

# 11. slovenská konferencia o zriedkavých chorobách

## 24. november 2022, Bratislava

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Gabriela Hrkčková<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

<sup>3</sup>Orphanet Slovakia

Via pract., 2022;19(6):XX-XX



Sekcia pre neuromuskulárne ochorenia Slovenskej neurologickej spoločnosti, Orphanet Slovensko a Detská klinika LF UK a NÚDCH v spolupráci so spoločnosťou Solen, s.r.o., pripravili v poradí už 11. slovenskú konferenciu o zriedkavých chorobách, ktorá sa konala 24. novembra 2022 v hoteli Saffron v Bratislave.

Po úvodných príhovoroch členov programového výboru konferencia začala blokom prednášok **Hematológia a onkológia**, v ktorom M. Ladická (Bratislava) na príklade detailne spracovanej kazuistiky poukázala na „Úskalia diagnostiky a liečby amyloidózy ľahkých a ťažkých reťazcov na Slovensku“ a zároveň zdôraznila prínos včasnej diagnostiky pre úspešnosť terapie a zlepšenie prognózy. D. Dóczyová a spol. (Bratislava, Praha) prezentovali „Hematologické prejavy Kabuki syndrómu“, ktoré sú variabilne sa vyskytujúcim prejavom tohto zriedkavého syndrómu. Príčina tvárovej dysmorfie u dievčata v predškolskom veku a autoimunitnej cytopénie mala spoločný etiológický základ v mutácii génu *KMT2D*. Autori upozornili, že syndróm môže byť pre širokú škálu prejavov poddiagnostikovaný. J. Gabzdilová a spol. (Košice) v príspevku „Lymfoproliféria u chorých s vrodenu imunodeficienciou“ v jednotlivých kazuistikách demonštrovali, že viacliniové autoimunitné cytopénie môžu byť predzvestou diagnózy kombi-

novaného variabilného imunodeficitu. Orgánové postihnutie lymfoproliferatívnym procesom a tvorba granulómov sú zas nezriedkavou komplikáciou primárnych imunodeficiencií. P. Leško (Bratislava) v prednáške „Primárny mediastinálny tumor typu seminómu s prítomnou *CHEK2* mutáciou“ predstavil prípad mladého muža s pozitívnou rodinnou anamnézou onkologických ochorení u príbuzných, ktorý mal v čase diagnózy už metastatické postihnutie CNS pri uvedenej diagnóze. Kombinovaná onkologická liečba úspešne dosiahla u pacienta remisiu a genetický nález variantu *CHEK2* génu bol vo vzťahu k ochoreniu pravdepodobne kauzálny.

Druhý blok prednášok **Zriedkavé autoimunitné neuromuskulárne ochorenia I** otvorili P. Špalek (Bratislava) so spolupracovníkmi prednáškou „Multifokálna motorická neuropatia v SR – 25 rokov diagnostiky a liečby“. MMN je vzácne autoimunitné ochorenie s chronickým vývojom asymetrických chabých paréz a atrofií svalstva končatín. Klinická symptomatológia je značne heterogénna, čo spôsobuje výrazné diagnostické ťažkosti. Pritom včasné určenie správnej diagnózy MMN a skorá ordinácia liečby prvej voľby intravenóznym imunoglobulínom (IVIG) majú rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov s MMN. Pri dlhšom trvaní nediagnostikovanej MMN sa rozsah ireverzibilnej

