. Wilsonova choroba – ochorenie mnohých tvárí

Kosnáčová J.

Detská klinika LF UK a NÚDCH,
Bratislava

Wilsonova choroba je zriedkavé vrodené, geneticky podmienené ochorenie s autozómovo-recesívnym typom dedičnosti. Ochorenie je prítomné u jedinca od narodenia, najčastejšia manifestácia je v adolescentnom veku a u mladých dospelých. Pacienti môžu byť rôzne dlho asymptomatickí alebo sa ochorenie manifestuje nešpecifickými príznakmi až po orgánovošpecifické postihnutie. Potvrdenie diagnózy sa opiera o klinický obraz, analýzu biochemických výsledkov, výsledky histologického, oftalmologického, genetického, izotopového vyšetrenia a závery zobrazovacích vyšetrení. Klinický obraz je variabilný. Časť pacientov je asymptomatická a pacienti sú zachytení pri náhodnom vyšetrení alebo medzi príbuznými už diagnostikovaných pacientov. Wilsonova choroba sa v symptomatickom období manifestuje rôznym stupňom hepatálnych príznakov (akútna hepatitída, steatóza pečene, fulminantné zlyhanie, chronická hepatitída, cirhóza pečene) alebo ako neurologická či psychiatrická forma.

Výsledky: V priebehu 15 rokov bola na 1. detskej klinike LF UK a DFNSP v Bratislave Wilsonova choroba potvrdená u 17 pacientov vo veku od 3 rokov do 18. roku života. Hepatálna forma Wilsonovej choroby sa vyskytla u 13 pacientov. U 2 pacientov bola vykonaná transplantácia pečene pre akútne/subakútne zlyhanie pečene. Takzvaná „hepatopatia“, dlhodobo zvýšená aktivita aminotransferáz bola

náhodne zistená u 13 pacientov. U dvoch pacientov sme identifikovali Wilsonovu chorobu v štádiu cirhózy. Neurologická symptomatológia bola prítomná pri manifestácii ochorenia u dvoch pacientov. V dvoch prípadoch pacienti boli bez klinických a laboratórnych príznakov. Najčastejšie potvrdená genetická mutácia v stredoeurópskom regióne H1069Q sa vyskytla u 6 homozygotných nosičov. V našom súbore sme našli celkom 10 zložených heterozygotných pacientov. U jedného pacienta sa nepodarilo ani rozšíreným genetickým vyšetrením potvrdiť žiadnu patologickú mutáciu. Z počtu 17 detí boli traja pacienti indikovaní na transplantáciu pečene a sú nastavení na imunosupresívnu liečbu, 2 asymptomatické deti sú na liečbe zinkom, 11 pacientov je liečených penicilamínom a 1 pacientka trientinom.

Záver: Wilsonova choroba je ochorením mnohých tvárí. Neexistuje jednoduchý biochemický marker, na základe ktorého by bolo možné jednoznačne potvrdiť ochorenie. Ochorenie je poddiagnostikované. Včas potvrdené ochorenie je možné liečiť, neskoro diagnostikované ochorenie vedie k invalidizácii pacientov a predčasnému úmrtiu.

Prednáška podporená spoločnosťou Orphan Europe.

13. Liečba idebenómom u pacientov s LHON na Slovensku

Bušányová B., Tomčíková D., Gerinec A. Klinika detskej oftalmológie NÚDCH, Bratislava

Úvod: Leberova hereditárna optická neuropatia (LHON) – vrodená op-

tická neuropatia, je ťažké progresívne mitochondriálne ochorenie spôsobujúce ireverzibilné poškodenie zraku až praktickú slepotu. Ide o ochorenie s maternálnym typom dedičnosti. Na definitívne potvrdenie ochorenia je nevyhnutný genetický dôkaz. K manifestácii LHON dochádza v detstve relatívne vzácné, v < 10 % prípadov. Liek idebenón je v EÚ registrovaný od septembra 2015 ako prvá a zatiaľ jediná schválená mitochondriálna terapia pri zrakovom postihnutí pri LHON

Ciel: Cieľom štúdie bolo zhodnotiť výsledky liečby idebenómom u pacientov s LHON. Hodnotili sme stabilizáciu a zlepšenie centrálnej zrakovej ostrosti, zmeny zorného poľa a nálezov na OCT v sledovanom období 2 rokov.

Súbor a metodika: Retrospektívna analýza údajov od 7 pacientov s LHON mužského pohlavia s priemerným vekom 17,6 roka (7 – 28 rokov). Pacienti boli liečení liekom idebenón v období od novembra 2016 do augusta 2018. Indikáciou na liečbu bola klinická manifestácia ochorenia s geneticky potvrdenou LHON-asociovanou mutáciou. U všetkých pacientov boli pred začatím liečby a po liečbe hodnotené tieto nálezy: vízus, zorné pole, OCT hrúbka vrstvy nervových vlákien sietnice a hrúbka gangliového komplexu sietnice, farbocit, molekulárno-genetické nálezy, tolerovateľnosť a bezpečnosť liečby. Priemerné sledovacie obdobie od začiatku liečby v našom súbore pacientov bola 14,8 mesiaca. Zistené dáta v súbore boli štatisticky spracované.

Výsledky: U všetkých pacientov zistilo molekulárno-genetické vyšetrenie v géne MT-ND4 prítomnosť patogénneho variantu m.11778G>A podmieňujúceho LHON. U 4 pacientov došlo ku klinicky relevantnému zlepšeniu centrálnej zrakovkej ostrosti, u 3 pacientov k zlepšeniu zrakových funkcií a k stabilizácii. Liečba bola pacientmi dobre tolerovaná a bez nežiaducich účinkov.

Záver: Z vyššie uvedených výsledkov vyplýva, že idebenón je v liečbe LHON perspektívnou, efektívnou, bezpečnou a zatiaľ jedinou voľbou s minimom nežiaducich účinkov, ktorá obnovuje alebo stabilizuje zrakové funkcie.

Prednáška podporená edukačným grantom spoločnosti EWOPHARMA.

14. Vývoj dostupnosti liekov na zriedkavé choroby vo svetle novej legislatívy

Foltánová T., Korčeková M., Vukovič R.
UK v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmakológie a toxikológie
Slovenská aliancia zriedkavých chorôb
Lekáreň Dami, Nitra
Fakulta verejného zdravotníctva,
Slovenská zdravotnícka univerzita

V roku 2000 bola implementovaná smernica Európskej komisie pre lieky na zriedkavé choroby (141/2000). Jej cieľom bolo naštartovať výskum, vývoj

a marketing nových liečebných možností pre chronické, zriedkavé, závažné a život ohrozujúce choroby v Európe. Registrácia lieku na zriedkavé choroby je však len prvým krokom. Pacienti sa k liekom dostávajú až po pridelení ceny, respektíve na základe výsledkov hodnotenia zdravotníckych technológií na národnej úrovni. Slovensko počas tohto obdobia prešlo významnými legislatívnymi zmenami, ktoré mali dopad na dostupnosť liekov na zriedkavé choroby. V prednáške prezentujeme dostupnosť liekov na zriedkavé choroby na Slovensku od roku 2000. V porovnaní s Európou je na Slovensku dostupná menej ako jedna tretina liekov na zriedkavé choroby. Až do zmeny predmetného zákona v roku 2017 sme v praxi zaznamenali nárast počtu nekategorizovaných liekov uhrádzaných v režime výnimiek oproti počtu kategorizovaných liekov, ako aj nezáujem farmaceutického priemyslu o vstup na slovenský trh. Aj toto bola jedna z motívácií novelizácie zákona č. 363/2011, ktorá vstúpila do platnosti len začiatkom tohto roka. Do septembra 2018 požiadalo o vstup na slovenský trh viac 20 nových liekov a až 30 % z nich je dostupných na slovenskom trhu. Naopak, v 20 % bolo rozhodnutie negatívne, zvyšné lieky sú v procese rozhodovania. V prednáške upozorníme na významné prínosy tejto novely, ako aj jej limitácie a potrebu spolupráce s odbornou verejnosťou.

Diagnostika a liečba zriedkavých autoimunitných a geneticky podmienených neurologických ochorení

15. CADASIL v súbore pacientov Ambulancie lekárskej genetiky FN Trenčín – klinické a genetické nálezy

Valachová A.¹, Kušnieriková M.¹, Cimprichová A.², Glézlová M.³, Juhosová M.⁴, Jungová P.⁴, Chandoga J.⁴

¹Oddelenie lekárskej genetiky FN Trenčín

²Neurologické oddelenie FN Trenčín

³Pracovisko magnetickej rezonancie FUTURUM, Trenčín

⁴Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

CADASIL (cerebrálna autozómovo dominantne dedičná arteriopatia so subkortikálnou leukoencefalopatiou) je hereditárne cerebrovaskulárne ochorenie vyplývajúce z mutácií génu kódujúceho transmembránový receptor NOTCH3.

Charakterizované je opakovanými subkortikálnymi ischemickými atakmi a progresívnymi kognitívnymi poruchami vedúcimi k demencii. Rekurentné migrény s aurou a fokálne neurologické deficity sú typickou manifestáciou ochorenia v mladom a strednom veku. Priemerný vek prvých ischemických atakov je 45 – 50 rokov. Nástup a priebeh ochorenia je však variabilný interaj intrafamiliárne. Cieľom našej práce

bolo analyzovať klinické, rádiologické a molekulárne genetické nálezy v súbore 11 pacientov vyšetrených v Ambulancii lekárskej genetiky FN v Trenčíne v rokoch 2015 – 2016, u ktorých bola diagnóza CADASIL potvrdená molekulárne genetickým vyšetrením NOTCH3 génu.

