

Via practica



Odborný program a abstrakty

9. slovenská konferencia o zriedkavých chorobách

Webinár zo záznamu, online

16. november 2020

Generálny partner



CHALLENGE ACCEPTED

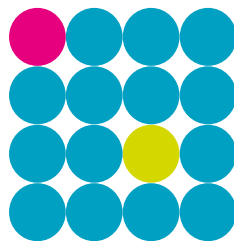
Hlavný partner



Partneri



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



9. SLOVENSKÁ KONFERENCIA O ZRIEDKAVÝCH CHOROBÁCH

Webinár zo záznamu, online

16. november 2020

Programový výbor

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

MUDr. František Cisarík, CSc.

MUDr. Gabriela Hrčková

RNDr. Robert Petrovič, PhD.

Súčasťou podujatia je AD test ohodnotený CME kreditmi.

9. slovenská konferencia o zriedkavých chorobách

Zriedkavé autoimunitné neuromuskulárne ochorenia

1. **Základné princípy manažmentu myastenických kríz v Centre pre NMO a KAIM UN Bratislava (2007 – 2019) – výsledky a prognóza**
P. Špalek, A. Yaghi, I. Martinka, J. Veverka (Bratislava)
2. **Recidivujúce exacerbácie myasténie gravis, diabetes insipidus a hyperprolaktinémia**
M. Sosková, P. Špalek, P. Podaný, P. Pontúch, P. Levická (Bratislava)
3. **Asociácia Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu a paraneoplastickej degenerácie cerebella – kazuistika**
G. Hajaš, M. Kopecká, A. Frišová, Z. Dean (Nitra, Levice)
4. **Akútna transversálna myelitída – kazuistika**
B. Renczesová, P. Špalek, M. Satko, V. Otrubová (Bratislava)
5. **CIDP-like obraz ANCA-pozitívnej vaskulitídy periférneho nervového systému – kazuistika**
L. Gurčík, M. Ferenc, P. Galik (Levoča)
6. **CIDP u detí – klinický obraz, diagnostické kritériá a liečba**
Prednáška podporená spoločnosťou Takeda
P. Špalek, M. Kolníková, M. Koprušáková (Bratislava, Martin)

Zriedkavé hereditárne neuromuskulárne ochorenia

Satelitné sympóziu Alynlam

7. **Alynlam a technológie RNAi – od Nobelovy ceny k pacientovi**
O. Novák
8. **RNAi technológie a nové možnosti liečby**
R. Petrovič, J. Chandoga (Bratislava)
9. **Patisiran – inovácia v liečbe hereditárnej transtyretrínovej amyloidózy (hATTR)**
I. Martinka (Bratislava)

Respreeza[®]
inhibitor alfa₁- proteázy (ľudský)

Nech vaši pacienti
s AATD nečakajú



Včasná liečba zabraňuje nevratnej
strate pľúcneho tkaniva¹

Referencie: 1. Chapman KR, Burdon JGW, Pitulainen E, et al; for the RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9991):360-368.

CSL Behring
Biotherapies for Life™

Skrátená informácia o prípravku

Názov lieku: Respreza 1000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok. Respreza 4 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok. Respreza 5 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok. **Kvantitatívne a kvalitatívne zloženie:** Respreza 1 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok. Jedna injekčná liekovka obsahuje približne 1 000 mg ľudského inhibitora alfa-1-proteinázy, teda množstvo stanovené na základe jeho schopnosti neutralizovať ľudskú neutrofilnú elastázu. Po rekonštitúcii s 20 ml rozpúšťadla roztok obsahuje približne 50 mg/ml ľudského inhibitora alfa-1-proteinázy. Celkový obsah proteínov je približne 1 100 mg v injekčnej liekovke. Respreza 4 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok. Jedna injekčná liekovka obsahuje približne 4 000 mg ľudského inhibitora alfa-1-proteinázy, teda množstvo stanovené na základe jeho schopnosti neutralizovať ľudskú neutrofilnú elastázu. Po rekonštitúcii s 76 ml rozpúšťadla roztok obsahuje približne 50 mg/ml ľudského inhibitora alfa-1-proteinázy. Celkový obsah proteínov je približne 4 400 mg v injekčnej liekovke. Respreza 5 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok. Jedna injekčná liekovka obsahuje približne 5 000 mg ľudského inhibitora alfa-1-proteinázy, teda množstvo stanovené na základe jeho schopnosti neutralizovať ľudskú neutrofilnú elastázu. Po rekonštitúcii s 95 ml rozpúšťadla roztok obsahuje približne 50 mg/ml ľudského inhibitora alfa-1-proteinázy. Celkový obsah proteínov je približne 5 500 mg v injekčnej liekovke. Vyrobený z plazmy od ľudských darcov. Respreza obsahuje približne 1,9 mg sodíka v ml rekonštituuvaného roztoku (81 mmol/l). **Lieková forma:** Prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok. **Terapeutické indikácie:** Respreza je indikovaná na udržiavaciu liečbu na spomalenie progresie emfysemy dospělým pacientom so zdokumentovaným závažným deficitom inhibitora alfa-1-proteinázy (napr. genotypy P1Z, PZ, PZ(null), P1(null,null), R1S2). Pacienti musia dostávať optimálnu farmakologickú a nefarmakologickú liečbu a musí sa u nich preukázať progresívne ochorenie pľúc (napr. predpokladaný nižší usulvny výdychový objem za sekundu (forced expiratory volume, FEV1), poruchy schopnosti chýzae alebo zvýšený počet exacerbácií) na základe hodnotenia zdravotníckym pracovníkom so skúsenosťami s liečbou deficitu inhibitora alfa-1-proteinázy. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Prvé infúzie sa majú podávať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami s liečbou deficitu inhibitora alfa-1-proteinázy. Nasledujúce infúzie môže podávať opatrovateľ alebo pacient. **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka je 60 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná raz týždenne. **Starší ľudia:** Bezpečnosť a účinnosť Resprezy u starších pacientov (vo veku 65 alebo viac rokov starších) neboli stanovené v osobitných klinických skúškach. **Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene:** Neuskutočniť sa žiadny osobitný výskum. U týchto pacientov nemôže odporučiť žiadny alternatívny režim dávkovania. **Pediatrická populácia:** Bezpečnosť a účinnosť Resprezy v pediatrickej populácii (do 18 rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. **Spôsob podávania:** Respreza sa má podávať iba intravenózne infúziou po rekonštitúcii. Prášok sa musí rekonštituovať vo vode na injekciu a podávať pomocou intravenózne aplikkej súpravy (dodáva sa s balením 4 000 a 5 000). Rekonštituuovaný roztok sa má podávať intravenózne infúziou pri rýchlosti infúzie približne 0,08 ml/kg telesnej hmotnosti/min. Tuto rýchlosť infúzie možno upraviť na základe zručností pacienta. Infúzia odporúčanej dávky 60 mg/kg telesnej hmotnosti bude trvať približne 15 minút. Jedna injekčná liekovka Resprezy je určená len na jednorazové použitie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Pacienti s deficitom IgA so známymi protilátkami proti IgA vzhľadom na riziko závažných reakcií z precitlivosťi a analytických reakcií. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Vysledovatelnosť: S cieľom zlepšiť vysledovatelnosť injekčných liekov sa má jasne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Má sa dodržiavať odporúčaná rýchlosť infúzie. Počas prvých infúzií sa počas celého obdobia liečby má podrobne monitorovať klinický stav pacienta vrátane životných funkcií. Ak sa vyskytne akákoľvek reakcia, ktoré by mohla súvisieť s podávaním Resprezy, rýchlosť infúzie sa má v závislosti od klinického stavu pacienta znížiť alebo sa má podávanie zastaviť. Ak príznaky inej po zastavení ustúpia, v infúzii možno pokračovať pri nižšej rýchlosti, ktorá je pohodlná pre pacienta. **Precitlivosť:** Môžu sa vyskytnúť reakcie z precitlivosťi, a to aj u pacientov, ktorí znášali predchádzajúcu liečbu ľudským inhibitorom alfa-1-proteinázy. V prípade podozrenia na alergické alebo anafylaktické reakcie môže byť nutné okamžite ukončiť infúziu v závislosti od povahy a závažnosti reakcie. V prípade šoku sa má podať núdzová liečba. **Domáca liečba/samopodávanie:** K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa použitia tohto lieku v domácej liečbe/samopodaníí. Potenciálne riziká spojené s domácou liečbou/samopodávaním súvisia s manipuláciou a podávaním lieku, ako aj s zvládáním nežiadúcich reakcií, najmä precitlivosťi. Pacienti majú byť informovaní o prejavoch reakcií z precitlivosťi. Rozhodnutie, či je pre pacienta vhodná domáca liečba/samopodávanie, prijíma oštrujúci leká, ktorý má poskytnúť primerané zaskolenie (napr. v súvislosti s rekonštitúciou, použitím súpravy Mix2Vial, montážou intravenózných hadičiek, metódami infúzie, vedením liečebného denníka, identifikáciou nežiadúcich reakcií a opatreniami, ktoré treba prijať v prípade výskytu týchto reakcií) a v pravidelných intervaloch kontrolovať správne používanie. **Prenosné agensy:** Medzi štandardné opatrenia na zbránerenie infekcií spôsobenými použitím liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy patrí výber darcov, kontrola jednotlivých odberov a zdrojov plazmy z hľadiska špecifických markerov infekcie a použitie účinných postupov výroby na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek tomu nemožno pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy úplne vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov. Platí to aj pre neznáme a novo sa objavujúce vírusy a iné patogény. Prijaté opatrenia sa považujú za účinné proti obaleným vírusom, ako je vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV), a proti nebaleným vírusom hepatitídy A (HAV) a parvovírusu B19. U pacientov, ktorí pravidelne/opakovane dostávajú inhibitory proteinázy vyrobené z ľudskej plazmy, sa má zväzť primerané očkovanie (hepatitída A a B). **Ťaženie:** Tabakový dym je dôležitým rizikovým faktorom pre rozvoj a progresiu emfysemy. Preto sa dôrazne odporúča prestať fajčiť a vyhýbať sa tabakovému dymu v prostredí. **Obsah sodíka:** Respreza 1 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok obsahuje približne 37 mg (1,6 mmol) sodíka v 1 000 mg injekčnej liekovke Respreza. To zodpovedá 1,9% odporúčaneho maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospělých. Respreza 4 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok obsahuje približne 149 mg (6,5 mmol) sodíka v 4 000 mg injekčnej liekovke Respreza. To zodpovedá 7,4% odporúčaneho maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospělých. Respreza 5 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok obsahuje približne 186 mg (8,1 mmol) sodíka v 5 000 mg injekčnej liekovke Respreza. To zodpovedá 9,3% odporúčaneho maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospělých. To sa má vziať do úvahy u pacientov s diétou s kontrolovaným príjmom sodíka. **Liekové a iné interakcie:** Neuskutočniť sa žiadne interakčné štúdie. **Fertilita, gravidita a laktácia:** **Gravidita:** Bezpečnosť pri použití počas gravidity nebola stanovená v kontrolovaných klinických skúškach. Keďže inhibitor alfa-1-proteinázy je endogénny ľudský proteín, považuje sa za nepravdepodobné, že Respreza podávaná v odporúčaniých dávkach spôsobí poškodenie plodu. Gravidným ženám sa však Respreza má podávať so zvýšenou opatrnosťou. **Dojčenie:** Nie je známe, či sa Respreza/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Vylúčovanie ľudského inhibitora alfa-1-proteinázy do mlieka zvierat sa neskúmalo. Rozhodnutie, či pokračovať v dojení/ukončiť ho alebo či pokračovať v liečbe Resprezou/ukončiť ju má urobiť po zvažení prínosu dojenja pre dieťa a prínosu liečby ľudským inhibitorom alfa-1-proteinázy pre ženu. **Fertilita:** Neuskutočniť sa žiadne štúdie fertility na zvieratách a vplyv na fertilitu u človeka neboli stanovené v kontrolovaných klinických skúškach. Keďže ľudský inhibitor alfa-1-proteinázy je endogénny ľudský proteín, pri podávaní v odporúčaniých dávkach sa neočakávajú žiadne nežiaduce účinky na fertilitu. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje:** Po podaní Resprezy sa môže vyskytnúť závraty, preto pripravok môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): Závraty, bolesť hlavy, dýchavica, nauzea. **Menej časté** ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Reakcie z precitlivosťi (vrátane tachykardie, hypotenzie, zmätenosti, synkopy, poklesu sýtoby krvi a laryngálneho edému), paréstezia, sčervnenie, urtikária, vyrážka (vrátane exfoliatívnej a generalizovanej), asténiá, reakcie v mieste infúzie (vrátane hematómy v mieste podania infúzie). **Veľmi zriedkavé** ($< 1/10000$): Anafylaktické reakcie, hypotenzia, hyperkaldia, pruritus, bolesť na hrudníku, zimnica, pyrexia. **Predávkovanie:** Nasledky predávkovania nie sú známe. **Čas použiteľnosti:** Respreza 1 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok: 3 roky. Respreza 4 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok: 2 roky. Respreza 5 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok: 2 roky. Z mikrobiologickeho hľadiska sa má liek použiť ihneď po rekonštitúcii. Chemická a fyzikálna stabilita počas používania je však preukázaná počas 3 hodín a rozpúšťadlo na infúzy roztok. 2 roky. Z mikrobiologickeho hľadiska sa má liek použiť ihneď po rekonštitúcii. Chemická a fyzikálna stabilita počas používania je však preukázaná počas 3 hodín pri izbovej teplote (do 25°C). Rekonštituuovaný roztok nezmrzačuje. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávať v mrazničke. **Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na podanie:** Respreza 1 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok: prášok v sklenenej injekčnej liekovke, 20 ml vody na injekciu v sklenenej injekčnej liekovke. Respreza 4 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok: prášok v sklenenej injekčnej liekovke, 76 ml vody na injekciu v sklenenej injekčnej liekovke. Respreza 5 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok: prášok v sklenenej injekčnej liekovke, 95 ml vody na injekciu v sklenenej injekčnej liekovke. **Obsah balenia:** Každé balenie obsahuje: Respreza 1 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok: jednu injekčnú liekovku na jedno použitie s práškom, jednu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom 20 ml vody na injekciu, jednu prenosovú súpravu 20/20 (súprava Mix2Vial) na rekonštitúciu. Respreza 4 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok: jednu injekčnú liekovku na jedno použitie s práškom, jednu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom 76 ml vody na injekciu, jednu prenosovú súpravu 20/20 (súprava Mix2Vial) na rekonštitúciu. Aplikčná súprava (vnutorná škatulka): jeden infúzy set IV, jeden infúzy set s kriedkami, tri alkoholové tampóny. Respreza 5 000 mg prášok a rozpúšťadlo na infúzy roztok: jednu injekčnú liekovku na jedno použitie s práškom, jednu injekčnú liekovku s rozpúšťadlom 95 ml vody na injekciu, jednu prenosovú súpravu 20/20 (súprava Mix2Vial) na rekonštitúciu. Aplikčná súprava (vnutorná škatulka): jeden infúzy set IV, jeden infúzy set s kriedkami, tri alkoholové tampóny. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg, Nemecko. **Registračné čísla:** EU/1/15/1006/001, EU/1/15/1006/002, EU/1/15/1006/003. **Dátum prvej registrácie:** 20. august 2015. **Dátum revízie textu:** 05.2020. Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis, v zozname liekov s úradne určenou cenou, časť A. * Všímate si prosím zmien v Súhrne informácií o lieku.