dysfunkcie myelínu a axónu zväčšuje a účinnosť účinkov IVIG-u je nevýrazný. Preto v SR autori realizujú projekt včasného vyhľadávania pacientov s MMN. V období od r. 1997 do r. 2022 bola diagnóza MMN potvrdená u 18 pacientov, 13 mužov a 5 žien. IVIG je jedinou účinnou terapiou pri MMN, najlepšie výsledky sa dosahujú u pacientov s krátkym intervalom od vzniku ochorenia po potvrdenie diagnózy MMN. P. Špalek a spol. (Bratislava, Čadca) v prednáške „Dvojito séropozitívna myasténia gravis s auto-protiľátkami proti AChR a proti MuSK – double trouble“ referovali o raritnom výskyte súčasného vzniku late-onset AChR pozitívnej MG (vznik > 50 r.) a MuSK pozitívnej MG u 54-ročnej ženy. Pri ich vzniku sa uplatňujú odlišné autoimunitné mechanizmy. Dvojito séropozitívna MG sa manifestovala akútnou fulminantnou generalizovanou symptomatológiou v popredí s bulbárnou a respiračnou insuficienciou. Po potvrdení diagnózy bola okamžite ordinovaná kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón + cyklosporín) vo vysokých dávkach a intervenčná imunoterapia intravenóznym imunoglobulínom. Po 3 mesiacoch liečby sa stav pacientky upravil do farmakologickej remisie, v ktorej je pacientka dlhodobo na udržiavacej liečbe cyklosporínom (200 mg/deň) a prednizónom (20 mg/deň). A. Vosátková a spol. (Bratislava) v prezentácii „Akútna dermatomyozitída kombinovaná s early-onset AChR pozitívnu myasténiou gravis“ opísali raritnú kombináciu týchto dvoch autoimunitných neuromuskulárnych ochorení u 23-ročnej pacientky. Včasné určenie diagnóz dermatomyozitídy a myasténie gravis umožnili následnú ordináciu kombinovanej imunosupresívnej liečby (prednizón a azatioprin), pri ktorej sa upra-

vili kožné a svalové príznaky dermatomyozitídy a vymizli myastenické príznaky. Pre early-onset AChR pozitívnu MG s intratýmusovou imunopatogenezou bola realizovaná tymektómia s nálezom hyperplázie týmusu s germinatívnymi centrami. Pacientka je v dlhoročnej remisii na udržiavacej imunosupresívnej liečbe 50 mg azatioprínu/deň.

Tretí blok **Diagnostika mitochondriálnych ochorení** otvorila M. Tesařová a spol. (Praha) s prednáškou „Diagnostika mitochondriálnych ochorení s maternálnou dedičnosťou: svalovú biopsiu stále potrebujeme“. Hodnotila prínos metód masívneho paralelného sekvenovania v diagnostike mitochondriálnych ochorení a poukázala na skutočnosť, že nové molekulové metódy okrem vysokého diagnostického výťažku identifikujú aj mnoho variantov s konfliktnou interpretáciou a nejednoznačným vplyvom na výsledný proteínový produkt, pri ktorých je vyšetrenie tkaniva zo svalovej biopsie stále nevyhnutným diagnostickým nástrojom. I. Martinka a spol. (Bratislava) v príspevku „Atypická prezentácia syndrómu MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers)“ poukázali na vysokú interindividuálnu manifestáciu mitochondriálneho zriedkavého ochorenia a skutočnosť, že ani absencia niektorého z hlavných diagnostických kritérií ochorenia (myoklonus, generalizovaná epilepsia, ataxia a histopatologický nález „ragged red fibers“) nie je zárukou neprítomnosti ochorenia. V sporných prípadoch môže práve genetická diagnostika pomôcť k definitívnemu potvrdeniu diagnózy jednoznačným potvrdením patogénneho variantu v známom géne MT-TK. P. Drenčáková a spol. (Košice, Banská Bystrica, Bratislava, Praha) pútavo prezentovala 4 kazuistiky „Geneticky podmienené epilepsie spojené s poruchou funkcie mitochondrií“. Napriek vysoko variabilným fenotypom u každého z pacientov, rôznemu veku nástupu aj závažnosti klinického vyjadrenia choroby, ktorej spoločným menovateľom bola epilepsia, patria mitochondriové ochorenia vždy k diferenciálnej diagnostike epilepsie.