16. Diagnostika a liečba eozinofilnej fasciitídy – kazuistika

Špalek P.¹, Mečiarová I.², Martinka I.¹

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

²Alpha medical patológia, UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Úvod: Eozinofilná fasciitída (EF) je vzácne sklerodermii podobné ochorenie s nejasnou etiológiou a patogenézou. Na základe viacerých klinických a laboratórnych indícií sa predpokladá autoimunitná etiopatogenéza. Postihnuté sú končatiny, obvykle symetricky, u niektorých pacientov aj trup a brucho. EF sa klinicky manifestuje opuchmi, induráciou a zhrubnutím kože a podkožného tkaniva. Pacienti sa sťažujú na myalgie, stuhnutosť, niektorí pacienti udávajú aj svalovú slabosť a unaviteľnosť. Hlavnými laboratórnymi nálezmi sú eozinofília, hy-

pergamaglobulinémia, zvýšená aldoláza. V liečbe sú účinné kortikosteroidy.

Kazuistika: U 31-ročnej ženy sme stanovili dg. eozinofilnej fasciitídy na základe medzinárodne akceptovaných diagnostických kritérií (Autoimmunity Reviews. 2014;13:379–382).

Veľké (základné) kritériá: 1) opuch, indurácia a zhrubnutie kože a podkožného tkaniva; 2) bioptický nález zhrubnutia fascie s akumuláciou lymfocytov a makrofágov s alebo bez eozinofilnej infiltrácie. **Malé kritériá:** 1) eozinofília $> 0,5 \times 10^9/l$; 2) hypergamaglobulinémia $> 1,5 g/l$; 3) svalová slabosť, myalgie; 4) „pomarančová“ koža; 5) hyperintenzívna fascia v MR T2 vážení. **Vylučujúcim kritériom** je diagnóza systémovej sklerózy.

Diagnózu EF potvrdzuje prítomnosť oboch veľkých kritérií alebo prítomnosť jedného veľkého kritéria plus prítomnosť aspoň dvoch malých kritérií. Klinické a bioptické nálezy u našej pacientky spĺňali obe veľké diagnostické kritériá. Pacientka mala prítomné aj 3 malé kritériá – výrazná eozinofília, hypergamaglobulinémia a svalová slabosť. Ordinovali sme prednizón v úvodnej dávke 1 mg/kg/deň. Klinické zlepšovanie bolo pozvoľné, k úplnej úprave došlo po 7 mesiacoch kortikoterapie. Predzvestou klinického zlepšovania bol rýchly pokles a úprava eozinofílie. Prednizón sme postupne znižovali a po 15 mesiacoch vysadili. Pacientka je 3 roky v klinickej remisii.

Záver: Na diagnózu eozinofilnej fasciitídy je potrebné myslieť u pacientov s myalgiami, svalovou slabosťou, subkutánnou induráciou končatín, eozinofiliou

a hypergamaglobulinémiou. Po potvrdení diagnózy je liečbou voľby kortikoterapia.

17. Raritná koexistencia tymómu, autoimunitnej tyreoiditídy, polymyozitídy, perikarditídy s myotonickou dystrofiou typu 1 – kazuistika

Martinka I.¹, Špalek P.¹, Mečiarová I.², Radvánszky J.³, Hergottová A.¹, Akubžanová E.⁴

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

²Alpha medical patológia, s. r. o., Laboratórium patologickej anatómie, Bratislava

³Genexpress, s. r. o., Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava

⁴V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Nádory týmusu tymómy môžu byť asociované so zriedkavými paraneoplastickými autoimunitnými ochoreniami. Asi pri 30 % tymómov sa rozvíja myasténia gravis, vzácne môžu byť tymómy asociované aj s inými neurologickými (polymyozitída, dermatomyozitída, neuromyotónia, limbická encefalitída, stiff person syndróm), endokrinologickými, hematologickými, kardiologickými, reumatologickými a kožnými autoimunitnými ochoreniami. Myotonická dystrofia typ 1 je autozomálne dominantné dedičné svalové ochorenie spôsobené patologickou expanziou CTG tripletu DMPK génu. V kazuistike opisujeme výskyt tymómu, troch zriedkavých autoimunitných

ochorení v koexistencii s myotonicou dystrofiou typ 1 u jedného pacienta. Ide o raritnú kombináciu ochorení, ktorá doteraz nebola v odbornej literatúre opísaná.

18. Multifokálna akvirovaná demyelinizačná senzitivná a motorická neuropatia (MADSAM) – vzácna forma chronickej autoimunitnej polyneuropatie liečiteľná intravenóznym imunoglobulínom

Špalek P.¹, Gurčík L.², Cibulčík F.¹

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

²Neurologické oddelenie, Nemocnica s poliklinikou, Levoča

Úvod: Multifokálna akvirovaná demyelinizačná senzitivná a motorická neuropatia (MADSAM) je vzácna forma autoimunitnej polyneuropatie, ktorá sa zaraďuje k subtypom chronickej inflamatórnej demyelinizačnej polyneuropatie (CIDP). Klinicky sa manifestuje asymetrickými multifokálnymi motorickými a senzitivnými deficitmi, ktoré výraznejšie postihujú HK ako DK (9 : 1). Distálne časti končatín sú výraznejšie postihnuté ako proximálne. MADSAM sa diagnostikuje na základe medzinárodne akceptovaných kritérií – klinických (kardinálnych a vylučujúcich), na základe kondukčných EMG štúdií s nálezmi kondukčných blokov a prejavov demyelinizačnej lézie, patologického senzitivného neurogramu a na základe podporných kritérií (proteino-

-cytologická disociácia v likvore, zhrubnutie a/alebo enhancement po podaní k. l. v oblasti plexus brachialis, lumbosacralis a/alebo spinálnych koreňov v MR obraze).

Kazuistika: 57-ročný pacient od roku 2013 s vývojom asymetrickej slabosti svalstva HK akcentovanej na ľavej HK distálne od lakťa, parestézií a taktilnej hypestézy v inervačnej oblasti n. fibularis vľavo. V 08/2016 vznikol akútne výpad dorzálnej flexie nôh, akcentovaný vpravo, nedokázal prejsť po päťach nôh. V ľavom m. biceps brachii vznikli bolestivé krčce provokované flexiou v lakti. Distálne na DK boli intenzívne parestézie a taktilná hypestéza. 11/2016 bol odoslaný do Centra pre NMO v Bratislave na dg. doriešenie. Objektívne sme zistili na HK bilat. RŠO areflexiu, parézu ľavej HK typu vysokej lézie n. radialis vľavo, motorické príznaky lézie n. medianus vľavo, obojstrannú léziu n. fibularis, akcentovanú vpravo. Taktilná hypestéza bola v inervačnej oblasti n. medianus, akcentovaná vľavo, a distálne na DK. Kondukčným EMG vyšetrením sme zistili istý motorický kondukčný blok n. radialis vľavo a kondukčný blok n. medianus vľavo. Zistili sme sekundárnu axonopatiu ľavého n. musculocutaneus, kde sa nedal vyvolať CMAP. Na DK boli nevýbavné senzitivné neurogramy n. suralis bilat., z n. ulnaris vľavo sa zistila výrazne nízka amplitúda senzitivného neurogramu. MR vyšetrením sa zistil asymetrický nález zhrubnutia a hyperintenzít štruktúr ľavého plexus brachialis. Na základe klinického obrazu, na základe vodivostných štúdií s prítomnosťou kondukčných blokov, s nízkou alebo nevýbavnou

amplitúdou senzitívneho neurogramu, a na základe MR nálezu na ľavom plexus brachialis sme podľa medzinárodne akceptovaných PNS/EFNS kritérií z roku 2010 diagnostikovali MADSAM. Ako liečbu voľby sme ordinovali 5-dňovú kúru IVIG-om v celkovej dávke 170 g. Ešte v priebehu kúry ustúpili parestézie, vymizli kľče z m. biceps brachii, zlepšili sa chabé parézy na ľavej HK, upravil sa obojstranný výpad dorzálnnej flexie nohy, chôdza je bez ťažkostí. U pacienta od 01/2017 pokračujeme v chronicko-intermitentnej liečbe IVIG-om 40 g i. v. v 4-týždňových intervaloch. Klinický stav sa výrazne zlepšil. Ako rezíduum pretrváva určitá slabosť a hypotrofia akrálneho svalstva na ľavej HK. Pacient je sebestačný, pracuje, športuje.

Záver: Autoimunitný proces pri MADSAM spôsobuje demyelinizáciu nervových vlákien. Pri dlhšom trvaní neliečeného ochorenia dochádza k axonálnej dysfunkcii, ktorá je už ireverzibilná a terapeuticky ťažko ovplyvniteľná. Najlepšiu prognózu majú pacienti so včasne diagnostikovanou MADSAM liečenou dlhodobou intravenóznym imunoglobulínom v 4-týždňových intervaloch v jednorazovej dávke 0,4 – 0,6 g/kg/deň.

Prednáška podporená spoločnosťou CSL Behring.

