

## NEUROMUSKULÁRNE OCHORENIA - SÚČASNÉ MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY A AKTUÁLNE TRENDY V LIEČBE

Peter Špalek

Mimoriadne pokroky v objasňovaní patogenézy, v diagnostike a liečbe veľmi priaznivo ovplyvnili prognózu pacientov s mnohými autoimunitnými a geneticky podmienenými neuromuskulárnymi ochoreniami. Určenie včasnej a správnej diagnózy vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu, precízne spracovanie a interpretáciu klinických údajov a nálezov, elektrofyziológických náleзов, výsledkov základných laboratórnych vyšetrení, špecializovaných biochemických a enzymologických vyšetrení, výsledkov bioptického vyšetrenia kostrového svalu, molekulárnogenetických a neuroimunologických vyšetrení. Mnohé autoimunitné neuromuskulárne ochorenia (autoimunitné polyneuropatie, rôzne formy myasténie gravis, Lambertov-Eatonov myastenický syndróm, akvirovaná neuromyotónia, autoimunitné myozitídy) sú veľmi účinne liečiteľné a často vyliečiteľné vďaka súčasným možnostiam modernej imunoterapie (imunosupresívna liečba, tymektómia, plazmaferéza, intravenózne imunoglobulín, monoklonálne protilátky). K zásadným prelomom v diagnostike a liečbe došlo aj pri niektorých geneticky podmienených NMO s doteraz často infaustnou prognózou. Enzymatická substitučná liečba s rekombinantným enzýmom má veľmi priaznivý efekt na myopatiu pri Pompeho chorobe a na polyneuropatiu pri Fabryho chorobe. Familiárna amyloidná polyneuropatia bola známa ako rýchlo progredujúce fatálne ochorenie. Od r. 2011 je k dispozícii účinný preparát tafamidis, ktorý zabraňuje ukladaniu amyloidu do periférnych nervov. Počet neuromuskulárnych ochorení je vysoký (>900), ale jednotlivé ochorenia majú zriedkavý výskyt, čo kladie mimoriadne nároky na včasné určenie správnej diagnózy a indikovanie optimálnej terapie. V r. 1995 bolo konštituované slovenské Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, ktoré zabezpečuje diagnostiku, liečbu a dispenzarizáciu pacientov s NMO z celej SR, čo vyžaduje aj diagnostickú spoluprácu so špecializovanými zahraničnými pracoviskami a zapájanie do medzinárodných projektov a referenčných sietí.

**Kľúčové slová:** neuromuskulárne ochorenia, diagnostika, imunoterapia, enzymatická substitučná liečba, špecializované centrá, medzinárodná spolupráca

### NEUROMUSCULAR DISEASES - CURRENT DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND ACTUAL TRENDS IN TREATMENT

Exceptional discoveries in pathogenesis, major developments in diagnostics and treatment have changed very favourably the prognosis of patients with many autoimmune and genetically determined neuromuscular diseases. Early ascertainment of correct diagnosis requires interdisciplinary cooperation, precise processing and interpretation of clinical data and findings, interpretation of basic laboratory investigations, specialised biochemical, enzymological investigations, electrophysiological studies, muscle biopsy results, molecular genetic studies and neuroimmunological investigations results. Many autoimmune neuromuscular diseases (autoimmune neuropathies, different myasthenia gravis forms, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, acquired neuromyotonia, autoimmune myositis) are very effectively treated and even fully curable thank to modern immunotherapy methods (immunosuppressive therapy, thymectomy, plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, monoclonal antibodies). In some hereditary neuromuscular diseases with, recently, very poor prognosis major treatment developments have been achieved, too. In a myopathy of Pompe disease through enzyme replacement a functional strength improvement in muscles is achievable. In Fabry disease enzyme replacement therapy has a favourable effect on neuropathy. Familial amyloid polyneuropathy used to be known as a rapid progressive and fatal disease. Since 2011 tafamidis is a novel specific stabiliser of transthyretin and prevents amyloid formations in peripheral nerves. The number of neuromuscular disease is high (>900), but individual diseases are rare, which means that great emphasis must be placed on early and correct diagnosis and consequent optimal therapy. The Centre for Neuromuscular Diseases in Slovakia constituted in 1995 provides diagnostics, treatment and follow-up of patients with neuromuscular diseases. This requires also a diagnostic cooperation with several specialised foreign centres and participation in some international activities and projects.

**Key words:** neuromuscular diseases, diagnostics, immunotherapy, enzyme replacement therapy, specialised centres, international cooperation

Interná med. 2013; 13 (1): 35-42

## ÚVOD

V posledných rokoch sa dosiahli prevratné zmeny v diagnostike a liečbe mnohých neuromuskulárných ochorení (NMO). Kvalitná diagnostika NMO vyžaduje špeciálne teoretické vedomosti, praktické schopnosti a zručnosti. Na určenie správnej a včasnej diagnózy je potrebné precízne spracovanie a interpretácia klinických a genetických údajov, podrobného neurologicko-myologického vyšetrenia, výsledkov základných laboratórných vyšetrení, špecializovaných biochemických, enzýmologických vyšetrení, výsledkov bioptického vyšetrenia kostrového svalu, molekulárno-genetických a neuroimunologických vyšetrení. Súčasne možnosti modernej imunoterapie (imunosupresívna liečba, plazmaferéza, intravenózne imunoglobulín, monoklonálne protilátky, tymektómia) mimoriadne priaznivo ovplyvnili prognózu viacerých autoimunitných NMO (myasténia gravis, rôzne formy autoimunitných neuropatií, Lambertov-Eatonov myastenický syndróm, akvírovaná neuromyotónia, autoimunitné myozitídy). K zásadným zmenám v diagnostike, liečbe a prognóze došlo aj u niektorých geneticky podmienených NMO s doteraz nepriaznivou, často infaustnou prognózou (myopatia pri Pompeho chorobe, polyneuropatia v rámci Fabryho choroby, familiárna amyloidná polyneuropatia). Enzymatická substitučná liečba s rekombinantným enzýmom má významnú účinnosť na myopatiu pri Pompeho chorobe a na polyneuropatiu pri Fabryho chorobe. Včasné diagnostikovanie týchto ochorení s následnou včasnou indikáciou enzymatickej substitučnej liečby dokonca zabraňuje vzniku a rozvoju závažnejšej klinickej symptomatológie. V r. 1995 bolo konštituované Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, UN Bratislava-Ružinov, ktoré

