

Pediatria

PRE PRAX



www.solen.sk

ISSN 1337-4443

ABSTRAKTY

II. SLOVENSKÁ KONFERENCIA ZRIEDKAVÝCH CHORÔB

24. apríl 2013, Hotel Saffron, Bratislava

SOLEEN
MEDICAL EDUCATION



Pomáhame pacientom ochutnať viac zo života

Lejšia kontrola fenylalanínu

Zvýšená hladina fenylalanínu môže spôsobiť poškodenie mozgu a ťažkú mentálnu retardáciu¹

Kuvan znižuje hladinu fenylalanínu a umožňuje dosiahnuť cieľové hodnoty^{2,3}

Kuvan má nežiaduce účinky porovnateľné s placebom³

Kuvan je prvý a jediný liek schválený v Európskej únii na liečbu fenylketonúrie⁴



KUVAN 100 mg rozpustné tablety **Terapeutické indikácie:** liečba hyperfenylalaninémie (HPA) u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s fenylketonúriou (PKU), u ktorých sa preukázala odpoveď na túto liečbu. Kuvan je tiež indikovaný na liečbu hyperfenylalaninémie (HPA) u dospelých a pediatrických pacientov s nedostatkom tetrahydrobiopterínu (BH4), u ktorých sa preukázala odpoveď na túto liečbu. **Užívavanie a spôsob podávania:** liečbu Kuvanom musí začať lekár so skúsenosťami v liečbe PKU a nedostatku BH4 a musí na liečbu dohliadať. Kuvan sa má podávať s jedlom ako jednorazová denná dávka, každý deň v rovnakom čase, najneskôr ráno. Denná dávka vypočítaná na základe telesnej hmotnosti sa má začleniť na najbližší násobok 100 PKU; požadovaná dávka Kuvanu u dospelých a pediatrických pacientov s PKU je 10 mg/kg telesnej hmotnosti jedného dňa. Na dosiahnutie a udržanie primeraných krvných hladín fenylalanínu, ktoré určí lekár, sa dávka upravuje, zvyčajne sa pohybuje medzi 5 a 20 mg/kg/deň. **Nedostatok BH4:** požadovaná dávka Kuvanu u dospelých a pediatrických pacientov s nedostatkom BH4 je 2 až 5 mg/kg telesnej hmotnosti jedenkrát denne. Dávky sa môžu upraviť až na 20 mg/kg/deň. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia a opatrenia pri používaní:** pacienti liečení Kuvanom musia pokračovať v diéte s obmedzeným príjmom fenylalanínu a musia absolvovať pravidelné klinické vyšetrenie. **Pretrvávajúca alebo opakujúca sa dysplastická metabolická defekcia fenylalanín-tyrozín-dihydroxy-fenylalanín (DDPA)** môže viesť k nedostatočnej syntéze biotínu a neurotransmiterov v súde. **Užívateľské systémy:** ničným krvným hladinám fenylalanínu a tyrozínu v detstve sa spája s poruchou vývoja nervového systému. Pri užívaní Kuvanu je potrebné aktívne dodržiavanie fenylalaninovej diéty a kontrola celkového príjmu bielkovín. **Lievkové a iné interakcie:** neuskutočnil sa žiadne interakčné štúdie. Hoci sa zberá podávanie inhibítorov dihydrofolátreductázy

neuskutočnilo, tieto lieky môžu interferovať s metabolizmom BH4. Pri podávaní týchto liekov počas užívania Kuvanu sa odporúča opatnosť. BH4 je kofaktor syntézy oxidu dusnatého. Počas subtotálneho podávania Kuvanu s alymtizovkém liekom, vrátane lokálne podávaných liekov, ktorý spôsobuje vazodilatáciu oplyňovanie metabolizmu alebo účinku oxidu dusnatého (NO), vrátane klasických donorov NO a mimosinú sa odporúča opatnosť. Pri predpísaní Kuvanu pacientom, ktorí sú liečení levodopou, je potrebná opatnosť. **Gravidita a laktácia:** nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Kuvanu. Užívanie Kuvanu sa má zavrziť len v prípade, že prístia dieťa dostatočne nezmenzte krvné hladiny fenylalanínu. Kuvan sa nemá užívať počas dojčenia. **Nehodnotené účinky:** prílišné u 35% a 57% pacientov, ktorí boli liečení dihydrochloridom sapropterínu (5 až 20 mg/kg/deň) v klinických štúdiách s Kuvanom, sa vyvíjali nežiaduce reakcie. Najčastejšie hlásené udalosti sú bolesť hlavy a inorena. V hlavných klinických štúdiách s Kuvanom boli zistené nasledujúce nežiaduce účinky: poruchy nervového systému, bolesť hlavy, poruchy dýchacej sústavy, hnačka a medúlna, inorena, bolesť hlavy a inorena, kongescia nosovej sliznice, kašeľ, poruchy gastrointestinálneho traktu, hnačka, vracanie. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Fliašu uchovávať odľaklene uzavretou na ochranu pred vlhkosťou. **Drobné poznámky o registrácii:** Merck Serono Europe Limited, 56, Marsh Wall, London E14 9TP, Veľká Británia **Drobné poznámky o registrovaní:** Máj 2012. Pred použitím sa dozvoďte o kompletnú informáciu v SpC. Liek je vzácný na lekársky predpis. MERCK, spol. s r.o. Dvořákovo nábrežie 4, 810 06 Bratislava 16, Slovensko, tel.:02149 26 71 11, fax: 02149 26 77 77.

Referencie:

1. Moylé J. J. et al: Metaanalysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007; 17:91-101
2. Waisbren E.S. et al: Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria. *Mol. Genet. Metab.* (2007), doi: 10.1016/j.ymgme.2007.05.006
3. Levy H. L. et al: Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 370:504-510
4. Burnett JR. Sapropterin dihydrochloride (Kuvan)(pheoptin), an orally active synthetic form of BH4 for the treatment of phenylketonuria. *Drugs* 2007; 10: 805-813



Slovenská lekárska spoločnosť
Slovenská pediatričná spoločnosť
Orphanet Slovakia
Zlatá rybka o.z.

vás pozývajú na

II. slovenská konferencia zriedkavých chorôb

24. apríl 2013

Hotel Saffron,
Bratislava, Radlinského 27

www.detskaklinika.sk www.pediatria2013.sk

*Podujatie je ohodnotené
4 CME kreditmi*

orphanet

Odborný program podporili



BioMarin Europe Ltd.



Pediatrica pre prax – Supplement 1

Samostatne nepredajná príloha.

Citačný index: Pediatr. prax. Supl.

Vychádza ako príloha časopisu Pediatrica pre prax.

Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).

Citácie sú spracované v CiBaMed.

Spracovala spoločnosť SOLEN, s. r. o.,

vydavateľ časopisu Pediatrica pre prax

Adresa redakcie: SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava,
www.solen.sk, e-mail: redakcia@solen.sk

Redaktorka: Mgr. Andrea Dúbravčíková, dubravcikova@solen.sk

Obchodné oddelenie: Ing. Monika Liedlová, liedlova@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.

Registrácia MK SR pod číslom EV 3579/09

ISSN 1337-4443

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



Vážené kolegyně a vážení kolegovia,

srdečne Vás pozývame na 2. slovenskú konferenciu zriedkavých chorôb. Cieľom tohto podujatia je prispieť k budovaniu domácej siete expertných centier. V rámci konferencie sa prezentujú možnosti diagnostiky a liečby niektorých dôležitých zriedkavých chorôb na Slovensku. Na základe týchto príkladov budeme diskutovať o definícii domácich expertných centier a o možnostiach ich zviditeľňovania prostredníctvom európskeho programu „Orphanet“.

V Európe sa choroba považuje za zriedkavú, ak postihuje menej ako 5 osôb z každých 10 000. Až 75 % zriedkavých chorôb sa objavuje už v detskom veku. Pacientov so zriedkavými chorobami trápia popri svojej závažnej chorobe aj mnohé ďalšie problémy spojené s jej oneskorenou diagnostikou, slabou znalosťou podstaty chorobného stavu a nedostatočnou pripravenosťou na jej riešenie v bežnej praxi. Môže ich trápiť aj nedostupnosť špecializovanej zdravotnej starostlivosti a účinnej liečby.

Preto sa stala otázka starostlivosti o zriedkavé choroby jednou z priorit európskej zdravotníckej legislatívy. Každá členská krajina Európskej únie sa zaviazala prijať Národný plán, ktorý zahŕňa tvorbu a sieťovanie špecializovaných centier, zlepšenie informovanosti o diagnostike i liečbe týchto stavov a podporu vedy a výskumu. Dôležitým prvkom národného plánu je vyhľadávanie, identifikácia a propagácia expertov a expertných centier regionálneho, celoštátneho a/alebo európskeho významu na internetovej stránke „Orphanetu“ (www.orpha.net resp. www.orphanet.sk). V súčasnosti obsahuje táto internetová stránka prevádzkujúca najväčšiu európsku databázu o zriedkavých chorobách informácie o 4 236 expertných centrách a 407 pracoviskách genetického poradenstva v 2 372 ústavoch z 36 krajín, pričom iba menej ako 10 z nich je zo Slovenska! Sotva treba zdôrazniť, že tento nízky pomer ďaleko nezodpovedá realite. Veríme, že prezentácie a diskusia na 2. slovenskej konferencii zriedkavých chorôb bude silným podnetom k náprave a tým aj k zlepšeniu diagnostiky a liečby pacientov so zriedkavými chorobami na Slovensku.

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

Národný koordinátor programu „ORPHANET“

Organizáciou kongresu je poverená spoločnosť SOLEN, s. r. o., ktorá už viac rokov spoľahlivo organizuje odborné podujatia v Slovenskej republike, vrátane podujatí pod záštitou SPS.

EXPERTNÉ CENTRÁ PRE ZRIEDKAVÉ CHOROBY NA SLOVENSKU

12.00 – 13.00

Registrácia účastníkov

13.00 – 14.30

Predsedníctvo: Kovács L., Luknár M.

1. Kovács L., Nagyová G., Hegyi E. (Bratislava): **Expertné centrá pre zriedkavé choroby v Európe a na Slovensku – úloha Orphanetu**
2. Špalek P. (Bratislava): **Centrum pre neuromuskulárne ochorenia – súčasné možnosti diagnostiky, liečby a špecializovanej starostlivosti o chorých so zriedkavými hereditárnymi a autoimunitnými neuromuskulárnymi ochoreniami v SR**
3. Hálová K. (Banská Bystrica): **Fenylketonúria v súčasnosti**
4. Hlavatá A. (Bratislava): **Práca expertného centra pre lyzozómové choroby**
5. Jeseňák M., Bánovčín P. (Martin): **Hereditárny angioedém na Slovensku – stále veľká neznáma?!**
6. Milly T., Fačkovcová D. (Bratislava): **Centrum pre liečbu zriedkavých ochorení (GSK Rare Diseases)**
7. Luknár M., Lesný P., Varga I., Solík P., Líška B., Goncalvesová E. (Bratislava): **Prežívanie pacientov s novodiagnostikovanou pľúcnou artériovou hypertenziou v ére cielenej liečby: skúsenosti z referenčného centra**

14.30 – 14.45

Prestávka, občerstvenie

14.45 – 16.15

Predsedníctvo: Hlavatá A., Bzdúch V.