19. Sporadická forma late-onset familiárnej amyloidnej polyneuropatie – prvý prípad v SR

Veverka J.¹, Martinka I.¹, Mattošová S.², Chandoga J.², Špalek P.¹

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika

SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky

LF UK a UNB, Oddelenie molekulevej a biochemickej genetiky, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Transtyretínová familiárna amyloidná polyneuropatia (TTR-FAP) je najčastejšou formou hereditárnej amyloidózy. TTR-FAP má AD typ dedičnosti. Spôsobuje ju abnormný proteín transtyretín (produkovaný inak zdravou pečňou) transformujúci sa na amyloid, ktorý sa ukladá do všetkých periférnych nervov a spôsobuje progresívny zánik senzitívnych, motorických a vegetatívnych nervových vlákien. Existujú 2 formy TTR-FAP:

- Early-onset forma so začiatkom vo veku okolo 30 rokov, ktorú sme diagnostikovali v jednom príbuzenstve, spôsobuje ju vzácna mutácia Val71Ala v TTR géne. Neliečená TTR-FAP má chronicko-progredientný priebeh s infaustnou prognózou. Transtyretín je produkovaný pečňou, preto sa koncom 90. rokov u pacientov s TTR-FAP začali realizovať transplantácie pečene. Tafamidis je prvým farmakom, ktorý sa selektívne viaže na transtyretín, zabraňuje jeho transformácii na amyloid a zabraňuje rozvoju ochorenia. U 1 pacienta sme roku 2010 indikovali transplantáciu pečene, ktorá významne zastavila progresiu polyneuropatie. 3 nositelia patogénnej mutácie Val71Ala sú zatiaľ asymptomatickí a sú kandidátmi na liečbu tafamidisom.
- Late-onset forma TTR-FAP vzniká vo veku nad 60 rokov. Jej rozvinutú formu

sme diagnostikovali u dvoch bratov vo veku 70 a 73 rokov. V ďalších 2 generáciách bola patogénna mutácia potvrdená u 5 asymptomatických jedincov, ktorí sú dispenzarizovaní a sú kandidátmi na liečbu tafamidisom. *Sporadická forma transtyretínovej amyloidnej polyneuropatie* nemá familiárny výskyt. Ide o *de novo* mutácie TTR FAP. Sporadickú formu sme diagnostikovali u 71-ročnej ženy, ktorá bola odoslaná na našu kliniku

s diagnózou polyneuropatia nejasnej etiológie. Klinickými, laboratórnymi a elektrofyziologickými vyšetreniami sme u pacientky zistili chronickú axonálnu senzomotorickú polyneuropatiu, ktorá je najčastejším klinickým fenotypom sporadickej formy. Diagnózu sme definitívne potvrdili sekvenčnou analýzou TTR génu s nálezom amyloidnej mutácie Ile127Val v heterozygotnom stave.

Diagnostika a liečba zriedkavých porúch sluchu

20. Odhaľovanie nových príčin sensorineurálnej poruchy sluchu metódami DNA analýzy: príklad z praxe

Demešová L.^{1,2}, Daniš D.², Škopková M.², Mašindová I.², Slobodová Z.^{1,2}, Profant M.¹, Varga L.^{1,2}, Gašperíková D.²

¹Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku LF UK a UNB, Bratislava

²Laboratórium Diabgene ÚEE, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

Úvod: Molekulárno-genetický výskum v posledných rokoch podstatne prispieva k identifikácii kauzálnych faktorov a načrtáva nové možnosti v terapeutickom manažmente mnohých chorôb. Cieľom príspevku je demonštrácia aktuálnych možností komplexnej molekulárno-genetickej diagnostiky dedičných porúch sluchu na príklade ambulantnej kazuistiky.

Pacienti a metódy: 44-ročná pacientka vyšetrená na všeobecnej ambulancii Kliniky ORL a ChHaK LF UK a UNB pre dlhodobu zhoršený sluch, závratové stavy, občasný tinnitus a tlaky v ušiach. Z matkinej strany niekoľkí príbuzní nosia načúvacie prístroje. U pacientky sme realizovali štandardné audiologické vyšetrenia a odobrali krv na rutinnú DNA diagnostiku (gén GJB2). V ďalšom kroku sme uplatnili metódu sekvenovania novej generácie.

Výsledky: Audiologické vyšetrenia ukázali progredujúcu obojstrannú sensorineurálnu poruchu sluchu. Analýzou pomocou celoexómového sekvenovania sme identifikovali neznámy missense variant c.804G>C v géne EYA4 s autozómovo dominantným typom dedičnosti, nachádzajúci sa na poslednej bázeovej pozícii exónu 10 uvedeného génu. Jeho patogenicitu sme potvrdili pomocou funkčnej štúdie mini-gene assay s lipofekciou plazmidov do

HeLa buniek, ktorá ukázala absenciu prepisu exónu 10 v géne EYA4. Niektoré mutácie génu EYA4 sa okrem poruchy sluchu spájajú aj s dilatálnou kardiomyopatiou, potvrdení nositelia mutácie preto absolvovali kardiologický skrining. Na predikciu vývoja poruchy sluchu v predmetnej rodine sme skonštruovali „ARTA“ (audioprofil s vekovo špecifickým audiogramom).

Záver: Sekvenovanie novej generácie je účinným nástrojom na presnú identifikáciu nových príčin porúch sluchu a mnohých iných ochorení. Prispieva tiež k včasnej detekcii asociovaných chorôb, ktoré sa v klinickej praxi obvykle nepovažujú za kauzálne prepojené (kardiologické, neurologické, metabolické poruchy). Neskorší nástup a progresívny charakter viacerých autozómovo dominantných porúch sluchu perspektívne vytvára terapeutické okno na vývoj kauzálnej terapie.

Grantová podpora: APVV 15-0067 a VEGA 1/0214/16.

21. Hereditárna hluchota a kochleárna implantácia

Varga L.^{1,2}, Kabátová Z.¹, Demešová L.^{1,2}, Daniš D.², Hučková M.², Mašindová I.², Slobodová Z.^{1,2}, Volmutová Z.³, Gašperíková D.², Profant M.¹

¹Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku LF UK a UNB, Bratislava.

²Laboratórium Diabgene ÚEE, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

³Foniatrické oddelenie UNB, Bratislava

Úvod: Kochleárnu implantáciu (KI), podobne ako modernú DNA dia-

gnostiku, možno považovať za prelom v manažmente sensorineurálnej hluchoty. Neonatálne skriningové programy udávajú incidenciu vrodenej hluchoty v rozpätí 1 – 2 : 1 000 živonarodených detí. Z nich asi 50 % má genetickú etiológiu na podklade monogénovej dedičnosti. Cieľom práce je poukázať na vývoj a aktuálne trendy v chápaní vzťahov medzi genetickými príčinami hluchoty a KI. Skúsenosti v tejto oblasti dokumentujeme výsledkami Slovenského centra kochleárnej implantácie v Bratislave.

Pacienti a metódy: Vlastný súbor predstavuje 430 pacientov – recipientov kochleárneho implantátu, z ktorých 185 podstúpilo molekulárno-genetickú analýzu sensorineurálnej hluchoty. Okrem zastúpenia dedičných foriem a jednotlivých génov analyzujeme aj vzťah etiologie hluchoty k funkčným výsledkom KI.

Výsledky: Geneticky podmienená hluchota sa potvrdila u 76 (40,2 %) testovaných pacientov. Najvyššiu frekvenciu dosahovali patogénne varianty génu GJB2 (konexín 26), ktoré sme ako kauzálny faktor potvrdili až v 35 % prípadov. Ďalších 10 génov sa podieľalo na zostávajúcich 5,2 % prípadov. Tieto minoritné gény boli detegované najčastejšie metódou sekvenovania novej generácie, ktorú je zatiaľ možné uplatniť iba u limitovaného počtu pacientov. Pacienti s konexínovou formou hluchoty dosahovali lepšie funkčné výsledky po KI v porovnaní s pacientmi s inou príčinou hluchoty.

Záver: Poznanie presnej príčiny hluchoty môže mať kľúčový význam pre správny terapeutický manažment

a poskytuje dôležitú informáciu v rámci genetického i predimplantačného poradenstva. Ďalší vývoj na Slovensku je aj otázkou nastavenia kompetencií a fi-

nancovania v zložitej problematike otogenetiky.

Podporené grantmi APVV 15-0067 a VEGA 1/0214/16.

Dysmorfológia a syndromologická diagnostika

22. Hajdu-Cheney syndróm – závažná klinická manifestácia ochorenia u novorodenca s polycystickými obličkami a skeletálnymi odchýlkami

Valachová A.¹, Vasovčák P.², Zemjarová-Mezenská R.², Náglová M.³, Šimurka P.⁴, Kušíková K.⁵, Dolníková D.⁶

¹Oddelenie lekárskej genetiky FN, Trenčín

²Laboratórium lekárskej genetiky Alpha Medical

³Pracovisko patologickej anatómie ÚDZS, Bratislava

⁴Klinika pediatrie a neonatológie FN, Trenčín

⁵OLG NÚDCH, Bratislava

⁶NKIM NÚDCH, Bratislava

Hajdu-Cheney syndróm je raritné autozómovo dominantne dedičné multisystémové ochorenie zapríčinené mutáciami NOTCH2 génu zvyšujúcimi aktivitu NOTCH signálnej dráhy. Charakterizované je závažnou progresívnou osteoporózou a akroosteolýzou s manifestáciou v detstve, nízkym vzrastom, charakteristickými kraniofaciálnymi a dentálnymi odchýlkami. Fenotypové spektrum HCS zahŕňa ďalšie nekon-

štantné nálezy, ako vývojové chyby srdca, neurologické symptómy, poruchu sluchu a v 10 % prípadov polycystické obličky.