**Tabuľka 1.** Klasifikácia neuromuskulárných ochorení podľa lokalizácie lézie

• periférne neurogénne ochorenia
• ochorenia nervosvalového spojenia/prenosu
• svalové ochorenia

**Tabuľka 2.** Etiopatogenetická klasifikácia neuromuskulárných ochorení

PRIMÁRNE NMO	SEKUNDÁRNE NMO
<b>A. Geneticky podmienené NMO</b>	Endokrinné polyneuropatie a myopatie
Spinálne amyotrofie	Infekčné neuropatie a myopatie
Hereditárne neuropatie	Karenčné polyneuropatie a myopatie
Progresívne svalové dystrofie	Gluténová polyneuropatia
Metabolické myopatie	Farmakogénne indukované neuropatie, myopatie, rhabdomyolýzy
Kongenitálne myopatie	Toxicky indukované polyneuropatie, myopatie, rhabdomyolýzy
Mitochondriálne myopatie	Botulizmus
Myotonické dystrofie	Paraneoplastické neuromuskulárne syndrómy
Hereditárne myotónie a paramyotónie	Nádory periférnych nervov, plexov a svalov
Periodické paralýzy	Polyneuropatie a myopatie ako komplikácie systémových ochorení
Kongenitálne myasténie	Polyneuromyopatie kriticky chorých
Geneticky podmienené rhabdomyolýzy	
<b>B. Autoimunitné NMO</b>	
Autoimunitné polyneuropatie	
Myasténia gravis	
Lambert-Eatonov myastenický sy	
Získaná neuromyotónia	
Morvanov syndróm	
Polymyozitída	
Dermatomyozitída	
Myozitída s inkluzívnymi telieskami	

zabezpečuje s celoslovenskou pôsobnosťou diagnostiku, liečbu a dispenzarizáciu chorých s NMO. Cieľom článku je vo forme stručného prehľadu podať základné informácie o súčasných možnostiach diagnostiky NMO a o aktuálnych trendoch liečby NMO.

## NEUROMUSKULÁRNE OCHORENIA - VŠEOBECNÁ CHARAKTERISTIKA

Celkový počet NMO je veľmi vysoký (>900), pričom jednotlivé NMO charakterizuje zriedkavý až vzácny výskyt. NMO patria do skupiny zriedkavých chorôb (ZCH). Za ZCH sa považuje choroba s výskytom menej ako 5 chorých na 10 000 obyvateľov, resp. s výskytom 1 pacient na 2000 a viac osôb. ZCH vrátane NMO sú stále zanedbávanou oblasťou, ktorá sa však dotýka významnej časti populácie<sup>(1)</sup>. V odbornej anglickej terminológii sa pre ZCH používa termín „rare diseases“, ale aj pojem „orphan diseases“ (orphan = sirota), ktorý vystihuje skutočnosť, že ZCH stoja na okraji medicínskeho záujmu, zdravotníckej starostlivosti, farmakologického výskumu aj laickej verejnosti. Z extrémnej zriedkavosti NMO vyplývajú časté nedostatky v ich diagnostike a následne v liečbe. Chybné alebo oneskorené diagnostikovanie často vedie k nezvratnému poškodeniu zdravia alebo smrti pacienta.

Podľa lokalizácie lézie v nervovo-svalovom systéme sa NMO delia do 3 skupín (**tabuľka 1**):

- ochorenia periférneho motoneuronu a periférnych nervov
- ochorenia nervovo-svalového spojenia/prenosu
- ochorenia svalstva

Etiopatogeneticky sa NMO delia do 2 veľkých skupín – na primárne NMO a sekundárne NMO (**tabuľka 2**). Do skupiny primárnych patria najmä geneticky podmienené NMO a autoimunitné NMO<sup>(2-9)</sup>. Sekundárne NMO (neuropatie, myastenické syndrómy a myopatie) vznikajú ako komplikácie interných, endokrinných, systémových, nádorových ochorení a ďalších ochorení, môžu byť indukované toxicky alebo farmakogénne<sup>(10-13)</sup>.

## NEUROMUSKULÁRNE OCHORENIA - SÚČASNÉ MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY

Diagnostický proces pri NMO je veľmi komplexný a zložitý. Pre veľký počet a veľkú rôznorodosť NMO sa v diagnostike jednotlivých NMO uplatňujú rôzne diagnostické metodiky a postupy<sup>(2,3,5,9,11,12,14,15,16)</sup>. Precízna diagnostika NMO je závislá od kvality úrovne interdisciplinárnej spolupráce, ku ktorej patria (**tabuľka 3**):

- špecializovaná klinická diagnostika, neuromuskulárne, myologické vyšetrenie
- základná laboratórna diagnostika
- elektromyografická diagnostika
- histopatologická, imunohistochemická a elektrónovomikroskopická diagnostika (bioptické vyšetrenie kostrového svalstva)
- enzymologická diagnostika
- molekulárno-genetická diagnostika
- neuroimunologická a myoimunologická diagnostika

**Tabuľka 3.** Neuromuskulárne ochorenia – súčasné možnosti diagnostiky

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>špecializovaná klinická diagnostika</b> - neurologické, neuromuskulárne, myologické vyšetrenie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>základná laboratórna diagnostika</b> – CK, myoglobín, mineralogram, glukóza, TSH, vitamín B<sub>12</sub>, ELFO séra, krvný obraz</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>elektrofyziológická, elektromyografická diagnostika</b> – ihlové EMG, kondukčné štúdie, repetitívna nervová stimulácia, single fiber EMG</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>bioptické vyšetrenie kostrového svalu</b> – histopatologická, imunohistochemická a elektrónmikroskopická diagnostika</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>špecializovaná biochemická diagnostika, enzymologická diagnostika</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>molekulárno-genetické vyšetrenia</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>neuroimunologická a myoimunologická diagnostika</b> – detekcia orgánovo špecifických autoprotilátok</li> </ul>

Definitívnu diagnózu neuromuskulárneho ochorenia stanovuje neurológ špecializovaný na problematiku neuromuskulárnych ochorení. Určenie správnej a včasnej diagnózy vyžaduje precízne spracovanie a interpretáciu anamnesticko-klinických a genetických údajov, nálezov neurologicko-myologického vyšetrenia, výsledkov základných laboratórných vyšetrení, schopnosť fundovanej analýzy rôznych elektromyografických nálezov, histopatologických, imunohistochemických a elektrónovomikroskopických nálezov svalového tkaniva získaného svalovou biopsiou, špeciálnych biochemických, enzymologických, molekulárno-genetických a neuroimunologických vyšetrení.