Popoludní pokračovala konferencia 4. blokom prednášok **Zriedkavé geneticky podmienené neuromuskulárne ochorenia**. J. Zídková a spol. (Brno)



predniesli štúdiu „Genetické nálezy u pacientů s pletencovou svalovou dystrofiou“. Pletencové svalové dystrofie (limb girdle muscular dystrophies – LGMD) predstavujú geneticky heterogénnu skupinu svalových dystrofií, ktoré spôsobujú progresívnu svalovú slabosť a atrofie s dominantným postihnutím proximálneho svalstva. Na základe dedičnosti sa LGMD delia do 2 skupín – s autozómovo recesívnou dedičnosťou (LGMD R) a s autozómovo dominantnou dedičnosťou (LGMD D), ktoré sú zriedkavejšie, tvoria menej ako 10 % všetkých LGMD. Podľa asociovaného génu sa LGMD R delí na 27 typov (LGMD R1 až R27), LGMD D na 5 typov (LGMD D1 až D5). Autori prezentovali výsledky genetickej analýzy pacientov s podozrením na LGMD. V súbore 231 nepríbuzných pacientov s geneticky potvrdenou LGMD je najčastejším ochorením LGMD R1-CAPN3 (51,9 %) probandov, nasleduje LGMD R9-FKRP (10,8 %) a LGMD R12-ANO5 (7,4 %). Štúdia tiež poukázala na potrebu spracovania sekvenčných dát so zameraním na identifikáciu variantov malého aj veľkého rozsahu. R. Petrovič a spol. (Bratislava) v prednáške „Duchennova muskulárna dystrofia – diagnostika a štruktúra molekulárno-genetických patológií na Slovensku“ prezentovali spektrum molekulárnych patológií DMD, ktoré zachytili na svojom pracovisku od roku 2004, pričom bolo diagnostikovaných viac ako 250 pacientov. Incidenciu mutácií v géne DMD vyčíslili nasledovne: 60 % pacientov má deléciu (zasahuje najmenej 1 exón), 10 % duplikáciu (1 a viac exónov) a 30 % pacientov má iné raritné patogénne varianty – bodové

mutácie typu missense a nonsense, inzerčno-delečné mutácie, malé inverzie a komplexné prestavby. Vzhľadom na veľkosť a komplexnosť DMD génu dochádza až v 20 % prípadoch k de novo mutáciám. P. Špalek a spol. (Bratislava) v prezentácii „Adultná forma Pompeho choroby v SR“ informovali, že od r. 2009 skriningovým vyšetrením suchou kvapkou krvi zachytili 11 dospelých pacientov s deficitom lyzozomálnej alfa glukozidázy. Diagnóza bola definitívne potvrdená enzýmovým vyšetrením a DNA diagnostikou. Výrazná fenotypická diverzita spôsobuje, že adultná forma Pompeho choroby svojimi heterogénnymi príznakmi imituje rôzne neuromuskulárne ochorenia. U všetkých 11 pacientov boli pôvodne určené mylné diagnózy. Stanovenie mylnej diagnózy môže aj na niekoľko rokov oneskoriť určenie správnej diagnózy adultnej formy Pompeho choroby. Pre priaznivú prognózu pacientov má rozhodujúci význam skoré určenie správnej diagnózy a následná ordinácia enzymatickej substitučnej liečby (ESL) rekombinantnou alfa glukozidázou. Preto by mala byť včasná indikácia skriningového vyšetrenia suchou kvapkou krvi rutinným vyšetrením v klinickej praxi. Ordinácia ESL v pokročilých štádiách adultných foriem má malú terapeutickú efektívnosť, za úspech sa považuje zastavenie progresie ochorenia. K. Kušíková a spol. (Bratislava, Salzburg, Linz) predniesli v prezentácii „X-viazaná myotubulárna myopatia: diagnostika a genotypovo-fenotypové korelácie“ informácie o ochorení a vlastné skúsenosti s jeho diagnostikou. X-viazaná myotubulárna myopatia je zriedkavé ne-