Prezentujeme prípad dieťaťa so závažnou klinickou manifestáciou ochorenia od novorodeneckého veku: polycystické obličky s miernou poruchou funkcie, respiračná insuficiencia, hepatopatia, skeletálne a kraniofaciálne odchýlky a vývojová chyba srdca. Dieťa napriek intenzívnej multidisciplinárnej starostlivosti vo veku 5 mesiacov existovalo na celkovú progresiu stavu. Mutačnou analýzou génu PKHD1 bol detegovaný patogénny variant p.(Thr36Met) v kombinácii s missense variantmi s nejasným klinickým účinkom p.(Tyr1136Cys), p.(Thr2869Lys). Post mortem sekvenovaním exómu bol neočakávane v géne NOTCH2 identifikovaný *de novo* patogénny variant p.(Arg2400*) v heterozygotnom stave, a po vyhodnotení získaných klinických, genetických a histopatologických nálezov bola u dieťaťa potvrdená diagnóza Hajdu-Cheney syndrómu. Závažná a skorá manifestácia ochorenia otvára otázku vplyvu genetických modifikátorov vrátane variantov PKHD1 génu.

Záver: Polycystická choroba obličiek je klinicky a geneticky heterogén-

na skupina ochorení so signifikantným prekryvaním fenotypov. NGS analýza panelov génov je pri tejto indikácii účinným diagnostickým prístupom, pričom interpretácia výsledkov vyžaduje multidisciplinárny prístup.

23. Mozaika trizómie 14

Cisarík F.¹, Sadiku H.¹, Kováčová E.¹,

Kasáková V.¹, Paučinová I.¹

Bolčeková A.¹, Kyšková S.²

¹Oddelenie lekárskej genetiky FNsP, Žilina

²Ambulancia pediatrickej endokrinológie a diabetológie PENDIA, Žilina

Trizómia 14 v mozaike patrí medzi zriedkavé chromozómové syndrómy. Fenotyp pacienta s mozaikovou trizómiou celého chromozómu 14 je charakterizovaný prenatálnou, a/ale najmä postnatálnou rastovou retardáciou, vývojovou a mentálnou retardáciou, neprospevaním a faciálnou dysmorfiou. Častá je vývojová chyba srdca a očné anomálie. Vo faciálnom dysmorfizme sa často opisuje: široký koreň nosa, hypertelorizmus, úzke očné štrbiny, široké ústa, mikrognatia, vypuklé čelo, kratší krk, dysplastické alebo nízko nasadajúce ušnice. Z ďalších znakov je to asymetria tela a abnormálna pigmentácia. V našej kazuistike opisujeme zhody a odlišnosti vo vývoji a fenotype dieťaťa s opismi z literatúry. Nanizmus a dysmorfie boli indikáciou na cytogenetické vyšetrenie a indikáciu array CGH. V oboch typoch vyšetrenia sme hľadali podiel línie 47,XX+14 aj v opakovanej kultivácii lymfocytov v rôznej časovej dĺžke kulti-

vácie a podiel odhadujeme na 25 – 40 % buniek. Zdôrazňujeme vhodnosť vyšetrenia veľkého počtu mitóz a využitie metódy array CGH na určenie mozaicizmu u pacientov s obdobným fenotypom ako u nášho pacienta – rastovej a vývojovej retardácie, faciálnej dysmorfie, neurologických porúch, porúch zraku a sluchu a kožných pigmentácií.

24. Solitárny centrálny rezák v spektre holoprosencefálie

Hrčková G.¹, Kušíková K.¹, Čižmárová M.², Landlová D.³, Tomka M.³, Ilenčíková D.^{1,4}

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Alpha Medical, s. r. o., Bratislava

³Medirex, a. s., Bratislava

⁴Inštitút lekárskej genetiky, Univerzita Jána Keplera, Linz, Rakúsko

Úvod: Holoprosencefália je komplexná malformácia predného mozgu v dôsledku poruchy rozdelenia na dve hemisféry. Prejaví sa podľa závažnosti širokým spektrom fenotypov, od kyklopie, etmocefálie, cebocefálie, mediálneho rázštetu podnebia po mikroformu s prítomnosťou jedného mediálneho maximálneho centrálného rezáka. Pridružené môžu byť ďalšie anomálie.

Kazuistiky: Novorodenec s hypospádiou, stenózou choán, medzipredsieňovým defektom a tvárovou dysmorfiou bol pre tento fenotyp dispenzarizovaný v Ambulancii lekárskej genetiky DK LF UK a NÚDCH. Vo veku 2 mesiacov bola pozorovaná mikrokrania, brachycefália, zatvorená veľká fontanela a zaostávanie

v psychomotorickom vývoji s normálnym MRI nálezom. Vzhľadom na multiorgánové postihnutie bola realizovaná komparatívna genomická hybridizácia a potvrdená delécia chromozómovej oblasti 7q36 s duplikáciou chromozómovej oblasti 7q34. Po prerezaní prvej dentície sme pozorovali prítomnosť jediného centrálného rezáka v hornom zuboradí a fenotyp asociovali s chýbaním jednej kópie génu SHH v rámci deletovanej 7q36 chromozómovej oblasti, ktorá je kauzálna pre vznik mikroformy holoprosencefálie.

10-ročný chlapec bol vyšetrený pre mentálny deficit a faciálnu dysmorfiiu. Mal úzku tvár, obvod hlavy pod hranicou normy, hypotelorizmus, nystagmus a kolobomatóznú mikroftalmiu. V hornom zuboradí mal iba jeden mediálny centrálny rezák, na základe čoho sme indikovali genetické vyšetrenie. Po vylúčení genomických imbalancií bola potvrdená kauzálna mutácia génu SHH. Pre pozitívnu anamnézu mentálnych a tvárových črt predpokladáme jej výskyt u ďalších príbuzných s autozómovo dominantnou dedičnosťou.

Záver: Prezентujeme dva prípady miernej formy holoprosencefálie na rôznom genetickom podklade. Po stanovení diagnózy je dôležité zamerať sa na rozsah postihnutia, nakoľko aj pri miernych formách sa môžu objaviť príznaky z malformácie mozgu, často poruchy hypofýzy s chýbaním jedného alebo viacerých pituitárnych hormónov. Realizovať MRI mozgu sa odporúča vo všetkých prípadoch.

25. Zriedkavá príčina psychomotorickej retardácie, tvárovej dysmorfie a mikrocefálie. Mowatov-Wilsonov syndróm, fenotypovo-genotypové korelácie: 2 kazuistiky

Kušíková K.¹, Ilenčíková D.^{1,2}

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Inštitút lekárskej genetiky, Univerzita Jána Keplera, Linz, Rakúsko

V príspevku uvádzame dve kazuistiky mimoriadne zriedkavej príčiny syndrómnej formy psychomotorickej retardácie, tvárovej dysmorfie a mikrocefálie. Ide o vedúce znaky Mowatovho-Wilsonovho syndrómu. V literatúre bolo do dnes celosvetovo opísaných niečo vyše 200 pacientov s Mowatovým-Wilsonovým syndróm (MWS). Ide o syndróm viazaný s početnými vrodenými vývojovými chybami. Príčinou vzniku tohto syndrómu je mutácia/delécia génu ZEB2, ktorý počas embryogenézy pôsobí ako transkripčný faktor a represiu ovplyvňuje aktivitu ostatných génov a tým vývoj takmer všetkých orgánových systémov. V príspevku predstavujeme dve pacientky z nášho pracoviska – Ambulancia lekárskej genetiky DK LF UK a NÚDCH v Bratislave, s geneticky potvrdeným MWS na prelome rokov 2017 a 2018. U prvej pacientky bola zistená rozsiahla delécia na 2. chromozóme, ktorá zahŕňa aj spomínaný gén ZEB2. Táto zmena bola sprevádzaná závažným klinickým prejavom. Pacientka mala vyjadrené takmer všetky znaky MWS. Na

porovnanie, u druhej pacientky sa zistil nový variant v géne ZEB2. Ide o deléciu v rámci génu s posunom čítacieho rámca. U tejto pacientky sme pozorovali nižší výskyt sprievodných znakov. U oboch pacientok však dominovala psychomotorická retardácia, typická faciálna dysmorfia a mikrocefália.

V neposlednom rade chceme poukázať na potrebu správnej indikácie genetického vyšetrenia a dôležitosť interpretácie výsledku genetického vyšetrenia, ktorý by vždy mal byť hodnotený klinickým genetikom v korelácii s fenotypom pacienta. Predíde sa tým zbytočnému odďaľovaniu správnej diagnózy a terapie, ako možno vidieť na príklade prvej kazuistiky.