#### NMO – klinická diagnostika

Špecializovaná klinická diagnostika (neuromuskulárne, myologické vyšetrenie) patrí do odbornej kompetencie špecializovaných neurológov a má rozhodujúci význam v diagnostike NMO. Klinické postupy na určenie správnej diagnózy sú<sup>(2,7,11,17)</sup>:

**Detailná a správne interpretovaná anamnéza** – je kľúčom k určeniu správnej diagnózy. Rozhodujúce je získať správne informácie o

- vzniku, lokalizácii, type a dynamike rozvoja neuromuskulárnych príznakov
- možných vplyvov rôznych endogénnych a exogénnych faktorov, ktoré môžu indukovať neuromuskulárne poruchy, ochorenia.

**Genealogická/genetická anamnéza** a jej správne zhodnotenie majú dôležitý význam pre geneticky podmienené NMO.

**Objektívne neurologické a myologické vyšetrenia** sú zamerané na hodnotenie:

- distribúcie, lokalizácie, typu a intenzity neuromuskulárnych príznakov
- stavu šľachovookosticových reflexov
- stavu jednotlivých modalít citlivosti, najmä taktilnej a hlbkej citlivosti

**Špecifické klinické testy a provokačné testy**, ktoré dokážu demaskovať subklinické neuromuskulárne príznaky, sú obligátnou súčasťou objektívneho vyšetrenia.

**Tabuľka 4.** Klinické príznaky neuromuskulárnych ochorení

• svalová slabosť
• myalgie
• svalové kŕče
• intolerancia fyzickej záťaže
• patologická svalová unaviteľnosť
• fascikulácie svalstva
• svalová stuhosť
• poruchy relaxácie svalstva
• svalové atrofie
• poruchy citlivosti

**Klinické príznaky neuromuskulárnych ochorení** sú variabilné (**tabuľka 4**). Niektoré NMO sa manifestujú len jedným klinickým príznakom, väčšina NMO sa prejavuje kombináciou viacerých klinických príznakov. Patria k nim:

- *Svalová slabosť* – je najčastejším príznakom všetkých typov NMO.
- *Myalgie, svalové kŕče, intolerancia fyzickej záťaže, patologická svalová unaviteľnosť, a fascikulácie svalstva* bývajú ďalšími, niekedy prvými príznakmi variabilných NMO.
- *Svalová stuhnutosť a poruchy relaxácie svalstva* bývajú v popredí klinického obrazu pri hereditárnych myotóniách a pri vzácných autoimunitných ochoreniach – akvirovaná neuromyotónia a stiff person syndrom.
- *Svalové atrofie* bývajú obvykle príznakom pokročilejších štádií geneticky podmienených neurogénnych ochorení (hereditárne senzitivno-motorické neuropatie), geneticky podmienených myogénnych ochorení (rôzne formy progresívnych svalových dystrofií, metabolických myopatií), pri pokročilejších polyneuropatiách rôznej etiológie a pri závažných neurodegeneratívnych ochoreniach (amyotrofická laterálna skleróza, spinálne amyotrofie).
- *Poruchy citlivosti* sa vyskytujú pri periférne neurogénnych ochoreniach, najčastejšie u pacientov s polyneuropatiami rôznej etiológie.

*Príznaky NMO možno zistiť, posúdiť ich charakter, lokalizáciu a intenzitu základnými klinickými vyšetreniami:*

- aspekcia: atrofie alebo hypertrofie svalstva, opuchy svalov, fascikulácie, ruptúry svalov
- palpácia: svalová stuhnutosť, chabosť, palpačná citlivosť, útvary vo svale, kontraktúry
- špecifické testy a výdržové testy na rôzne svaly a svalové skupiny: svalová slabosť, patologická svalová unaviteľnosť (napr. Gorelickov príznak, Trendelenburgov príznak), aktívna myotonická reakcia
- poklop: perkusná myotonická reakcia, poruchy relaxácie, dekontrakcie svalstva,
- provokačné testy: demaskovanie latentných neuromuskulárnych príznakov, aktívna myotonická reakcia, chladové parézy.

*Nevýbavné šľachovookosticové reflexy:* svedčia o periférnych neurogénnych ochoreniach. Najčastejšie ide o polyneuropatie najrôznejšej etiológie, pri ktorých bývajú často

postihnuté aj senzitivne nervové vlákna, čo sa prejavuje iritačnými poruchami citlivosti (trpnutie, mravčenie, pálenie, bolesti) a/alebo zánikovými poruchami dotykovej citlivosti, prípadne hlbokaj, termickej a algickej citlivosti.

### NMO – základná laboratórna diagnostika

Pri podozrení na NMO sú indikované tieto základné laboratórne vyšetrenia<sup>(2,7,10,11,16)</sup>:

- *CK, myoglobín.* Zvýšené hladiny CK a myoglobínu svedčia o primárne myogénnych ochoreniach (autoimunitné myozitidy, progresívne svalové dystrofie, myotonické dystrofie, idiopatická rabdomyolýza, atď.) alebo o sekundárne myogénnych ochoreniach (hypotyreogetna myopatia, myopatie indukované statínmi, myopatie indukované toxínmi, sekundárne rabdomyolýzy, atď.)<sup>(2,7,14,16,18)</sup>. Zvýšená hladina CK môže byť aj príznakom ochorenia periférneho motoneurónu – bulbospinálna amyotrofia (Kennedyho choroba), amyotrofická laterálna skleróza, spinálne svalové atrofie<sup>(14)</sup>.
- *Mineralogram.* Hypokaliémia podľa jej závažnosti a trvania môže spôsobovať akútnu alebo chronickú hypokaliemickú myopatiu. Hypokaliémia je aj paroxyzmálnym laboratórnym prejavom geneticky podmienenej hypokaliemickej periodickej paralýzy<sup>(12,16)</sup>. Všetky uvedené hypokaliemické stavy si vyžadujú substitúciu hypokaliémie a jej promptnú korekciu.
- *Glykémia.* Najčastejším typom polyneuropatie je diabetická polyneuropatia<sup>(11)</sup>.
- *TSH.* Hypotyreoza sa môže manifestovať oligosymptomatically hypotyreogetnou myopatiou. Jej najčastejšími prejavmi sú svalová stuhnutosť, svalové kŕče, mierna hyperCKémia a vzácne rabdomyolýza<sup>(14,15)</sup>. Prejavom hypotyreozy môže byť aj hypercholesterolémia. Ak v tomto prípade ostáva hypofunkcia štítnej žľazy nediagnostikovaná a pacientom sa ordinujú statíny alebo fibráty, hrozí vznik kombinovanej hypotyreogetnej a statinovej myopatie, v najťažšom prípade až rabdomyolýzy<sup>(15)</sup>.
- *Vitamín B<sub>12</sub>.* Deficit vitamínu B<sub>12</sub>, najmä u starších jedincov, spôsobuje pomerne často senzitivno-motorickú polyneuropatiu a niekedy aj subakútnu kombinovanú degeneráciu miechy, v minulosti známu ako funikulárna myelóza. Pacienti najčastejšie udávajú parestézie, poruchy rovnováhy, ataxiu<sup>(10)</sup>.
- *ELFO proteínov séra.* Nález monoklonálnej gamapatie môže viesť k určeniu diagnózy paraproteinemickej polyneuropatie<sup>(11)</sup>.
- *Krvný obraz.* Anémia a/alebo makrocytóza môžu svedčiť o deficite vitamínu B<sub>12</sub> a tým poukazovať na pravdepodobnú etiológiu polyneuropatie<sup>(10)</sup>. Hypereozinofília je obligátnym nálezom pri eozinofilnej myozitide a eozinofilnej fasciitide (Shulmanov syndróm).

Autoimunitne podmienené anémie môžu byť asociované s niektorými autoimunitnými NMO – myasténia gravis, Lambertov-Eatonov myastenický syndróm, polymyozitída, dermatomyozitída, stiff person syndróm<sup>(5,6,7,20)</sup>.

### NMO – elektromyografická diagnostika

#### *Ihlové (natívne) elektromyografické vyšetrenie*

Sníma aktivitu svalových vlákien jednak v pokojovom stave svalu a jednak počas vôľovej kontrakcie svalov. Ihlovým EMG vyšetrením možno zistiť myogénne lézie (myopatie) a neurogénne lézie (neuropatie). Ihlovým EMG vyšetrením možno zistiť rôznu patologickú pokojovú aktivitu – fibrilácie, fascikulácie, myotonické výboje, rôzne hyperexcitabilné syndrómy, atď.<sup>(12)</sup>.

#### *Kondukčné (vodivostné) elektromyografické vyšetrenia*

Používajú sa na meranie rýchlosti vedenia motorickými a senzitivným vlákňami v periférnych nervoch<sup>(9,11,12)</sup>. Na základe získaných výsledkov možno určiť, či ide o kombinované senzitivno-motorické polyneuropatie, alebo „čisté“ senzitivne, či motorické neuropatie. Kondukčné EMG štúdie umožňujú tiež zistiť, či ide o predominantné postihnutie myelínu (demyelinizačné polyneuropatie), axónu (axonálne polyneuropatie), alebo ide o kombinované axonálno-demyelinizačné polyneuropatie. Špeciálnymi metodikami sa dá zistiť aj výška lézie periférne neurogénej lézie od odstupe koreňov z miechy až po terminálne zakončenia nervových vlákien.

#### *Repetitívna nervová stimulácia*

- nízkofrekvenčná stimulácia (3 Hz) má zásadný význam v diagnostike postsynaptických chorôb neuromuskulárneho prenosu – myasténia gravis a kongenitálne myasténie<sup>(6,12)</sup>.
- vysokofrekvenčná nervová stimulácia (30 Hz) sa používa v diagnostike presynaptických ochorení nervovo-svalového spojenia – Lambertov-Eatonov syndróm, botulizmus<sup>(12,20)</sup>.

*Single fiber electromyography* (elektromyografia izolovaného svalového vlákna) je najnovšia elektrofyziologická metodika s prínosom do diagnostiky ochorení nervovo-svalového prenosu<sup>(6,12)</sup>.

### NMO – bioptické vyšetrenie kostrového svalu

Hlavné indikácie pre svalovú biopsiu predstavujú *primárne myogénne ochorenia*. Histopatologické, imunohistochemické a elektrónovomikroskopické vyšetrenia získanej svalovej vzorky majú zásadný význam v diagnostike týchto myogénnych ochorení<sup>(7,16,19)</sup>:

- autoimunitné myozitidy (polymyozitída, dermatomyozitída, myozitída s inkluzívnymi telieskami)
- mitochondriálne myopatie
- kongenitálne myopatie
- metabolické myopatie s abnormnou akumuláciou materiálu (napr. depozitá glykogénu pri myopatii pri Pompeho chorobe)

V minulosti k indikáciám na svalovú biopsiu patrilo aj široké spektrum hereditárnych progresívnych svalových dystrofií, myotonickej dystrofie a ďalších hereditárnych

NMO. V súčasnosti je v značnej časti týchto ochorení známy špecifický molekulárnogenetický defekt a presnú diagnózu možno určiť identifikáciou príslušnej gémovej mutácie z lymfocytov periférnej krvi pacientov<sup>(2-4,16,21-23)</sup>.

Periférne neurogénne ochorenia a ochorenia nervovo-svalového prenosu nie sú indikované na svalovú biopsiu. Pri týchto ochoreniach sú nálezy morfológických a imunohistochemických nešpecifické a neprispievajú k určeniu správnej diagnózy.