uromuskulárne ochorenie s prevalenciou 1 : 50 000 mužov, ktoré vzniká v dôsledku dysfunkcie endozomálnej lipidovej fosfatázy nazývanej myotubularín (gén MTM1). V dôsledku porušenej funkcie myotubularínu dochádza k rozvoju myopatického procesu rôzneho stupňa. V práci autori prezentovali stručný diagnostický algoritmus pri floppy infant a štúdiu realizovanú na najväčšom súbore doposiaľ publikovaných pacientov s XLMTM (n = 414). Hodnotili korelácie závažnosti fenotypu s typom variantu, s konkrétnou doménou v géne MTM1 či súvislosť s nonsense-mediated mRNA decay. U svojich pacientov zistili 3 nové, doteraz neopísané varianty. Autori udávajú, že na základe prezentovaných genotypovo-fenotypových korelácií bude možné predpokladať priebeh ochorenia u XLMTM pacientov. I. Martinka a spol. (Bratislava) predniesli kazuistiku „X-viazaný deficit enzýmu fosforyláza kináza b (PhK b) ako vzácna príčina únavového syndrómu a myalgii“. Hovorili o 31-ročnom pacientovi s dlhoročnou anamnézou stuhnutosti svalov, intolerancie námahy a ponáhľavých myalgii, hyperCKémiou (10 – 30 ukat/l), ľahkým myogénnym nálezom pri ihlovom EMG vyšetrení a ľahkým nešpecifickým myogénnym histopatologickým nálezom. Molekulárno-genetické vyšetrenie na myotonické dystrofie bolo negatívne. Skrining suchou kvapkou krvi na Pompeho chorobu bol negatívny. Molekulárno-genetickým vyšetrením panelu génov pre myopatie sa zistil hemizygotný patogénny variant v géne PHKA1. Ide o nonsense variant, ktorý autori považujú za kauzálny pre pacientove svalové ťažkosti a potvrdili u pacienta diagnózu X-viazanej svalovej glykogenózy.

Piaty blok prednášok **Zriedkavé neurologické ochorenia – varia** otvoril L. Gurčík (Levoča) prezentáciou „Zriedkavé fenotypové varianty restless legs syndrómu“. Fenotypové varianty alebo spektra syndrómu nepokojných nôh (restless legs syndrome – RLS) patria medzi raritne vyskytujúce sa ochorenia. Nepokojom býva pri nich postihnutá konkrétna časť tela (iná ako dolné končatiny), ale v priebehu ochorenia sa často pridruží aj typický RLS s miernejšou intenzitou príznakov. Symptómy môžu byť lokalizované na tvári, horných končatinách,

bruchu, pohlavných orgánoch, močovým mechúre. Pre fenotypové alebo spektrá RLS sa diagnosticky využívajú aproximované kritériá pre RLS, ktoré v r. 2012 revidovala skupina expertov združených v International Restless Legs Syndrome Study Group. Autor L. Gurčík sa uvedenou problematikou dlhodobo zaoberá. Publikoval viaceré práce, z ktorých sa zainteresovaní záujemcovia môžu dozvedieť ďalšie podrobnosti vrátane patogenetických mechanizmov a terapeutických možností. M. Giertlová a spol. (Košice, Banská Bystrica, Bratislava, Spišská Nová Ves, Praha) sa vo svojej prednáške „Genetická heterogenita pri epilepsiách alebo prečo NGS panel nestačí“ zamerali na veľmi širokú, heterogénnu a komplikovanú problematiku. Zdôraznili, že určenie genetickej príčiny pri klinicky závažnej epilepsii má prínos k správne klinickému manažmentu pacienta, časť pacientov môže profitovať z cielej liečby na základe genotypu. L. Gurčík (Levoča) v prednáške „Maligne nádory periférnych nervov – kazuistika“ poukázal na veľmi zriedkavo sa vyskytujúce maligne tumory periférnych nervov. Ich diagnostika je zložitá. Vzhľadom na agresívny rast a schopnosť metastázovať sú výsledky liečby malígnych nádorov periférnych nervov neisté. Autor prezentoval kazuistiku pacienta s malígnym schwanómom vyrastajúcim z proximálnej oblasti nervus ulnaris.