SVK-RPZ-01013

Dátum prípravy: 10/2020

CSL Behring Slovakia s.r.o.,

Šulekova 4, 811 06 Bratislava, tel.: +420 241 416 441, www.cslobehring.sk

CSL Behring
Biotherapies for Life™

Zriedkavé hereditárne neuromuskulárne ochorenia

10. **SMA – prvé skúsenosti s liečbou nusinersenom na Slovensku**
Prednáška podporená spoločnosťou Biogen
M. Kolníková, K. Viestová, K. Okáľová, E. Lazarová (Bratislava, Banská Bystrica, Košice)
11. **Tafamidis v liečbe hereditárnej ATTR polyneuropatie**
Prednáška podporená spoločnosťou Pfizer
P. Špalek (Bratislava)
12. **Miyoshiho myopatia/LGMD R2 s heterozygotnou mutáciou v géne pre dysferlín – prvý geneticky potvrdený prípad v SR u štyroch súrodencov**
M. Turčanová Koprušáková, N. Mišovicová, E. Kurča, P. Špalek, I. Mečiarová, M. Kolísek (Martin, Bratislava)
13. **Emery-Dreifussova muskulárna dystrofia – genetická a klinická heterogenita**
A. Hlucháčňová, P. Špalek, R. Mazanec, J. Zídková, L. Fajkusová (Bratislava, Praha, Brno)
14. **Porucha bráničného dýchania ako prvomanifestácia adultnej formy Pompeho choroby**
Prednáška podporená spoločnosťou Sanofi-Aventis Slovakia
P. Špalek, S. Mattošová, M. Bali-Hudák, J. Chandoga (Bratislava, Košice)
15. **Okulofaryngeálna muskulárna dystrofia (OPMD) – klinický obraz, diagnostika, súbor pacientov v Slovenskej republike**
I. Martinka, P. Špalek, L. Fajkusová, J. Zídková, M. Sosková, V. Egri (Bratislava, Brno)

Klinická genetika a onkogenetika

16. **Súčasný stav „virtuálneho registra“ zriedkavých chorôb**
F. Cisarík, A. Baraková, A. Cvopová, I. Mílkva, A. Valachová (Žilina, Bratislava, Trenčín)
17. **Význam genetického testovania pacientov s neuroendokrinnými nádormi**
A. Alemayehu, R. Lohajová Behulová (Bratislava)
18. **Liečba pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou**
Prednáška podporená spoločnosťou Amgen
J. Lukáš (Bratislava)
19. **Genetické ochorenia kostnej fragility u detí s opakovanými zlomeninami**
K. Skalická, L. Oravcová, Ľ. Tichá, Z. Pribilincová, M. Ilčík, G. Hrčková, Ľ. Podracká (Bratislava)
20. **Steelov syndróm: prvý prípad na Slovensku**
L. Oravcová, K. Skalická, Z. Pribilincová, Ľ. Tichá, O. Hamidová, M. Ilčík, Ľ. Podracká (Bratislava)

21. **Zriedkavá príčina letálnej hypertrofickej kardiomyopatie v dojčenskom veku na podklade nových bialelických variantov v géne VARS2**
K. Kušíková, B. Csillag, R. Feichtinger, O. Kalev, S. Weis, H. C. Duba, J. A. Mayr, D. Weis (Bratislava, Linz, Salzburg)
22. **Syndróm alfa-talasémie a mentálnej zaostalosti viazaný na chromozóm X**
G. Hrková, K. Skalická, O. Hamidová, L. Košťálová, E. Vitáriušová (Bratislava)
23. **Segawa, dopa-responzívna dystónia**
M. Pavlovič, M. Kolníková (Bratislava)
24. **Kongenitálne RYR1-asociované myopatie (kazuistika)**
P. Balážová, K. Viestová, M. Kolníková (Bratislava)

Dedičné metabolické poruchy a varia

25. **Deficiencia alfa-manozidázy – zriedkavé ochorenie s nie raritným výskytom v SR**
P. Ďurina, S. Mattošová, F. Cisarík, S. Dallemule, D. Jarásková, M. Juhosová, J. Chandoga (Bratislava, Žilina)
26. **Metachromatická leukodystrofia – prípady zachytené v SR**
S. Mattošová, P. Jungová, M. Kolníková, J. Šaligová, K. Okáľová, J. Chandoga (Bratislava, Košice, Banská Bystrica)
27. **Molekulárno-genetická diagnostika u pacientky pri biotín-tiamín-responzívnej encefalopatii typu 2**
K. Lexová Kolejáková, E. Konečná, M. Pietrzyková, M. Kolníková, J. Chandoga (Bratislava)
28. **Glykogenóza typu Ib a nové možnosti liečby**
V. Bzdúch, K. Brennerová, S. Tárnová, P. Čižnár, O. Fábri, C. Šebová (Bratislava)
29. **Homozygotná forma familiárnej hypercholesterolémie matky zistená po skríningovom vyšetrení dieťaťa**
P. Šimurka, A. Valachová, Z. Jahodková, M. Hikkelová, Š. Rosípal (Trenčín, Bratislava, Poprad)
30. **Možnosti inovatívnej liečby cystickej fibrózy na Slovensku**
N. Bližnáková, I. Neuschlová, Z. Rennerová (Bratislava)
31. **Kraniofaryngeómy v detskom veku**
Z. Pribilincová, L. Košťálová, S. Jakešová, Z. Pavlovičová, B. Kostolná, J. Šteňo, R. Chrenko (Bratislava)

Zriedkavé autoimunitné neuromuskulárne ochorenia

1. Základné princípy manažmentu myastenických kríz v Centre pre NMO a KAIM UN Bratislava (2007 – 2019) – výsledky a prognóza

P. Špalek¹, A. Yaghi², I. Martinka¹, J. Veverka¹

¹Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Klinika intenzívnej medicíny a anestéziológie LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Úvod: Myasténia gravis je závažné zriedkavé autoimunitné ochorenie neuromuskulárnej transmisie, ktoré sa manifestuje generalizovanou svalovou slabosťou, abnormnou unaviteľnosťou, okohybnou symptomatológiou, bulbárnou a respiračnou insuficienciou. V najťažších prípadoch vzniká u pacientov myastenická kríza s nutnosťou UPV. Z imunopatogenetického hľadiska je MG heterogénne ochorenie. Poruchu neuromuskulárnej transmisie spôsobujú autoprotilátky proti acetylcholínovým receptorom (AChR), svalovo špecifickej kináze (muscle specific kinase – MuSK), proti antigénom LRP4 a agrínu. V imunopatogenéze sa uplatňujú intratýmusové (hyperplázia týmusu, tymóm) a extratýmusové autoimunitné mechanizmy. V minulosti sa myastenické krízy vyskytovali u väčšiny myastenikov s vysokou

až 50 – 60 % letalitou. V posledných desaťročiach progresívne metódy imunoterapie výrazne znížili výskyt myastenických kríz, ich letalita poklesla na 4 – 5 %.

Súbor pacientov: Od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2019 sme v Centre pre neuromuskulárne ochorenia v Bratislave diagnostikovali myasténiu gravis u 1367 pacientov. Myastenická kríza vznikla u 29 (2,4 %) pacientov. Neskoré určenie správnej diagnózy a nedostatočná imunosupresívna liečba boli najčastejšou príčinou vzniku myastenickej krízy. Varovným signálom hroziacej MK je slabosť faciobulbárnych svalov, neschopnosť prehĺtať, nemožnosť odkašľať, nepokoj pacienta a nástup dýchavičnosti. Pri vzniku myastenickej krízy je rozhodujúci stupeň postihnutia diafragmy a ostatných respiračných svalov. Spolupodieľa sa aj mechanické obmedzovanie ventilácie v dôsledku slabosti orofaryngeálneho svalstva a z nedostatočného klírensu bronchiálnej sekrécie. **Liečba myastenickej krízy** vyžaduje úzku spoluprácu špecializovaného neurológa a lekára intenzívnej medicíny. V intervenčnej imunoterapii myastenickej krízy preferujeme intravenózne imunoglobulín pred plazmaferézou pre jeho priamy účinok do autoimunitných mechanizmov a výborný bezpečnostný profil. Terapeutický efekt IVIG trvá 3 – 6 týždňov, preto zásadný význam má trvalá kombinovaná imunosupresív-

na liečba (obvykle prednizón a azatio-prín). Z intenzivistického hľadiska pri respiračnom zlyhávaní bez výraznejšej hyperkapnie postačuje podporná ventilácia. U pacientov s výraznou hyperkapniou a nedostatočne účinnou podpornou ventiláciou je indikovaná mechanická ventilácia orotracheálna intubácia, pri dlhšom trvaní UPV je nutná tracheostómia. Pri bulbárnej insuficiencii intubácia a nazogastrická sonda zabraňujú vzniku aspiračnej pneumónie.

Výsledky: V období od roku 2007 do roku 2019 sme diagnostikovali myasténiu gravis u 1 367 pacientov, k vzniku myastenickej krízy došlo len u 29 pacientov (2,4 %). Intervenčnou imunoterapiou (IVIG) a kombinovanou imunosupresívnou liečbou sme dosiahli farmakologickú remisiu alebo výrazné zlepšenie klinického stavu u 22 pacientov (75,9 %). U 6 pacientov (20,6 %) s ťažkou protrahovanou myastenickou krízou boli pre odpojenie od UPV a zlepšovanie klinického stavu potrebné 2 až 4 päťdňové kúry IVIG-om so súčasnou intenzívnou kombinovanou imunosupresívnou liečbou. V myastenickej kríze exitovala len jedna pacientka vo veku 86 rokov so závažnou polymorbiditou.

Záver: Včasnú určenie správnej diagnózy MG a následne okamžitá ordinácia dostatočne účinnej imunosupresívnej liečby je najúčinnjšou prevenciou vzniku myastenických kríz. Z dlhodobého, dlhoročného hľadiska je najúčinnjšou prevenciou vzniku myastenických kríz a exacerbácií myasténie gravis účinná udržiavacia imunosupresívna liečba.

2. Recidivujúce exacerbácie myasténie gravis, diabetes insipidus a hyperprolaktinémia

M. Sosková^{1,2}, P. Špalek¹, P. Podaný², P. Pontúch², P. Levická¹

¹Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²IV. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

³Neurologická klinika, Univerzitná nemocnica sv. Michala, a. s., Bratislava

Úvod: Kombinovaný výskyt myasténie gravis (MG) a hyperprolaktinémie je známy. V databáze PubMed nedávno Lopez-Montoya et al. (Neurology Clinical Practice. Sept 28, 2020) poukázali na raritnú koexistenciu centrálného diabetes insipidus u pacienta s myasténiou gravis asociovanou s tymómom.

Cieľom práce je poukázať na: 1) dlhoročné diagnostické a liečebné problémy pri raritnej kombinácii MG, diabetes insipidus a hyperprolaktinémie so vznikom u 27-ročnej ženy, 2) na vzťah prolaktínu k imunopatogenéze, autoimunitným mechanizmom MG a k akútnym exacerbáciám MG.

Kazuistika: V roku 2003 bola na IV. internej klinike LF UK hospitalizovaná pacientka so 6-mesačnou anamnézou polyúrie a polydipsie. Laboratórne vyš.: u-osmolalita 144 mmol/kg, s-osmolalita 280 mmol/l, s-Na 138,3 mmol/l. Výsledok dvojfázového koncentračného testu nebol jednoznačný, ale pri terapeutickom teste s nízkymi dáv-

kami adiuretínu bola dosiahnutá výrazná redukcia diurézy. MR nález na mozgu a hypofýze bol v norme. Stav bol uzavretý ako idiopatický parciálny centrálny diabetes insipidus. Pacientka bola nastavená na trvalú liečbu Minirinom (syntetický analóg anti-diuretického hormónu) a docielila sa vyhovujúca diuréza. V marci 2004 bola pacientke diagnostikovaná myasténia gravis – séropozitívna generalizovaná forma II B (diplopia, ptóza, ťažkosti s artikuláciou, fonáciou a generalizovaná svalová slabosť). Diagnózu sme potvrdili vysoko pozitívnym titrom autoprotilátok proti AChR (> 32,0; norma do 0,3 nmol/l) a EMG vyšetrením s výrazným dekrementom amplitúdy CMAP pri repetitívnej stimulácii (3 Hz). Klinický stav sa pri kortikoterapii a liečbe inhibítorom cholinesterázy (pyridostigmin) výrazne zlepšil. V júni 2004 bola realizovaná tymecktómia s nálezom hyperplázie týmusu.

V máji 2005 pre zastavenie menštruácie gynekológ indikoval vyšetrenie hormonálneho profilu a zistila sa zvýšená hladina prolaktínu (115 ug/l). MR vyšetrením sa vylúčil adenóm hypofýzy. Stav bol uzatvorený ako idiopatická hyperprolaktinémia. Po vysadení prednizónu v septembri 2005 a výraznom vzostupe prolaktinémie došlo k akútnej exacerbácii MG. Ordinovaná bola kombinovaná imunosupresívna liečba (azatioprin a prednizón), klinický stav MG sa postupne zlepšil až do farmakologickej remisie. Pri znižovaní udržiavacích dávok imunosupresív došlo k recidivujúcim exacerbáciám MG a súčasne sme vždy zistili eleváciu hladín prolaktínu. Exacerbácie MG si vyžadovali veľkoobjemové terapeutické plazmaferé-

zy a dlhodobú imunosupresívnu liečbu vo zvýšených dávkach. Od roku 2016 je pacientka asymptomatická, MG je vo farmakologickej remisii na udržiavacej imunosupresívnej liečbe azatioprinom 100 mg/deň. Hladiny prolaktínu sú trvalo v norme a k ďalším exacerbáciám MG už nedošlo.

Záver: Medzi mechanizmami imunopatogenézy MG a diabetes insipidus nie sú známe žiadne vzťahy. Po zistení zvýšenej hladiny prolaktínu došlo u pacientky k akútnej exacerbácii MG. Medzi výškou hladiny prolaktínu a výškou titra autoprotilátok proti AChR je určitá korelácia, ktorá sa považuje za dôsledok stimulačného účinku prolaktínu na bunky imunitného systému a týmusu (na ich povrchu sa nachádzajú receptory pre prolaktín). Preto je pravdepodobné, že idiopatická hyperprolaktinémia sa u našej pacientky podieľala na recidivujúcich exacerbáciách MG. Posledné 4 roky je hladina prolaktínu v norme. Recidivujúce exacerbácie MG vymizli, na čom sa však nepochybne podieľali dlhodobá imunosupresívna liečba azatioprinom a terapeutický efekt tymecktómie.

3. Asociácia Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu a paraneoplastickej degenerácie cerebella – kazuistika

G. Hajaš¹, M. Kopecká¹, A. Frišová¹, Z. Dean²

¹Neurologická klinika FSVaZ UKF a FN Nitra

²Neurologické oddelenie, Nemocnica Levice

Lambert-Eatonov myastenický syndróm (LEMS) je zriedkavé autoimu-

nitné ochorenie spôsobené protilátkami proti napätovo riadeným kalciovým kanálom (VGCCs) v presynaptických zakončeníach nervovosvalového spojenia. Klinicky sa prejavuje slabosťou proximálneho končatinového svalstva, šľachovou areflexiou a autonómnou dysfunkciou. Rozlišujeme paraneoplastické a čistú autoimunitnú formu LEMS. Paraneoplastická cerebellárna degenerácia (PCD) je charakterizovaná progresujúcou ataxiou, dyzartriou, dysfágiou, niekedy diplopiou.