26. Molekulárno-genetické patológie pri haploinsuficiencii SHOX génu

Lexová Kolejáková K., Chandoga J., Košťálová L., Kotysová L., Lisyová J., Mattošová S., Kramarová V., Jungová J., Mikulová M., Petrušová M. Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

Procesy rastu a vývinu organizmu sú regulované na mnohých úrovniach, ktoré zahŕňajú genetické aj environmentálne faktory. Jeden z hlavných regulátorov rastu je produkt génu SHOX. Gén SHOX (*Short stature HOmeoboX-containing gene*) je lokalizovaný v pseudoautozomálnej oblasti PAR1 nachádzajúcej sa na krátkom ramienku pohlavných chromozómov X (Xp22.33) a Y (Yp11.3).

PAR oblasti nepodliehajú inaktivácii X chromozómu, a preto sú v nich lokalizované gény exprimované z oboch chromozómov (XX, XY) a počas bunkového delenia dochádza k ich rekombinácii. Gén SHOX je zložený zo 7 exónov, prvý exón je nekódujúci. SHOX proteín je syntetizovaný v dvoch izoformách SHOXa (292 amk) a SHOXb (225 amk), ktoré vznikajú alternatívnym zostrihom pre-mRNA. Produkty génu SHOX majú funkciu transkripčných aktivátorov a exprimujú sa v kostrových svaloch, fibroblastoch kostnej drene, placentе, pankrease, v srdci a v najväčšej miere v chondrocytoch rastovej platničky. Vývoj štandardného rastového fenotypu je podmienený prítomnosťou oboch kópií génu SHOX. Zmeny v počte kópií (delécie/duplikácie), patogénne varianty a nevyvážené chromozómové prestavby majú za následok zníženie expresie génu – spravidla haploinsuficienciu. SHOX proteín má široký funkčný záber a deficit SHOX proteínu vedie k idiopatickému nízkemu vzrastu, Léri-Weill syndrómu, Langerovmu syndrómu (LMD) a k poruche rastu pri Turnerovom syndróme. LWD vzniká v dôsledku nefunkčnosti jednej kópie SHOX génu, TS má prítomnú tiež len jednu funkčnú kópiu génu a LMD vzniká pri absencii oboch kópií. Na klinickú diagnostiku SHOX haploinsuficiencie a úplného deficitu SHOX proteínu existuje bodovací systém základného skríningu pacientov a odlišenia SHOX haploinsuficiencie od pacientov s nízkym vzrastom, ktorý je podmienený inými faktormi. Zahrnuje osem hlavných

klinických príznakov s bodovým ohodnotením. Keďže sú zmeny v počte kópií génu SHOX a jeho regulačných oblastí príčinou vzniku porúch rastu a SHOX haploinsuficiencie u cca 70 – 80 % pacientov, ako prvý krok sa v molekulárno-genetickej diagnostike používa metóda MLPA. Patogénne varianty v kódujúcej oblasti génu SHOX sú zodpovedné približne za 20 % prípadov SHOX haploinsuficiencie (prípadne úplnej absencie produktov génu). U pacientov s negatívnym výsledkom z MLPA analýzy a opodstatneným klinickým nálezom, ktorí získali z bodovacieho hodnotenia skóre minimálne štyri body, sa odporúča sekvenčná analýza exónov SHOX génu. Molekulárno-genetická diagnostika SHOX haploinsuficiencie sa na našom pracovisku vykonáva pomocou MLPA analýzy od roku 2011. Vyšetrenie bolo indikované endokrinológmi a klinickými genetikmi u približne 680 pacientov, a to vrátane rodinných príslušníkov. Pozitívnu diagnózu sme potvrdili u 35 pacientov. Z toho u 25 pacientov sme identifikovali delécie rôzneho rozsahu a u 10 sme zistili duplikácie taktiež rôzneho rozsahu. Sekvenovanie kompletnej izoformy SHOXa sme zaviedli do rutínnej praxe ako nadväzujúcu analýzu po MLPA začiatkom roku 2013. V dvoch rodinách sme identifikovali kauzálny patogénny variant v heterozygotnom stave. Záchytnosť patogénnych variantov v kódujúcej oblasti je v súbore našich pacientov nízka. Predpokladá sa, že vplyv na funkciu SHOX proteín majú aj patogénne varianty v regulač-

ných oblastiach SHOX génu. Detekcia daných variantov vyžaduje zaviesť nové metodické postupy.

27. Využitie expertných systémov u pacientov v ambulancii lekárskej genetiky – kazuistika

Mistrík M.

Alpha medical, Spišská Nová Ves

Genetická syndromológia predstavuje významnú časť pacientov v ambulancii lekárskej genetiky. Práca s týmito pacientmi býva časovo náročná pre lekára a finančne náročná pre zdravotné poisťovne, dopracovať sa k správnej diagnóze nebýva jednoduché. V minulosti boli využívané databázy ako London dysmorphology database a POSSUM. Súčasná možnosti výpočtovej techniky umožňujú kombinovať existujúce databázy s počítačovou analýzou fotografie pacientovej tváre. Tieto postupy skracujú a uľahčujú diferenciálnu diagnostiku pacientov s genetickými syndrómami. Príklad použitia jedného z týchto programov si ukážeme na našej kazuistike.

Prezentované dieťa začal vyšetřovať genetik krátko po narodení. Prvým krokom bolo vyšetřenie karyotypu pre dysmorfie a VVCH obličiek cestou novorodeneckého oddelenia. Následne bola rodina opakovane vyšetřená na ambulancii lekárskej genetiky, kde sa postupne vyšetřovali syndróm DiGeorge a syndróm CHARGE. Pre negatívne výsledky a pretrvávajúcu symptomatológiu (očné príznaky, VCC, VVCH obličiek, neurologické príznaky, kožné nálezy) sme zvažovali ďalší postup. Rozhodli sme sa využiť program FACE2GENE, v ktorom sme využili foto-

grafie tváre dieťaťa a klinické príznaky. Program nám navrhol možné genetické diagnózy, po prehodnotení sme zvolili podľa nás najpravdepodobnejšiu. Táto diagnóza sa následne potvrdila molekulárno-genetickým vyšetrením a spresnila vyšetrením rodičov.

Opísaný postup ukazuje, ako môže moderná technika pomôcť pri dia-

gnostike nielen v genetických laboratóriách, ale aj v ambulancii. Diagnostika pomocou fotografie sa neustále zdokonaľuje a využitím umelej inteligencie sa bude ďalej spresňovať. Na druhej strane, interpretácia výsledku, využitie v praxi a vysvetlenie pacientovi a celej rodine budú ešte dlho na zodpovednosti lekára-genetika.

Posterová sekcia

28. Tetrazómia 18p: kazuistika

Tomka M.¹, Tomková E.¹, Landlová D.², Verchovodková V.¹, Žákovičová A.¹, Hrčková G.², Ilenčíková D.², Lukačková L.¹

¹Oddelenie klinickej genetiky, Medirex, a. s., Bratislava

²Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Tetrazómia 18p (OMIM 614290) je extrémne zriedkavé ochorenie s doteraz presne neurčenou incidenciou. Niektoré literárne zdroje uvádzajú incidenciu 1 : 140 000 – 180 000, ale pre obmedzený počet publikovaných prípadov je tento údaj diskutabilný. K charakteristickým prejavom ochorenia patrí oneskorený psychomotorický vývoj, mentálna a rastová retardácia, nízky svalový tonus, skolióza/kyfóza, mikrocefália, strabizmus, abnormality mozgu, komplikácie pri prijímaní potravy u novorodencov a iné. Pacienti vykazujú rôzne deformity, ako sú nízko posadené atypické ušnice, malý nos, vysoko klenuté podnebie, malé ústa, prítomný býva tiež prognatizmus alebo

mikrognácia. Pacienti trpia intelektuálnym deficitom s priemerným IQ 48, majú problém samostatne plánovať a organizovať bežné činnosti, trpia poruchami pamäti. Často sa u postihnutých pozorujú poruchy autistického spektra a ťažkosti pri sociálnych interakciách. Pacienti si vyžadujú celoživotnú starostlivosť. Typickým cytogenetickým nálezom v karyotype pacientov s tetrazómiou 18p je izochromozóm i(18p). Ide o aberantný chromozóm, ktorého genetický materiál pochádza z krátkeho ramena chromozómu 18. Vo väčšine reportovaných prípadov vzniká *de novo*, avšak niektoré publikácie opisujú aj jeho familiárny prenos. Takto zdedený izochromozóm má spravidla maternálny pôvod, pričom vysoký vek matky v čase pôrodu sa môže považovať za rizikový faktor. V našom príspevku prezentujeme prípad tetrazómie 18p u 19-mesačného dievčatka, ktorému bolo vo veku 16 mesiacov indikované genetické vyšetrenie pre psychomotorickú retardáciu, celkové neprospievanie, hypotonus a USG nález vrodených chýb

CNS. Cytogenetické vyšetrenie odhalilo prítomnosť chromozómového markera a kombinácia metód FISH a aCGH potvrdila pôvod genetického materiálu z krátkého ramena chromozómu 18.