V predposlednom bloku **Pediatrica, dedičné metabolické ochorenia** K. Tabačáková a K. Okáľová (Banská Bystrica) v prednáške „Stiripentol v liečbe Dravetovej syndrómu“ informovali o svojich skúsenostiach s efektom lieku na generalizované tonicko-klonické záchvaty. V nasledujúcom príspevku D. Weis a spol. (Bratislava, Viedeň, Salzburg, Linz, Michigan) predstavili „ENDI a agamaglobulinémia: ENDI syndróm – nové geneticky podmienené ochorenie“. Zaujímavosťou bolo, že ochorenie s bi-alelickými variantmi v génoch *SEL1L* a *HRD1* bolo iniciálne známe u psov. Patomechanizmus syndrómu spočíva v deficientnej degradácii defektne vytvoreného proteínu v endoplazmatickom retikule. U detských pacientov z konsanguinných partnerstiev jednej veľkej rodiny bola hypotónia, dysmorfia, mikrocefália,

neprospievanie, intelektové a motorické postihnutie a imunodeficit takmer 10 rokov neobjasnené. Funkčné štúdie v rámci rozsiahlej vedeckej zahraničnej spolupráce objasnili etiológiu skorých úmrtí v rodine a asociovali aj agamaglobulinémii ako nový fenotypový prejav s ENDI syndrómom. V. Bzdúch a spol. (Bratislava, Praha, Munster) prezentovali „Prvý pacientku s novou kongenitálnou poruchou glykozylácie SLC37A4-CD“ a taktiež sa pri hľadaní príčiny hepatopatie a koagulopatie dostali pri vedeckej spolupráci so zahraničnými pracoviskami až na úroveň bunkových organel. Po patologickom náleze izoelektrickej fokusácie transferínu a pozitívnom výsledku genetickej diagnostiky s nálezom doteraz neopísaného heterozygotného variantu génu SLC37A4 bolo funkčnými štúdiami dokázané abnormálne vyjadrenie proteínu v Golgiho aparáte, čo potvrdilo jeho dysfunkciu a prinieslo objav nového ochorenia zo spektra kongenitálnych porúch glykozylácie. K. Brennerová a spol. (Bratislava) sa v praxi presvedčili o tom, že jedna diagnóza niekedy „nestačí“. „Neočakávaná príčina elevácie aminotransferáz u dieťaťa s genotypom MELAS syndrómu“ bola prednáškou, ktorá pripomenula poslucháčom klinický obraz MELAS syndrómu diagnostikovaného v prezentovanej rodine. Elevácia aminotransferáz a hypocholesterolemia prítomné u vtedy 4-ročnej pacientky z tejto rodiny však do fenotypu mitochondriovej poruchy nepatrili. Ďalšie vyšetrenia vrátane genetickeho potvrdili u dievčatka okrem MELAS syndrómu aj familiárnu hypobetalipoproteinémiu. G. Hrkčková a spol. (Bratislava) prezentovala kazuistiku novorodenca s genu recurvatum. Podozrenie na ochorenie z okruhu porúch spojivového tkaniva podporila rodinná anamnéza s výskytom rázštetu uvuly, pectus excavatum, drobnej vrodennej chyby srdca a marfanoidného habitu u matky a staršej sestry. „Neonatólna manifestácia Loeys-Dietz syndrómu“ ako napokon vysvitlo, môže mať okrem pre ochorenie patognomického rozšírenia koreňa aorty a tortuozity periférnych artérií aj vyklbenie kolien či dyslokácie iných kĺbov po narodení.

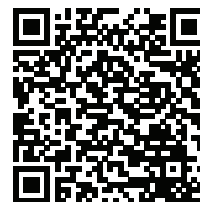
Posledný, siedmy blok tvorili prezentácie **Zriedkavé autoimunitné ochorenia II**. V. Serdahely a spol. (Skalica,