Prezentujeme prípad 67-ročného pacienta, bez závažnejšieho predchorobia, ktorý bol v septembri 2019 poukázaný na Neurologické odd. v Leviciach pre polročný vývoj slabnutia dolných končatín a nestabilitu pri chôdzi, ku ktorým sa neskôr pridružili problémy s neobratnosťou horných končatín, sťažená artikulácia a zabiehanie stravy. MR vyšetrenie mozgu preukázalo ľahkú kortikálnu a cerebellárnu atrofiu, bez ložiskových zmien parenchýmu. EMG verifikovalo hraničný dekrement pri nízkofrekvenčnej stimulácii. Likvor bol biochemicky negatívny. Na vylúčenie neoplastického ochorenia realizované CT vyšetrenie hrudníka, ktoré potvrdilo abnormálny nález v pravom hĺbe – v dif. dg. ektopický tymóm, germinálny tumor. Pre podozrenie na myasténiu gravis nasadený pyridostigmin, avšak bez výraznejšieho efektu. S cieľom dif. dg. doriešenia bol pacient poukázaný na Neurologickú kliniku FN Nitra. Objektívne zisťujeme dyzartriou, poruchu deglutinácie, ľahkú okohybnú poruchu, ataxiu, proximálnu končatinovú slabosť, neobratnosť

horných končatín a únavový syndróm. Pri EMG – motorických kondukčných štúdiách sme pozorovali výrazne redukovanú amplitúdu CMAP pri viacerých periférnych nervov vo fáze svalového kľudu. Amplitúda niekoľkonásobne vzrástla pri opakovaní stimulácie. EMG nález potvrdzoval presynaptickú poruchu nervovosvalového prenosu. Suponovali sme paraneoplastický myastenický syndróm. Zaslali sme vzorku krvi do zahraničia na vyšetrenie anti-VGCCs protilátok, výsledky boli pozitívne. Anti-AChR a anti-MuSK protilátky boli negatívne. Ataxiu spojenú s dyzartriou a deglutinačnými ťažkosťami sme hodnotili najskôr v rámci cerebellárnej degenerácie. V liečbe sme podali účinnú dávku i. v. imunoglobulínu (2 g/kg), nasledovanú pulznou dávkou kortikoidov i. v., s prechodom na perorálny prednizón, po liečbe sa zlepšili prejavy cerebellárneho aj bulbárneho syndrómu, ako aj motorika a chôdza pacienta, pacient začal chodiť v G-aparáte. O 3 týždne bol pacient prijatý na Klinikum hrudníkovej chirurgie UNM. U pacienta bola realizovaná pneumektómia vpravo, histológia preukázala high-grade neuroendokrinný karcinóm pľúc. Na tretí deň po operácii dochádza u pacienta k náhlemu vzniku dyspnoe, hypotenzii, na CTAG vyšetrení pľúc sa potvrdili známky embolizácie do a. pulmonalis, pacient preložený na KAİM. Napriek intenzívnej liečbe v nasledujúcich dňoch pacient exitoval.

Prezentáciu sme chceli upozorniť na zriedkavú možnosť kombinácie viacerých paraneoplastických syndrómov u jedného pacienta, ako aj na nut-

nosť aktívneho pátrania po zodpovedajúcom rakovinovom ochorení. Podľa našich vedomostí ide o prvý opísaný prípad koincidencie LEMS a PCD na Slovensku. Základom liečby oboch paraneoplastických syndrémov je imunoterapia (kombinovaná imunosupresívna liečba) a protinádorová terapia, symptomatický efekt na klinické prejavy LEMS môže mať 3,4-diaminopyridín, v niektorých prípadoch aj inhibitory acetylcholinesterázy.

4. Akútna transverzálna myelitída – kazuistika

B. Renczesová¹, P. Špalek¹,
M. Satko², V. Otrubová¹

¹Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Diagnostické centrum magnetickej rezonancie, Dr. Magnet, s. r. o., UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Úvod: Klinická manifestácia akútnej myelopatie s časovým vývojom niekoľkých hodín alebo dní vyžaduje urgentné MR vyšetrenie miechy. Ak MR vyšetrenie vylúči extramedulárnu kompresívnu léziu a odhalí intramedulárnu léziu, primárnou diagnostickou úvahou je zápalová myelitída. Nasledujúcim krokom v diagnostickom procese je lumbálna punkcia a vyšetrenie likvoru zamerané na určenie etiológie. Skupinu akútnych myelitíd s likvorovým nálezom pleocytózy a hyperproteinorachie rôzneho stupňa spôsobujú rôzne vírusové, bakteriálne alebo protozoárne infekčné

agens, ktoré je možné etiologicky identifikovať a patria do odbornej kompetencie infektológov.

Akútne transverzálna myelitída (ATM) sa manifestujú klinickými obrazmi akútnych neinfekčných transverzálnych myelitíd. ATM pre svoj zriedkavý výskyt, závažnosť klinickej symptomatológie, nutnosť včasného určenie správnej diagnózy a ordinácie adekvátnej liečby predstavujú pre neurológov veľkú výzvu. Incidencia ATM je 2 – 5/1 milión populácie. ATM sa prejavuje obojstrannou, symetrickou, zriedkavo asymetrickou, senzitivne-motorickou a vegetatívnou symptomatológiou, ktorej vývoj k maximu príznakov trvá 4 hod až 21 dní. Približne u 50 % pacientov dochádza k maximu príznakov v priebehu prvých 24 hodín. Klinické príznaky závisia od úrovne postihnutia miechy. V diferenciálnej diagnostike hrá kľúčovú úlohu vylúčenie kompresívnej etiológie. O zápale miechy svedčí MR nález patologicky sa sýtiacich intramedulárnych lézií po i. v. aplikácii kontrastnej látky, pleocytóza alebo zvýšený index IgG v CSL. Klinické obrazy ATM môžu spôsobovať akútne demyelinizačné ochorenia SM, neuromyelitis optica, ADEM, neinfekčné zápalové ochorenia miechy, postinfekčné/postvákcináčne myelitídy, akútne paraneoplastické myelitídy a idiopatická ATM. Pre prognózu pacientov s ATM sú rozhodujúce rýchle určenie správnej diagnózy a ordinácia liečby prvej línie – i. v. bolusy metylprednizolónu v dennej dávke 1 g s následným prechodom na dlhodobú perorálnu kortikoterapiu.

Kazuistika: 43-ročný pacient 23. 8. 2020 pocítil tlak a prudké bolesti v driekovej oblasti, vyžarovanie bolesti a parestézií do oboch DK, výraznejšie vľavo a do perianogenitálnej oblasti. Pre slabosť svalstva DK nebol schopný chôdze a vznikla akútna retencia moču. V objektívnom náleze bola prítomná paraparéza, akcentovaná vľavo, nebol schopný chôdze, retencia moča a stolice, perianogenitálna hypestéza, poruchy taktilnej citlivosti na DK. Urgentne bolo realizované MR vyšetrenie Th, L/S miechy a chrbtice bez kontrastnej látky, ktoré nepreukázalo žiadny expanzívny kompresívny proces a intramedulárne signálové zmeny. Vyšetrením likvoru sa zistila hraničná proteinorachia, ostatné výsledky boli v norme. Kontrolným MR vyšetrením sa zobrazili intramedulárne lézie Th11/12, v úrovni Th10 a v oblasti miechového epikónu s postkontrastným fokálnym syténím aj postkontrastným nepravidelným vysycovaním radikulárnych štruktúr kaudy. Nález potvrdil diagnózu autoimunitnej myelitídy. Pacientovi sme ordinovali bolusy metylprednizolónu 1 g i. v. počas 5 dní s prechodom na dlhodobú liečbu prednizónom (100 mg/deň) v kombinácii s cyklofosfamidom (100 mg/deň). Pri uvedenej liečbe sa stav pacienta výrazne zlepšoval, najmä paraparéza, po niekoľkých dňoch bol schopný samostatnej chôdze. Retencia moču a stolica sa upravovali postupne, s niekoľkodňovou nutnosťou samocievkovania moču a užívania laxatív. Klinický stav sa postupne zlepšoval, od konca septembra 2020 spontánne močí, upravili sa poruchy perianogenitálnej

citlivosti, upravila sa erektilná dysfunkcia. Výrazne sa zlepšila sila v svalstve DK. Normálne chodí, je schopný vstať z podrepu. Cyklofosfamid sme postupne vysadili. Pokračujeme v dlhodobej kortikoterapii s postupným znižovaním dávok prednizónu.

Záver: Akútne neinfekčné myelitídy predstavujú etiologicky heterogénnu skupinu ochorení. Vznik akútnej transverzálnej myelitídy je veľkou výzvou pre neurológa. Vyžaduje urgentné diagnostické riešenie, najvýznamnejšie je vylúčenie expanzívneho kompresívneho extramedulárneho procesu. Dôkaz zápalu miechy u nášho pacienta potvrdil MR nález intramedulárnych lézií patologicky sa sytiacich po i. v. aplikácii kontrastnej látky. Výrazné a rýchle zlepšovanie klinického stavu pri kombinovanej imunoterapii (i. v. bolusy metylprednizolónu, perorálna kortikoterapia, cyklofosfamid) tiež potvrdili autoimunitnú patogenézu myelitídy.

5. CIDP-like obraz ANCA-pozitívnej vaskulitídy periférneho nervového systému – kazuistika

L. Gurčík, M. Ferenc, P. Galik
Neurologické oddelenie, Nemocnica Agel, Levoča

Úvod: Vaskulitická neuropatia predstavuje dôležitú liečiteľnú klinickú jednotku v diferenciálnej diagnostike periférnych neuropatií s progresívnym priebehom a prevažne asymetrickým vzorcom postihnutia. Ochorenie zvyčajne prebieha pod klinickým aj elektrofyziologickým obrazom senzimotorickej

multifokálnej neuropatie, asymetrickej konfluentnej polyneuropatie alebo distálnej polyneuropatie. Podobný klinický aj EMG obraz môže mať chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia (CIDP), hlavne jej MADSAM variant.

Kazuistika: V práci prezentujeme kazuistiku pacientky s anamnézou atakovitého zhoršovania príznakov charakteru svalovej slabosti, bolestivosti a porúch citlivosti na horných a hlavne dolných končatinách. V klinickom náleze bol prítomný obraz asymetrickej konfluentnej polyneuropatie s iritačnými aj zánikovými senzitivnými a motorickými príznakmi. Elektromyografickým vyšetrením bola potvrdená asymetrická senzomotorická polyneuropatia axonálneho typu na dolných končatinách a prítomnosť sekundárnych kondukčných blokov motorických aj senzitivných nervov na horných končatinách. V globálnom pohľade bol EMG obraz na dolných končatinách charakteristický pre vaskulitickú neuropatiu a na horných končatinách pripomínal MADSAM variant CIDP. Laboratórne parametre smerovali diagnostické uvažovanie k autoimunitnému ochoreniu spojiva – bola prítomná trojicferná elevácia CRP bez zvýšenej hladiny prokalcitonínu, zrýchlená sedimentácia červených krviniek, anemický syndróm mierneho stupňa, mierna elevácia renálnych parametrov a hlavne mnohonásobná elevácia hladiny myeloperoxidázy (pANCA). Anamnéza, klinický obraz, atakovite progredujúci priebeh ochorenia a EMG nález na horných končatinách pripomínali CIDP. Odlíšiť vaskulitickú

neuropatiu od CIDP pomohli laboratórne nálezy, EMG vyšetrenie dolných končatin s multifokálnym axonálnym typom poškodenia, výsledok likvoru s normálnym cytobiochemickým nálezom bez hyperproteinorachie, normálny MRI nález cervikálnych a lumbálnych plexov a takisto prítomnosť neuropatickej bolesti, ktorá je menej typickým, nie však exklúznym kritériom pre CIDP. Výskyt kondukčných blokov nie je charakteristickým elektrofyziologickým javom pri vaskulitickej neuropatii, prítomnosť sekundárnych kondukčných blokov a chronodisperzia tu však nie sú vylúčené. Vzhľadom na vysoký stupeň laboratórnej, klinickej, elektrofyziologickej suspekcie a rýchlu progresiu ochorenia so závažnými parietickými prejavmi na končatinách sme ustúpili od realizácie nervovej biopsie a nasadili indukčnú terapiu vaskulitickej neuropatie. Klinický nález a laboratórne parametre sa v priebehu 3 mesiacov zmiernili, po 6 mesiacoch liečby došlo k úplnej úprave laboratórnych parametrov vrátane hladiny pANCA, reštitúcii svalovej sily, výraznému zmierneniu parastézií a bolestivosti končatin.

Záver: Práca prezentuje kazuistiku pacientky s vaskulitickou neuropatiou, u ktorej anamnéza, atakovitý priebeh ochorenia a klinický obraz pripomínali MADSAM variant CIDP. Na základe laboratórnych výsledkov a elektromyografických nálezov bola však stanovená diagnóza klinicky pravdepodobnej vaskulitickej neuropatie a nasadená efektívna liečba s výbornou klinickou a laboratórnou odozvou.

6. CIDP u detí – klinický obraz, diagnostické kritériá a princípy liečby

Prednáška podporená spoločnosťou Takeda

P. Špalek¹, M. Kolníková²,

M. Koprůšáková³

¹Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

³Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je zriedkavé autoimunitné ochorenie, ktoré sa manifestuje závažnými motorickými a senzitivnými príznakmi. CIDP sa diagnostikuje podľa EFNS/PNS klinických, elektromyografických, podporných a vylučujúcich kritérií z roku 2010 (1). Diagnostika je založená na klinickom obraze a priebehu, elektrodiagnostických kritériách multifokálnej demyelinizačnej neuropatie, na náleze proteinocytologickej disociácie v CSL, na MR nálezoch zhrubnutia a zvýšeného sýtenia v oblasti plexov a/alebo spinálnych koreňov (1, 2, 3, 4, 5). Pre prognózu detí s CIDP je rozhodujúce včasné určenie správnej diagnózy a okamžitá ordinácia optimálnej liečby. Autoimunitný proces pri CIDP spôsobuje demyelinizáciu nervových vlákien, pri dlhšom trvaní neliečeného ochorenia dochádza k axonálnej dysfunkcii, ktorá je terapeuticky ťažko ovplyvniteľná (2, 3, 4). Závažnosť prognózy od stupňa axono-

patie výstižne vyjadruje pojem „time is axon“. Pri voľbe liečby CIDP u detí je nutné zohľadňovať formu a závažnosť CIDP, komorbiditu a riziko vzniku nežiaducich účinkov (1, 2, 3, 4, 5). U 40 – 50 % detí sa CIDP manifestuje akútnym „Guillain-Barré like“ vznikom so závažnou neurologickou symptomatológiou. Tento klinický stav vyžaduje rýchly a intenzívny liečebný zásah, preto je indikovaná 5-dňová kúra IVIG-om v dávke 0,4 g/kg/deň. Liečba detí s CIDP musí byť dlhodobá/dlhoročná. Popri CIDP je jedinou alternatívnou liečbou dlhodobá kortikoterapia, ktorá má však u detí v porovnaní s dospelými signifikantne vyšší výskyt závažných nežiaducich účinkov. Najzávažnejším nežiaducim účinkom kortikoterapie v detskom veku je retardácia rastu (6). Ďalšími závažnými vedľajšími prejavmi sú cushingoidný syndróm, výrazná nadváha, útlm nadobličkových funkcií, steroidný diabetes, u dievčat poruchy menštruácie (6). Preto u všetkých detí s CIDP v SR jednoznačne preferujeme chronicko-intermitentnú liečbu IVIG-om nielen pre jeho výrazný terapeutický účinok, ale aj pre jeho výborný bezpečnostný profil (2, 3, 4, 5). IVIG sa podáva v jednorazovej dennej dávke 0,4 – 0,6 g/kg/deň v 4 – 5-týždňových intervaloch. Po dosiahnutí farmakologickej remisie sa jednorazová dávka IVIG pozvoľne znižuje a neskôr sa predlžuje interval medzi podaniami IVIG. Klinický stav detí s CIDP musí byť pravidelne kontrolovaný. Pri znižovaní a ukončovaní liečby IVIG-om je nutné kalkulovať s rizikom recidívy CIDP. Doteraz nie sú k dispozícii žiadne

biomarkery, ktoré by umožňovali predvídať relapsy CIDP. Deti s CIDP sú však na liečbu IVIG-om veľmi dobrými responďermi. Podľa literárnych údajov a našich skúseností sa u detí s CIDP trvalá remisia dosiahne po priemerne 4-ročnom trvaní liečby IVIG-om (3, 4, 6).