8. Šuvada J., Džatková M., Plank L., Oravkinová I., Deák L., Hlavatá Z., Havránková M., Mihók Ľ., Čermák M., Povinec P., Béder I., Sejnová D., Sokolová Z., Kouřil K., Bednárová E., Bisogno G., Brecht I., Kaiserová E. (Bratislava, Martin, Košice, Padova, Erlangen): **Malígný melanóm v detskom veku na Slovensku – perspektívy a úskalia**
9. Bolčeková A., Hlavatá A., Némethová M., llenčíková D., Holobradá M., Sýkora P., Gerinec A., Kokavec M., Závodná M., Košnárová E., Husáková K., Čižmár A., Haviar D., Ďurovčíková D., Zatková A., Kovács L. (Bratislava): **Centrum komplexnej starostlivosti o deti s neurofibromatózou v Detskej fakultnej nemocnici s poliklinikou (DFNsP) v Bratislave**
10. Hlavatá K. (Bratislava): **Diferenciálna diagnostika a liečba mukopolysacharidózy**
11. Staník J., Gašperíková D., Hučková M., Valentínová L., Staníková D., Mašindová I., Balogová M., Klimeš I. (Bratislava): **Koľko pacientov s monogénovým diabetom ešte chýba identifikovať na Slovensku?**
12. Bzdúch V., Jariabková K., Sadloňová N. (Bratislava): **Spoločnosť Williamsovo syndrómu – viac ako 20-ročné skúsenosti**
13. Gencik-Guillier Z., Genčík A. (Osnabrück, Bratislava): **Epigenetické poruchy ako patomechanizmus genetických ochorení, príklad Beckwith-Wiedemann syndrómu**

16.15 – 17.15

Postery

- 1) Polák E., Ficek A., Baldovič M., Šoltýsová A., Čmelová E., Ťrge O., Kádaši Ľ. (Bratislava): ***Molekulárna genetika a genotypovo špecifická predikcia BH4 citlivosti u slovenských pacientov s fenylketonúriou***
- 2) Jungová P., Knapková M., Šoltýsová B., Lysiová J., Repiský M., Dluholucký S., Kramarová V., Chandoga J. (Bratislava, Banská Bystrica, Poprad): ***Kazuistika deficiencie MCAD – aký diagnostický algoritmus je vhodný pre potvrdenie metabolickej poruchy suponovanej pri celoplošnom novorodeneckom skríningu***
- 3) Konkoľová J., Petrovič R., Fischerová M., Chandoga J., Böhmer D. (Bratislava): ***Zriedkavé peroxizómové dedičné ochorenia***
- 4) Lisyová J., Repiský M., Petrovič R., Jungová P., Kramarová V., Chandoga J., Böhmer D. (Bratislava): ***Poruchy β -oxidácie karboxylových kyselín- klinické, patobiochemické a molekulárno-genetické nálezy***
- 5) Lukáčková L., Chandoga J., Böhmer D. (Bratislava): ***Achondroplázia a hypochondroplázia: najčastejšie zriedkavé ochorenia spojiva***
- 6) Mattošová S., Hlavatá A., Špalek P., Chandoga J. (Bratislava): ***Skríning Pompeho choroby – meranie aktivity α -glukozidázy v suchých kvapkách krvi***
- 7) Partlová A., Lexová Kolejáková K., Repiský M., Jungová P., Geryková Bujalková M., Petrovič R., Chandoga J. (Bratislava, Malacky): ***Diagnostika Smith-Lemli-Opitzovho syndrómu na Slovensku***
- 8) Szökeová A., Havlíčeková Z., Kolníková K., Bánovčín P. (Martin): ***Čo bolo príčinou cholecystolitiázy?***
- 9) Pribilincová Z., Košťálová Ľ., Molčan J., Babala J., Nižňanská Z., Ilenčíková D., Hapčová M., Balážiová B. (Bratislava): ***Poruchy sexuálneho vývinu – multidisciplinárny prístup***

Expertné centrá pre zriedkavé choroby v Európe a na Slovensku – úloha pre Orphanet

Kovács L., Nagyová G., Hegyi E.

2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Starostlivosť o pacientov so zriedkavými chorobami je jednou z priorit Európskeho spoločenstva v oblasti zdravotníctva. Svedčí o tom dokument Európskej komisie s názvom „Zriedkavé choroby: výzva pre Európu“ z novembra 2008 a následne odporúčanie Rady z júna 2009 (2009/C151/02). V oboch dokumentoch je spomenutý medzinárodný databázový portál Orphanet, ako kľúčový prvok každého národného plánu a stratégie v tejto oblasti.

V súčasnosti je Orphanet najväčšou aj najznámejšou internetovou stránkou o zriedkavých chorobách. Obsahuje Encyklopédiu zriedkavých chorôb pripravenú špičkovými odborníkmi s informáciami o viac než 6 000 zriedkavých ochoreniach v 6 jazykoch (čiastočne aj v slovenčine), vrátane názvu ochorenia so synonymami, ich prevalencie, všeobecný opis klinických prejavov, príčiny, epidemiologické údaje, preventívne opatrenia, štandardné liečebné procedúry. Orphanet prevádzkuje aj databázu tzv. „orphan“ liekov určených pre zriedkavé ochorenia s informáciami o ich stupni vývoja a dostupnosti v krajinách EÚ.

Dôležité je, že „orphanetový“ portál obsahuje adresár odborných služieb (odborných centier) v 35 európskych krajinách vrátane špecializovaných kliník, diagnostických laboratórií aj podporných pacientskych organizácií a skupín. Informácia je dostupná v angličtine, francúzštine, nemčine, taliančine a španielčine, sú však k dispozícii aj prispôbené stránky na vnútroštátnej

úrovni v národných jazykoch. Adresár služieb spravuje centrálny tím, ale zber dát a ich overovanie sa vykonáva miestnymi tímami na úrovni jednotlivých členských štátov pomocou jednotnej metodiky a spoločných kritérií kvality. Všetky získané údaje sú overované pred zverejnením na webových stránkach poradnou vedeckou komisiou na národnej úrovni.

Expert centers for rare diseases in Europe and in Slovakia – role for the „Orphanet“

Kovács L., Nagyová G., Hegyi E.

2nd Department of Pediatrics, Comenius University Medical School and University Children's Hospital, Bratislava

Rare diseases (RD) are a priority for action in the EC Public Health Program (2008-2013). A Communication of the European Commission, entitled "Rare Diseases: Europe's challenge" was adopted in November 2008 and followed by Recommendations from the Council in June 2009 (2009/C 151/02). These documents clearly stated the importance of providing accurate information on expert services on RD to all European citizens.

Orphanet is mentioned in the 2009 Council Recommendation as a key element of any national plan or strategy in the field. Currently, Orphanet is the number one international website dedicated to RD. Orphanet's *rare diseases encyclopedia* is written by experts and peer-reviewed. It contains user friendly information on more than 6000 rare diseases in 6 languages including disease names, prevalence rates in the community, synonyms, general descripti-

ons of the disorders, symptoms, causes, epidemiological data, preventive measures, standard treatments. Orphanet runs a *database of orphan drugs* providing information on their stage of development and availability in EU countries, *lists of research projects* and clinical trials and *list of registries and biobanks*.

Importantly, the Orphanet portal includes a *directory of professional services (centers of expertise – CE)* in 35 countries – specialized outpatient clinics, diagnostic laboratories and support groups in Europe. It is accessible in English, French, German, Italian and Spanish. Customized websites at national level in national languages are also available.

The directory of services is maintained by the central team, but data collection and validation is carried out by local teams at Member State level, all using the same methodology and agreed quality criteria. All the collected data are validated by a scientific advisory board at national level prior to publication on the website.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia – súčasné možnosti diagnostiky, liečby a špecializovanej starostlivosti o chorých so zriedkavými hereditárnymi a autoimunitnými neuromuskulárnymi ochoreniami v SR
Špalek P.

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

Počet neuromuskulárných ochorení je vysoký (>900), ale jednotlivé ochorenia majú zriedkavý výskyt, čo kladie mimoriadne nároky na

včasné určenie správnej diagnózy a indikovanie optimálnej terapie. Centrum pre neuromuskulárne ochorenia na Neurologickej klinike SZU a UNB bolo schválené rozhodnutím MZ SR č. SZS-982/95-Lb zo dňa 16. 5. 1995. Podľa štatútu lekári Centra pre neuromuskulárne ochorenia vykonávajú diagnostiku, liečbu a dispenzarizáciu pacientov s neuromuskulárnymi ochoreniami z celého Slovenska.

Včasné určenie správnej diagnózy vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu, precízne spracovanie a interpretáciu klinických údajov a nálezov, elektrofyziologických nálezov, výsledkov základných laboratórnych vyšetrení, špecializovaných biochemických a enzymologických vyšetrení, výsledkov bioptického vyšetrenia kostrového svalu, molekulárno-genetických vyšetrení, neuroimunologických a myoimunologických vyšetrení. Mnohé autoimunitné neuromuskulárne ochorenia (autoimunitné polyneuropatie, rôzne formy myastenie gravis, Lambert-Eatonov myastenický syndróm, akvirovaná neuromyotónia, autoimunitné myozitídy) sú veľmi účinne liečiteľné a často vyliečiteľné vďaka súčasným možnostiam modernej imuniterapie (imunosupresívna liečba, tymektómia, plazmaferéza, intravenózne imunoglobulín, monoklonálne protilátky). K zásadným prelomom v diagnostike a liečbe došlo aj u niektorých geneticky podmienených neuromuskulárných ochorení, ktoré mávali nepriaznivú, často infaustnú prognózu. Enzymatická substitučná liečba s rekombinantným enzýmom má veľmi priaznivý efekt na myopatiu pri Pompeho chorobe a na polyneuropatiu pri Fabryho chorobe. Familiárna amyloidná polyneuropatia je známa ako rýchlo progredujúce fatálne ochorenie.

Spôsobuje ho abnormná bielkovina transtyretín produkovaná pečňou. Transtyretín sa transformuje na amyloid, ktorý sa ukladá v periférnych nervoch. V liečbe sa používa transplantácia pečene, ktorej cieľom je eliminácia produkcie patologického transtyretínu. Od r. 2011 je k dispozícii účinný preparát tafamidis, ktorý zabraňuje ukladaniu amyloidu do periférnych nervov a tým rozvoju rýchlo progredujúcej polyneuropatie.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia spolupracuje so špecializovanými zahraničnými pracoviskami a je napojené na medzinárodné aktivity a projekty v oblasti autoimunitných ochorení (myasténia gravis, Lambert-Eatonov myastenický syndróm, multifokálna motorická neuropatia) a tiež v oblasti geneticky podmienených ochorení (familiárna amyloidná polyneuropatia, Pompeho choroba).

Fenylketonúria v súčasnosti

Hálová K.

2. detská klinika SZU a DFNSP,
Banská Bystrica

Fenylketonúria je genetické ochorenie charakterizované neschopnosťou metabolizovať aminokyselinu fenylalanín spôsobenou deficitom enzýmu fenylalanínhydroxyláza. Dôsledkom je excesívne hromadenie fenylalanínu v krvi a ďalších tkanivách a jeho prestup cez hematoencefalickú bariéru. Patrí medzi raritné metabolické ochorenia s incidenciou na Slovensku 1 : 7 – 10 000. Fenylketonúria má medzi dedičnými metabolickými ochoreniami výnimočné postavenie svojím prvenstvom v jej rozpoznaní ako metabolickej poruchy už v r. 1934 nórsnym biochemikom a lekárom

Asbjørnom Føllingom. Je tiež prvým ochorením, pri ktorom sa začal vykonávať novorodenecký skrining (R. Guthrie, r. 1958), ktorý sa postupne rozšíril do mnohých krajín. Liečbu nízkofenylalanínovou diétou zaviedol Horst Bickel v r. 1953 a až dodnes je základnou liečbou fenylketonúrie. Pri výraznom obmedzení príjmu bielkovín obsahujúcich fenylalanín v strave bolo nutné dopĺňať potrebné množstvo bielkovín špeciálnymi formulami bez fenylalanínu. Prvá, vyvinutá Bickelom, bol hydrolyzát kazeínu. Dnes sú k dispozícii oveľa dokonalejšie zmesi aminokyselín doplnené všetkými minerálmi, vitamínmi a stopovými prvkami potrebnými pre primeraný rast a vývoj dieťaťa, sú v práškovej aj tekutej forme. Napriek tomu, vzhľadom na veľmi prísnu diétu, sa hľadali a dodnes hľadajú ďalšie možné spôsoby liečby, ktoré by zlepšili komfort života pacientov s týmto ochorením. V r. 1976 sa začali pokusy s použitím „large neutral amino acids“, ktoré obmedzujú prestup fenylalanínu cez hematoencefalickú bariéru, ale aj jeho vstrebávanie z gastrointestinálneho traktu. Od r. 2007 sa používa v liečbe tetrahydrobiopterín, čo je kofaktor enzýmu fenylalanínhydroxylázy. Zvyšuje aktivitu enzýmu, ochraňuje ho proti proteolytickej degradácii a tým umožňuje prijať pacientom väčšie množstvo fenylalanínu pri zachovaní jeho sérových hladín v terapeutickom rozmedzí. Najnovšou liečbou, ktorá je vo fáze klinického skúšania, je enzýmová liečba fenylalanínamoniakolýazou, ktorá premieňa v čreve fenylalanín na netoxické metabolity. V štádiu experimentov je možnosť génovej terapie, oprava mutovaného génu pre fenylalanínhydroxylázu, čo je ideálna liečba genetických ochorení, ale má ešte veľa úskalí.