Bratislava) prezentovali extrémne raritnú kazuistiku „Koincidenca prechodovej formy Guillain-Barré syndrómu a akútnej autoimunitnej myelitídy“. O kombinácii týchto ochorení svedčili klinická symptomatológia, likvorový nálež, pozitívita antiGM1 a antiGD1 autoprotilátok, MR nálež na C a Th mieche a reakcia na liečbu. Akútna autoimunitná myelitída priaznivo reagovala na i.v. bolusy metylprednizolónu s prechodom na perorálny prednizón a akútna polyradikuloneuritída na terapiu intravenóznym imunoglobulínom. Včasné určenie oboch diagnóz a ordinácia kombinovanej imunoterapie viedli k postupnému výraznému zlepšeniu klinického stavu. B. Renczésová a spol. (Bratislava) predniesli zaujímavú kazuistiku „Paraneoplastický LEMS a anti-Hu syndróm s centrálnou a periférnou neurologickou symptomatológiou u pacientky s malobunkovým karcinómom pľúc“. U 65-ročnej pacientky paraneoplastické neurologické syndrómy – Lambert-Eatonov myastenický syndróm, anti-Hu syndróm s vysokou pozitivitou anti-Hu protilátok (+++) s centrálnym obrazom kmeňovej encefalitídy a periférnou polyneuropatiou časovo výrazne predchádzali zisteniu diagnózy malobunkového karcinómu pľúc. Napriek

onkologickej chemoterapeutickej liečbe karcinóm pľúc progredoval a pacientka exitovala. P. Špalek a spol. (Bratislava) poukázali v prednáške „Neurologické prejavy gluténovej (neceliakálnej) senzitivity“, že ide o zriedkavé imunopatologické ochorenie u pacientov, u ktorých nie je prítomný dokázateľný zápal črevnej sliznice. Gluténová senzitivita (GS) sa zriedkavo prejavuje neurologickými prejavmi – gluténová cerebelárna ataxia, gluténová polyneuropatia a vzácne epilepsia. Ide o abnormnú imunologickú reaktivitu na ingesciu gluténu (obilnín) u geneticky vnímavých jedincov. Gluténovú ataxiu a polyneuropatiu spôsobujú antigliadínové a antitransglutaminázové protilátky skríženou antigénou reaktivitou s neuronálnymi antigénmi na Purkyňových bunkách cerebella a v oblasti myelínu periférnych nervov. Sérologickým dôkazom GS sú pozitívne IgA a IgG protilátky proti gliadínu a transglutaminázam TG2 a TG6 a súčasne musí byť vylúčená iná alternatívna etiológia gluténovej ataxie a polyneuropatie (diagnóza per exclusio-nem). Pri neurologických prejavoch GS môže byť terapeuticky účinná len prísna bezgluténová diéta. Autori referovali o skúsenostiach s diagnostikou a liečbou u 3 pacientov s gluténovou polyneuro-

patiou a jednej pacientky s gluténovou cerebelárnou ataxiou.

Na 11. slovenskej konferencii o zriedkavých chorobách sa zúčastnilo 179 účastníkov z rôznych medicínskych odborov, z nich 100 účastníkov prezenčne a 79 online. Na konferencii odznelo 28 prezentácií slovenských odborníkov a pozvaných odborných autorít z Prahy, Brna, Linzu. Teší nás, že na Slovenských konferenciách o zriedkavých chorobách sa zúčastňuje kvalitnými prezentáciami čoraz viac mladých kolegov z rôznych odborov. Abstrakty prednášok boli publikované vo *Via practica* 2022; 8 (Supl. 1):1-43. Záznamy prednášok sú dostupné na vzdelávacej platforme *mudr.online*: <https://mudr.online/podujatia/11-slovenska-konferencia-o-zriedkavych-chorobach?cast=zaznam>.



S potešením Vás pozývame na 12. slovenskú konferenciu o zriedkavých chorobách, ktorá sa uskutoční v novembri 2023 opäť v Bratislave.

## Ďakujeme za podporu podujatia

Hlavný partner

**Swixx**  **BioPharma**  
Modern Medicines for All

Partneri

 **Alnylam**  
PHARMACEUTICALS  
CHALLENGE ACCEPTED

 **BERLIN-CHEMIE**  
MENARINI

**B:OMARIN**

 **CEEOR**

**CSL Behring**

 **DESITIN**  
SUCCESS IN CNS

**GRIFOLS**

 **Chiesi**  
global rare diseases

**MEDISON**

 **Platforma Orphan**  
Slovenská asociácia výrobcov liekov na zriedkavé choroby