#### NMO – enzymologická diagnostika

Špecializované vyšetrenia zamerané na detekciu enzymologických deficitov umožňujú v súčasnosti presnú diagnostiku prognosticky závažných ochorení ako myopatia pri Pompeho chorobe alebo polyneuropatia pri Fabryho chorobe<sup>(4,19)</sup>. Enzymologické vyšetrenia spolu s metodikami DNA diagnostiky umožňujú diagnostikovať celý rad NMO podmienených enzymatickými poruchami v glycidovom, lipidovom metabolizme a na úrovni mitochondriálnych porúch.

#### NMO – molekulárnogenetická diagnostika

DNA analýza znamená veľký pokrok pre diagnostiku geneticky podmienených NMO.

Pri mnohých NMO je známy špecifický molekulárnogenetický defekt a z lymfocytov periférnej krvi pacientov možno identifikovať príslušnú gémovú mutáciu<sup>(2-4,16,19,21-23)</sup>. V súčasnosti sú v zahraničí, v poslednom období do určitej miery aj v SR, bežne dostupné komerčné molekulárne genetické testy, ktoré umožňujú precíznu diagnostiku mnohých geneticky podmienených NMO<sup>(2,3,23)</sup>. World Muscle Society každoročne vydáva „Gene table of monogenic neuromuscular disorders“<sup>(3)</sup>. Každoročne v nej pribúda niekoľko desiatok nových nozologických jednotiek. Aby sa molekulárnogenetické vyšetrenia neindikovali neodôvodnene, Európska federácia neurologických spoločností vydala v r. 2011 odporúčania, podľa ktorých musia byť splnené určité diagnostické kritériá, aby mohlo byť indikované príslušné molekulárnogenetické vyšetrenie<sup>(24)</sup>.

#### NMO – neuroimunologická diagnostika

Pozitívny výsledok *vyšetrenia autoprotilátok proti niektorým špecifickým antigénom* potvrdzuje diagnózu viacerých autoimunitných ochorení<sup>(5,6,8,20)</sup>:

Niektoré z týchto autoimunitných NMO diagnostikujeme v SR:

- autoprotilátky proti AChR a MuSK (2 rôzne formy myasténie gravis)
- autoprotilátky IgM proti gangliozidu GM1 (multifokálna motorická neuropatia)
- autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej (GAD) a amfifyzínu (stiff person syndróm).

V diagnostike iných vzácných autoimunitných NMO spolupracujeme so zahraničnými špecializovanými centrami:

- autoprotilátky proti kalciovým kanálom závislým od napätia v presynaptických zakončeníach periférnych motoneuronov (Lambertov-Eatonov myastenický syndróm)
- autoprotilátky proti káliovým kanálom závislým od napätia v presynaptických zakončeníach (akvirovaná neuromyotónia, Morvanov syndróm).

V posledných rokoch sa objavili v odbornej literatúre správy o *gluténovej polyneuropatii*, ktorú sme diagnostikovali aj u našich 2 pacientov<sup>(24)</sup>. Ide o pacientov s gluténovou senzitivitou (GS), ktorá je charakterizovaná abnormnou imunologickou reaktivitou na ingesciu gluténu (obilnín) u geneticky vnímavých jedincov. Polyneuropatia pri GS vzniká na podklade skríženej protilátkovej odpovede proti gluténovým proteínom (gliadín, transglutaminázy) a súčasne proti neuronálnemu proteínu (synapsín I) v periférnych nervových vláknach<sup>(25)</sup>. V prípade idiopatickej sporadickej polyneuropatie, po vylúčení inej alternatívnej etiológie, pozitívny nález protilátok proti gliadínu a trasglutaminázam potvrdzuje diagnózu gluténovej polyneuropatie<sup>(25)</sup>. Liečba je jednoduchá – prísna bezgluténová (bezlepková) diéta, ktorou sa eliminuje imunologický spúšťač ochorenia. Pacientov treba klinicky a sérologicky sledovať. Najlepším markerom adhérence na bezgluténovú diétu je rýchla eliminácia protilátok.

V diagnostike polymyozitídy (PM) a dermatomyozitídy (DM) je v SR častým javom vyšetovanie autoprotilátok proti nukleárnym a cytoplazmatickým antigénom<sup>(7)</sup>. Väčšina týchto autoprotilátok patrí k myoziticky asociovaným autoprotilátkam (MAA), ktoré nie sú špecifické pre myozitídy<sup>(7,26)</sup>. Časť pacientov s PM a DM má aj autoprotilátky typu MSA (myositis specific antibodies), ktoré sú namierené proti cytoplazmatickým ribonukleoproteínom uplatňujúcim sa v procesoch translácie. Špecifita troch najčastejších MSA (anti-Jo-1; anti-Mi-2; anti-SRP) je síce pre PM a DM vysokošpecifická (99%), ale podľa viacerých štúdií má nízku senzitivitu, na úrovni do 40%<sup>(26)</sup>. Diagnózu PM alebo DM možno spoľahlivo stanoviť na základe klinických, laboratórnych, EMG a bioptických kritérií podľa Bohana a Petera, ktoré sú dlhoročne celosvetovo akceptované<sup>(7,27)</sup>.

### NEUROMUSKULÁRNE OCHORENIA A AKTUÁLNE TRENDY V LIEČBE

#### Autoimunitne podmienené neuromuskulárne ochorenia

Súčasná možnosť modernej imunoterapie (imunosupresívna liečba, plazmaferéza, intravenózne imunoglobulíny, monoklonálne protilátky, tymektómia) veľmi priaznivo ovplyvnili prognózu mnohých autoimunitných NMO. Problematike autoimunitných NMO sme sa na Neurologickej klinike SZU (ILF) začali venovať v r. 1978, keď sa konštituovalo centrum pre diagnostiku a liečbu pacientov s myasténiou gravis (MG) z celého Slovenska. Za obdobie 35 rokov (1978-2012) sme MG diagnostikovali u 1772 pacientov. V neskorších rokoch sme centralizovali starostlivosť aj na ďalšie autoimunitné NMO – autoimu-

nitné myozitídy, autoimunitné polyneuropatie (akútna Guillainova-Barrého polyradikuloneuritída, chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia, multifokálna motorická neuropatia, paraproteínemické polyneuropatie) a na niektoré vzácné ochorenia (Lambertov-Eatonov myastenický syndróm, akvirovaná neuromyotónia).