Literatúra

1. EFNS/PNS CIDP Guidelines. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European

Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Periph Nerv Syst.* 2010;15:1-9.

2. Riekhoff AGM, Jadoul C, Mercelis R, et al. Childhood chronic demyelinating polyneuropathy - three cases and a review of the literature. *Eur J Ped Neurol.* 2013;16:315-331.

3. Haliloglu G, Yüksel D, Temocim CM, et al. Challenges in pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromusc Dis.* 2016;26:817-824.

4. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe CIDP. *Neurol praxi.* 2018;19:271-275.

5. Silwal A, Pitt M, Phadke R, et al. Clinical spectrum, treatment and outcome of children with suspected diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neuromusc Dis.* 2018;28:757-765.

6. Ferra G, Petrillo MG, Giani T, et al. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. *Int J Molec Sci.* 2019;20:444-469.

Zriedkavé hereditárne neuromuskulárne ochorenia

Satelitné sympóziu Alnylam

8. RNAi technológie a nové možnosti liečby

R. Petrovič, J. Chandoga
Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Interferencia RNA (RNAi) je biologický proces, v ktorom molekuly RNA inhibujú génovú expresiu neutralizáciou cieľných molekúl mRNA, pričom nenastáva ich translácia, ale dochádza k ich degradácii. RNAi sú v bunkách likvidované dvojreťazcové molekuly RNA. Predpokladá sa, že daný mechanizmus evolučne vznikol ako obrana pred infekciou dsRNA vírusmi.

Hereditárna transtyretínová amyloidóza (hATTR) je závažné zriedkavé ochorenie zapríčinené mutáciami v TTR géne, manifestujúce sa najčastejšie polyneuropatiou s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Patogénne varianty v TTR géne spôsobujú konformačnú nestabilitu TTR proteínu s jeho následnou agregáciou v periférnych alebo autonómnych nervoch. Celosvetová incidencia ochorenia sa odhaduje na 1 : 50 000.

Nové možnosti liečby hATTR sa zakladajú na princípe využitia RNAi technológie, ktorou sa utlmí expresia TTR génu, čo následne spôsobí redukciu hladín

TTR proteínu v sére a zároveň sa zníži aj akumulácia TTR proteínu v tkanivách. Princípom je, že sa malá dvojvláknová interferujúca RNA obalená do lipidovej nanočastice transferuje do hepatocytov, kde prichádza k špecifickej väzbe na sekvenciu transtyretínovej mRNA (na 3 „neprekľadanú oblasť), čo spôsobuje jej degradáciu mechanizmom RNA interferencie.

Tento inovatívny prístup využívajúci RNAi technológiu pri terapii hATTR je schválený FDA, ako aj EMA a je prísľubom aj pre ďalšie aplikácie do budúcnosti.

9. Patisiran – inovácia v liečbe hereditárnej transtyretínovej amyloidózy (hATTR)

I. Martinka

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

Hereditárna transtyretínová amyloidóza (hATTR) je multisystémové autozómálne dominantné hereditárne ochorenie spôsobené depozíciou amyloidného materiálu tvoreného transtyretínom (TTR) v rôznych tkanivách (periférne nervy, srdce, oči...). Molekulárno-genetickou podstatou hATTR sú heterozygotné amyloidogénne mutácie v TTR géne (18q12.1). TTR plní funkciu transportného proteínu pre vitamín A a tyroxín, je produkovaný najmä

pečeňou. U zdravých jedincov existuje vo forme stabilného tetraméru. V dôsledku mutácií dochádza k rozpadu nestabilného TTR tetraméru na monoméry a k tvorbe amyloidných agregátov v tkanivách. Typ amyloidogénnej mutácie vplýva na tkanivovú distribúciu amyloidu a klinickú prezentáciu hATTR, vek vzniku prvých príznakov, rýchlosť progresie ochorenia. Najčastejším fenotypom hATTR je amyloidová transtyretínová polyneuropatia (hATTR PN) postihujúca senzitivne, motorické a vegetatívne nervové vlákna. hATTR PN mala bez dostupnej liečby donedávna infaustnú prognózu. V poslednej dekáde boli do praxe zavedené liečivá (tafamidis, inotersen, patisiran), ktoré rôznym mechanizmom zabraňujú tvorbe amyloidných agregátov a ich ukladaniu do tkanív.

Patisiran je dvojvláknová malá interferujúca RNA, ktorá degraduje TTR mRNA s cieľom zamedziť tvorbe TTR v pečeni a depozíciám amyloidu v tkanivách. Výsledkom je zastavenie progresie ochorenia. Efektívnosť a bezpečnosť patisiranu bola potvrdená v klinických štúdiách fázy II a III (štúdia Apollo), v ktorých došlo k významnému zlepšeniu primárneho, ako aj všetkých sekundárnych ukazovateľov v porovnaní s placebom. Na základe týchto výsledkov bol patisiran schválený v roku 2018 americkými a európskymi regulačnými orgánmi (FDA, EMA) na liečbu hATTR PN. Cieľom tejto prednášky je oboznámiť odbornú verejnosť s patisiranom, jeho terapeutickými indikáciami, výsledkami klinických štúdií a bezpečnostným profilom.

Zriedkavé hereditárne neuromuskulárne ochorenia

10. SMA – prvé skúsenosti s liečbou nusinersenom na Slovensku

Prednáška podporená spoločnosťou Biogen

M. Kolníková¹, K. Viestová¹,
K. Okáľová², E. Lazarová³

¹Klinika detskej neurológie LF UK
a NÚDCH, Bratislava

²II. detská klinika SZU, DFNsP,
Banská Bystrica

³Detské neurologické oddelenie, DFN
Košice

Spinálna muskulárna atrofia (SMA) vzniká v dôsledku poruchy motorického neurónu z nedostatku proteínu SMN. Až 95 % prípadov je spôsobených homozygotnou deléciou v SMN1 géne v oblasti 5q13. Charakteristickým znakom ochorenia je prevažne proximálna svalová slabosť pri normálnom intelektu detí. Prevalenciu SMA je uvádzaná 1 – 2 na 100 000 obyvateľov a incidencia 1 : 10 000 živo narodených detí. Z našich zistení je na Slovensku prevalencia na úrovni 0,865 : 100 000, očakávaný prírastok je približne 5 pacientov pre všetky typy ochorenia ročne. Neustály výskum zacielený na liečbu ochorenia viedol k vzniku nových liečebných možností, ktoré boli zamerané predovšetkým na zvýšenie expresie funkčného SMN proteínu. V máji 2017 Európska lieková agentúra schválila pre SMA prvú komerčnú liečbu zo skupiny antisense nukleotidov – nusinersen, ktorý ovplyvňuje splicing

SMN2 génu pomocou RNA molekuly – zabraňuje vylúčeniu exónu 7, čím zvyšuje produkciu plne funkčného SMN proteínu. Na Slovensku sa začala liečba ASO podávať v auguste 2018 a doteraz je liečených 43 pacientov všetkých typov v centrách v Bratislave, Banskej Bystrici a Košiciach (9 detí s SMA typ I, 25 s typom SMA II a 9 je pacientov s typom SMA IIIa, z toho 4 pacienti sú už v dospelom veku nad 19 rokov). Všetky liečené deti až na jedno dievčatko boli symptomatické. Neličených je 23 pacientov. Najčastejší dôvod ponechania bez liečby je invazívna ventilačná podpora v trvaní 24 hodín. V práci uvádzame dvojročné skúsenosti s liečbou, indikačné obmedzenia a manažment starostlivosti.

11. Tafamidis v liečbe hereditárnej ATTR polyneuropatie

Prednáška podporená spoločnosťou Pfizer

P. Špalek

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

Hereditárna amyloidná transtyre-tínová (hATTR) polyneuropatia je vzácne ochorenie s autozómovo dominantným typom dedičnosti spôsobené patogénnymi amyloidogénnymi mutáciami v TTR géne. Hereditárnu ATTR polyneuropatiu

spôsobuje abnormný proteín transtyre-
tín (TTR), ktorý produkuje inak zdravá
pečeň. Patogénne amyloidogénne mu-
tácie sú zodpovedné za destabilizáciu
tetraméru TTR a asociáciu monomérov
TTR do amyloidných formácií. Amyloid sa
ukladá do všetkých periférnych nervov
a spôsobuje ich deštrukciu. Hereditárna
ATTR polyneuropatia sa manifestuje sa
v dospelosti ako ťažká rýchlo progredu-
júca senzitivná, motorická a vegetatívna
polyneuropatia. V rozvinutom štádiu po-
lyneuropatie sú prítomné ťažké neurolo-
gické príznaky – výrazné chabé parézy
až plégie, svalstvo je globálne atrofické,
prítomné sú ťažké poruchy citlivosti pre
všetky kvality, časté sú neuropatické
bolesti a výrazné prejavy vegetatívnej
dysfunkcie s orgánovými príznakmi.
Hereditárna amyloidná transtyre-
tínová polyneuropatia sa vyskytuje ako early-
onset forma so vznikom v mladom veku,
v SR evidujeme dve formy rodiny. Late-
onset formy evidujeme u 3 rodín, mani-
festujú sa vo veku nad 50 rokov. Prognóza
neliečeného ochorenia bola donedávna
infaustná, pacienti zomierali do 10 ro-
kov od manifestácie prvých klinických
príznakov.

Zásadný prelom v liečbe a v pro-
gnóze hATTR polyneuropatie priniesol
tafamidis, ktorý pôsobí ako špecifický
stabilizátor TTR. Selektívne a intenzív-
ne sa viaže na tetramér TTR, zabraňuje
disociácii tetraméru na monoméry,
pôsobí inhibične na amyloidnú kaskádu
a zabraňuje ukladaniu amyloidu do peri-
férnych nervov. V súčasnosti žije v SR 15
pacientov s hATTR PN, všetci sú nositelia

amyloidných mutácií v TTR géne. Piaty
z nich sú symptomatickí a 10 pacien-
ti presymptomatickí. V minulosti bola
jedinou veľmi komplikovanou terapiou
transplantácia pečene, ktorou sa elimi-
novala pečeň produkujúca transtyre-
tín. Výsledky boli málo uspokojivé, za
úspech sa považovalo zastavenie pro-
gresie ochorenia.

Na hATTR PN je potrebné myslieť
pri familiárnom výskyte polyneuropatie
s autozómovo dominantným typom
dedičnosti. Sporadické formy je nutné
vyhľadávať medzi pacientmi so spora-
dickými idiopatickými progresívnymi
polyneuropatiami a pacientmi s boles-
tivými iritačnými senzitivnými poly-
neuropatiami. Diagnózu hereditárnych
foriem a sporadickej formy amyloidnej
transtyre-
tínovej polyneuropatie defi-
nitívne potvrdzuje nález patogénnych
amyloidogénnych mutácií v TTR géne.
Prognóza pacientov závisí od skorého
určenia správnej diagnózy, optimál-
ne v presymptomatickom štádiu, a od
včasnej ordinácie liečby tafamidisom.
V našom centre evidujeme v presympto-
matickom štádiu jedincov s early-onset
hATTR PN s patogénnymi mutáciami
v TTR géne, ktorí sú kandidátmi na lieč-
bu tafamidisom. Pacientov pravidelne
dispenzarizujeme s cieľom detegovať
už minimálne prejavy prechodu z pre-
symptomatického štádia do manifestné-
ho štádia a okamžite ordinovať patoge-
netickú liečbu. V prednáške referujeme
o 30-ročnom mužovi, u ktorého došlo
k pomerne náhlemu prechodu z pre-
symptomatického štádia do 1. funkčného

štádia polyneuropatie s príznakmi senzitivnej iritačnej polyneuropatie, neuropatickej bolesti a vegetatívnych príznakov. Liečbu tafamidom sme ordinovali v júli 2019, stav pacienta sa výrazne zlepšil, je práceschopný.

12. Miyoshiho myopatia/LGMD R2 s heterozygotnou mutáciou v géne pre dysferlín – prvý geneticky potvrdený prípad v SR u štyroch súrodencov

M. Turčanová Koprúšáková¹,
N. Mišovicová^{1,2}, E. Kurča¹,
P. Špalek³, I. Mečiarová³, M. Kolísek⁴

¹Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

²Ambulancia lekárskej genetiky, M-Genetik, s. r. o., Martin

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

⁴Martinské centrum pre biomedicínu (Biomed) JLF UK, Martin

Dysferlínopatie predstavujú heterogénnu skupinu svalových dystrofií podmienených AR mutáciami v géne pre dysferlín. Dysferlín je membránový proteín lokalizovaný hlavne v sarkoleme a v systéme T-tubulov. Uplatňuje sa pri reparácii svalovej membrány pri jej poškodení. Ochorenie sa typicky prejavuje medzi 10. – 30. rokom života u dovtedy zdravých jedincov. Klinický priebeh môže byť veľmi variabilný. Najčastejšie prebieha ako proximálna pletencová svalová slabosť (LGMD R2) alebo distálna tzv. Miyoshiho myopatia (MM), zriedkavej-

šie ako izolovaná hyperCK-émia, distálna myopatia predného kompartmentu (m. tibialis anterior), proximo-distálny fenotyp alebo ako dysferlínopatia s kongenitálnym začiatkom.

Charakteristickým nálezom pre všetky fenotypy je vysoká hladina kreatínkinázy, a to už v presymptomatickom štádiu ochorenia. Dolné končatiny bývajú výraznejšie postihnuté, najzávažnejšie postihnutým svalom je m. gastrocnemius, čo vedie k nemožnosti postaviť sa na špičky. V porovnaní s LGMD R1, odstavanie lopatiek nie je typické pre LGMD R2 a nebýva prítomné v úvode ochorenia. Progresia ochorenia je obvykle pomalá, kardiálne a respiračné funkcie bývajú zachované.

Významné miesto v diagnostike má western blot (WB) analýza a imuno-histochemické vyšetrenie svalu, ktoré potvrdí významnú redukciu dysferlínu.

Na definitívne stanovenie diagnózy je nevyhnutné genetické vyšetrenie. V kazuistike uvádzame prípad 4 súrodencov s niekoľkoročnou anamnézou progredujúcej pletencovej svalovej dystrofie, s dominantným postihnutím DK, s vysokými hladinami CK (> 100 ukat/l) a nešpecifickými dystrofickými zmenami pri svalovej biopsii. Definitívna diagnóza bola stanovená recentne genetickým vyšetrením panelu génov so zameraním na LGMD. Imunohistochemickým vyšetrením m. rectus femoris bola potvrdená kompletná strata membránovej – sarkolemálnej aktivity pre dysferlín. Vzhľadom na dominujúce postihnutie distálnych svalov na končatinách stav

hodnotíme ako distálny fenotyp dysferlínopatie s postupnou progresiou aj na pletencové svaly – Miyoshiho myopatia/LGMD R2. Ide o prvý prípad geneticky a imunohistochemicky potvrdenej dysferlínopatie v SR.