Práca expertného centra pre lyzozómové choroby

Hlavatá A.

2. detská klinika LF UK a Centrum dedičných metabolických porúch, DFNSP, Bratislava

Od roku 1993 sa na pracoviskách v Detskej fakultnej nemocnici s poliklinikou v Bratislave začalo formovať Centrum pre dedičné metabolické poruchy (CDMP). Jedným z klinických pracovísk centra sa stala aj 2. detská klinika. Veľkú skupinu medzi pacientmi s metabolickými ochoreniami tvorili najmä pacienti s poruchou metabolizmu na úrovni lyzozómov. V tom čase pre nich bola dostupná len symptomatická a sociálna terapia. V tomto období sme získali najmä bohaté praktické skúsenosti s prirodzeným vývojom jednotlivých lyzozómových chorôb. No už v roku 1995 sme získali i prvé skúsenosti s cieľnou liečbou pri transplantácii kostnej drene u pacienta s mukopolysacharidózou (MPS). Od 2003 sa stala dostupnou enzýmová substitučná terapia pre pacientov s MPS I a my sme začali liečbu prvej pacientky s MPS I na Slovensku.

Postupne sme vypracovali a uviedli do praxe diagnostické postupy pre mnohé lyzozómové choroby. Poznanie klinického obrazu a základných laboratórnych nálezov však na diagnostiku lyzozómových chorôb (LSD) nestačí. Je potrebná diagnostika na úrovni metabolitov, ktorú zabezpečuje najmä laboratórne pracovisko CDMP na Oddelení laboratórnej medicíny v DFNSP. Pri väčšine LSD však musí byť diagnostika finalizovaná enzýmologicky. Enzýmová aktivita lyzozómových enzýmov je vyšetrovaná v Ústave lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB a v Ústave dedičných metabolických porúch v Prahe. No i tak sa pri

viacerých diagnózach nezaobídeme aj bez ďalšej medzinárodnej spolupráce. Dnes má naše centrum evidovaných 67 pacientov s exaktne diagnostikovaným lyzozómovým ochorením a skúsenosti s liečbou sme získali pri cieľnej terapii 31 pacientov. Efekt terapie je pravidelne monitorovaný laborátornými a klinickými testami. Naše skúsenosti jednoznačne potvrdzujú, že účinnosť cieľnej liečby závisí od včasnosti jej nasadenia. Preto sme od roku 2008 postupne iniciovali viaceré diagnostické projekty na cieľné vyhľadávanie pacientov s liečiteľnými typmi LSD. V rámci prenatálnej diagnostiky sa zameriavame na zavedenie molekulovo-genetického vyšetrenia viacerých lyzozómových chorôb v Laboratóriu molekulovej genetiky na 2. detskej klinike a v Ústave lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB. Pre rodiny, u ktorých bolo diagnostikované extrémne raritné lyzozómové ochorenie, zabezpečujeme rýchlu dostupnosť tejto diagnostiky na zahraničnom pracovisku. V každodennej praxi nášho centra sme svedkami toho, že náročné zabezpečovanie diagnostiky, či špeciálnej terapie má význam a pozitívne výsledky. Mnohí pacienti, pre ktorých stanovenie diagnózy znamenalo závažnú a nepriaznivú prognózu s fatálnym koncom, sa môžu dnes zapojiť do každodenného života a viacerí z nich aj žiť plnohodnotný život.

Hereditárny angioedém na Slovensku – stále veľká neznáma?

Jeseňák M., Bánovčin P.

Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM, Centrum pre diagnostiku a liečbu primárnych imunodeficientných stavov, Martin

Hereditárny angioedém (HAE) patrí medzi zriedkavé ochorenia, ktorého podstatou je defekt

v regulačnej zložke komplementového systému. Radíme ho medzi primárne komplementové imunodeficiencie. V porovnaní s inými imunodeficienciami sa nevyznačuje zvýšenou náchylnosťou na infekčné, nádorové ani autoimunitné choroby. Jeho dedičnosť je autozómovo dominantná a prevalencia je odhadovaná na 1 : 10 000 až 1 : 150 000 s rovnakým postihnutím oboch pohlaví. Podstatou tejto choroby je nedotatočná koncentrácia alebo dysfunkcia významného regulačného inhibičného faktora – C1-esterázového inhibítora (C1-INH, gén *SERPING1*). C1-INH pôsobí okrem komplementovej kaskády aj vo fibrinolytickom a kalikreín-bradykinínovom systéme. Práve nadmerná tvorba bradykinínu je zodpovedná za klinické prejavy angioedémov v rôznej lokalite, a to najmä na koži, ale aj slizniciach (tráviaci, uropoetický a respiračný trakt). S prejavmi HAE sa možno stretnúť už aj v detskom veku, a preto treba na túto chorobu myslieť v rámci dif. dg. edémových stavov, najmä ak nie je prítomný pruritus alebo zjavný alergický či parainfekčný pôvod edémov. Podobne je indikované preventívne vyšetrenie základných parametrov komplementového systému (C1-INH koncentrácia a funkcia, C4 zložka komplementu) u detí, ktorých rodič trpí na HAE. Vzhľadom na problematické hodnotenie koncentrácií komplementových zložiek v prvých rokoch života je v prípade diagnostických rozpakov indikované molekulovo-genetické vyšetrenie kauzálneho génu. V detskom veku liečba pozostáva z preventívneho užívania kyseliny tranexámovej. Liečba akútnych atakov angioedémov pozostáva z aplikácie koncentráту humánneho C1-INH. Skúsenosti s aplikáciou ikatibantu či rekombinantným králičím C1-INH zatiaľ v detskom veku chýbajú. Vzhľadom na zlepšenie dostupnosti

diagnostických možností komplementového systému ako aj dostupnosti molekulovo-genetickej analýzy sa zlepšilo vyhľadávanie ako aj skorá diagnostika pacientov s HAE s nastavením na profylaktickú ako aj „záchrannú“ liečbu, čím sa významne zlepšila prognóza aj kvalita života týchto pacientov.

Hereditary angioedema in Slovakia – still a great unknown?

Jeseňák M., Bánovčín P.

Department of Paediatrics JFM CU and UHM, Centre for Diagnosis and Treatment of Primary Immunodeficiencies, Martin

Hereditary angioedema (HAE) belongs to the rare diseases caused by the defect in the regulatory parts of complement system. HAE is a kind of primary deficiency of complement system. In comparison with other immunodeficiencies, there are no infectious or autoimmune complications of HAE. Its inheritance is autosomal dominant with the estimated prevalence of 1:10 000 to 1:150 000 with involvement of both genders. The disease is caused by decreased concentrations of dysfunction of an important regulatory inhibitory factor – C1esterase inhibitor (C1-INH, gene *SERPING1*). C1-INH regulated besides the complement cascade also the fibrinolytic and kallikrein-bradykinin system. The overproduction of bradykinin is responsible for the clinical manifestation with angioedemas in different locations, especially skin or mucosal membranes (gastrointestinal, uropoetic and respiratory tract). The clinical symptoms of HAE can be observed also in children and therefore it is important to remember on this disease in differential diagnosis of various oedematous

conditions, especially in absence of pruritus or evident allergic or parainfectious origin of the oedemas. It is also important to perform the preventive examination of the selected parameters (C1-INH concentration, C1-INH function, C4 component) in children with positive family history for HAE. In discrepant results or clinical doubts, the molecular-genetic analysis is indicated. The treatment of HAE in children consists of the preventive application of tranexamic acid or rarely attenuated androgens. The treatment of acute attacks of oedemas consists of the substitution of C1-INH concentrate. The experiences with icatibant or recombinant rabbit C1-INH in children are insufficient. The improvement of the diagnostic methods and molecular-genetic analysis lead to the early detection of the patients with HAE with soon and adequate prophylactic and rescue treatment with significant improvement of the prognosis and quality of life of these patients.

Centrum pre liečbu zriedkavých ochorení (GSK Rare Diseases)

Milly T., Fačkovcová D.

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o., Bratislava

V januári 2013 ubehlo 30 rokov od uzákonenia Orphan Drug Act FDA. Bol to historický míľnik v diagnostických a terapeutických možnostiach ojedinelých chorôb. V Európe sa tak stalo podstatne neskôr – European Orphan Drug Regulation platí od roku 2000.

Farmaceutický priemysel – či už menšie spoločnosti špecializované na biotechnológiu alebo priamo na zriedkavé ochorenia alebo aj veľké nadnárodné spoločnosti sa problematike zriedkavých chorôb venovali, aj keď najväčší progres sa zaznamenal v posledných 3 rokoch.

Spoločnosť GlaxoSmithKline, tradične zameraná na výskum a vývoj nových liekov, prinášala dlhé obdobie na trhy lieky na ojedinelé ochorenia (orphan drugs). V rokoch 1983 až 2010 mala GSK napr. najvyšší počet schválených takýchto liekov v USA. V roku 2010 spoločnosť GlaxoSmithKline založila Centrum pre liečbu zriedkavých ochorení (GSK Rare Diseases) so zámerom podporiť globálny a integrovaný prístup, nové technológie ale aj viaceré partnerstvá a strategické aliancie.

Aké je strategické zameranie GSK centra pre zriedkavé choroby?

Základným princípom je zamerať sa na také oblasti, kde sme presvedčení, že dokážeme významne prispieť k vývoju nových liekov a poskytnúť pacientom predovšetkým pridanú hodnotu. Výskum a vývoj je v GSK centre zameraný približne na 200 zriedkavých ochorení (z asi 7 000) vo viacerých terapeutických oblastiach (vrodené metabolické choroby, zriedkavé hematologické ochorenia, imunitné zápaly, vzácne ochorenia postihujúce svaly a centrálny nervový systém).

Centrum je globálne zodpovedné v súčasnosti za portfólio 8 komerčne dostupných liekov, vyše 20 programov vo výskume, z ktorých 4 programy sú vo fáze III. klinického skúšania.

Viaceré partnerstvá a spolupráca (s biotechnologickými spoločnosťami, inými farmaceutickými spoločnosťami, univerzitami, nadáciami) umožňujú nielen urýchlenie výskumu a prístupu pacientov k liečbe, ale aj identifikovať také ochorenia, ktoré sú spôsobené jednou genetickou poruchou (monogénne podmienené choroby) a pacientov, pre ktorých by bola liečba prínosom, a aj ktoré liečebné prístupy majú u nich najvyššiu pravdepodobnosť úspechu.

Prežívanie pacientov s novodiagnostikovanou pľúcnou artériovou hypertenziou v ére cieľenej liečby: skúsenosti z referenčného centra

Luknár M., Lesný P., Varga I., Solík P., Líška B., Goncalvesová E. NÚSCH, a. s., Bratislava

Úvod: Napriek dostupnosti cieľenej liečby ostáva pľúcná artériová hypertenzia (PAH) ochorením s fatálnou prognózou. Slovenská republika má systematický program manažmentu pacientov s PAH. Údaje o prežívaní pacientov však doteraz neboli k dispozícii.