29. Diagnostika primárnej hyperoxalúrie typu 1, 2 a 3

Makýšová J.¹, Kramarová V.¹, Repiský M.¹, Juhosová M.¹, Hlavatá A.², Kováčik J.³, Chandoga J.¹

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

²Detická klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

³Pediatrická klinika FNŠP, Žilina

Primárna hyperoxalúria (PH) je zriedkavá autozómovo recesívna dedičná porucha glyoxylátového metabolizmu, vedúca k nadexpresii endogénneho oxalátu. Klinickými dôsledkami nadmernej exkrécie oxalátu sú obličkové kamene, nefrolitiáza, nefrokalcinóza a konečné štádium obličkovej choroby (early-onset end-stage renal disease -ESRD) v detstve. PH predstavuje skupinu troch odlišných metabolických ochorení, pričom každý typ primárnej hyperoxalúrie je spôsobený inou enzýmovou deficienciou v metabolizme glyoxylátu a každý afektuje odlišnú intracelulárnu organelu. Primárna hyperoxalúria typ 1 (PH1; OMIM 259900) je najbežnejší a zároveň aj najzávažnejší typ, ktorý je spôsobený mutáciami v géne *AGXT* a deficienciou peroxizómového enzýmu alanín-glyoxylát aminotransferáza 1 (*AGXT1*). Primárna hyperoxalúria typ 2 (PH2; OIM 260000;

tiež známa ako L-Glycerová acidúria) je menej častá ako PH1 a charakterizujú ju mutácie *GRHPR* génu a defekt mitochondriálno-cytosolového enzýmu glyoxylát reduktázy/hydroxypyruvát reduktázy (*GRHPR* enzýmu). Nedávno bol opísaný aj tretí typ primárnej hyperoxalúrie (PH3; OMIM 613616), ktorý je spôsobený mutáciami *HOGA1* génu, deficienciou mitochondriálneho enzýmu 4-hydroxy-2-oxoglutarátvej aldolázy (*HOGA1*). Prevalencia primárnej hyperoxalúrie sa odhaduje na 1 – 3 : 1 000 000 a incidencia bola v Európe stanovená na 1 : 100 000 živonarodených za rok. V našom príspevku prezentujeme biochemické, molekulárno-genetické a klinické nálezy u pacientov s primárnou hyperoxalúriou.

30. CADASIL – typy patogénnych variantov v *NOTCH3* géne v SR

Juhosová M.¹, Jungová P.¹, Valachová A.², Dallemule S.¹, Makýšová J.¹, Ďurina P.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. Ochorenie je charakterizované neskorším nástupom, poškodením malých ciev, podkôrovými infarktmi a poškodením bielej hmoty

mozgovej. Najčastejšími príznakmi sú migréna s aurou, cievne mozgové príhody, zhoršenie kognitívnych funkcií a demencia. Liečba je symptomatická. Ochorenie je spôsobené patogénnymi variantmi v géne NOTCH3, prevažne jednonukleotidovými zámienami meniacimi počet cysteínových zvyškov EGF-like repetíciách proteínu NOTCH3.

Presná prevalencia ochorenia nie je zatiaľ známa. Podľa Orphanet je celosvetová prevalencia 1 až 9 : 100 000 zdravých dospelých, v Európe 1 : 50 000 až 1 : 25 000. Podľa verejne prístupnej databázy Exome Aggregation Consortium (ExAC) sa celosvetová prevalencia odhaduje na 3,4 : 1 000 a v Európe 1,3 : 1 000 zdravých dospelých.

Za obdobie od roku 2014 až po súčasnosť bolo na našom pracovisku analyzovaných celkovo 240 vzoriek pacientov suspektných pre CADASIL syndróm. V 31 prípadoch (13 rodín) bol zistený patogénny variant v NOTCH3 géne. Identifikovalo sa 9 rôznych typov missense patogénnych variantov.

V ďalších 6 nepríbuzných rodinách sme identifikovali dva varianty v koincidencii p. Ala1020Pro v exóne 19 a p.Ser497Leu v exóne 9. Ani jeden z nich nezasahuje cysteínovú doménu. Ich význam je stále nejasný a toho času sa nevieme jednoznačne vyjadriť k ich vplyvu na fenotyp pri ich súčasnom výskyte. Prikláňame sa však k stanovisku, že ide o genetické varianty rizikové pre rozvoj fenotypu CADASIL, s možnosťou neúplnej penetrancie, variabilnej expresivity (možné aj mierne atypické formy).

CADASIL syndróm je najčastejšou hereditárnou príčinou ischemických mozgových príhod, ktorého rozpoznanie nemusí byť vzhľadom na vysoko variabilný priebeh a neúplný obraz jednoduché, a to najmä v jeho skorších štádiách. Diagnózu potvrdzuje až molekulárno-genetické testovanie, ktorému musí predchádzať dôsledný pregenetický skríning. Genetické testovanie musí vzhľadom na charakter ochorenia prebiehať v rámci špecializovanej pred- a potestovej konzultácie, pod dôkladným lekárskeym a psychologickým dohľadom.

31. Raritná forma Smith-Lemli-Opitzovho syndrómu

Gécová D.¹, Karellová J.¹, Machalová S.¹, Repický M.², Lisyová J.², Lexová Kolejáková K.², Lukačková R.³, Čajková J.⁴

¹Klinika lekárskej genetiky SZU a UNB, Bratislava

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

³Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s., Bratislava

⁴Novorodenecké oddelenie UNB, Bratislava

Rutledge syndróm (syndróm mnohopočetných kongenitálnych anomálií) je zriedkavým typom letálneho neonatálneho ochorenia (SLOS II. typu) s autozomálne recesívnym typom dedičnosti. Jeho príčinou sú mutácie v géne DHCR7 (11q12-q13), ktorý kóduje tvorbu enzýmu 7-dehydrocholesterolreduktá-

zy. V roku 1984 J. C. Ruthledge prvýkrát opísal súbor kongenitálnych anomálií zahŕňajúcich kontraktúry kĺbov, polydaktýliu, kraniofaciálne malformácie, anomálie srdca, respiračného systému, anomálie CNS, genitálií a reverziu pohlavia. Prenatálne je možné ochorenie diagnostikovať biochemickým vyšetrením plodovej vody – stanovením hladiny cholesterolu a 7-dehydrocholesterolu a molekulárno-genetickým vyšetrením génu *DHCR7*.

Prezentujeme prípad predčasne narodeného, hypotrofického novorodenca, fenotypovo ženského pohlavia, s mnohopočetnými malformáciami vrátane faciálnej dysmorfie, skeletálnej dysplázie, defektu komorového septa, anomáliami rúk a nôh (polydaktýlia, syndaktýlia, kalkaneovalgózne postavenie nôh), hypoplázie obličiek a pľúc.

Cytogenetickým vyšetrením (G-a C-band) a molekulárnou analýzou Y-špecifických sekvencií sme stanovili normálny mužský karyotyp 46,XY. Biochemickou analýzou bola potvrdená vysoká hladina 7-dehydrocholesterolu a nízka hladina cholesterolu. Metódou MLPA sme vylúčili možné mikrodélécie a mikroduplikácie. Metódou PCR-RFLP sme v exóne 6 odhalili najčastejšiu mutáciu W151X v heterozygotnom stave. Táto mutácia vedie k vzniku predčasného terminačného kodónu a následne k syntéze nefunkčného proteínu. Sangerovým sekvenovaním exónu 3 – 9 sme odhalili mutáciu IVS8-1G>C v intróne 8, ktorá ovplyvňuje mRNA zostrih a takisto vedie k syntéze nefunkčného proteínu.

Uvedenou analýzou sme u novorodenca s fenotypovo ženským pohlavím a mnohopočetnými malformáciami potvrdili diagnózu Smith-Lemli-Opitzovho syndrómu II. typu na molekulárnej úrovni (zložený heterozygot W151X/IVS8-1G>C v géne *DHCR7*). Dieťa exitovalo vo veku 2 dni.

32. Výskyt lyzozomálnych ochorení u rómskych pacientov DFN Košice

Šaligová J., Potočnáková Ľ., Andrejková M.

Detská fakultná nemocnica, Košice

Autori prezentujú výskyt jednotlivých lyzozomálnych ochorení u pacientov metabolickej ambulancie DFN v Košiciach podľa ich etnickej príslušnosti.

Najvýznamnejšou etnickou skupinou na Slovensku sú Rómovia. Z počtu cca 9 miliónov Rómov v Európe ich 500 000 žije na Slovensku, hlavne vo východoslovenskom regióne. Slovenská rómska populácia je na našom území cca 7 storočí relatívne stabilná, bez väčšej migrácie či miešania s dominantnou populáciou. To viedlo k vzniku genetickej odlišnosti oproti majoritnej populácii aj oproti rómskemu etniku okolitých štátov. Genetická originalita sa prejavuje aj zvýšeným výskytom niektorých zriedkavých ochorení.

Počas obdobia 20 rokov bolo v metabolickej ambulancii sledovaných 40 pacientov s rôznymi lyzozomálnymi ochoreniami. 20 pacientov (50 %) pochádzalo z rómskeho etnika, 1 pacientka s MPS VI typu bola Kurdka afgánskeho pôvo-

du, 1 pacientka s MPS III bola Ukrajinka, 17 pacientov bolo z majoritnej slovenskej populácie. V skupine 7 pacientov s Gaucherovou chorobou a 6 pacientov s MPS ani jeden nepochádzal z rómskeho etnika. Pacient s deficitom LAL je z majoritnej populácie. Všetci pacienti s β manozidózou (2), Krabbeho chorobou (2) a GM1 gangliosidózou (2) boli Rómovia. V skupine 4 pacientov s M. Pompe bolo 1 rómske dieťa. Z 15 pacientov s neuro-nálnou ceroidnou lipofuscinózou bolo 13 rómskeho pôvodu, išlo výlučne o NCL7 na podklade mutácie c.881>A v MFSD8 géne.