13. Emery-Dreifussova muskulárna dystrofia – genetická a klinická heterogenita

B. Hlucháňová¹, P. Špalek¹,
R. Mazanec², J. Zídková³, L. Fajkusová³

¹Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

³Centrum molekulární biologie a genové terapie, FN Brno

Úvod: Emery-Dreifussova muskulárna dystrofia (EDMD) je vzácne ochorenie, ktoré sa vyznačuje výraznou genotypovou a fenotypovou heterogenitou. EDMD má dedičnosť viazanú na X chromozóm, kauzálne sú mutácie v dvoch génoch EMD a FHL1, ktoré kódujú emérin s ubikvitárnym výskytom. EDMD s AD dedičnosťou spôsobujú mutácie v LMNA géne, ktorý kóduje laminy A/C. Extrémne vzácne sa vyskytuje EDMD s AR dedičnosťou. EDMD sa manifestuje od oligosymptomatických príznakov až po závažné klinické formy s charakteristickou triádou: 1. včasné kontraktúry postihujúce laktóvé kĺby, Achillove šľachy a extenzory šije; 2. pomaly progresujúca slabosť a hypotrofie iniciálne

v humeroperoneálnej distribúcii, neskôr postihujúce skapulárne svaly a svalstvo panvových pletencov; 3. v dospelom veku sa vyvíjajú závažné poruchy srdcového rytmu a/alebo dilatačná kardiomyopatia.

Súbor pacientov: EDMD viazanú na X chromozóm sme diagnostikovali u 24 a 26-ročného muža, mali výrazné prejavy klinickej triády. Obaja mali v popredí klinických ťažkostí poruchy kardiálneho rytmu. U 1 pac. musel byť pre extrémnu bradykardiu urgentne implantovaný kardiostimulátor. Svalová slabosť a hypotrofie boli miernej intenzity, hladiny CK v sére ľahko zvýšené, v ihlovom EMG mierny myogénny nález. Obaja pac. boli operovaní pre výrazne skrátene Achillove šľachy. EDMD s AD dedičnosťou sme diagnostikovali u 3 pacientov – 63-ročnej matky, 38-ročnej dcéry a 32-ročného syna. Matka má ľahký myopatický syndróm, ľahko zvýšenú CK, žiadne kontraktúry šliach, v popredí je dilatačná kardiomyopatia. Molekulárno-genetickým vyšetrením sa zistila kauzálna mutácia v LMNA géne. Patogénne mutácie sa potvrdili u dcéry, ktorá nemá žiadne klinické ťažkosti, aj u syna, ktorý má na HK obojstranne len miernu selektívnu hypotrofiu m. biceps brachii a m. triceps brachii.

Záver: 1. EDMD s recesívne viazanou dedičnosťou na X chromozóm začína v detskom veku, postupne sa vyvíjajú typické príznaky klinickej triády (flekčné kontraktúry, myopatia, kardiomyopatia a závažné poruchy kardiálneho rytmu). Pre prognózu pacientov je rozhodujúca včasná diagnóza kardiálneho ochorenia,

najmä kondukčných blokov a porúch rytmu vyžadujúcu implantáciu kardiod stimulátora a/alebo defibrilátora. 2. EDMS s AD dedičnosťou sa manifestuje v strednom veku. Iniciálne má len diskretnú symptomatológiu a veľmi pomalú progresiu. Vo vyššom veku sa môžu prejaviť príznaky myopatie a pozvoľne progredujúca dilatčná kardiomyopatia.

14. Porucha bráničného dýchania ako prvomanifestácia adultnej formy Pompeho choroby

Prednáška podporená spoločnosťou

Sanofi-Aventis Slovakia

P. Špalek¹, S. Mattošová²,

M. Bali-Hudák³, J. Chandoga²

¹Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky

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

³Neurologické oddelenie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

Adultná forma Pompeho choroby (PCh) je zriedkavé autozomálne recesívne dedičné ochorenie spôsobené deficitom lyzozomálnej kyslej alfa-glukozidázy (GAA), ktorý vedie k hromadeniu lyzozomálneho glykogénu v bunkách a tkanivách, najmä v priečne pruhovanom svalstve. Dochádza k zväčšovaniu a ruptúre lyzozómov, následne k štrukturálnemu poškodeniu svalových vlákien, dysfunk-

cii organel, poruchám v metabolicko-energetických procesoch a k progresívnemu rozvoju myopatie. Do konca 20. storočia nebola PCh liečiteľná, mala nepriaznivú, často infaustnú prognózu. V roku 2006 EMA a FDA potvrdili indikáciu enzymatickej substituicnej liečby (ESL) rekombinantnou alfa-glukozidázou pre všetky 3 formy Pompeho choroby – infantilnú, juvenilnú a adultnú. V 21. storočí viaceré štúdie potvrdili, že čím skôr sa začne s ESL, tým väčšia je pravdepodobnosť zlepšenie klinických príznakov ochorenia. Preto sa začalo so skriningovým vyhľadávaním pacientov s Pompeho chorobou meraním GAA v suchej kvapke krvi, do ktorého sa v roku 2009 zapojila aj SR. Dovtedy nebol u nás diagnostikovaný žiadny pacient s adultnou formou Pompeho choroby. Po roku 2009 sme skriningovým vyšetrením zachytili 10 pacientov s deficitom GAA, diagnóza Pompeho choroby bola definitívne potvrdená enzymovým vyšetrením a DNA diagnostikou. Pre svoj zriedkavý výskyt je adultná forma poddiagnostikované ochorenie. Okrem toho je pre adultnú formu charakteristická výrazná fenotypická diverzita, ktorá spôsobuje, že Pompeho choroba heterogénnymi príznakmi imituje rôzne neuromuskulárne ochorenia. U všetkých 10 pacientov boli pôvodne určené mylné diagnózy – 3-krát pletencová svalová dystrofia, 3-krát myopatia bližšie neurčenej etiológie, 1-krát chronická polymyozitída, 1-krát facio-skapulohumerálna muskulárna dystrofia, 1-krát myotonická dystrofia, 1-krát námahová dýchavičnosť nejasnej etiológie.

Priemerný čas medzi prvými príznakmi ochorenia a určením diagnózy Pompeho choroby bol 7,1 rokov (2 – 14 rokov). Všetci pacienti mali zvýšenú hladinu CK v sére (5,01-19,96 ukat/l). V prednáške poukážeme na niektoré zásadné chyby, ktoré u niektorých pacientov oddialili určenie správnej diagnózy. Na záver zreferujeme kazuistiku 63-ročnej ženy, u ktorej sa Pompeho choroba iniciálne manifestovala poruchou bráničného dýchania.

Záver: Stanovenie mylnej diagnózy môže aj na dlhé roky oneskoriť určenie správnej diagnózy adultnej formy Pompeho choroby. Ordinácia ESL rekombinantnou alfa-glukozidázou v pokročilých štádiách adultných foriem má malú terapeutickú efektívnosť, za úspech sa považuje zastavenie progresie ochorenia. Pre priaznivú prognózu pacientov s Pompeho chorobou má rozhodujúci význam skoré určenie správnej diagnózy. Preto používanie skriningového vyšetrenia suchou kvapkou krvi u rizikových jedincov by malo byť rutinným vyšetrením v klinickej praxi. Indikované je u novorodencov, dojčiat s hypotonickým syndrómom, kardiomyopatiou a hepatosplenomegáliou. U starších detí a u dospelých je skriningové vyšetrenie indikované najmä pri slabosti pletencových svalov, ale aj pri slabosti v každom svale a svalových skupinách, pri zvýšenej hladine CK v sére, svalových atrofiách, skeletálnych poruchách a pri respiračných poruchách. Podozrenie na diagnózu Pompeho chorobu zistené skriningovým vyšetrením je potrebné potvrdiť enzýmovým vyšetrením a DNA diagnostikou.

15. Okulofaryngeálna muskulárna dystrofia (OPMD) – klinický obraz, diagnostika, súbor pacientov v Slovenskej republike

I. Martinka¹, P. Špalek¹, L. Fajkusová², J. Zídková², M. Sosková^{1,3}, V. Egri¹

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

²Sekce vrozených genetických chorob, Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Česká republika

³Neurologická klinika, Univerzitná nemocnica sv. Michala, Bratislava

Úvod: OPMD je vzácné hereditárne svalové ochorenie so začiatkom v dospelosti, podmienené patologickou expanziou GCN tripletu v PABPNI géne (14q11.2). Typicky sa manifestuje symetrickou chronicky progredujúcou ptózou viečok, bulbárnym syndrómom, slabosťou pletencov DKK. V našej práci prezentujeme súbor pacientov s OPMD v Slovenskej republike.

Súbor pacientov: Evidujeme 16 pacientov (9 mužov, 7 žien) s autozomálne dedičnou formou OPMD v piatich navzájom nesúvisiacich rodinách. Ochorenie sa u nich manifestovalo vo veku 26 – 58 rokov. Klinicky bola prítomná ptóza viečok s poruchou okulomotoriky u 16 pac. (100 %), bulbárny syndróm u 13 pac. (81,3 %), pletencová svalová slabosť DKK u 12 pac. (75,0 %), slabosť mimických svalov u 7 pac. (43,8 %), slabosť distálnych svalov DKK u 4 pac. (25 %). U 100 % pac. sa zistila elevácia CK (4,25 – 17,15 ukat/l) a myogénna prestavba

apm] v natívnej EMG. Diagnóza OPMD bola definitívne potvrdená nálezom patologickej expanzie GCN tripletu v PABPN1 géne. Pri dlhoročnom sledovaní je klinický stav našich pacientov relatívne dobrý. Žiadny pacient nevyžadoval operáciu pre ťažkú dysfágiu s komplikáciami ani pravidelné používanie kompenzačných pomôcok pre výraznú zneschopňujúcu slabosť pletencového svalstva DKK.

Záver: OPMD je zriedkavé hereditárne ochorenie. Diferenciálne dia-

gnosticky je potrebné odlišiť ho od ďalších ochorení s chronicky progredujúcou slabosťou okohybných a bulbárnych svalov. Stanovenie správnej diagnózy má aj psychosociálny význam pre pacienta a príbuzenstvo, lebo OPMD má priaznivejšiu prognózu ako iné typy muskulárnych dystrofií. V pokročilom štádiu OPMD môže mať časť pacientov výrazné ťažkosti vyplývajúce z progredujúcej dysfágie, ktoré vyžadujú operačný výkon, prípadne zavedenie PEG.

Klinická genetika a onkogenetika

16. Súčasný stav „virtuálneho registra“ zriedkavých chorôb

F. Cisarík^{1,2}, A. Baraková³,
A. Cvopová³, I. Mlčka⁴, A. Valachová⁵

¹národný zástupca v Commission
Expert Group on Rare Disorders

²Oddelenie lekárskej genetiky, FNsP
Žilina

³Národné centrum zdravotníckych
informácií, Bratislava

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

⁵Oddelenie lekárskej genetiky FN
Trenčín

Register dedičných, genetických a zriedkavých chorôb (pod kapitolou Národného registra vrodenných chýb v NCZI štatistikách) sa od 1. 1. 2014 dopĺňa povinne, a to hláseniami z ambulancií lekárskej genetiky. K 31. 12. 2018 bolo podrobne zaevidovaných a zatriedených 6 071 pacientov. V roku 2019 pribudlo ďalších 2 173 kazuistík z prostredia lekárskej genetiky. Základné triedenie celého súboru 8 244 kazuistík vytvára tri skupiny:

- a) klinicko-genetické syndrómy nejasnej etiológie (187 kazuistík, čo je 2,27 % súboru),
- b) chromozómové anomálie (1 999 kazuistík, čo je 24,27% súboru),
- c) monogénové choroby (6 058 kazuistík, čo je 73,45 % súboru).

Laboratórne potvrdenú diagnózu monogénovej choroby malo do roku 2014 cca 63 % pacientov (zistené v „Projekte dohlasovania“), v roku 2019 to bolo už

97,83 %. V rámci „Projektu dohlasovania“ bolo v roku 2019 pridaných 1 411 kazuistík z 8 expertíznych pracovísk pre ZCH. Takto zostavený súbor spolu eviduje 9 655 kazuistík zriedkavých, dedičných a genetických chorôb.

17. Význam genetického testovania pacientov s neuroendokrinnými nádormi

A. Alemayehu, R. Lohajová Behulová

¹Oddelenie lekárskej genetiky,
Onkologický ústav sv. Alžbety,
Bratislava

Neuroendokrinné tumory, ako napr. medulárny karcinóm štítnej žľazy, feochromocytómy, paragangliómy a neuroendokrinné nádory gastroenteropankreatického systému predstavujú heterogénnu skupinu nádorov. Vyznačujú sa nízkou incidenciou (3 - 7 prípadov na 100 000 obyvateľov), avšak relatívne vysokou prevalenciou vďaka pomalej progresii tumorov a dlhodobému prežívaniu pacientov. Väčšinou sú sporadické, avšak približne 20 až 40 % z nich vzniká v dôsledku germinatívnych mutácií a môžu byť súčasťou klinického obrazu rôznych hereditárnych onkogenetických syndrómov. V posledných rokoch je identifikovaných čoraz viac génov asociovaných s hereditárnymi formami neuroendokrinných tumorov a môžeme predpokladať, že počet týchto génov bude ďalej narastať. Pri rozhodovaní o type genetickej analýzy u pacientov s neuroendokrinnými tumormi treba brať do úvahy viacero

faktorov, pričom voľba rozsahu genetického testovania závisí predovšetkým od typu nádoru u konkrétneho pacienta. Identifikácia pacientov s indikáciou pre genetické vyšetrenie umožňuje skoršiu detekciu prípadnej ďalšej tumorigenézy u samotného pacienta, ako aj u jeho príbuzných, pričom správna voľba genetického testu napomáha rýchlejšej diagnostike a nastaveniu správneho klinického manažmentu pacienta.

18. Liečba pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou

Prednáška podporená spoločnosťou Amgen

J. Lukáš

Klinika hematológie a transfuziológie
LF UK, SZU, UNB, Nemocnica sv.
Cyrila a Metoda, Bratislava

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL) je malígne lymfoproliferatívne ochorenie typické pre detský vek, s najčastejším výskytom okolo 4. roku života (incidencia 7/100 000 obyvateľov) a relatívne vzácné pre dospelý vek (1,0 – 1,5/100 000 obyvateľov). V dospelosti predstavuje iba 1 % nádorových ochorení.