Cieľ: Opísať prežívanie pacientov s novodiagnostikovanou PAH v referenčnom centre pre PAH v Slovenskej republike v ére cieľenej liečby a analyzovať príčiny smrti.

Pacienti a metódy: Analyzovali sme charakteristiky a prežívanie 68 pacientov (17 mužov), u ktorých bola od októbra 2005 do júna 2012 diagnostikovaná PAH v Centre pre pľúcnu artériovú hypertenziu pri Oddelení zlyhávania a transplantácie srdca Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb v Bratislave. Diagnóza bola stanovená na základe pravostrannej srdcovej katetrizácie a dopĺňujúceho komplexného diagnostického algoritmu. Medián veku v čase stanovenia diagnózy bol 58 (18 – 79) rokov. Priemerná funkčná trieda WHO bola $2,9 \pm 0,61$. Tridsaťsedem pacientov malo idiopatickú PAH, 18 PAH asociovanú s ochorením spojivového tkaniva, 8 asociovanú s vrodenou chybou srdca, 3 mali portopulmonálnu hypertenziu a 2 iný typ PAH. Štyridsaťjeden pacientov užívalo antagonist endotelínového receptora, 32 sildenafil,

11 treprostinil a 10 nebolo liečených špeciickou liečbou. Kombinačná liečba sa použila v 26 prípadoch. Štyria pacienti boli dlhodobí respondéri na kalciový blokátor. Nonrespondéri ($n = 64$) boli zaradení do Kaplanovej-Meierovej analýzy prežívania od času stanovenia diagnózy. Prežívanie pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu pľúc, bolo cenzorované v čase operácie.

Výsledky: Počas obdobia sledovania zomrelo 12 pacientov. U 11 pacientov bolo príčinou smrti progresívne pravostranné srdcové zlyhávanie a u 1 pacienta náhla smrť. Jeden pacient podstúpil urgentnú transplantáciu pľúc. Jedno-, resp. 2-, 3- a 4-ročné prežívanie bolo 88 % (95 % interval spoľahlivosti CI 84–92), resp. 85 % (95 % CI 80–90), 76 % (95% CI 69–83) a 67 % (95 % CI 59–75).

Záver: Prežívanie pacientov s novodiagnostikovanou PAH v referenčnom centre pre PAH v Slovenskej republike je porovnateľné s registrami z veľkých medzinárodných centier pre PAH. PAH ostáva aj v ére cieľenej liečby ochorením so závažnou prognózou, pričom tretina pacientov zomiera do 4 rokov od stanovenia diagnózy. Príčinou smrti je vo väčšine prípadov progresívne srdcové zlyhávanie.

Malígny melanóm v detskom veku na Slovensku – perspektívy a úskalia
Šuvada J.

Klinika detskej hematológie a onkológie, DFNSP, Bratislava

Spoluautori: Džatková M., Plank L., Oravkinová I., Deák L., Hlavatá Z., Havránková M., Mihók L., Čermák M., Povinec P., Béder I., Sejnová D., Sokolová Z., Kouril K., Bednárová E., Bisogno G.,

Brecht I., Kaiserová E. (Bratislava, Martin, Košice, Padova, Erlangen)

Incidencia malígneho melanómu (MM) v súčasnosti celosvetovo narastá a najviac diagnostikovaných prípadov je zachytených v skorom štádiu. Novodiagnostikovaných prípadov MM bolo v USA v roku 2011 okolo 76 tisíc. V detskom veku je táto diagnóza pre všetky druhy MM zriedkavá a predstavuje okolo 3 % všetkých detských malignít. Avšak podobne ako u dospelých, incidencia MM za posledných 8 rokov celosvetovo narastá a odhaduje sa, že z pôvodného 1 % vzrástla incidencia u detí na 4%. Tento nárast predstavuje významnú zmenu v prístupe a ostražitosti k tejto nozologickej jednotke aj medzi pediatrickými disciplínami. V prípadoch skorého záchytu ochorenia je chirurgická excízia kuratívna u mnohých z nich. Avšak pre skupinu pacientov, ktorí sú vo vysokom riziku a vyvinú metastatickú chorobu môže byť účinná adjuvantná liečba s interferénom alfa. Manažment pacientov s metastatickou chorobou je všeobecne náročným problémom. Prístupy, ktoré ukázali klinicky významný vplyv na vhodne zvolených pacientov s diseminovaným melanómom zahŕňajú imunoterapiu vysoko dávkovaným interleukínom – 2(IL-2), imunoterapiou ipilimumabom (monoklonovou protilátkou namierenou proti CTLA-4) a inhibíciou MAP kinázovej cesty vemurafenibom u pacientov s nádormi nesúcimi V600 mutáciu v BRAF géne. V príspevku bude zhodnotený rodinný výskyt ochorenia, rizikové faktory, navrhnutý algoritmus prístupu k liečbe detských a adolescentných pacientov na svete a na Slovensku, a uvedieme prvé skúsenosti s liečbou metastatického MM na Slovensku.

Centrum komplexnej starostlivosti o deti s neurofibromatózou v Detskej fakultnej nemocnici s poliklinikou (DFNsP) v Bratislave

Bolčeková A.¹, Hlavatá A.¹, Némethová M.¹¹, Ilenčíková D.¹, Holobradá M.², Sýkora P.³, Gerinec A.⁴, Kokavec M.⁵, Závodná M.⁶, Košnárová E.², Husáková K.⁸, Čižmár A.⁸, Haviar D.⁹, Ďurovčíková D.¹⁰, Zaťková A.¹², Kovács L.¹

¹2. detská klinika LF UK a DFNsP, Bratislava

²Detská dermatologická klinika LF UK a DFNsP, Bratislava

³Klinika detskej neurológie LF UK a DFNsP, Bratislava

⁴Klinika detskej oftalmológie LF UK a DFNsP, Bratislava

⁵Klinika detskej ortopedie LF UK a DFNsP, Bratislava

⁶Detská otorinolaryngologická klinika LF UK a DFNsP, Bratislava

⁷Klinika detskej chirurgie LF UK a DFNsP, Bratislava

⁸Klinika detskej onkológie LF UK a DFNsP, Bratislava

⁹Rádiologické oddelenie DFNsP, Bratislava

¹⁰Klinika lekárskej genetiky LF SZU a UNB, Bratislava

¹¹Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava

¹²Slovenská akadémia vied, Bratislava

Neurofibromatóza typ 1 (NF1; OMIM 162200) sa s výskytom 1 : 3 000 zaraďuje medzi najčastejšie genetické ochorenia. Vzhľadom na prevažne progresívny charakter ochorenia a variabilitu prejavov aj v rámci jednej rodiny nesúcej rovnakú mutáciu je nevyhnutné dlhodobé komplexné

sledovanie pacientov s diagnózou NF1 so zameraním najmä na prejavy, ktoré môžu viesť k závažným komplikáciám.

V Detskej fakultnej nemocnici (DFNsP) v Bratislave prebieha od roku 1985 komplexné multidisciplinárne sledovanie 210 pacientov s neurofibromatózou typ 1 v širokej spolupráci kliník. Súbor vyšetrení zahŕňa pravidelné medziročné interné vyšetrenie na 2. DK, oftalmologické vyšetrenie za účelom sledovania očného pozadia, ako aj neurologické vyšetrenie z dôvodu možného rozvoja ložiskovej symptomatológie pri gliómoch v CNS. Kožné vyšetrenie je zamerané na hodnotenie rozsahu makúl café-au-lait, neurofibrómov, prípadne hemanგიómov. Vzhľadom na časté poruchy držania tela a kostné zmeny (pseudoartróza tibie), je u pacientov doplnené ortopedické vyšetrenie. Vyšetrenie sluchu u detí umožňuje diferenciálnu diagnostiku neurofibromatózy typ 2. Magnetická rezonancia a sonografické vyšetrenie brucha umožňuje monitoring orgánov ohrozených nádorovým procesom, nakoľko títo pacienti majú celoživotné 4-násobné riziko rozvoja malignity (glióm optiku, neurofibrosarkóm – MPNST, feochromocytóm, AML). Rovnako sa zobrazovacie vyšetrenia používajú aj pri diagnostike a monitoringu benígnych zmien typických pre NF1 (hamartómy mozgu, plexiformných neurofibrómov), a to už v ranom detskom veku (cca 2 roky).

Od roku 2008 v spolupráci s 2. DK a Prírodovedeckou fakultou a SAV prebieha grantový projekt (VEGA) zameraný na molekulárnu diagnostiku neurofibromatózy typ 1 s úspešnosťou cca 90 %. Celkovo bolo potvrdených 110 prípadov NF1 u detských aj dospelých

pacientov s NF1 z celého Slovenska a je neoddeliteľnou súčasťou komplexnej starostlivosti o pacientov s NF1.

Korelácia výsledkov klinických a genetických poznatkov o neurofibromatóze typ 1 je celosvetovým trendom v tejto oblasti a významnou mierou prispieva k zlepšeniu pochopenia podstaty ochorenia a perspektívne môže prispieť k zefektívneniu sledovania detí s NF1.

Diferenciálna diagnostika a liečba mukopolysacharidózy

Hlavatá K.

2. detská klinika LF UK a DFNsP, Bratislava

Mukopolysacharidózy (MPS) sú najpočetnejšou skupinou z dedičných metabolických porúch na úrovni lyzozómov. Chýbanie intralyzozómového enzýmu vedie k poruche degradácie biopolymérov a tým k ich ukladaniu v rozličných tkanivách organizmu. Podľa klinických prejavov, vylučovaných glykozaminoglykánov močom a deficitu enzýmu je celá skupina MPS rozdelená do 8 typov.

Naším cieľom je informovať o možnostiach diagnostiky a najnovších trendoch liečby v tejto skupine chorôb. Základom diagnostiky je poznanie rôznorodosti klinického obrazu MPS a jeho vývoja. Pri podozrení na mukopolysacharidózu je potrebné doplniť cieleňé zobrazovacie a laboratórne vyšetrenia spolu s testom na úrovni metabolitov. V tomto prípade je to dôkaz vylučovania glykozaminoglykánov močom. Pri pozitívite spot testu je potrebné doplniť kvantitatívne a kvalitatívne stanovenie vylučovaných glykozaminoglykánov. Diagnostika je finalizovaná cieleňým enzymologickým vyšetrením. Na

základe komplexného zhodnotenia klinického a laboratórneho nálezu suponujeme deficitný enzým. Väčšina enzymologických vyšetrení pre MPS je dostupná i na Slovensku v Ústave lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, niektoré enzymologické vyšetrenia zabezpečujeme na zahraničných pracoviskách, najmä v Lyzozomálnom laboratóriu Ústavu dedičných metabolických poruch v Prahe. Molekulovo-genetické vyšetrenie pacientov s MPS má význam najmä v prenatalnej diagnostike. V posledných desaťročiach nadobúda však význam najmä diagnostika tých typov MPS, pre ktoré je dostupná aj cieľená terapia. Pre MPS I, MPS II a MPSVI to je enzýmová substitučná terapia podávaná v i. v. infúzií raz do týždňa. Pre pacientov s MPS I a MPS VI stále zostáva možnosť voľby v terapii. Je ňou transplantácia kostnej drene v prípade, že je pre pacienta k dispozícii HLA identický darca. Pre pacientov s Morbus Hulrer (MPS I) a Morbus Hunter (MPS II) je však mimoriadne dôležité, aby bola liečba indikovaná v prvých dvoch rokoch života a tým sa u nich predišlo postihnutiu mentálnych funkcií. Včasné začatie liečby je potrebné aj preto, aby sa zabránilo závažným nezvratiteľným somatickým deformitám a postihnutiu zmyslových orgánov. Naše klinické skúsenosti potvrdzujú, že efekt terapie závisí od včasnosti jej začatia. Na 2. DK LF UK a DFNSP v Bratislave v spolupráci so spomínanými laboratórnymi pracoviskami bolo doteraz diagnostikovaných 36 a kauzálne liečených 7 pacientov s MPS. Vzhľadom na naše klinické skúsenosti sme sa rozhodli na Slovensku zaviesť v roku 2013 selektívny skrining vyšetrením enzýmovej aktivity v suchej kvapke krvi odobratej suspektnému pacientovi s MPS typ I, II alebo VI.