### Myasténia gravis

Je prototypom protilátkami sprostredkovaného autoimunitného ochorenia, ktoré sa prejavuje lokalizovanou alebo generalizovanou svalovou slabosťou a patologickou unaviteľnosťou. V ére pred imunosupresívnou liečbou dosahovala úmrtnosť až 50 %, pacienti zomierali v myastenickej kríze v dôsledku zlyhania respiračného a bulbárneho svalstva<sup>(6)</sup>. Ostatní pacienti s MG mali tiež závažnú klinickú symptomatológiu. V polovici 70. rokov 20. storočia sa dokázalo, že MG je autoimunitné ochorenie<sup>(5,6)</sup>. V 70. a 80. rokoch sa v liečbe MG začala ordinovať *kortikoterapia* vo vysokých dávkach<sup>(6,28)</sup>. Pri ťažších stavoch sme od úvodu indikovali *kombinovanú imunosupresívnu liečbu - prednizón a azatioprin*<sup>(6,20)</sup>. Koncom 80. rokov sme pri ťažších formách MG realizovali aj maloobjemové terapeutické plazmaferézy<sup>(6)</sup>. V poslednom desaťročí v spolupráci s NTS používame už *veľkoobjemové prístrojové výmenné plazmaferézy*<sup>(5,6)</sup>. V spolupráci s prof. Simanom, prof. Čárskym a s doc. Schnorrerom sme vytvorili aj *slovenské centrum pre chirurgickú liečbu MG - tymektómie*<sup>(6)</sup>. Od začiatku 80. rokov indikujeme myastenikov na tymektómiu až po dosiahnutí farmakologickej remisie. Odvtedy nedošlo u žiadneho pacienta k vzniku posttymektomickej myastenickej krízy, ktorá bola pred érou imunosupresívnej liečby obávanou pooperačnou komplikáciou s vysokou úmrtnosťou. Veľmi efektívne zvládanie kritických stavov pri myasténii (myastenické krízy, akútne fulminantné myasténie, akútne exacerbácie myasténie) priniesla liečba *intravenóznym imunoglobulínom v dávke 0,4 g/kg hmotnosti počas 5 dní*<sup>(5,6,29,30)</sup>. Nutné je však zdôrazniť, že základom terapie MG je kombinovaná imunosupresívna liečba, ktorú niektorí pacienti musia užívať dlhodobo, niekedy trvalo<sup>(6)</sup>. Kombináciou uvedených foriem imunoterapie sme dosiahli, že v SR od r. 1994 nezomrel ani jeden pacient v kauzálnej súvislosti s myasténiou gravis.

### Autoimunitné polyneuropatie

#### Akútna polyradikuloneuritída - Guillainov-Barrého syndróm

Akútna polyradikuloneuritída - GBS - je najčastejšie akútne autoimunitné ochorenie periférneho nervového systému. GBS je spojený so širokým spektrom imunopatologických zmien, klinických príznakov a veľkou variabilitou v priebehu ochorenia. GBS má akútny začiatok s rýchlou progresiou obvykle v prvých 1-2 týždňoch, vrchol dosahuje do 4 týždňov od vzniku. Diagnosticky dôležité je elektromyografické vyšetrenie a nález proteínovo-cytologickej disociácie v cerebrospinálnom likvore. Asi v 25 % sa GBS vyskytuje v miernej forme a pacienti sú počas celého priebehu ochorenia schopní chôdze. 20-25 % pacientov má

ťažkú formu GBS, nastáva zlyhanie respirácie s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie<sup>(11)</sup>.

Základom liečby je dokonalá ošetrovateľská a intenzivistická starostlivosť, niekedy s nutnosťou riadenej ventilácie a pri dysfágii s nutnosťou výživy nazogastrickou sondou. Kortikoterapia a iné formy imunosupresie sú pri GBS neúčinné. *Plazmaferéza (PE) a intravenózne imunoglobulín (IVIg) sú jediné dva typy imunoterapie, ktoré majú významne priaznivý účinok na priebeh GBS*<sup>(11,29,30)</sup>.

Liečba IVIg má 2 výhody:

- IVIg možno aplikovať v každom lôžkovom zdravotníckom zariadení.
- IVIg má minimálne nežiaduce účinky.

Plazmaferézy možno realizovať len v špecializovaných zdravotníckych zariadeniach, ktoré majú plazmaferetický prístroj. Oproti IVIg majú plazmaferézy, najmä u starších jedincov, vyšší výskyt nežiaducich prejavov.

#### Chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia

Chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je najčastejšia chronická autoimunitná periférna polyneuropatia. Klinicky je charakterizovaná chronickoprogredientným priebehom, zriedkavo atakovitoprogredientným. Pacienti majú postihnuté motorické aj senzitivné nervové vlákna. Spektrum klinickej manifestácie CIDP je široké, preto sa v diagnostike CIDP používajú medzinárodne akceptované klinické, laboratórne a elektromyografické kritériá, podľa ktorých možno stanoviť definitívnu alebo pravdepodobnú diagnózu CIDP<sup>(11)</sup>. Liečba: mnohí pacienti s ľahšími a so stredne ťažkými formami CIDP reagujú priaznivo na *kortikoterapiu*<sup>(11,28)</sup>. Pri ťažších formách CIDP a formách CIDP, ktoré nereagujú na kortikoterapiu, je indikovaný *IVIg*<sup>(11,29,30)</sup>.

#### Multifokálna motorická neuropatia

Multifokálna motorická neuropatia (MMN) je pomaly progresívna asymetrická motorická neuropatia s predominantnou distálnou svalovou slabosťou a atrofiami bez porúch citlivosti. Definitívnu alebo pravdepodobnú diagnózu MMN možno stanoviť na základe medzinárodne akceptovaných klinických, elektrofyziologických a podporných kritérií<sup>(9)</sup>. *U pacientov s MMN je IVIg liečbou prvej voľby a jeho jedinou účinnou terapiou*<sup>(9,11,29,30)</sup>. Všetky ostatné formy imunoterapie sú pri MMN neefektívne. IVIg u pacientov s MMN významne zlepšuje svalovú silu. Dlhodobá remisia sa dosahuje u 30 % pacientov, významné zlepšenie asi u 60 % pacientov a u ostatných sa dosiahne minimálne stabilizácia stavu. Efekt liečby sa obvykle dosahuje pomerne rýchlo. Väčšina pacientov s MMN však na zabezpečenie priaznivého terapeutického efektu vyžaduje opakované podávanie IVIg, inak by dochádzalo k exacerbáciám a progresii MMN<sup>(9,29,30)</sup>. Dávka a interval medzi opakovanými aplikáciami IVIg sa posudzujú individuálne podľa klinického stavu.