Klinické príznaky bývajú väčšinou nešpecifické, najčastejšie je prítomná únava, kožné a slizničné krvácanie pri ťažkej trombocytopenii, dýchavica z anémie, recidivujúce infekcie dýchacích ciest, ktoré nereagujú na antibiotiká, zväčšené lymfatické uzliny, hepatosplenomegália a bolesti svalov a kĺbov. V periférnej krvi nachádzame pancytopéniu bez cirkulujúcich blastov alebo výraznú leukocytózu, prípadne normálny

počet leukocytov. Základná metóda na stanovenie diagnózy ALL je cytologické vyšetrenie kostnej drene. Kritérium WHO na stanovenie diagnózy akútnej leukémie je infiltrácia kostnej drene blastmi v počte aspoň 20 %. Zásadný význam v diagnostike ALL má imunofenotypizačné vyšetrenie prietokovou cytometriou, ktoré potvrdí konečnú diagnózu. Cytogenetické a FISH vyšetrenie odhalí približne v 70 – 80 % patologickú aberáciu. Zlý prognostický význam má filadelfský chromozóm s translokáciou t(9;22) a zmeny MLL génu na 11. chromozóme. Liečba ALL je náročná, základom je intenzívna chemoterapia. Vzhľadom na nízku incidenciu ochorenia sa odporúča, aby všetci pacienti s ALL boli liečení v hematoonkologických centrách podľa medzinárodných liečebných protokolov veľkých pracovných skupín. Iniciálne sa podáva indukčná chemoterapia (CHT), po ktorej nasleduje 6 – 8 cyklov konsolidačnej CHT a 1 – 2-ročná udržiavacia liečba. Neoddeliteľnou súčasťou liečby je profylaktická terapia CNS podávaná intratekálne pomocou lumbálnej punkcie. Malígne bunky, ktoré zostávajú v organizme aj po dosiahnutí kompletnej hematologickej remisie a nie sú detegovateľné štandardnými diagnostickými metódami, označujeme ako minimálnu reziduálnu chorobu (MRD). Jej meranie umožnil rozvoj dostatočne citlivých molekulárne genetických a imunofenotypizačných metód. MRD je zásadný rizikový faktor, na základe ktorého je možné stratifikovať pacientov do rizikových skupín. Všeobecne platí,

že pacienti s vysokou MRD po skončení indukčnej liečby majú vysoké riziko relapsu (70 – 100 %), zatiaľ čo pacienti, ktorí dosiahli kompletnú molekulovú odpoveď a pokračujú v intenzívnej liečbe relabujú vzácné (2 – 8 %). Pacienti s pretrvávajúcou MRD $> 10^{-4}$ okolo 10. až 16. týždňa by mali byť liečení novými liekmi, ako sú bišpecifické protilátky aktivujúce T-lymfocyty (blinatumomab) a konsolidovaní alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek, pretože ďalšia intenzifikácia štandardnej chemoterapie má na elimináciu reziduálnej choroby iba obmedzený vplyv.

19. Genetické ochorenia kostnej fragility u detí s opakovanými zlomeninami

K. Skalická¹, L. Oravcová¹, Ľ. Tichá¹, Z. Pribilincová¹, M. Ilčík², G. Hrkčková¹, Ľ. Podracká¹

¹Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava

²Rádiologické oddelenie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava

Úvod: Genetické syndrómy asociované s kostnou fragilitou predstavujú rozsiahlu geneticky a klinicky heterogénnu skupinu ochorení s nástupom prejavov v detskom veku. Diferenciálna diagnostika je významne uľahčená metódami sekvenovania novej generácie umožňujúcimi v jednej analýze vyšetriť celú skupinu génov, prípadne všetky gény ľudského genómu. Cieľom našej práce

bolo stanoviť genetickú etiológiu kostnej fragility u detských pacientov použitím uvedených metód.

Metódy: Exómové sekvenovanie sme uskutočnili u 22 detských pacientov s významnou históriou opakovaných zlomenín, avšak bez potvrdennej genetickej etiológie. V rámci bioinformatickej analýzy dát sme v prvom kroku analyzovali virtuálny panel všetkých génov asociovaných so vznikom mendelejských ochorení kostnej fragility. V prípade negatívneho výsledku sme pokračovali analýzou 250 génov ovplyvňujúcich vývoj kostí na rôznych úrovniach ich metabolizmu, diferenciácie a vývoja.

Výsledky: Kauzálne genetické mutácie sme identifikovali u 9/22 detských pacientov. Klasická forma osteogenesis imperfecta spôsobená mutáciou v géne COL1A1 bola potvrdená u jedného pacienta. U dvoch pacientov sme identifikovali veľmi zriedkavé formy osteogenesis imperfecta typ 19 a 14 s neznámou prevalenciou, ktoré sú celosvetovo opisované len v malom počte kazuistik. V 4 prípadoch boli opakované fraktúry spôsobené mutáciami v génoch vedúcich k vzniku primárnej osteoporózy. U dvoch pacientov sme potvrdili iné genetické syndrómy spojené s kostnou fragilitou, a to osteopetrózu a mnohopočetnú epifyzeálnu dyspláziu. V oboch prípadoch ide o veľmi zriedkavé ochorenia.

Záver: Výsledky našej práce jasne potvrdili využiteľnosť metód sekvenovania novej generácie v diferenciálnej diagnostike ochorení kostnej fragility u detských pacientov.

20. Steelov syndróm: prvý prípad na Slovensku

L. Oravcová¹, K. Skalická¹,
Z. Pribilincová¹, Ľ. Tichá¹,
O. Hamidová¹, M. Ilčík², Ľ. Podracká¹

¹Detská klinika Lekárskej fakulty
Univerzity Komenského a Národného
ústavu detských chorôb, Bratislava

²Rádiologické oddelenie Lekárskej
fakulty Univerzity Komenského
a Národného ústavu detských
chorôb, Bratislava

Úvod: Steelov syndróm je zriedkavé autozómovo recesívne ochorenie postihujúce primárne skeletálny systém. Tento syndróm opísal v roku 1993 Steel a kol. v Puerto Ricu u detí s nízkym vzrastom, bilaterálnymi dislokáciami bedrového kĺbu a hlavy rádia, fúziou karpálnych kostí, skoliózou a *pes cavus*. Ďalšími charakteristickými znakmi ochorenia sú faciálna dysmorfia (dlhá oválna tvár, prominujúce čelo, hypertelorizmus, makrocefália, nízko položené uši) brachydaktýlia či poruchy sluchu. Príčinou vzniku ochorenia sú poruchy génu *Col27A1* kódujúceho alfa 1 reťazec fibrilárneho kolagénu typu 27.

Metódy: Identifikáciu kauzálnych variantov a diagnostiku skeletálnych dysplázií sme realizovali celoexómovým sekvenovaním.

Výsledky: Na našom pracovisku sme diagnostikovali prvý prípad na Slovensku so Steelovým syndrómom, osemročná dievča s miernou kostnou dyspláziou, konštitučne oneskoreným rastom, hypertelorizmom a faciálnou dysmorfiou. U pacientky sme identifikovali prítomnosť

dvoch neznámych heterozygotných variantov v géne *Col27A1*: c.1741C>T, p.(Glu581Lys) a c.2858C>T, p.(Pro953Leu).

Záver: Diagnostika skeletálnych dysplázií je vzhľadom na variabilitu klinických prejavov náročná. Súčasne možnosti a prístupy sekvenovania novej generácie umožňujú simultánnu analýzu viacerých génov. Zároveň predstavujú kľúčový nástroj na identifikáciu kauzálneho génu, na včasné a jednoznačné stanovenie diagnózy, ako aj pre rodičovské poradenstvo.

21. Zriedkavá príčina letálnej hypertrofickej kardiomyopatie v dojčenskom veku na podklade nových bialelických variantov v géne *VAR2*

K. Kušíková¹, B. Csillag²,
R. Feichtinger³, O. Kalev⁴, S. Weis⁴,
H. C. Duba⁵, J. A. Mayr³, D. Weis⁵

¹Klinika detskej neurológie Lekárskej
fakulty Univerzity Komenského
a Národného ústavu detských
chorôb, Bratislava, Slovensko

²Klinika neonatológie, Univerzitná
nemocnica Jána Keplera, Linz,
Rakúsko

³Pediatrická klinika Fakultnej
nemocnice Salzburg, Paracelziova
lekárska univerzita v Salzburgu,
Rakúsko

⁴Oddelenie neuropatológie Ústavu
patológie a neuropatológie,
Neuromed Campus, Univerzitná
nemocnica Jána Keplera, Lekárska
fakulta Univerzity Jána Keplera, Linz,
Rakúsko

⁵Inštitút lekárskej genetiky,
Univerzitná nemocnica Jána Keplera,
Linz, Rakúsko

Mitochondriopatie predstavujú genotypovo a fenotypovo heterogénnu skupinu ochorení vznikajúcich na podklade mutácií v mitochondriálnej, ako aj nukleárnej DNA. Často ide o ochorenia s multisystémovým postihnutím, ktoré sa môžu manifestovať v každom veku.

Recentne boli opísané prípady s identifikovanou bialelickou mutáciou v géne VARS2, s prekrývajúcimi sa fenotypovými prejavmi ako hypotónia, oneskorovanie v psychomotorickom vývine, encefalopatia, epilepsia, laktátová acidóza a hypertrofická kardiomyopatia (HCM). Gén kóduje mitochondriálnu valyl-tRNA syntetázu, ktorá katalyzuje pripojenie aminokyseliny valínu k t-RNA a tým zasahuje do procesu translácie. Dysfunkcia proteínového produktu spôsobuje **kombinovaný deficit oxidatívnej fosforylácie 20 (OMIM: #615917)** s autozómovo recesívnym typom dedičnosti, pričom genotypovo-fenotypové korelácie nie sú známe.

V príspevku uvádzame kazuistiku pacienta, ktorý exitoval v 6. týždni života v dôsledku kardiopulmonálneho zlyhania na podklade HCM a pľúcnej hypertenzie. Pre opakovaný nález hyperlaktatémie a HCM bolo vyslovené podozrenie na mitochondriopatiu. Pomocou celoexómového sekvenovania sa u pacienta zistili nové, v literatúre doposiaľ neopísané bialelické missense varianty v géne VARS2 c.1168G>A (p.Ala390Thr) a c.2758T>C (p.Tyr920His). Enzymatické, imuno-

histochemické vyšetrenie a Western blot z homogenátu bioptovaného svalu *musculus vastus lateralis* potvrdili ťažký deficit komplexu I, mierny deficit komplexu III a IV a kompenzačné zvýšenie aktivity komplexu II a V, ktoré svedčia o poruche systému oxidatívnej fosforylácie (OXPHOS). Okrem dominujúcej HCM, pľúcnej hypertenzie a hyperlaktatémie, neboli u nášho pacienta ostatné v literatúre opisované znaky prítomné. Nakoľko deficit valyl-tRNA syntetázy môže byť príčinou doposiaľ neobjasnených HCM s hyperlaktatémiou, odporúčame zaradiť vyšetrenie génu VARS2 do algoritmu genetických vyšetrení, najmä u pacientov so včasne sa manifestujúcou HCM.

22. Syndróm alfa-talasémie a mentálnej zaostalosti viazaný na chromozóm X

G. Hrčková¹, K. Skalická¹,
O. Hamidová¹, Ľ. Košťálová¹,
E. Vitáriušová¹

¹Detská klinika Lekárskej fakulty
Univerzity Komenského a Národného
ústavu detských chorôb, Bratislava

Úvod: Syndróm alfa-talasémie a mentálnej retardácie viazaný na chromozóm X (ATR-X syndróm, ORPHA 847, OMIM 301040) je zriedkavé ochorenie podmienené mutáciami génu ATRX. U jedincov mužského pohlavia sa spája so širokým spektrom klinických príznakov: alfa-talasémia, závažné psychomotorické zaostávanie, abnormality genitálií, gastrointestinálne ťažkosti, epilepsia a tvárová dysmorfia. Ženy sú asymptomatickými prenášačkami syndrómu.

Kazuistika: Prezentujeme kazuistiku 2,5-ročného chlapca so sťaženou pôrodnou adaptáciou, kraniofaciálnymi dysmorfnými znakmi, hypotóniou, hypopláziou genitálií s kryptorchizmom a nodularitou štítnej žľazy. Tvárové črty v podobe úzkeho čela, mikrocefálie, vpáčeného širokého koreňa nosa s hypertelorizmom a epikantami pripomínali tvárové znaky asociované s Noonanovej syndrómom, ktorý sa molekulovo-genetickým vyšetrením nepotvrdil. Krátky nos, krátke filtrum, makrostómia a do písmena „V“ tvarovaná výrazná horná pera však nápadne pripomínali črty pacientov s ATRX-mutáciou, ktorá sa u dieťaťa následne potvrdila. Možnú hemoglobínopatiu v zmysle alfa-talasémie sme vzhľadom na neprítomnosť anémie nepredpokladali a vylúčil ju aj normálny nález elektroforézy hemoglobínu.

Psychomotorický vývoj dieťaťa napreduje veľmi pomaly, pričom každá respiračná infekcia, ktorá má spravidla u dieťaťa ťažký a prolongovaný priebeh, so sebou prináša regresiu nadobudnutých schopností. Intenzívna rehabilitácia a stimulácia je nevyhnutná na dosiahnutie malých pokrokov v motorickom a psychickom vývoji.

Záver: ATR-X syndróm je zriedkavé ochorenie spojené s výrazným mentálnym deficitom u chlapcov, ktorí nesú mutáciu v géne ATRX, ktorého proteínový produkt je zapojený do regulácie chromatinu. Komplexná multidisciplinárna zdravotná starostlivosť je nevyhnutná. Riziko rovnakého ochorenia v ďalšom potomstve je pre matku-prenášačku 50 % vzhľadom na X-viazanú recesívnu dedičnosť. V rodine je potrebné vyhľadať všetky potenciálne

ženy-prenášačky s cieľom genetického poradenstva pred koncepciou.

23. Segawa, dopa-responzívna dystónia

M. Pavlovič¹, M. Kolníková¹

¹Klinika detskej neurológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava

Dopa-responzívna dystónia – DYT-5 – je autozomálne dominantne dedičný typ dystónie, prvýkrát opísaný Dr. Segawom v roku 1971. Patrí medzi dystónie, ktoré vznikajú v detskom veku, je často poddiagnostikovaná a najčastejšie sa zamieňa za detskú mozgovú obrnu. Charakteristické znaky ochorenia zahŕňajú dystonické prejavy na dolných končatinách, ich nástup v mladom veku, zhoršovanie ťažkostí v priebehu dňa a dramatickú terapeutickú odpoveď na levodopu. Príčina ochorenia spočíva v deficite GTP-cyklohydroxylázy a diagnóza v potvrdení mutácie v géne GCH1. Prezentujeme prípad 12-ročnej pacientky s geneticky potvrdenou mutáciou v géne GCH1 asociovanou s dopa-responzívnou dystóniou dlhodobo sledovanej s diagnózou detskej mozgovej obrny.

24. Kongenitálne RYR1-asociované myopatie (kazuistika)

P. Balážová¹, K. Viestová¹, M. Kolníková¹

¹Klinika detskej neurológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb, Bratislava

Kongenitálne myopatie predstavujú výrazne heterogénnu skupinu

geneticky podmienených ochorení postihujúcich svalové tkanivo s variabilným klinickým obrazom a charakteristickým histopatologickým obrazom, ktorý ich odlišuje od ostatných neuromuskulárnych ochorení. V klinickom obraze dominuje výrazná svalová slabosť a hypotónia, ktorá je mnohokrát prítomná už v neonatálnom období života. Ochorenie má skôr neprogresívny alebo pomaly progresívny charakter. U pacientov s kongenitálnou myopatiou sa stretávame s pridruženými skeletálnymi deformitami (skolióza, kontraktúry), respiračnou insuficienciou, oftalmoparézou, strabizmom alebo ptózou. V minulosti sa diagnostika kongenitálnych myopatií zakladala predovšetkým na histopatologickom náleze pri bioptickom vyšetrení svalov. Na základe špecifických morfológických abnormalít sa kongenitálne myopatie rozdelili do niekoľkých subtypov. V súčasnosti máme k dispozícii možnosti molekulárno-genetického vyšetrenia, ktoré umožnilo pri niektorých kongenitálnych myopatiách stanoviť kauzálne génové mutácie.