Koľko pacientov s monogénovým diabetom ešte chýba identifikovať na Slovensku?

Staník J.^{2,1}, Gašperíková D.¹, Hučková M.¹, Valentínová L.¹, Staníková D.^{2,1}, Mašindová I.¹, Balogová M.¹, Slovenská skupina pre štúdium monogénového diabetu a Klimeš I.¹

¹Diabgene & Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava

²1. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Úvod: Hyperglykémia nalačno s rodinným výskytom, Rodinný výskyt diabetu so skorým začiatkom a Diabetes asociovaný s obličkovými cystami tvoria skupinu MODY diabetu (Maturity Onset Diabetes of the Young). Hoci skúmaním epidemiológie tohto typu diabetu sa už v minulosti zaoberalo viacero prác, jeho presná epidemiológia nie je známa doteraz.

Ciele: Cieľom tejto práce bolo: 1. vypočítať prevalenciu jednotlivých podtypov MODY diabetu na Slovensku, 2. porovnať výsledky s publikovanými prácami zo zahraničia, 3. odhaliť problémy diagnostiky MODY diabetu a možnosti ich riešenia.

Pacienti a metódy: V celoslovenskej databáze monogénového diabetu sa vyhľadali pacienti s mutáciami v génoch *GCK*, *HNFI1A*, *HNFI1B*, *HNFI4A*, *INS* a *ABCC8*. Na základe údajov z NCZI sa vypočítala prevalencia MODY. Údaje sa porovnali s prácami zo zahraničia.

Výsledky: V rokoch 2003 – 2012 sa z celého územia SR odoslala do DIABGENE na DNA analýzu vzorka od 776 pacientov z 332 rodín s klinickým podozrením na MODY. Spomedzi nich sa u 201 pacientov z 84 rodín identifikovala mutácia v jednom z MODY génov. Najčastejšie išlo o mutácie glukokinázového génu v 51 rodinách (60,7 % spomedzi rodín s nálezom mutácie); nasledovali *HNFI1A* mutácie v 27 rodinách (32 %). Záchytnosť MODY

mutácie v analyzovaných rodinách bola 25 %. Pri počte obyvateľov v SR 5 435 273 (v roku 2010) je prevalencia MODY 40,0 na milión ľudí. Najvyššia prevalencia MODY na Slovensku je v okrese Prievidza (208 ľudí s MODY pripadalo na milión obyvateľov).

Záver: Prevalencia MODY na Slovensku je 40,0 na milión obyvateľov. Pri porovnaní s inými krajinami sú tieto čísla nižšie ako v Českej republike, kde na milión obyvateľov pripadá 53 pacientov s MODY (Lébl 2011) a s oblasťou Exeteru vo Veľkej Británii, kde je až 108 ľudí s MODY na 1 000 000 obyvateľov (pri záchytnosti 20,5 %) (Edghill 2010). Pri prepočítaní prevalencie z Exeteru (alebo Prievidze) zostáva na Slovensku minimálne 370 ľudí s MODY, ktorí neboli zatiaľ diagnostikovaní, pričom zaostávame najmä v počte odosielaných pacientov na DNA analýzu (61 rodín na milión v SR vs. 527 v Exeteri). Poznanie epidemiológie jednotlivých typov diabetu je veľmi dôležité najmä z hľadiska cielej diagnostiky, ktorú v prípade MODY sťažuje najmä heterogénnosť klinického obrazu a podobnosť s prevalentnejšími typmi diabetu.

Podporené projektom: „Transendogen“ (ITMS kód projektu 26240220051).

How many patients with monogenic diabetes are missing in

Staník J.^{2,1}, Gašperíková D.¹, Hučková M.¹, Valentínová L.¹, Staníková D.^{2,1}, Mašindová I.¹, Balogová M.¹, Slovak group for the study of monogenic diabetes a Klimeš I.¹

¹Diabgene & Institute of Experimental Endocrinology, Bratislava

²1st Dept. of Pediatrics, Comenius University Medical School, Children's University Hospital, Bratislava

Introduction: Familial fasting hyperglycemia, familial early onset diabetes and diabetes-associated renal cysts are a group of MODY diabetes (Maturity Onset Diabetes of the Young). Despite of several studies, the epidemiology of this type of diabetes is not known yet.

The aim of this study was to: 1. calculate the prevalence of different subtypes of MODY diabetes in Slovakia, 2. compare the results with published work from abroad, 3 detect problems diagnosing MODY diabetes and their possible solutions.

Patients and methods: In a nationwide database we searched for monogenic diabetes patients with mutations in the genes GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, INS and ABCC8. Based on population data from the NHIC, the prevalence of MODY in Slovakia was calculated. The data were compared with published work from abroad.

Results: From 2003 to 2012 a sample of 776 patients from 332 families with a clinical suspicion of MODY was sent to DIABGENE for the DNA analysis. Among them, 201 patients in the 84 families had a mutation in one of the MODY genes. The most common were mutations of the GCK gene - in 51 families (60.7% among families with mutation) followed by HNF1A mutations in 27 families (32%). MODY mutation detection rate in the analyzed families was 25%. With 5,435,273 inhabitants (in 2010), the prevalence of MODY in Slovakia was 40.0 per million inhabitants. The highest prevalence of MODY in Slovakia was in Prievidza (208 people per million inhabitants).

Conclusion: The prevalence of MODY in Slovakia was 40.0 per million. In comparison with other countries, the numbers are lower than in the Czech Republic, where are diagnosed 53 MODY patients per 1000 000 (Lébl et al 2011), and as in

the area of Exeter in the UK, where are up to 108 people with MODY in 1000 000 inhabitants (with the detection ratio of 20.5%) (Edghill 2010). Using the Exeter/Prievidza data for the whole Slovakia; at least 370 people with MODY have not been diagnosed yet. The knowledge of the epidemiology of different types of diabetes is very important especially in terms of targeted diagnostics, which is in the case of MODY particularly difficult because of clinical heterogeneity and similarity to other more prevalent types of diabetes.

Supported by research grant: „Transendogen“ (ITMS project code 26240220051).

Spoločnosť Williamsovho syndrómu – viac ako 20-ročné skúsenosti

Bzdúch V.¹, Jariabková K.², Sadloňová N.³

¹1. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

²Ústav výskumu sociálnej komunikácie SAV, Bratislava

³Spoločnosť Williamsovho syndrómu, Bratislava

Spoločnosť Williamsovho syndrómu (WS) bola založená a zaregistrovaná v roku 1991 ako členská organizácia Slovenskej komory Československej rady pre humanitnú spoluprácu. Stala sa nezávislou spoločenskou organizáciou, združujúcou všetkých postihnutých jedincov s WS, ich rodiny a priateľov. Na začiatku si stanovila tieto ciele: pomoc a podpora rodinám s WS, hľadanie ešte nediagnostikovaných prípadov a ich evidenciu, zdokonaľovanie liečby komplikácií, podnecovanie medicínskeho výskumu s cieľom objasniť etiológiu a zlepšiť metódy sociálnej integrácie postihnutých jedincov. Spoločnosť má v súčasnosti

okolo 40 rodín. Doteraz zorganizovala viac ako 36 spoločných stretnutí, vydáva vlastný časopis a je členskou organizáciou Federácie európskych združení WS (FEWS). FEWS bola založená v roku 2004 s cieľom združiť národné spoločnosti WS v Európe. Spoločnosť WS sa v roku 2007 podieľala na prieskume skúseností pacientov v rámci Eurocordis – Zriedkavé ochorenia v Európe. Z doterajších skúseností môžeme konštatovať, že zriadenie aktívnej spoločnosti WS na Slovensku prispelo, s pomocou rodičov a špecialistov, k dosiahnutiu vytýčených cieľov: zlepšeniu starostlivosti a sociálnej integrácie jedincov s WS a k zintenzívneniu výskumu tohto genetického ochorenia.

Williams syndrome association in Slovakia – more than 20 years experience

Bzdúch V.¹, Jariabková K.², Sadloňová N.³

¹1st Department of Pediatrics, Comenius University Medical School, University Children's Hospital, Bratislava

²Institute for Research in Social Communication, Slovak Academy of Sciences, Bratislava

³Williams Syndrome Association of Slovakia

Williams syndrome association in Slovakia (WSA) was founded in 1991 as a member of Slovak chamber of the Czechoslovak Council for Humanitarian Cooperation. It has become an association of Williams syndrome people and their families and friends.

At the beginning, objectives of the association were: the help and support of Williams syndrome families, the search for cases which have not been diagnosed yet, the improvement

in treatment of health complications, the support of medical research on etiology, and the social integration of affected individuals. Our association has about 40 member families. Up to now, the WSA have organized more than 36 meetings and publishes a newsletter. The Slovak WSA is a member of the Federation of European Williams Syndrome (FEWS) that became an official organization in 2004 and groups the national Williams syndrome associations in Europe. Also, the Slovak WSA participated in a survey on patients experience organized in 2007 by Eurocordis – Rare Diseases Europe.

The establishment of an active association in Slovakia has contributed, with the help of parents and specialists, to the attainment of postulated objectives: the improvement of care and social integration of people with Williams syndrome, and intensification of research on this disease.

Epigenetické poruchy ako patomechanizmus genetických ochorení, príklad Beckwith-Wiedemann syndrómu

Gencik-Guillier Z., Genčík A.
Diagenos, Osnabrück, Nemecko
Medgene, Bratislava

Úvod: Beckwith-Wiedemann syndróm (BWS) je model pre štúdium epigenetických mechanizmov. Metylácia a modifikácia chromatinu (nezávislé od zmien sekvencie nukleotidov) môžu koordinovať úzku súhrnu imprintovaných génov, preferenčne alebo exkluzívne exprimovaných buď na maternálnej alebo paternálnej alele.

BWS je pediatrická porucha rastu s predispozíciou k výskytu embryonálnych tumorov. Klinický obraz je vysokovo variabilný a nemusí

prezentovať typické rysy exomphalosu, makroglosie a gigantizmu (EMG syndróm).

Metodika: Molekulárna etiológia BWS syndrómu je heterogénna. Dysregulácia imprintovaných génov v oblasti chromozómu 11p15 vedie k BWS fenotypu cez rad rôznych mechanizmov, buď cez epigenetické poruchy alebo cez genetické zmeny, v oboch prípadoch s výsledkom zmeny relatívnej funkcie parentálnych alel. Klinicky, rôzne molekulárne podskupiny BWS majú rozlične vysokú predispozíciu pre embryonálne tumory, ktorá si vyžaduje špecifický skrining pacientov.

Výsledky: Predstavíme naše výsledky v skupine 200 pacientov s klinickým podozrením BWS a rôznu molekulárnu etiológiu. Takmer polovica molekulárne pozitívnych BWS pacientov má epigenetickú mutáciu so stratou imprintingu v tejto oblasti.

Záver: Jediné poznatky z tejto patológie poukazujú na chýbajúce znalosti určitých etáp embryonálneho vývoja, ktoré sú relevantné napr. pri mechanizme vývoja monozygotných dvojčat, ktoré, ako sa zdá, predisponujú pre epigenetické poruchy. Inou aktuálnou témou je vyšší výskyt epigenetických porúch po asistovanej reprodukcii.

Diskutujeme prínos molekulárneho výskumu BWS pre porozumenie mechanizmov regulácie rastu, onkogenézy a genomického imprintingu.