## Autoimunitné myozitídy

### Polymyozitída

Polymyozitída (PM) je T-bunkami sprostredkované autoimunitné ochorenie namierené proti svalovým vláknám<sup>(7)</sup>. Prejavuje sa slabosťou flexorov šije, symetrickou slabosťou proximálneho svalstva dolných a horných končatín, ktorá sa vyvíja niekoľko dní, niekoľko týždňov alebo mesiacov. Pacienti s akútnejšími formami PM mávajú aj myalgie.

Liečbou prvej voľby pre všetky formy PM je prednizón v iniciálnej terapeutickú dávku 1-1,5 mg/kg/deň<sup>(7,28)</sup>. U väčšiny pacientov s PM je kortikoterapia veľmi účinná. Znižovanie dávok prednizónu musí byť pomalé. Pri rýchlej redukcii dávok a predčasnom ukončení kortikoterapie dochádza k závažným exacerbáciám PM<sup>(7)</sup>. U časti pacientov je na zaistenie priaznivého terapeutického efektu potrebná dlhodobá imunosupresívna liečba, obvykle prednizón v kombinácii s azatioprinom<sup>(7,28)</sup>. Vzhľadom na podstatne nižší výskyt nežiaducich prejavov je azatioprin veľmi výhodný u tých pacientov s PM, ktorí vyžadujú dlhodobú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu.

### Dermatomyozitída

Dermatomyozitída (DM) je autoimunitné ochorenie spôsobené humorálne sprostredkovanou mikroangiopatiou (okluzívna vaskulitída), ktorá postihuje svaly, kožu a fakultatívne aj iné orgány<sup>(7)</sup>. Nekomplikovaná DM, podobne ako PM, reaguje veľmi dobre na prednizón a na imunosupresívne preparáty – azatioprin, cyklofosamid, metotrexát<sup>(7)</sup>. Pri akútnych a najmä pri hyperakútnych formách DM je potrebné začať liečbu intravenóznym podaním metylprednizolónu v dávke 1 g počas 3-5 dní. V zriedkavých prípadoch, ktoré sú rezistentné na kortikoidy a imunosupresíva, je indikovaný a účinný IVIg<sup>(29,30)</sup>.

### Geneticky podmienené neuromuskulárne ochorenia

Oblasť geneticky podmienených NMO mala dlhé roky veľmi obmedzené diagnostické a terapeutické možnosti. U mnohých pacientov mali tieto ochorenia chronickoprogredientný vývoj, ktorý viedol k imobilizácii a k úmrtiam. Posledné roky 21. storočia priniesli mimoriadne objavy v základných neurovedách, ktoré sa rýchlo aplikovali do klinickej praxe. Významné pokroky v liečbe niektorých hereditárnych NMO veľmi pozitívne ovplyvnili nepriaznivú, doteraz často fatálnu prognózu pacientov.

**Familiárna amyloidná polyneuropatia (FAP)** je vzácne autozómovo dominantné ochorenie. Táto forma amyloidózy je asociovaná s transtretínom, ktorý produkuje inak zdravá pečeň. Transtretín sa transformuje na amyloid, ktorý sa ukladá do periférnych nervov a spôsobuje ťažkú progredujúcu motorickú, senzitivnú a autonómnu polyneuropatiu<sup>(11,22)</sup>. Priemerný vek pri vzniku FAP je 30 rokov. Prognóza je fatálna, úmrtie nastáva do 10 rokov od manifestácie prvých príznakov<sup>(22)</sup>. Diagnózu FAP v súčasnosti definitívne potvrdzuje DNA dôkaz mutácie transtretínového génu<sup>(3,22)</sup>. Biopsia nervu, vykonávaná v minulosti, už

nie je potrebná na potvrdenie diagnózy. Do roku 2011 bola jedinou čiastočne účinnou liečbou *transplantácia pečene*, ktorou sa dosahovala eliminácia produkcie transtretínu<sup>(22)</sup>. V SR sledujeme príbuzenstvo s FAP, transplantácia pečene bola indikovaná u 2 pacientov. V novembri r. 2011 bola v USA ukončená pilotná klinická štúdia tafamidisom – prvým farmakom, ktoré pôsobí ako špecifický stabilizátor transtretínu. Tafamidis zabraňuje transformácii transtretínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov. Na základe docielených výsledkov Európska lieková agentúra odporučila *tafamidis* na liečbu transtretínovej amyloidózy so symptomatickou polyneuropatiou<sup>(22)</sup>.

**Pompeho choroba (glykogenóza II. typu)** je metabolické ochorenie s autozómovo recesívnym typom dedičnosti. Deficit alfa-glukozidázy spôsobuje abnormné ukladanie glykogénu v lyzozómoch svalových vlákien, čo sa klinicky manifestuje progredujúcou myopatiou, ktorá má často fatálnu prognózu<sup>(4,19)</sup>. Do konca 20. storočia Pompeho choroba nebola liečiteľná. Významným prelomom v terapii sa stali prvé roky 21. storočia, keď sa začala používať enzymatická substitučná liečba (ESL) rekombinantnou alfa-glukozidázou<sup>(19)</sup>. Všetky doterajšie štúdie poukazujú na jednoznačný benefit ESL pri Pompeho chorobe. Čím skôr sa začne s ESL, tým väčšie klinické zlepšenie sa dosiahne. Pompeho choroba je vo všetkých krajinách poddiagnostikované ochorenie, často vedené pod mylnou diagnózou<sup>(19)</sup>. Preto sa vo viacerých krajinách EÚ vrátane SR začalo s aktívnym vyhľadávaním Pompeho choroby u rizikových jedincov, na čo sa využíva skríningové meranie aktivity alfa-glukozidázy v suchej kvapke krvi<sup>(4,19)</sup>. Diagnózu definitívne potvrdí enzymologické vyšetrenie a DNA diagnostika príslušnej génovej mutácie<sup>(3,19)</sup>. V SR sme v r. 2009-2012 diagnostikovali 5 pacientov s adultnou formou Pompeho choroby. U všetkých pacientov bola ordiňovaná dlhodobá ESL rekombinantnou alfa-glukozidázou. Na svete je v súčasnosti na ESL asi 1900 pacientov.