Záver: Rómovia tvoria genetický izolát. Zvýšený výskyt niektorých ochorení v tejto populácii, často spojený so zvýšeným výskytom typickej konkrétnej mutácie, môže uľahčiť diagnostiku a meniť zaužívaný diferenciálno-diagnostický algoritmus.

33. Hypomyelinizačná leukodystrofia 14 – nové ochorenie s efektom zakladateľa v rómskej populácii, charakteristika súboru pacientov

Giertlová M.¹, Minárik G.², Šaligová J.³, Potočňáková Ľ.³, Kolníková M.⁴

¹Genetika Medirex, a. s., Košice

²Genetika Medirex, a. s., Bratislava

³Pediatrická metabolická ambulancia, Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, Košice

⁴Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Z celkového počtu Rómov (cca 400 tis., 7,5 % celkovej populácie) žijú asi 2/3 z nich v regiónoch východné-

ho Slovenska. Ide o populáciu s nízkou genetickou variabilitou s výskytom unikátnych genetických ochorení s efektom zakladateľa, s ďalšími faktormi znižujúcimi genetickú variabilitu (výber partnera rovnakého etnika, konsangvinita). Genetické ochorenia spôsobené rekurantnými homozygotnými mutáciami majú pomerne unifikovaný fenotypový prejav, preto považujeme za dôležité vytvárať povedomie o týchto genetických ochoreniach v rómskej populácii.

V našej práci uvádzame klinickú charakteristiku pacientov s nedávno identifikovaným závažným neurodegeneratívnym ochorením špecifickým pre rómsku populáciu. Hamilton a kol. v roku 2017 opísal deléciu 3bp v géne UFM1 (c.-273_-271delTCA) ako kauzálny variant pre hypomyelinizačnú leukodystrofiu 14 u slovenských pacientov rómskeho etnika. Haplotypovou analýzou sa preukázal efekt zakladateľa. V klinickom obraze dominuje ťažké psychomotorické zaostávanie a celkové neprospievanie, hypotónia s rozvojom akrálnej spasticity, rozvoj epilepsie a mikrocefália. Ochorenie má progredujúci charakter s včasnou mortalitou, nástup prvých príznakov je v prvých 3 mesiacoch života. V MRI obraze dominuje závažné až úplné chýbanie myelínu, atrofia mozočka a bazálnych ganglií.

Včasná genetická diagnostika hypomyelinizačnej leukodystrofie 14 zefektívňuje diferenciálno-diagnostický proces, umožňuje racionálnu zdravotnú starostlivosť, ako aj genetickú konzultáciu v rodine.

Diagnostika a liečba zriedkavých klinických a geneticky podmienených syndrómov

34. Juvenilná myelomonocytová leukémia – nové možnosti liečby

Fábri O.^{1,2}, Horáková J.², Boďová I.², Švec P.², Sykora T.², Doczyová D.², Paniková A.², Urdová V.²,

Laluhová Striežencová Z.¹, Kolenová A.²

¹HaT OLM, Národný ústav detských chorôb, Bratislava

²Klinika detskej hematológie a onkológie, Národný ústav detských chorôb, Bratislava

Úvod a ciele: Juvenilná myelomonocytová leukémia (JMML) je zriedkavé agresívne klonálne ochorenie dojčenského veku a raného detstva. Predstavuje jednu tretinu myelodysplastických a myeloproliferatívnych ochorení u detí, je spôsobené onkogénnymi mutáciami v génoch RAS-kinázovej dráhy. Molekulové aberácie v tejto dráhe boli nedávno pridané do diagnostických kritérií pre JMML. Tieto mutácie sa navzájom vylučujú a ukázalo sa, že 35 % pacientov s JMML vykazujú somatické aberácie v géne *PTPN11*, 20 – 25 % v géne *RAS*, 15 % v géne *NF1* a 15 % v géne *CBL*. Pre väčšinu pacientov je JMML rýchlo progredujúcim ochorením, ak sa ponechá neliečené. Väčšina z nich zomiera na respiračné zlyhanie v dôsledku pľúcnej infiltrácie monocytmi. Dlhodobé prežitie sa dosahuje len pomocou transplantácie krvotvorných kmeňových buniek (HSCT),

ktorá je schopná vyliečiť viac ako 50 % pacientov. Relaps predstavuje najčastejšie zlyhanie liečby.

Promptná HSCT sa odporúča pre všetky deti s JMML a *NF1*, somatickými mutáciami *PTPN11*, *KRAS* a pre väčšinu detí so somatickými mutáciami *NRAS*. Vzhľadom na údaje o spontánnej regresii ochorenia sa u detí s germinálnymi mutáciami v géne *CBL* a u pacientov s Noonanovej syndrómom odporúča stratégia pozorovania. Európska pracovná skupina pre detský MDS (EWOG-MDS) nedávno uviedla prvú rozsiahlu štúdiu o metylácii génov u pacientov s JMML. 4 z 14 študovaných génov boli hypermetylované u pacientov s JMML a nie u zdravých jedincov. Táto aberantná metylácia bola klonálna, a preto sa pokladala za včasnú patogénnu udalosť. V retrospektívnej analýze štúdie EWOG-MDS azacitidín indukoval klinickú a molekulárnu remisiu u pacientov s JMML pred HSCT, čo iniciovalo jeho použitie ako sľubnej „premostujúcej“ liečby pred HSCT.

Metódy: Predstavujeme 2 pacientov s JMML s rôznymi somatickými mutáciami (*PTPN11* a *NRAS*), ktorí boli liečení azacitidínom 75 mg/m² i. v. v dňoch 1 až 7 28-dňového cyklu pred HSCT. Odpoveď na liečbu sa hodnotila po každom cykle podľa medzinárodných kritérií.

Výsledky: U oboch pacientov bola preukázaná výborná klinicko-laboratórna odpoveď s regresiou splenomegálie, normalizáciou leukocytózy, monocytózy a trombocytopenie s absenciou blastov v periférnej krvi. Pacient s heterozygotnou somatickou mutáciou PTPN11 vykazoval úplnú remisiu po troch cykloch liečby azacitidínom. Liečba bola dobre tolerovaná bez zaznamenania nežiaducich účinkov.

Záver: Klinická aktivita a priaznivá toxicita azacitidínu u pacientov s JMML poskytuje možnosť na jeho použitie ako „premostujúcej“ terapie pred HSCT. Prieskumné štúdie so sprievodnými translačnými štúdiami musia poskytnúť ďalšie informácie týkajúce sa jednotlivých faktorov, ktoré nás môžu nasmerovať k najvhodnejšej voľbe predtransplantačnej liečby.

35. Waldenströmova makroglobulinémia: súčasný pohľad na diagnostiku a liečbu

Ladická M., Vranovský A., Drgoňa L.
Klinika onkohematológie LF UK
a NOÚ, Bratislava

Waldenströmova makroglobulinémia (WM) je zriedkavé nevyliciteľné ochorenie, ktoré predstavuje 1 – 2 % non-Hodgkinových lymfómov. Vyskytuje sa častejšie u mužov (2 : 1) a kaukazskej populácii. Medián veku je 63 – 75 rokov. Udáva sa rodinná predispozícia, prvostupňoví príbuzní majú 20-násobne zvýšené riziko vzniku WM. Diagnóza je založená na potvrdení infiltrácie lymfoplazmatickými bunkami v kostnej dreni

a detekcii monoklonového imunoglobulínu M (IgM). V patogenéze zohráva významnú úlohu mutácia MYD88^{L265P}, ktorá sa identifikuje u cca 90 % pacientov s WM. Táto mutácia spúšťa IRAK (interleukín-1 receptor-associated kinase) a BTK (Bruton tyrosinkinase). Obe kinázy aktivujú NF- κ B, onkogén vzniku lymfómov. Dôležitú funkciu má aj mutácia CXCR-4 (chemokine receptor type 4), ktorá sa vyskytuje u cca 30 % pacientov. Takto môžu vzniknúť tri genotypy, pričom pacienti s MYD88 a CXCR4 wildtyp dosahujú najnižší počet odpovedí. Nie je jasná úloha chronickej imunitnej stimulácie pri infekciách alebo autoimunitných ochoreniach pre vznik WM. V klinických prejavoch sú prítomné prejavy cytopénie, splenomegálie, hepatomegálie a lymfadenopatie. Ďalej sú to prejavy pri monoklonovej gamapatii: hyperviskózný syndróm, kryoglobulinémia, amyloidóza a tvorba autoprotílátok. Môžu sa vyskytovať tzv. B symptómy (teploty, potenie a chudnutie). Asymptomatických pacientov bez zmien v krvnom obraze je možné sledovať bez liečby. Kritériom na liečbu je prítomnosť hyperviskozity, cytopénie, veľkej nádorovej masy, komplikácií typických pre WM, AL amyloidózy, neuropatie. V liečbe sa podáva rituximab (anti-CD20 protílátka), cyklofosfamid, kortikosteroidy, bortezomib (proteázomový inhibítor), bendamustín. U pacientov, ktorí absolvovali aspoň 1 predchádzajúcu liečbu a v 1. línii u pacientov nevhodných na chemoimunoterapiu, je ďalšou možnosťou cieľená liečba ibrutinibom v monoterapii. V liečbe (hlavne agresívneho) re-

lapsu sa môže podať vysokodávkovaná chemoterapia s autológnou transplantáciou kmeňových buniek (KB). U mladých pacientov s ochorením rezistentným na inovatívnu liečbu ibrutinibom (BTK inhibítor) sa má zväziť alogénna transplantácia KB, pri ktorej sa využíva imunologická odpoveď darcovských lymfocytov voči tumoru. Prognóza pacientov s WM sa posledné roky zlepšila, s 5-ročným prežívaním okolo 78 %. Naša kazuistika sa týka manažmentu pacienta s troma malignitami, u ktorého bola WM diagnostikovaná v rámci diferenciálnej diagnostiky recidivujúcej trombocytopenie. Pacient po liečbe bendamustínom a rituximabom dosiahol veľmi dobrú parciálnu remisiu s normalizáciou hodnôt trombocytov.