Epigenetic alterations as a pathomechanism of genetic disease, example of Beckwith-Wiedemann syndrom

Gencik-Guillier Z., Genčík A.
Diagenos, Osnabrück, Nemecko
Medgene, Bratislava

Introduction: Beckwith Wiedemann syndrome (BWS) is a model disorder for the study of

epigenetic mechanisms. Specifically, methylation and chromatin modification (extrinsic to changes in primary nucleotide sequence) may coordinate the activity of closely linked imprinted genes, expressed preferentially or exclusively from either the paternal or maternal allele.

BWS is a pediatric overgrowth disorder involving a predisposition to tumor development. The clinical presentation is highly variable, some cases lack the hallmark features of exomphalos, macroglossia and gigantism (EMG syndrome).

Method: The molecular etiology of BWS syndrome is rather heterogenous. Dysregulation of imprinted genes found within a genomic region on human chromosome 11p15 results in the BWS phenotype through a number of different mechanisms leading to either primary epigenetic alterations or genetic alterations that change the relative contributions of parental alleles. Clinically, the BWS molecular subgroups are associated with different recurrence risks and mostly important with diffe-

rent predispositions to embryonal tumors, which necessitate different current tumor surveillance.

Results: We present the results of our around 200 examined patients with clinical suspicion of BWS syndrome and the different molecular subgroups. Up to 50% of BWS patients with positive molecular finding have biallelic rather than monoallelic expression of the insulin-like growth factor 2 (IGF2) gene. Another 50% of patients have an epigenetic mutation resulting in loss of imprinting in this region.

Conclusions: Unique observations in this disorder point out to an important embryonic developmental window, relevant for example to the observations of monozygotic twinning which seems to predispose for the epigenetic dysregulations. Another actual topic is the higher rate of epigenetic dysfunction after assisted reproduction.

We discuss the insights of how the study of BWS have contributed to our understanding of the mechanisms of growth control, oncogenesis and genomic imprinting.

POSTERY

Molekulárna genetika a genotypovo špecifická predikcia BH4 citlivosti u slovenských pacientov s fenylketonúriou

Polák E.^{1,2}, Ficek A.¹, Baldovič M.¹,
Šoltýsová A.¹, Čmelová E.³, Üрге O.⁴,
Kádaši Ľ.^{1,2}

¹Katedra molekulárnej biológie,
Prírodovedecká Fakulta Univerzity
Komenského, Bratislava

²Ústav molekulárnej fyziológie
a genetiky, SAV, Bratislava

³Oddelenie klinickej genetiky, Nemocnica
akad. L. Déřera, UN Bratislava

⁴Detská klinika A. Getlíka, SZU, NsP
Petržalka, UN Bratislava

Fenylketonúria (PKU) je autozomálne recesívne ochorenie spôsobené deficienciou enzýmu fenylalanín hydroxyláza (PAH), ktorý katalyzuje esenciálnu konverziu fenylalanínu (Phe) na tyrozín (Tyr). Na Slovensku je incidencia tohto ochorenia 1 : 5 908. Vo väčšine prípadov je fenylketonúria spôsobená mutáciami v PAH géne a delí sa do štyroch kategórií závažnosti na základe koncentrácie Phe v sére, tolerancie k Phe a PAH reziduálnej aktivity. V súčasnosti je celosvetovo opísaných viac ako 700 rôznych mutácií v PAH géne spôsobujúcich fenylketonúriu.

Klasickým spôsobom liečby PKU je eliminačná diéta. Najnovšie výskumy však dokazujú, že farmakologické dávky prirodzeného PAH kofaktora tetrahydrobiopterínu (BH4) znižujú hladinu fenylalanínu v krvi. Molekulárny mechanizmus pôsobenia BH4 je multifaktoriálny, avšak založený hlavne na pôsobení kofaktora ako molekulárneho šaperónu, ktorého výsledkom

je stabilizácia defektného PAH enzýmu. Lieková forma pod komerčným názvom Kuvan je vo svete používaná ako liečivo, ktoré dokáže zmierniť, či dokonca nahradiť eliminačnú diétu PKU. Avšak nie všetci pacienti sú BH4 responzívny, čo na molekulárnej úrovni znamená, že nie všetky mutované proteíny reagujú na zvýšené dávky kofaktora. Na základe množstva uskutočnených štúdií sa zistilo, že odpoveď na administráciu BH4 je výsledkom súhry genotypu, metabolického stavu a koncentrácie kofaktora. Niekoľko štúdií bolo zameraných na možnú predikciu citlivosti pacienta na kofaktor na základe genotypu.

V našej štúdii sme obsiahli kompletne mutačné spektrum v populácii slovenských PAH deficientných pacientov s detekčnou schopnosťou 97,7 %. Bolo identifikovaných 48 rôznych kauzatívnych mutácií a stanovené frekvencie ich incidencie v slovenskej populácii. Taktiež bolo identifikovaných 84 rôznych genotypov u 219 rodín s PAH deficienciou. Uskutočnili sme genotypovo-fenotypovú koreláciu a na základe publikovaných dát sme sa pokúsili o predikciu BH4 citlivosti na základe genotypu. Aj keď BH4 iniciačný test stále ostáva jediným diagnostickým nástrojom pre stanovenie citlivosti odpovede pacienta na kofaktor, výsledky nášho výskumu môžu slúžiť ako užitočný nástroj pre klinické štúdie.

Kazuistika deficiencie MCAD – aký diagnostický algoritmus je vhodný pre potvrdenie metabolickej poruchy suponovanej pri celoplošnom novorodeneckom skríningu

Jungová P.¹, Knapková M.², Šoltýsová B.³,
Lysiová J.¹, Repiský M.¹, Dluholucký S.²,

Kramarová V.¹, Chandoga J.¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky – Centrum zriedkavých genetických chorôb, Bratislava

²Skríningové centrum novorodencov SR, DFNSP, Banská Bystrica

³4. klinika detí a dorastu LF SZU, Detská JIS, Nemocnica Poprad, a. s., Poprad

Úvod: Deficiencia MCAD (MCADD, acyl-CoA dehydrogenázy pre karboxylové kyseliny so stredne dlhým reťazcom) patrí medzi dedičné poruchy mitochondriálnej β -oxidácie karboxylových kyselín. V SR sa incidencia odhaduje na 1 : 12 000, vyskytuje sa najmä u rómskeho etnika. Typicky sa manifestuje atakom hypoketotickej hypoglykémie, môže mať akútny, život ohrozujúci priebeh končiaci aj syndrómom náhleho úmrtia dojčata. Prvým prejavom môže byť iba hepatálne poškodenie, k neskorým prejavom patrí oneskorenie psychomotorického vývinu, mentálne postihnutie, epilepsia, tonusová porucha, neprospevanie.

Materiály a metódy: Ešte pred zavedením celopopulačného novorodeneckého skríningu sa diagnóza stanovila vyšetrením spektra organických kyselín moču metódou GC/MS. Nasledovalo vyšetrenie mutácie c.985 A>G metódou PCR-RFLP prítomnej u 90 % pacientov. Od 1. 1. 2013 je možné v skríningovom centre novorodencov SR realizovať vyšetrenie profilu acylkarnitínov zo suchej kvapky krvi metódou ESI/MS.

Výsledky: U pacienta s manifestnou hypoglykémiou sme na základe nálezu elevácie odpadu hexynoylglycínu, dikarboxylovej acidúrie a nenasýtených karboxylových kyselín s dvo-

jitou väzbou vyjadrili podozrenie na MCADD. Následne sme požiadali o vyšetrenie profilu acylkarnitínov z archivovanej suchej kvapky krvi z novorodeneckého skríningu (NS). Nález zvýšených hodnôt oktanoylkarnitínu, strednereťazcových karnitínov, pomerov C8/C2 a C8/C10 bol typický pre MCADD. S časovým odstupom sme u pacienta potvrdili frekventovanú mutáciu c.985 A>G v homozygotnom stave.

Navrhovaný postup: Kazuistika môže poukazovať na potrebu účinných organizačných opatrení pre rýchle potvrdenie diagnózy MCADD. Navrhujeme, aby pri náleze pacienta s profilom acylkarnitínov charakteristických pre MCADD bola čo najskôr zaslaná suchá kvapka krvi na špecializované molekulárno-genetické pracovisko. V ďalšom algoritme považujeme za podstatné vyšetriť mutácie c.985 A>G, c.199T>C a zabezpečiť sekvenáčnu analýzu 11. exónu génu ACADM.

Záver: Prezentovanou kazuistikou chceme nepriamo poukázať na jednoduchý, praktický algoritmus diagnostiky MCADD v SR, v náväznosti na zavedenie rozšíreného celoplošného NS a na rozšírenie diagnostických možností na našom pracovisku. Navrhovaný algoritmus urýchlil diagnostiku potenciálne život ohrozujúceho ochorenia – MCADD, je aplikovateľný aj na ďalšie poruchy mitochondriálnej β -oxidácie karboxylových kyselín s hroziacou akútnou manifestáciou.

Zriedkavé peroxidómové dedičné ochorenia

Konkoľová J., Petrovič R., Fischerová M., Chandoga J., Böhmer D.

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

genetiky – centrum zriedkavých genetických chorôb, Bratislava

Úvod: Peroxizómy sú malé, jednou membránou ohraničené organely, ktoré sa nachádzajú u takmer všetkých eukaryotických organizmov. Pre ľudský organizmus majú nezastupiteľnú úlohu hlavne v β -oxidácii veľmi dlhých mastných kyselín, α -oxidácii mastných kyselín, biosyntéze plasmalógenov, metabolizme žlčových kyselín, biosyntéze cholesterolu, detoxifikácii peroxidu vodíka, katabolizme purínov a polyamínov. Peroxizómy vznikajú delením už existujúcich štruktúr, po importe proteínov alebo formovaním *de novo*. Peroxizómy neobsahujú endogénnu DNA a ich proteíny sú kódované jadrovými génmi, syntetizované v cytoplazme a post-translačne importované do peroxizomálnej matrix alebo sú cieleňé na ich membránu za pomoci topogeného signálu (PTS – *Peroxisomal Targeting Signal*). Funkciu tohto signálu zabezpečuje na C-konci sekvencia aminokyselín Serín – Lyzín – Leucín (SKL; PTS1) a na N-konci konsenzus sekvencia aminokyselín Arginín – Leucín/Izoleucín – XXXXX – Glutamín/Histidín – Leucín (PTS2). Približne 30 proteínov (*peroxínov*) je potrebných pre správnu biogenézu a funkciu peroxizómov. Mutácie v génoch kódujúcich tieto proteíny zapríčínujú u pacientov závažné dedičné metabolické poruchy. Podľa rozsahu poškodenia metabolických funkcií sa peroxizómové ochorenia delia na ochorenia a) s poruchou v biogenéze peroxizómov (najčastejšie sa vyskytujúci Zellwegerov syndróm, neonatálna adrenoleukodystrofia, infantilná Refsumova choroba, rhizomelická chondrodysplázia punctata) a b) s defektom v jednej metabolickej dráhe alebo proteíne (najčastejšia X-viazaná adrenoleukodystrofia).

Materiál a metódy: Izolácia jadrovej DNA z pacientov a ich rodinných príslušníkov, amplifikácia a sekvenovanie zodpovedajúcich génov a restričné štiepenie.

Výsledok a záver: U skúmaného pacienta sme našli dve mutácie spôsobujúce nefunkčnosť proteínu PEX12 potrebného pre biogenézu peroxizómov. Prítomnosť kauzálnych mutácií sme potvrdili aj u rodičov pacienta, ale v heterozygotnom stave. V tejto rodine sme aj úspešne implementovali prenatálnu diagnostiku.

Táto práca bola podporovaná Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu Vypracovanie a translácia laboratórnych, klinicko-diferenciálno-diagnostických a terapeutických algoritmov pri peroxizómových dedičných metabolických poruchách, č. 2007/38-FNSPBA-03.