V našej kazustike prezentujeme prípad 15-ročného chlapca, u ktorého sa už v perinatálnom období života manifestovala výrazná hypotónia spojená s ťažkou perinatálnou hypoxiou. Počas

prvého roku života nebolo pozorované oneskorenie v psychomotorickom vývoji, avšak od 15. mesiaca života sa začali prehlbovať ťažkosti s chôdzou, slabosť končatín a hypotónia. Klinický stav bol do 13. roku života hodnotený ako zmiešaná forma detskej mozgovovej obrny. V roku 2017 prichádza pacient na KDN NÚDCH s anamnézou pomaly progredujúcej poruchy chôdze, výraznou slabosťou dolných končatín, bolesťami v lýtkach, oftalmoparézou, strabizmom a pridruženými skeletálnymi deformitami (skolióza, pedes planovalgi) a ťažkou reštrikčnou poruchou ventilácie. V natívnom EMG vyšetrení bol prítomný nález myogénnej lézie. Vzhľadom na dostupné možnosti sme u pacienta doplnili molekulárno-genetické vyšetrenie na SMA a myotonickú dystrofiu typu I, ktoré sa nepotvrdili. V roku 2019 dochádza u pacienta k strate samostatnej chôdze, progresii skoliózy, vzniku kontraktúr v kolennom a členkovom kĺbe a nutnosti zavedenia tracheostómie pre akútne respiračné zlyhanie. U pacienta sme v spolupráci s Centrom molekulárnej biológie a génovej terapie v Brne doplnili analýzu panelu génov spojených s neuromuskulárnymi ochoreniami, ktorá odhalila patogénny sekvenčný variant v géne RYR1 v heterozygotnej forme.



Porfýrie:

skupina vzácnych metabolických chorôb

Porfýrie sú metabolické choroby, ktoré vznikajú pri poruche enzýmov zodpovedných za tvorbu hému. Hém sa nachádza v ľudskom organizme v hemoproteínoch, z ktorých najznámejší je hemoglobín, ktorý je zložkou červených krviniek.

doc. MUDr. Martin
Demeš, PhD., MPH
a
MUDr. Mária
Hamilton, PhD.
I. Interna klinika
SZU a UNB

Za prejavy porfýrií sú zodpovedné hromadiace sa medzi-produkty syntézy hému nazývané porfyríny. Existuje osem druhov porfýrií, ktoré možno rozdeliť na akútne a chronické.

Akútne porfýrie – patria medzi život ohrozujúce ochorenia, ktoré sa prejavujú predovšetkým brušnými, neurologickými a psychiatrickými ťažkosťami, pričom môže byť postihnutá aj koža.

Chronické porfýrie – prejavujú sa kožnými prejavmi a postihnúť môžu pečeň.

Medzi najčastejšie porfýrie patrí porfýria cutanea tarda (PCT), akútna intermitentná porfýria (AIP) a erythropoetická protoporfýria (EPP). PCT a EPP patria medzi chronické porfýrie, kde u pacientov dochádza po ožiarení kože slnkom ku kožnými zmenám (opuch, začervenanie, pluzgieri, jazvy, tmavšie sfarbenie kože). EPP je dedičné ochorenie, PCT môže byť spôsobená mutáciou génu, ale aj sekundárne, následkom chorôb pečene, určitých infekcií (hepatitída C, HIV), hormónov (estrogén), fajčenia a pitia alkoholu.

Hlavnou liečbou PCT a EPP je ochrana pred slnkom, pri PCT sa využíva aj flebotómia (pravidelný odber krvi) a hydroxychlorochín. Vhodné je obmedziť príjem alkoholu.

Prejavy ochorenia

AIP patrí medzi akútne porfýrie. Je to dedičné ochorenie, typické epizódami náhleho prepuknutia choroby (ataky). Medzi atakmi býva pacient asymptomatický. Väčšina atakov sa manifestuje po 30. roku života, až 80 % u žien. Počas ataku môže mať pacient bolesti brucha, zápchu, vracanie, bolesti hlavy, mravenčenie alebo slabosť končatín, pocity nepokoja, úzkosť, halucinácie, depresiu, nespavosť, hypertenziu, červeno sfarbený moč. Ataky môže vyvolať expozícia určitým liekom (antibiotiká, antikoncepcia, lieky proti bolesti), pitie alkoholu, fajčenie (tabak, marihuana), hladovanie, fluktuácia hormonálnych hladín počas menštruačného cyklu.

Diagnostika ochorenia a možnosti liečby

Pri klinickom podozrení na AIP sa choroba diagnostikuje laboratorným vyšetrením krvi, moču a stolice. Liečba závisí od závažnosti príznakov. Pri miernom ataku stačí odstrániť vyvolávajúcu príčinu a podať glukózu. Ťažký atak môže byť život ohrozujúci a vyžaduje hospitalizáciu na JIS a podávanie špecifickej vnútrožilovej liečby hemarginátom. Je veľmi dôležité, aby pacient vždy informoval zdravotníkov o tom, že má porfýriu. Takisto je potrebné vyšetriť rodinných príslušníkov na základe odporúčenia genetiky. ■

AKÚTNA PORFÝRIA SA MÔŽE PREJAVIŤ TÝMITO SYMPTÓMAMI



ÚZKOSŤ



NESPAVOSŤ



ZVRACANIE



SILNÁ BOLEŠŤ BRUCHA
ALEBO ZÁPCHA



BOLEŠŤ RÚK, NÔH
ALEBO CHRBTÁ



ČERVENOHNEDÉ
SFARBENIE MOČU



HALUCINÁCIE
A ZÁCHVATY



PROBLÉMY
S DÝCHANÍM



VYSOKÝ KRVNÝ
TLAK



NEPRAVIDELNÝ TEP

PREVALENCIA OCHORENIA

5 : 100 000

OCHORENÍM TRPIA VIACEJ ŽENY

Dedičné metabolické poruchy a varia

25. Deficiencia α -manozidázy – zriedkavé ochorenie s nie raritným výskytom v SR

P. Ďurina¹, S. Mattošová¹, F. Cisarík², S. Dallemule¹, D. Jarásková², M. Juhosová¹, J. Chandoga¹

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

²Oddelenie lekárskej genetiky, FNŠP Žilina

Deficiencia α -manozidázy je ochorenie, ktoré postihuje predovšetkým centrálny nervový systém, svalstvo a sluchový aparát, vzácnejšie môže postihovať aj pečeň, oči a kĺby pacienta. Ochorenie patrí medzi lyzozomálne glykoproteínózy a dochádza pri ňom k hromadeniu látok degradovaných lyzozomálnym enzýmom α -manozidázou. Toto hromadenie následne spôsobuje narušenie funkcie lyzozómov so sekundárnym dopadom na rôzne bunkové funkcie a morfogénezu. Podľa databázy Orpha.net je prevalencia ochorenia 1 až 9 : 1 000 000. Referujeme laboratórne nálezy pacientov diagnostikovaných v ÚLBGaKG LF UK a UNB s potvrdeným deficitom enzýmu α -manozidázy, ako aj molekulárno-genetickou príčinou. Detailnejšie predstavujeme kazuistiky dvoch pacientov s určenou diagnózou v spolupráci s ambulanciou lekárskej genetiky v Nemocnici s poliklinikou v Žiline. Oba pacienti boli zachytení v detskom veku. Prvý pacient bol vyšetrený v 10 rokoch veku pre dyskrániu, skrúte-

ný krk, skoliózu, pectus carinatum, ľahkú mentálnu retardáciu a dysmorfii tváre. Druhý pacient bol vyšetrený pre pectus excavatum a poruchu sluchu. Suspekcia na α -manozidázu bola vyslovená na základe vyšetrenia TLC oligosacharidov, pri ktorom bol prítomný nález typický pre túto diagnózu. Následne bolo indikované enzymatické vyšetrenie aktivity α -manozidázy v leukocytoch izolovaných z periférnej krvi pacienta, pri ktorom boli zistené zostatkové hodnoty aktivity enzýmu. Na potvrdenie diagnózy sa realizovala sekvenčná analýza génu MAN2B1, ktorá u pacientov ochorenie potvrdila. U oboch pacientov bol prítomný variant Arg750Trp (u jedného v homozygotnom stave, u druhého pacienta ide o zložený heterozygotný stav s dvoma rozdielnymi patogénnymi variantmi). Variant Arg750Trp je opisovaný ako najčastejší variant, ktorý tvorí až 27 % podiel z patogénnych variantov vyskytujúcich sa v európskej populácii.

26. Metachromatická leukodystrofia – prípady zachytené v SR

S. Mattošová¹, P. Jungová¹, M. Kolníková², J. Šaligová³, K. Okáľová⁴, J. Chandoga¹

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

²Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

³Metabolická ambulancia Kliniky detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, Košice

4II. detská klinika SZU a DFNSP, Banská Bystrica

Metachromatická leukodystrofia (MLD) je autozómovo recesívne, neurodegeneratívne ochorenie charakterizované progresívnou demyelinizáciou v dôsledku poškodenej degradácie a akumulácie cerebrozid-3-sulfátu (sulfatidu), ktorý sa nachádza predovšetkým v myelíne neurónov centrálného a periférneho nervového systému. Pre katabolizmus sulfatidu je potrebný lyzozómový enzým arylsulfatáza A a špecifický sfin-golipid aktivačný proteín, saposín B.

MLD je charakterizovaná tromi klinickými subtypmi: neskorá infantilná (50 – 60 % prípadov), juvenilná (20 – 30 % prípadov) a adultná (15 – 20 % prípadov) forma. Pri neskorej infantilnej forme je začiatok ochorenia medzi 1. a 2. rokom života. Typické nálezy sú svalová slabosť, opakované pády, dyspraxie, chôdza po špičkách, dyzartria a epileptické záchvaty. Dochádza k regresii vývoja a strate reči. Ataxia a parézy vedú k strate schopnosti samostatnej chôdze. Postupne sa rozvíja spasticita, periférna polyneuropatia, porucha zraku pri atrofii zrakových nervov a porucha sluchu. Pri juvenilnej forme je začiatok ochorenia medzi 4. a 14. rokom. Manifestuje sa poruchou pozornosti a problémami v učení, poruchami chôdze, tremorom alebo ataxiou, polyneuropatiou a epileptickými záchvatmi. Začiatok ochorenia pri adultnej forme býva po 14. roku, počiatočné príznaky môžu zahŕňať problémy v škole alebo v práci, zmenu osobnosti, emočnú labilitu. Dominantné sú neurologické a psychiatrické príznaky. Neurologické príznaky zahŕňajú predovšet-

kým slabosť a stratu koordinácie progredujúcu do spasticity, inkontinenciu moču a epilepsiu. Častá je periférna polyneuropatia.

Gén kódujúci arylsulfatázu A (ARSA) je lokalizovaný na chromozóme 22q13, je dlhý 3 kb a obsahuje 8 exónov kódujúcich 507 aminokyselinový prekursor. V gène ARSA bolo opísaných približne 280 patogénnych variantov.

MLD je suspektná u pacientov s progresívnym neurologickým postihnutím, difúznou demyelinizáciou a/alebo pri psychiatrických príznakoch, ako aj u dospelých s MRI dôkazom leukodystrofie. Prezentujeme 5 pacientov s potvrdenou metachromatickou leukodystrofiou zachytených na našom pracovisku. Diagnóza u pacientov bola potvrdená enzýmovo – znížením aktivít arylsulfatázy A v suspenzii izolovaných leukocytov. Po potvrdení enzýmového deficitu sme pristúpili k sekvenčnej analýze génu ARSA a identifikovali sme patogénne varianty spôsobujúce deficit enzýmu.

27. Molekulárno-genetická diagnostika u pacientky pri biotín-tiamín-responzívnej encefalopatii typu 2

K. Lexová Kolejáková¹, E. Konečná¹, M. Pietrzyková¹, M. Kolníková², J. Chandoga¹

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

²Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Biotín-tiamín-responzívne ochorenie bazálnych ganglií (biotín-tiamín-res-

ponzívna encefalopatia typ 2) je zriedkavé autozómovo recesívne ochorenie s nástupom v ranom až neskorom detstve. Prejavuje sa ako rekurentná subakútna encefalopatia progredujúca do akútnej, následne až do dystónie a kvadruparézy. Ochorenie je spôsobené poruchou génu SLC19A3. Gén SLC19A3 je lokalizovaný na chromozóme 2q37 a je zložený zo 6 exónov. Kóduje tiamínový transportér THTR2, ktorý sprostredkuje prenos tiamínu. Patogénne varianty v géne SLC19A3 spôsobujú deficit v transportnej aktivite proteínu a vedú k „ochoreniu bazálnych ganglií“ reagujúcemu na terapiu biotínom a tiamínom.

Naša pacientka je 2-ročné dievčaťko, u ktorého sa akútne rozvinula výrazná ataxia, hypersalivácia a výrazný psychomotorický nepokoj s trasom celého tela. Na MR mozgu boli opísané bilaterálne symetrické signálové zmeny v bazálnych gangliách s vyslovením podozrenia na biotín-tiamín-responzívne ochorenie bazálnych ganglií. U pacientky bola indikovaná molekulárno-genetická analýza génu SLC19A3. Sekvenčnou analýzou sa identifikovali 2 missense varianty v exóne 3 v SLC19A3 géne. U rodičov pacientky sme realizovali cieľenú segregáčnú analýzu. Pacientka je na liečbe tiamínom a biotínom vo vysokých dávkach s postupným zlepšovaním zdravotného stavu.

28. Glykogenóza typu Ib a nové možnosti liečby

V. Bzdúch¹, K. Brennerová¹, S. Tárnoková², P. Čižnár¹, O. Fábri³, C. Šebová²

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

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

³Klinika detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Najčastejšou formou glykogenózy (GSD) je typ Ia, ktorý je spôsobený deficitom hepatálnej glukóza-6-fosfatázy, zriedkavejšie sa vyskytuje glykogenóza typu Ib (1 : 500 000), pri ktorej je porucha na úrovni transportéra, glukóza-6-P-translokázy. Okrem príznakov typických pre GSD Ia (hepatomegália, hypoglykémia, laktátová acidóza, hypertriacylglycerolémia), pacienti s GSD Ib majú aj neutropéniu s rekurentnými pyogénnymi infekciami a sú liečení rastovým faktorom granulocytov (G-CSF).

Kazuistika 1: Pacientka sledovaná na našej klinike od 4. mesiaca pre sklon k hypoglykémii, nastavená na frekventné kŕmenie, suponovaná GSD. Vo veku 5 rokov postupné znižovanie počtu neutrofilov, opakované bakteriálne infekcie s neutropéniou, dokázaná GSD1b a indikovaná liečba G-CSF. Od detstva mala časté stomatitídy, afty v ústnej dutine aj v okolí konečníka, opakovane bola hospitalizovaná pre neprospievanie s vracaním, potrebná aj perkutánna endoskopická gastrostómia a po opakovaných laryngitídach aj urgentná tracheostómia.

Kazuistika 2: Od narodenia hepatopatia s hypotóniou, sledovaná na neurológii. V 6 mesiacoch hypoglykemické stavy, hyperlipidémia, ultrazvukovým vyšetrením zistená hepatomegália a ne-

fromegália. Vo veku 14 mesiacov zistená neutropénia, realizovaná biopsia pečene s akumuláciou glykogénu, ale s normálnou aktivitou glukóza-6-fosfatázy, čím bola vylúčená GSD1a. Vo veku 20 mesiacov rebená rebiopsia s dôkazom deficitu glukóza-6-P-translokázy, čo bolo dôkazom GSD1b a indikovaná liečba G-CSF. Od narodenia prekonala opakovane virózy, otitídy, stomatitídy, gastroenteritídy a pyodermie.

Záver: Liečba G-CSF síce upravuje neutropéniu a zlepšuje prognózu pacientov s GSD1b, no je riziková pre možnosť viacerých komplikácií. Prvé skúsenosti s liečbou inhibitorom sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), empagliflozínom, ktorý sa dnes používa na liečbu dospelých pacientov s diabetom 2. typu, sú veľmi povzbudivé, a preto pracujeme na schválení výnimky s možnosťou použitia tohto lieku aj u našich pacientov s GSD1b.