Prednáška podporená spoločnosťou JANSEN.

36. Laboratórna diagnostika u pacientov s vrodeným deficitom FXIII: naša prvá skúsenosť

Žolková J.¹, Plameňová I.¹, Sňahničanová Z.², Ivanková J.¹, Lasabová Z.², Kubisz K.¹, Staško J.¹

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

²Divízia Onkológia, Martinské centrum pre biomedicínu JLF UK, BioMed Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Úvod: Koagulačný faktor XIII (FXIII), inak nazývaný aj fibrín stabilizu-

júci faktor, je posledným členom koagulačnej kaskády, v ktorej má dôležitú úlohu pri stabilizácii fibrínovej zátky. Vrodený deficit FXIII je veľmi zriedkavé ochorenie s autozomálne recesívnym typom dedičnosti. Pri jeho nedostatku vzniká koagulum, ktoré nie je dostatočne pevné a rýchlo podlieha fibrinolýze. Pacienti s týmto ochorením trpia vážnymi krvácanými prejavmi už od narodenia, t. j. krvácanie z pupočníka, spontánne aborty, krvácanie do mozgu. Typické je oneskorené krvácanie a zlé hojenie rán. Príčinou vzniku sú najčastejšie mutácie v 13A1 géne. Klinicky významný je pokles FXIII pod 3 %, čo vzhľadom na typ dedičnosti zahŕňa pacientov s homozygotnou formou, ale aj zmiešaných heterozygotov.

Cieľ: Cieľom práce je prezentovať naše skúsenosti s laboratórnou diagnostikou vrodeného nedostatku FXIII u 2 súrodencov a ich rodičov.

Metódy a výsledky: V rámci laboratórnej diagnostiky sme u 2 pacientov s krvácanými prejavmi realizovali základné koagulačné vyšetrenia a krvný obraz so zameraním na počet trombocytov, ktoré boli v rozsahu referenčných hodnôt. Pre podozrenie na vrodený nedostatok FXIII sme realizovali špecifické testy. Na kvantitatívne stanovenie sme použili fotometrickú metódu, ktorá využíva enzymatické vlastnosti FXIIIa katalyzovať reakcie spojené so štiepením chromogénneho substrátu. V tomto teste obidvaja pacienti vykazovali výrazne znížené hodnoty – pacient 1 – 15,5 %, pacient 2 – 10,1 % a rodičia sa nachádzali na spodnej hranici normy (70 – 140 %). Kvalitatívne stanovenie FXIII



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 

sme hodnotili testom rozpustnosti koagula v 5M močovine. Fibrín stabilizovaný FXIII je v močovine nerozpustný. V prípade nedostatku FXIII sa rozpúšťa koagulum v močovine v čase kratšom ako 48 hodín, podobne ako v prípade našich pacientov – pacient 1 za 2 hodiny, pacient 2 za 1 hodinu, rodičia > 48 hodín. Realizovali sme aj genetické testovanie na skrýning mutácií v génoch F13A1 a F13B, pri ktorom sme zaznamenali prítomnosť mutácií zodpovedných za príčinu znížených plazmatických koncentrácií FXIII u týchto pacientov.

Záver: Vrodený nedostatok FXIII je veľmi zriedkavé ochorenie. Pri nedostatku FXIII sú základné koagulačné testy v norme, preto je potrebné realizovať priamo špecifické testy. Genetické testovanie môže pomôcť odhaliť príčinu vzniku ochorenia na molekulárnej úrovni.

Podakovanie: Práca bola podporená projektom APVV 16-0020, Vega 1/0168/16, Vega 1/0187/17 a grantom Univerzity Komenského UK/56/2018.

37. Variabilný klinický obraz Takayasuovej arteritídy

Mišíková D.¹, Dallos T.¹, Olejník P.², Pátrovič L.³

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Detské kardiocentrum NÚSCH, a. s., Bratislava

³JESSENIUS – diagnostické centrum, Nitra

Takayasuova arteritída (TA) je zriedkavé ochorenie. Hoci presná prevalencia TA nie je známa, ide o tretiu najčastejšiu systémovú vaskulitídu v det-

skom veku. Zápal postihuje najmä veľké cievy (aortu, jej hlavné vetvy a pľúcne artérie) a prejavuje sa aj konštitučnými príznakmi (zvyššená telesná teplota, únav, myalgie). Neliečené ochorenie progreduje do bezpulzového štádia, v ktorom sa v dôsledku progredujúcich stenóz postihnutých ciiev prejaví nedostatočné prekrvenie orgánov (obličky, myokard) alebo periférnych tkanív (bolesti hlavy, poruchy vízu, klaudikačné bolesti končatín). Podľa nových klasifikačných kritérií (konsenzus európskych reumatologických spoločností EULAR, PRINTO a PREs) je možné TA klasifikovať vtedy, ak sú prítomné angiografické abnormality aorty a jej hlavných vetiev alebo pľúcnej artérie (povinné kritérium) a súčasne aspoň jedno z uvedeného: chýbanie periférnej pulzácie alebo klaudikácia, šelesty, arteriálna hypertenzia, rozdielne hodnoty krvného tlaku na končatinách a zvýšené zápalové parametre. Vo včasnóm, „predstenotickom“ štádiu, v ktorom je zachované prekrvenie tkanív, je možné diagnózu TA stanoviť len v prípade nálezu zápalových zmien v stene aorty v MR obraze. Prezentujeme kazuistiky troch pacientov, ktorých klinický obraz sa výrazne odlišoval. Napriek tomu sa u nich podarilo diagnózu stanoviť ešte vo včasnóm štádiu ochorenia. To umožnilo skoré začatie imunosupresívnej liečby, na ktorú bola odpoveď variabilná. Uvádzame terapeutické odporúčania pracovnej skupiny detskej reumatológie SHARE (Single-Hub Access for Paediatric Rheumatology in Europe) a skúsenosti z nášho pracoviska.

38. Eisenmengrov syndróm – kazuistika

Zelenáková A., Valkovičová T., Kladarárová M., Šimková I.
Klinika kardiológie a angiológie
LF SZU a NÚSCH, a. s., Expertízne
pracovisko pre VCHS v dospelosti,
Bratislava

Eisenmengerov syndróm predstavuje ireverzibilnú ťažkú pľúcnu arteriálnu hypertenziu (PAH), ktorá vznikla v dôsledku vrodenej skratovej chyby srdca (VCHS). V závislosti od veľkosti a lokalizácie skratu dochádza pri PAH systémovej úrovne k otočeniu pôvodne ľavo-právého skratu na pravo-ľavý. Vzniká cyanóza a chronická hypoxémia, ktoré spôsobujú závažné multisystémové postihnutie limitujúce kvalitu aj dĺžku života rovnako ako VCHS a PAH. Ovládanie princípov včasnej diagnostiky, špecifickej terapie PAH a manažmentu multiorgánovej choroby je zárukou predchádzania komplikácií, zlepšenia kvality života a prognózy týchto pacientov.

Kazuistika pojednáva o hematologickom postihu ako o jednom z najčastejších prejavov multisystémového ochorenia. Základným kompenzačným mechanizmom chronickej hypoxémie je erytrocytóza. Optimálna koncentrácia

hemoglobínu je pre každého pacienta individuálna. Závisí predovšetkým od saturácie kyslíka v pokoji a pri námahe a je nepriamo úmerná arteriálnej kyslíkovej saturácii. Viac ako tretina pacientov s VCHS má deficit železa, ktorý je pravdepodobne multifaktoriálnej etiológie (nadmerná erytropoéza, neindikované veneseckie, užívanie antikoagulancií a antiagregancií, meno-metrorágia, malabsorpcia železa...). Špecifikom týchto pacientov je, že aj pri „normálnej“ hodnote červenej krvnej zložky môžu byť anemickí, vtedy ide o „relatívnu anémiu“.

40-ročná pacientka s VCHS (defekt komorového a predsieňového septa) a ireverzibilnou PAH, teda s Eisenmengerovým syndrómom, dlhodobo stabilizovaná na špecifickej liečbe sa prezentuje zhoršením klinického stavu (elevácia NTproBNP, zhoršenie PAH, zníženie tolerancie námahy). Nepotvrďuje sa však predpokladaná progresia základnej choroby (VCHS + PAH), ale deteguje sa relatívna anémia v dôsledku nadmerných gynekologických strát a nedostatočnej substitučnej liečbe perorálnymi prípravkami železa. Po terapii intravenóznym železom sa zaznamenáva významné zlepšenie stavu, bez potreby reevaluácie špecifickej liečby.

SOLEN

15

ROKOV



časopisy



konferencie



knihy



online
vzdelávanie

Biogen