Poruchy β -oxidácie karboxylových kyselín – klinické, patobiochemické a molekulárno-genetické nálezy

Lisyová J., Repiský M., Petrovič R., Jungová P., Kramarová V., Chandoga J., Böhmer D.

Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulevej a biochemickej genetiky - Centrum zriedkavých genetických chorôb, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Úvod: Poruchy β -oxidácie predstavujú skupinu autozómovo recesívnych ochorení so značnou klinickou variabilitou. Dominujúce symptómy sú podmienené energetickou depléciou v tkanivách závislých od oxidácie karboxylových kyselín. Ku klinickej manifestácii dochádza po hladovaní, fyzickej záťaži, infekcii alebo po

príjme potravu bohatej na tuky. Biochemická diagnostika porúch β -oxidácie sa v SR realizuje v špecializovaných metabolických centrách a molekulárno-genetická (MG) diagnostika na našom pracovisku. Celopopulačný skrining SR bol v r. 2013 rozšírený o acylkarnitínový metódou ESI/MS.

Materiál a metódy: V doterajšej biochemickej diagnostike tohto typu ochorení sa využívali metódy GC/MS s identifikáciou profilu karboxylových kyselín, glycínových konjugátov a acylkarnitínov. Biochemické parametre – karnitín, voľné mastné kyseliny a ketolátky sú taktiež užitočné pri stanovení diagnózy.

Výsledky: U MCAD deficitu sa vyšetruje metódou MS abnormálny profil acylkarnitínov C6 až C10 v krvi. Diagnózu potvrdzuje pri vyšetrení organických kyselín moču nález dikarboxylovej acidúrie v období metabolickej dekompenzácie. V ataku ale i mimo ataku sú prítomné glycínové konjugáty. Najčastejšou príčinou metabolickej poruchy je mutácia 985 A→G v *ACADM* géne v homozygotnom stave (90 % pacientov).

U SCAD deficitu je podstatné stanovenie profilu acylkarnitínov, ktoré poskytne nález zvýšenej hladiny C4-acylkarnitínu a kyseliny etylmalónovej. Potvrdenie deficitu SCAD metódami MG zahŕňa vyšetrenie frekventovanej mutácie v géne *ACADS* (319C→T), ako aj dva predispozičné varianty (511 C→T, 625 G→A).

V diagnostike deficitu VLCAD je podstatné vyšetrenie acylkarnitínov, pričom prítomná býva elevácia C14, C14:1 a C12:1. MG vyšetrenie je určené pre dôkaz častej mutácie 848T→C génu *ACADVL* a v ďalšom postupe je nevyhnutná sekvenčná analýza.

Záver: Indikácia vyšetrenia na suspektnú poruchu β -oxidácie karboxylových kyselín je opodstatnená pri pozitívnom novorodeneckom skriningu na základe typického biochemického nálezu svedčiaceho o deficite niektorého z enzýmov β -oxidácie karboxylových kyselín alebo pri suspektnom klinickom obraze. Diagnóza by mala byť potvrdená vyšetrením profilu moču na organické kyseliny, glycínové konjugáty a identifikáciou mutácie v príslušnom géne pomocou MG metód.

Achondroplázia a hypochondroplázia: najčastejšie zriedkavé ochorenia spojiva

Lukáčková L.^{1,2}, Chandoga J.¹, Böhmer D.¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulyvej a biochemickej genetiky – centrum zriedkavých genetických chorôb, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

²Katedra genetiky, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Úvod: Obe ochorenia patria medzi skeletálne dysplázie s autozómovo dominantným typom dedičnosti a prevalenciou približne 1 : 25 000 až 1 : 20 000. Sú výsledkom prevažne *de novo* mutácií v géne *FGFR3* (4p16, 19 exónov) kódujúcom receptor pre fibroblastový rastový faktor typu 3, s dôležitou úlohou v metabolizme spojiva. Mutácie spôsobujú aktiváciu receptora, potlačenie proliferácie chondrocytov – ukončenie funkcie rastových platničiek a diferenciacie kostného tkaniva. U achondroplázie, klinický obraz typický pri

narodení zahŕňa disproporcionálny krátky vzrast (rhizomelické skrútenie končatín), užší a dlhší hrudník, väčšiu hlavu s výrazným čelom a hypopláziou strednej faciálnej časti. Hypochondroplázia sa fenotypovo vyznačuje nižším vzrastom, širokými krátkymi rukami a nohami, obmedzením hybnosti lakťových kĺbov, často lumbálnou lordózou a varóznym postavením kolien. Prekrývanie klinického nálezu oboch jednotiek v niektorých prípadoch neumožňuje jednoznačné určenie diagnózy.

U 99 % pacientov je achondroplázia spôsobená zámennou glycínu za arginín v pozícii 380 (G380R) v 10-tom exóne génu *FGFR3*. U hypochondroplázie je v 70 % príčinou zámenná asparagínu za lyzín v pozícii 540 (N540K) v exóne 13. V tom istom kodóne môže dôjsť aj k zámene za serín, prípadne treonín, a to v dôsledku štyroch možných substitúcií v rámci jedného tripletu (**AAC** → 1619(**AGC**, **ACC**), 1620(**AAA**, **AAG**)).

Materiál a metódy: Sekvencie DNA zodpovedajúce 10. a 13. exónu génu *FGFR3* analyzujeme pomocou dvoch molekulárno-genetických metód – PCR-RFLP a sekvenačnou analýzou.

Výsledky: Analyzovaná bola DNA izolovaná z leukocytov periférnej krvi u pacientov s klinickým obrazom suspektným pre jedno z ochorení. Toho času sme u 4 pacientov potvrdili tranzíciu 1138G→A v exóne 10 a u 2 transverziu 1620C→A v exóne 13.

Záver: Kombinácia dvoch molekulárno-genetických metód umožňuje spoľahlivú diagnostiku oboch týchto najčastejších genetických ochorení spojiva a stáva sa dostupnou v SR.

Skríning Pompeho choroby – meranie aktivity α -glukozidázy v suchých kvapkách krvi

Mattošová S.¹, Hlavatá A.², Špalek P.³, Chandoga J.¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UN Bratislava
²2. detská klinika LF UK a DFNSP Bratislava
³Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava

Úvod: Pompeho choroba (glykogenóza typu II) je autozómovo recesívne ochorenie spôsobené deficienciou enzýmu α -glukozidázy (kyslej maltázy). Deficit tohto enzýmu vedie k akumulácii glykogénu v rôznych tkanivách, najviac je však postihnuté kostrové svalstvo. Z hľadiska veku a klinických prejavov ochorenie delíme na infantilnú, juvenilnú a adultnú formu. Medzi jednotlivými formami sú však plynulé prechody. Klasická, infantilná forma sa manifestuje v novorodencom veku a postihnutý je hlavne srdcový sval, u ktorého sa vyvinie hypertrofičná kardiomyopatia spôsobujúca zlyhávanie srdcovej činnosti. Adultná forma postihuje hlavne kostrové svalstvo a progresia je pomalšia. Gén pre α -glukozidázu sa nachádza na chromozóme 17. Obsahuje 20 exónov a bolo v ňom opísaných približne 300 rozličných mutácií. Najčastejšia mutácia u kaukazskej populácie je bázová substitúcia v intróne 1 c.-32-13T>G (IVS1-13T>G). Táto mutácia sa nachádza u približne 70 % pacientov s adultnou formou Pompeho choroby.

Materiál a metódy: Aktivita α -glukozidázy bola meraná použitím arteficiálneho substrátu 4-metylumbelliferyl- α -D-glukopyranozidu (4-MUG) a inhibítora akarbózy, ktorá eliminuje nešpecifické aktivity maltázy-glukoamylázy.

Výsledky: Meraním α -glukozidázy v suchých kvapkách krvi sme zachytili 2 pacientov s Pompeho chorobou. Diagnózu sme potvrdili meraním α -glukozidázy v suspenzii izolovaných leukocytov. Molekulárno-genetickým vyšetrovaním sme zistili u oboch pacientov prítomnosť mutácie IVS1 (-13T→G) v heterozygotnom stave. K určeniu druhej mutácie je potrebná sekvenčná analýza GAA génu.

Záver: Využitie suchých kvapiek krvi (dried blood spots – DBS) má niekoľko výhod pre enzýmové vyšetrenie. Poskytuje rýchlu a neinvazívnu metódu na stanovenie aktivity α -glukozidázy, enzým si uchováva dlhodobu aktivitu a vzorky sú ľahko transportované a uskladňované. Test možno používať ako skríningový a je vhodný na vyhľadávanie pacientov s Pompeho chorobou. Význam včasnej diagnózy je dôležitý najmä v posledných rokoch, keď sa začala používať enzýmová substitučná terapia. Včasné indikovanie liečby má rozhodujúci význam pre prognózu pacientov.

Diagnostika Smith-Lemli-Opitzovho syndrómu na Slovensku

Partlová A.¹, Lexová Kolečáková K.¹, Repiský M.¹, Jungová P.¹, Geryková Bujalková M.^{2,3}, Petrovič R.¹, Chandoga J.¹

¹Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UN Bratislava, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky – Centrum zriedkavých genetických chorôb, Bratislava

²Ambulancia lekárskej genetiky, Nemocničná a. s. Malacky

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

Úvod: Smith-Lemli-Opitzov syndróm (SLOS) je autozómovo recesívne dedičné metabolické

ochorenie spôsobené deficienciou 7-dehydrocholesterol reduktázy (7-DHCR), katalyzujúcej premenu 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) na cholesterol. Deficiencia je zapríčinená mutáciami v géne *DHCR7* a vedie k zníženým hladinám cholesterolu v plazme a v tkanivách a zároveň k akumulácii cholesterolových prekursorov 7-DHC a 8-DHC. Ochorenie sa manifestuje širokým spektrom klinických prejavov, prítomné sú kraniofaciálne malformácie (mikrocefália, rászštep podnebia, mikrognatia), skeletálne anomálie, malformácie končatín (polydaktylia, syndaktylia 2. a 3. prstu na nohe), anomálie genitálií, anomálie vnútorných orgánov, poruchy CNS a mentálna retardácia. Incidencia ochorenia sa odhaduje na 1 : 10 000 až 1 : 60 000 živo narodených detí.

Materiál a metódy: Biochemická diagnostika SLOS pacientov je zabezpečená pomocou metódy GC/MS. Spočíva v meraní hladín cholesterolu, 7-DHC a 8-DHC v sére. V prípade pozitívneho biochemického nálezu sa pristupuje k sekvenčnej analýze génu *DHCR7*. Na pracovisku sa štandardne vykonáva aj prenatálna diagnostika SLOS vyšetrovaním vzoriek plodovej vody. Indikáciou sú znížené hladiny voľného estriolu (uE3) v krvi tehotnej ženy, ktoré sú vo vzťahu k zvýšenému riziku pre SLOS. uE3 sa monitoruje ako jeden z parametrov biochemického skríningu u tehotných žien a jeho znížené hodnoty môžu byť podmienené okrem SLOS aj trizómiami 18. a 21. chromozómu. Pomocou metódy GC/MS sú merané hladiny cholesterolu, 7-DHC a 8-DHC v plodovej vode. DNA plodu izolovaná z plodovej vody je analyzovaná na dve najfrekvencovanejšie mutácie v géne *DHCR7* (W151X a V326L), ktoré predstavujú až 70 % podiel zistených mutácií u pacientov v SR.

Výsledky: Doteraz bolo na našom pracovisku zachytených 20 prípadov SLOS pacientov na Slovensku s pozitívnym biochemickým aj molekulárno-genetickým nálezom. Z dôvodu zvýšeného rizika bolo na našom pracovisku vyšetrených 70 vzoriek plodových vôd s podozrením na SLOS, doteraz bez pozitívneho nálezu.

Záver: Komplexná biochemická a molekulárno-genetická diagnostika zriedkavého genetického ochorenia SLOS je dostupná na našom pracovisku a zlepšuje úroveň zdravotnej starostlivosti v SR.