29. Homozygotná forma familiárnej hypercholesterolémie matky zistená po skrínigovom vyšetrení dieťaťa

P. Šimurka¹, A. Valachová²,
Z. Jahodková¹, M. Hikkelová³,
Š. Rosípal⁴

¹Pediatrická kardiologická ambulancia, FN Trenčín

²Oddelenie lekárskej genetiky, FN Trenčín

³Progenet, s. r. o., Bratislava

⁴Detské oddelenie, Nemocnica Poprad

Úvod: Familiárna hypercholesterolémia (FH) je významným rizikovým faktorom predčasnej aterosklerózy. Dominantne je viazaná s mutáciami génov kódujúcich nízko denzný lipoproteín-

nový receptor (LDLR) a jeho ligandu apolipoproteínu B (APOB). FH je charakterizovaná výrazne zvýšenými hodnotami LDL cholesterolu. Súčasné odporúčania pre primárnu prevenciu srdcovo-cievnych chorôb na Slovensku obsahujú v náplni všeobecného lekára pre deti a dorast vykonávanie univerzálneho skrínigu cholesterolu v 11. a 17. roku, ktoré je súčasťou preventívnej prehliadky a je hračené zdravotnou poisťovňou.

Kazuistika: 11-ročný chlapec s osobnou anamnézou bez pozoruhodností do roku 2018, keď bola zistená epilepsia pre poruchu vedomia, užíva antiepileptiká. V roku 2019 skrínig cholesterolu v rámci preventívnej prehliadky v 11. roku, celkový cholesterol (TCH) 7,68 mmol/l, LDL cholesterol 5,61 mmol/l. Molekulárne genetická analýza génu LDLR identifikovala variant c. 1775G>A, p.(Gly592Glu) v heterozygotnom stave. Stanovená bola familiárna hypercholesterolémia, heterozygotná forma. Následne vyšetrená 38-ročná matka, ktorá mala od roku 2003 dokumentovanú hypercholesterolémiu, prvé zachytené hodnoty celkového cholesterolu boli okolo 16 mmol/l. Bola liečená s prestávkami počas gravidity a dojčenia. Pri liečbe statínmi sa hodnoty TCH pohybovali v rozmedzí 12,31 – 10,25 mmol/l, LDL cholesterol – 10,13 – 8,36 mmol/l. Molekulárne genetická analýza génu LDLR detegovala variant c. 1775G>A, p.(Gly592Glu) v homozygotnom stave. Potvrdila sa familiárna hypercholesterolémia, homozygotná forma. Matka má 3 sestry, u dvoch z nich a aj u matkiných

rodičov zistená heterozygotná forma FH, u jednej sestry (32-ročnej) zistená tiež homozygotná forma FH.

Záver: Slovensko sa v roku 2004 stalo prvou krajinou, ktorá začala realizovať celopopulačný skrining cholesterolu v detskom veku. Reverzne zachytený homozygot FH (38-ročná matka probanda) je prvým dokumentovaným prípadom v SR.

30. Možnosti inovatívnej liečby cystickej fibrózy na Slovensku

N. Bližnáková¹, I. Neuschlová¹, Z. Rennerová¹

¹Klinika detskej pneumológie a ftizeológie SZU a NÚDCH, Bratislava

Terapeutické možnosti cystickej fibrózy sa donedávna zameriavali len na zmiernenie prejavov ochorenia a liečbu sprievodných komplikácií. V súčasnosti prichádza už aj na Slovensko inovatívna liečba cystickej fibrózy. Ide o kauzálnu liečbu CFTR modulátormi, malými molekulami, ktoré sú schopné ovplyvňovať syntézu a funkciu CFTR kanála. Podľa spôsobu a miesta pôsobenia predstavujú skupinu potenciátorov a korektorov a ich účinok je špecificky cielený na vybrané triedy mutácií.

V zahraničných centrách cystickej fibrózy je možnosť liečiť pacientov s cystickou fibrózou CFTR modulátormi už od roku 2012. Jednotlivé modulátory sú cielené na konkrétne typy mutácií CFTR génu. Najčastejšou mutáciou celosvetovo je del F508 v dvoch kópiách. Kauzálnou liečbou je v tomto prípade použitie CFTR modulátora, ktorý tvorí kombinácia lu-

maftora s ivakaftorom (Orkambi). Následkom pôsobenia tejto kombinácie liečiv sa upraví transportná schopnosť kanálov a sekrét, ktorý vzniká je menej viskózný. Dochádza k zlepšeniu a stabilizácii pľúcnych funkcií (FEV1, FVC), postupne k poklesu chloridov v pote, úprave pankreatickej insuficiencie a redukcii počtu pľúcnych exacerbácií, ktoré vyžadujú hospitalizáciu alebo parenterálnu intenzívnu antibiotickú liečbu. Prínos kauzálnej liečby spočíva tiež vo výraznom zlepšení BMI a celkového stavu výživy, čo potvrdzujú mnohé prierezové dvojito zaslepené štúdie realizované na zahraničných pracoviskách.

Od 1. 9. 2020 je aj na Slovensku možnosť pacientov liečiť inovatívnou liečbou modulátorom. V Centre cystickej fibrózy pre deti na Klinike detskej pneumológie a ftizeológie v Bratislave nastavujeme v súčasnosti 21 pacientov na liečbu CFTR modulátorom Orkambi. Každý pacient je sledovaný podľa štandardného protokolu, s vyšetrením pred nastavením na liečbu a pravidelnými kontrolami počas liečby. Pred začatím liečby je nevyhnutná kontrola hepatálnych parametrov, u spolupracujúcich detí funkčné vyšetrenie, ako aj oftalmologické vyšetrenie s vylúčením katarakty u dieťaťa, ktorej prítomnosť je kontraindikáciou k podávaniu tejto liečby. Uplatnenie inovatívnej liečby očakávame najmä u tých pacientov, ktorí majú čo najmenej pokročilých orgánových zmien. Aj z tohto dôvodu je včasná diagnostika a komplexná účinná liečba ochorenia veľmi dôležitá.

So skupinou liekov určených na kauzálnu liečbu cystickej fibrózy zaobchádzame podľa princípu personalizovanej medicíny a indikujeme ju len u tých pacientov, ktorí majú mutáciu citlivú k danému lieku.

31. Kraniofaryngeómy v detskom veku

Z. Pribilincová¹, L. Košťálová¹,
S. Jakešová², Z. Pavlovičová²,
B. Kostolná³, J. Šteňo⁴, R. Chrenko⁵

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH,
Bratislava

²Rádiologické oddelenie LF UK
a NÚDCH, Bratislava

³Klinika detskej oftalmológie LF UK
a NÚDCH, Bratislava

⁴Lekárska fakulta UK a UNB,
Bratislava

⁵Klinika detskej chirurgie LF UK
a NÚDCH, Bratislava

Úvod: Kraniofaryngeómy (KF) sú histologicky benígne tumory selárnej a supraselárnej oblasti, ktoré útlakom okolitých štruktúr spôsobujú závažné endokrinné, neurologické, očné a psychické zmeny. Pre detský vek je typický adamantinózny KF, s výskytom od 6 do 10 % všetkých intrakraniálnych nádorov u detí. Liečba je chirurgická, s následnou substitúciou deficitu hypofyzárnych hormónov, ako aj riešenie neuropsychických a neuroendokrinných zmien. Prebiehajú štúdie o načasovaní a modalitách rádioterapie pri reziduálnom tumore a recidívach v pediatrickej populácii.

Súbor a metódy: Pacienti s KF liečení v Endokrinologickej ambulancii

Detskej kliniky LF UK a NÚDCH od roku 1997 do roku 2019, ktorí boli minimálne 1 rok po prvej operácii KF. Zaznamenali sme údaje od 16 detí (7 dievčat), v intervale od 1. operácie 1 až 20 rokov. Vek pri diagnóze a následnej operácii bol od 0,8 do 14,8 roka, medián – 6,1 roka. Vyhodnotili sme následky KF po chirurgickej a u časti pacientov aj rádiologickej liečbe, recidívy vo vzťahu ku komorbiditym a liečbe rastovým hormónom (RH).

Výsledky: Pri diagnóze malo cefaleu 14/16 pacientov, u dvoch sa stanovila diagnóza pri výpadku perimetra, očné príznaky boli u 9/16 a porucha rastu viedla k vyšetreniu u 3/16 detí. Pred operáciou boli laboratórne zmeny v hypotalamohypofyzárnej regulácii prítomné u polovice detí. Pooperačne malo minimálne dva hormonálne deficity 15/16 detí. Dokázali sme štatisticky významný vzostup BMI do 1 roka po operácii. Jednu až štyri recidívy mali spolu 4 pacienti a došlo k nim v priemere 2,6 roka po operácii rovnako u pacientov bez liečby ako aj na liečbe RH. Liečbu RH má 12/16 pacientov, interval od operácie do substitučnej liečby RH bol priemerne 3,6 roka, dĺžka liečby RH v celej kohorte je od 1 – 17 rokov. Liečba recidív bola operačná aj rádioterapia.

Záver: KF u detí predstavuje výzvu na multidisciplinárny prístup na zlepšenie prognózy a kvality života. V detskom veku je kompletná hormonálna substitučná liečba pituitárnych hormónov vrátane RH nevyhnutná na predchádzanie komplikáciám a zabezpečenie dlhodobej kvality života.

Via practica – Supplement 1

Samostatne nepredajná príloha.

Citačný index: Via Pract. Supl.

Vychádza ako príloha časopisu Via practica.

Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).

Citácie sú spracované v CiBaMed.

Spracovala spoločnosť SOLEN, s. r. o.,

vydavateľ časopisu Via practica

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

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

Redaktorka: Michaela Malová, malova@solen.sk

Obchodné oddelenie: Marek 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



Lauren
vek 20

SMA s neslávším prepuknutím (III. typ)
liečená liekom SPINRAZA®

INDIKÁCIA

Liek SPINRAZA® je indikovaný
na liečbu 5q spinálnej svalovej atrofie (SMA).

DAJTE IM MOŽNOSŤ SA HÝBAŤ S LIEKOM SPINRAZA®

PRVÁ SCHVÁLENÁ LIEČBA MODIFIKUJÚCA OCHORENIE U OSÔB SO SPINÁLNOU SVALOVOU ATROFIU (SPINAL MUSCULAR ATROPHY, SMA)¹ **Ďalšie informácie nájdete na webovej stránke spinraza.eu.**

Skrátaná informácia o lieku SPINRAZA®.

PRED predpisáním lieku SPINRAZA sa oboznámte so súhrnom charakteristických vlastností lieku. Názov lieku: Spinraza 12 mg injekčný roztok. **Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie:** liekovka s objemom 5 ml obsahuje 12 mg nusinersenu. **Terapeutické indikácie:** Spinraza je indikovaná na liečbu 5q spinálnej svalovej atrofie. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka je 12 mg (5 ml) na jedno podanie. Liečba Spinrazou sa musí začať čo najskôr po stanovení diagnózy 4 nasycovacími dávkami v dňoch 0, 14, 28 a 63. Udržiavacia dávka sa má potom podávať každé 4 mesiace. Spinraza je určená na intratekálne použitie formou lumbálnej punkcie ako intratekálna bolusová injekcia počas 1 až 3 minút použitím ihly na spinálnu anestéziu. Injekcia sa nesmie podať do oblasti kože, na ktorých sú prejavy infekcie alebo zápalu. **Odporúča sa,** aby sa pred podaním odobral taký objem cerebrospinálneho moku, ktorý je ekvivalentný objemu Spinrazy určenému na podanie injekcie. Pri podaní Spinrazy môže byť potrebná sedácia, a to v závislosti od klinického stavu pacienta. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** **Procedúra lumbálnej punkcie:** Možné ťažšie s touto cestou podania môžu byť u veľmi mladých pacientov a u pacientov so skoliózou. Použitie ultrasonografie alebo inej zobrazovacej techniky sa môže zväziť pre uľahčenie intratekálneho podania podľa uváženia lekára. **Trombocytopenia a koagulačné abnormality:** Po subkutánnom alebo intravenóznom podaní iných antisense oligonukleotidov sa pozorovala trombocytopenia a koagulačné abnormality vrátane akútnej závažnej trombocytopenie. Ak je to klinicky indikované, pred podaním Spinrazy sa odporúča laboratorné vyšetrenie hodnôt krvných doštičiek a koagulácie. **Renálna toxicita:** Po subkutánnom alebo intravenóznom podaní iných antisense oligonukleotidov sa pozorovala renálna toxicita. Ak je to klinicky indikované, odporúča sa vyšetrenie bielkovín v moči. V prípade pretrvávajúcej zvýšenej hladiny bielkovín v moči sa musí zväziť ďalšie vyšetrenie. **Hydrocefalus:** Pri použití lieku po uvedení na trh u pacientov liečených nusinersenom boli hlásené prípady komunikujúceho hydrocefalu bez súvislosti s meningitídou alebo kvácaním. U niektorých pacientov bol implantovaný ventrikuloperitoneálny shunt. U pacientov so zníženým vedomím sa má zväziť vyšetrenie na hydrocefalus. Prínosy a riziká liečby nusinersenom u pacientov s ventrikuloperitoneálnym shuntom nie sú v súčasnosti známe a pokračovanie v liečbe je potrebné starostlivo zväziť. **Liekové interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. In vitro štúdie naznačili, že nusinersen nie je induktor ani inhibitor metabolizmu sprostredkovaného CYP450. In vitro štúdie naznačujú, že pravdepodobnosť interakcií s nusinersenom kvôli kompetícii o väzbu na plazmatické proteíny alebo kompetícii s prenášačmi, alebo ich inhibícií je nízka. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii údaje o použití nusinersenu u gravidných žien. Nie je známe, či sa nusinersen/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. V štúdiách toxicity na zvieratách sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu, k dispozícii však nie sú žiadne údaje o možných účinkoch na fertilitu ľudí. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté sú nežiaduce udalosti považované za súvisiace s procedúrou lumbálnej punkcie, ktoré možno považovať za prejavy postpunkčného syndrómu: bolesť hlavy, bolesť chrbta, vracanie. Boli pozorované aj komplikácie súvisiace s procedúrou lumbálnej punkcie vrátane závažných infekcií ako je meningitída, frekvencia nie je známa. U pacientov liečených Spinrazou formou lumbálnej punkcie sa pozorovali závažné infekcie, ako je meningitída. Taktiež bol hlásený komunikujúci hydrocefalus, aseptická meningitída a precitlivosť (napr. angioedém, urtikária a vyrážka). Frekvencia týchto reakcií nie je známa, keďže boli hlásené po uvedení lieku na trh. **Imunogenita:** Celkovo bol výskyt protilátok proti lieku (ADA) nízky (u 4 % pacientov); vplyv imunogenicity na bezpečnosť sa formálne neanalyzoval, pretože počet pacientov s ADA bol nízky. **Číslo registrácie:** EU/11/17/188/001 **Dátum poslednej revízie textu SPC:** 01/2020 **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Holandsko. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je hradený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. **Kontakt v SR:** Biogen Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava.

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

Fotografie slúžia len na ilustračné účely a zobrazujú prínosy pre týchto uvedených jednotlivcov. Jednotlivé výsledky sa môžu líšiť.

1. Shorrock HK, et al. *Drugs*. 2018;78(3):293-305.

Biogen

Biogen Slovakia s. r. o., Aupark Tower, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava
© 2020 Biogen. Všetky práva vyhradené. Biogen-15220. Dátum prípravy: január 2020

SPINRAZA ▼
(nusinersen) 12 mg
injekčný roztok