Čo bolo príčinou cholecystitídy?

Szökeová A., Havlíčeková Z., Kolníková K., Bánovčin P.

Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM, Martin

7-ročné dieťa bez patológie v prenatalnom a perinatálnom období, vo veku 1 roka operovaná pre hydronefrózu. Od 5 rokov sledovaná pre cholecystitídu, vo veku 6 rokov realizovaná laparoskopická cholecystektómia.

V priebehu nasledujúceho roka rodičia pozorovali zhoršenie jemnej motoriky a koordinácie pohybu. Neurológom bol stav hodnotený ako ADHD, nerovnomerný vývoj kognitívno-percepčných schopností. Úroveň IQ bola cca 80. Na EMG vyšetrení prítomné známky demyelinizácie. CT a MRI mozgu odhalilo bilaterálne subtentoriálne patologické zmeny bielej hmoty, vyslovené podozrenie na metabolicko-degeneratívne zmeny, v.s. metachromatická leukodystrofia. Enzymaticky zistená hladina sérovej arylsulfatázy 2,5 % (UDMP Praha). Podľa klinických a laboratórnych výsledkov stanovená dg. metachromatická leukodystrofia, skorá juvenilná forma.

Metachromatická leukodystrofia (MLD) je jedným zo skupiny genetických porúch nazýva-

ných leukodystrofií. Tieto ochorenia ovplyvňujú rast a vývoj myelínovej pošvy, hlavného izolátora nervových vlákien. Existujú tri formy MLD: neskorá infantilná, juvenilná a dospelá. Juvenilná forma MLD (medzi 3 – 10 rokom) zvyčajne začína poruchami učenia, deterioráciou psychických funkcií. Príznaky sú podobné ako pri infantilnej forme, ale s pomalšou progresiou. T.č. kauzálna liečba neexistuje. Aktuálne prebiehajú klinické štúdie s podávaním ERT (enzyme replacement therapy), s použitím rekombinantnej humánnej arylsulfatázy A. Klinické štúdie s transplantáciou kostnej drene, môže zmierniť progresiu ochorenia. Ďalšia liečba je symptomatická a podporná.

Naše dieťa s metachromatickou leukodystrofiou – skorá juvenilná forma, bolo zaradené do klinickej štúdie – transplantácia kostnej drene.

Chceme poukázať, že nález cholecystitídy vo veku 5 rokov upozorňoval na možnosť závažnejšieho metabolického ochorenia dieťaťa.

What is the cause of gallstones?

Szökeová A., Havlíčeková Z., Kolníková K., Bánovčin P.

Department of Pediatrics, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, University Hospital Martin

7-years old female patient with no pathology in the pre- and perinatal history, at 1 year of age underwent surgery for hydronephrosis. From 5 years of age studied for gallstones. At the age of 6 years underwent surgery for laparoscopic cholecystectomy. Last year parents observed deterioration of fine motor skills and coordination.

Neurological diagnosis are ADHD, uneven development of the cognitive-perception abilities. IQ score is 80. The features of demyelination were founded by the EMG. CT and MRI of the brain revealed bilateral

subtentorial pathologic alteration of the white matter signal as a part of metabolic-degenerative disorder (possible metachromatic leukodystrophy).

The level of serum arylsulfatase 2,5 % (UDMP Prague). Clinical and laboratory results suggest dg. Metachromatic leukodystrophy – early juvenile form.

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is one of a group of genetic disorders called the leukodystrophies. These diseases impair the growth or development of the myelin sheath, the fatty covering that acts as an insulator around nerve fiber. There are three forms of MLD: late infantile, juvenile, and adult.

The juvenile form of MLD (between 3-10 years of age) usually begins with impaired school performance, mental deterioration, and dementia and then develop symptoms similar to the infantile form but with slower progression.

There is no cure for MLD. Bone marrow transplantation may delay progression of the disease in some infantile-onset cases. There are ERT – enzyme replacement therapy using Recombinant human arylsulfatase A. The our child enrolled to clinical trial – bone marrow transplantation.

Finding cholecystolithiasis at 5 year of age, attention to the possibility of severe metabolic disorders.

Poruchy sexuálneho vývoja

– multidisciplinárny prístup

Pribilincová Z.¹, Košťálová Ľ.¹, Molčan J.², Babala J.³, Nižňanská Z.⁴, Ilenčíková D.¹, Hapčová M.¹, Balážiová B.¹

¹2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

²Klinika detskej urológie DFNSP, Bratislava

³Klinika detskej chirurgie DFNSP, Bratislava

⁴1. gynekologicko-pôrodnická klinika

LF UK a UN Bratislava

Úvod: Poruchy sexuálneho vývoja (DSD – disorders of sex development) predstavujú skupi-

nu vrodených porúch s atypickým vývojom chromozómového, gonádneho alebo anatomického pohlavia. Diagnostikovať sa môžu od prenatálneho obdobia až do dospelosti. Vzhľadom na široké spektrum často veľmi špecifických problémov u týchto pacientov je do diagnostiky a riešenia zapojených mnoho odborníkov so skúsenosťou v danej problematike. Koordinátorom je detský endokrinológ.

Súbor: V retrospektívnej analýze vyhodnotíme 145 pacientov riešených pre DSD na 2. detskej klinike LF UK a DFNSP od r. 2004 vo veku od 0 do 19 rokov. Najväčšou skupinou sú pacientky s Turnerovým syndrómom (69), následne pacienti s kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou (32). Sledujeme 44 pacientov s komplikovanými DSD, kde je často samotné určenie pohlavia v novorodeneckom veku a ďalšie vedenie liečby pacienta mimoriadnou úlohou spolupráce genetika, chirurga, endokrinológa, psychológa, patológa a ďalších odborníkov. Pacientov s DSD a malignou premenou dysgenetickej gonády sme zaznamenali troch. Poskytujeme aj konziliárne služby pre deti s DSD, ktoré sú sledované na iných pracoviskách a prídu na chirurgický laparoskopický zákrok, alebo iné odborné vyšetrenie do DFNSP v Bratislave.

Záver: Z literárnych aj domácich skúseností je zrejmé, že pacienti s DSD vyžadujú špecializovanú multidisciplinárnu starostlivosť v centre. Našimi skúsenosťami chceme podporiť centralizáciu tejto starostlivosti pre zlepšenie kvality zdravia a života tejto skupiny detí.

Disorders of sex development – multidisciplinary approach

Pribilincová Z.¹, Košťálová Ľ.¹, Molčan J.², Babala J.³, Nižňanská Z.⁴, Ilenčíková D.¹, Hapčová M.¹, Balážiová B.¹

¹2nd Department of Pediatrics,
Comenius University Medical School,
University Children's Hospital,
Bratislava

²Department of Pediatric Urology,
University Children's Hospital,
Bratislava

³Department of Pediatric Surgery,
University Children's Hospital, Bratislava

⁴1st Department of Gynecology and
Obstetrics, Comenius University
Medical School, University Hospital
Bratislava

Background: Disorders of Sex Development (DSD) represent a group of congenital disorders regarding abnormal development of chromosomal, gonadal and anatomical sex. They might be diagnosed from prenatal period till adulthood. Due to wide spectrum of very specific problems in these patients, coordination of several specialists trained in this topic is required, led by paediatric endocrinologist.

Patients: We retrospectively evaluate 145 patients referred to the 2nd Department of Paediatrics for DSD since year 2004. Their age ranged from 0 to 19 years. The largest group were girls with Turner syndrome (69), followed by patients with congenital adrenal hyperplasia (32) and a group of 44 patients with complicated DSD, in whom gender assignment in neonatal period and follow up later in the life needs very experienced team comprising paediatric endocrinologist, genecist, paediatric gynecologist and surgeon, psychologist, pathologist and other specialists. We have experienced 3 patients with DSD and malignant reversal of dysgenetic gonad. We consult also patients with DSD, who were referred from other hospitals and clinics from whole Slovakia for surgery or other special involvement to Children's University Hospital Bratislava.

Conclusion: There is an international consensus on patients with DSD to provide care for them in specialized centres. Our facility is able to offer this care for Slovak DSD patients.

Delivering breakthrough treatments worldwide

BioMarin Pharmaceutical Inc. develops and commercialises promising new therapeutics for patients with severe and life threatening diseases. Since it was founded in 1997, the company has successfully advanced three breakthrough products from bench, to market, to patients – a remarkable accomplishment in the pharmaceutical industry.

By cultivating expertise in research, development and manufacturing, and by streamlining clinical and regulatory development, BioMarin is providing rapid access to treatment and support services to patients around the world suffering from rare or genetic diseases.

Headquartered in Novato, California, the company operates subsidiary offices in Europe, Latin America and the Middle East.



Through the development and commercialisation of promising new therapeutics we bring hope to patients with life-threatening rare or genetic diseases including:

- **Lysosomal storage diseases**
- **PKU**
- **Oncology**
- **Neurology**

A variety of other promising preclinical programs are also being pursued with the goal of starting one clinical trial program per year.

BioMarin is a registered trademark of BioMarin Pharmaceutical Inc.
Job code NAG/EU/11/028 - January 2012
BIOMARIN EUROPE LTD. 164 SHAFESBURY AVENUE, LONDON WC2H 8HL UK +44 (0) 207 420 0800

 **BOMARIN®**

GSK V LIEČBE ZRIEDKAVÝCH CHORÔB

Plúcna artériová hypertenzia, idiopatická trombocytopénická purpura, Fabryho choroba, Duchennova svalová dystrofia, ťažká imunologická kombinovaná nedostatočnosť (ADA-SCID)... Zriedkavé ochorenia, z ktorých ani jedno nepostihuje viac ako jedného jedinca spomedzi dvoch tisíc. Na prvý pohľad, ojedinelý výskyt však vyvažuje celkový počet takýchto ochorení, ktorý sa odhaduje približne na 7000 a predovšetkým ich závažnosť.

Vo všetkých prípadoch ide o život ohrozujúce stavy, ktoré sa mnohokrát začínajú prejavovať už v detstve. Až 80 % zriedkavých ochorení má genetický pôvod. Pacienti trpiaci zriedkavými ochoreniami bojujú s celým komplexom zdravotných komplikácií a porúch, ktoré ovplyvňujú nielen kvalitu ich života, ale aj života ich blízkych. Diagnostika ochorení trvá aj niekoľko rokov, počas ktorých zažívajú pacienti strach, bezmocnosť a sú vystavení nedôvere okolia. V súčasnosti je liečených menej ako 10 % pacientov so zriedkavými ochoreniami.

Zriedkavé ochorenia sú veľmi vzácne, no pritom závažné a vývoj účinných liekov na ich liečbu je mimoriadne náročný. Nezáleží na tom, či ochorením trpí jeden alebo tisíc obyvateľov, hodnota každého jedného ľudského života je nevyčísliteľná.



**SPOLOČNOSŤ GSK SA ROZHODLA
PRIJAŤ TÚTO VÝZVU A POMÔČŤ
ĽUĐOM SO ZRIEDKAVÝMI
CHOROBAMI, ABY MOHLI ŽIŤ
SVOJ ŽIVOT LEPŠIE A DLHŠIE.**

V roku 2010 sme otvorili samostatné Centrum pre zriedkavé choroby, ktoré sa špecializuje výlučne na výskum a vývoj liekov pre zriedkavé ochorenia.

Prioritne sa zameriavame na viac ako 200 ochorení zo štyroch terapeutických oblastí:

- VRODENÉ METABOLICKÉ CHOROBY
- ZRIEDKAVÉ ZHUBNÉ OCHORENIA KRVI
- IMUNITNÉ ZÁPALY
- VZÁCNE OCHORENIA POSTIHUJÚCE SVALY

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava
tel: 02/4826 1111, fax: 02/4826 1110
repcia.sk@gsk.com
www.gsk.sk



GlaxoSmithKline