**Fabryho choroba** je na X-chromozóm viazaná lyzozomálna tezaurimóza, ktorá je spôsobená deficitom lyzozomálnej alfa-galaktosidázy A. Enzymatický deficit vedie k progresívnej akumulácii glykosfingolipidov v endoteli ciev, v bunkách myokardu, obličiek a periférneho nervového systému<sup>(4)</sup>. Prvými príznakmi Fabryho choroby bývajú prejavy polyneuropatie, neskôr pribúdajú závažné orgánové komplikácie z postihnutia obličiek, myokardu a vaskulárnych lézií mozgu. Aj u žien prenášačiek môže niekedy prísť už v mladom veku k manifestácii Fabryho choroby pod klinickým obrazom polyneuropatie tenkých nervových vlákien, recidivujúcich cerebrálnych ischémií a kognitívnej poruchy. Diagnózu ochorenia potvrdzuje enzymologické vyšetrenie a DNA diagnostika<sup>(4)</sup>. Ordinuje sa enzymatická substitučná liečba (acetylgalaktosaminidáza), ktorá má priaznivý vplyv najmä na prejavy polyneuropatie, ale má minimálny vplyv už na manifestné cerebrálne prejavy. Včasná indikácia ESL má najmä preventívny význam pre zabraňovanie vzniku ireverzibilných orgánových lézií obličiek, myokardu a mozgu.

**Progresívne svalové dystrofie.** Napriek významným pokrokom v objasňovaní genetických základov a molekulárnych mechanizmov svalovej degenerácie sa zatiaľ v liečbe progresívnych muskulárnych dystrofií nedosiahli žiadne významnejšie výsledky. U chorých s progresívnymi svalovými dystrofiami žiadne metódy gébovej terapie ani liečby kmeňovými bunkami nedosiahli signifikantne pozitívne výsledky<sup>(2,4)</sup>. Podstatou manažmentu svalových dystrofií je podporná starostlivosť a liečba komplikácií. Významnou skutočnosťou je, že niektoré muskulárne dystrofie majú signifikantne vyššie riziko vzniku kardiomyopatií a niekedy aj porúch kardiálneho rytmu. Preto u pacientov s Duchennovou, Beckerovou, Emeryho-Dreifussovou svalovou dystrofiou, myotonickou dystrofiou a pletencovými muskulárnymi dystrofiami typu 1B, 2C, 2D, 2E, 2F a 2I sú absolútnou indikáciou pravidelné EKG vyšetrenia a echokardiografické monitorovanie kardiálnych funkcií<sup>(2,4)</sup>.

### Záver

Vzhľadom na zriedkavý až vzácny výskyt geneticky podmienených, autoimunitných, ale aj ďalších nervovo-svalových ochorení sa neuromuskulárne ochorenia zaraďujú do skupiny zriedkavých chorôb („rare“ alebo „orphan“ disorders). Nediagnostikované a neliečené ZCH vrátane NMO majú obvykle chronickoprogredientný vývoj s nepriaznivou prognózou, závažný vplyv na sociálne

začlenenie a na kvalitu života. Riešenie problematiky ZCH sa stalo jednou z priorit Európskej komisie v oblasti zdravotníctva. V zmysle odporúčania EÚ sa k riešeniu problematiky ZCH zaviazala aj Slovenská republika. Zlepšenie starostlivosti o pacientov so ZCH, zlepšenie dostupnosti diagnostiky a liečby ZCH možno dosiahnuť vytváraním špecializovaných národných centier s ich prepojením do medzinárodných referenčných sietí. Z hľadiska záujmov pacientov, prognózy ich ochorenia, profesionálneho a spoločenského uplatnenia sa diagnostikou, liečbou NMO, ale aj psychologickým a sociálnym poradenstvom vo vyspelých krajinách zaoberajú špecializované akreditované centrá. V diagnostike a liečbe autoimunitných NMO je slovenské centrum sebestačné, ale dlhoročne si udržuje recipročné zahraničné kontakty. V oblasti geneticky podmienených NMO je nevyhnutná tesná spolupráca a zapojenie do medzinárodných projektov. Jej výstupom sú benefity pre pacientov – urýchlenie diagnostiky a ordinovanie optimálnej liečby, ktorá zásadným spôsobom ovplyvňuje doteraz veľmi nepriaznivé prognózy ochorenia ako Pompeho choroba a familiárna amyloidná polyneuropatia.

### Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.  
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia  
Neurologická klinika SZU, UN Bratislava-Ružinov  
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

### Literatúra

- Cisárik F. Zriedkavé choroby – výzva pre európske zdravotníctvo a situácia v SR. *www.l-med* 2011; 1-34.
- Griggs RC, Amato AA. Muscular Dystrophies. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier 2011; 1-267.
- Kaplan JC. The 2012 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders* 2011; 21: 833-861.
- Špalek P. Hereditárne neuromuskulárne ochorenia – súčasné možnosti diagnostiky a aktuálne trendy v liečbe. *Neurol prax* 2012; S2: 27-29.
- Špalek P. Autoprotilátkami sprostredkované ochorenia nervosvalového spojenia. *Neurol pro praxi* 2010; 11: 85-89.
- Špalek P. Myasténia gravis (minimogramia). *Ces Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
- Špalek P. Zánětlivé myopatie – patogeneze, diagnostika a léčba. *Postgrad Med* 2008; 10: 926-936.
- Špalek P. Získaná neuromyotonie. V: Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu. Ed. J. Piňha a kol. Maxdorf Jesenius 2010; 292-299.
- Špalek P, Kurča E, Cibulčík F, et al. Diagnostika a liečba multifokálnej motorickej neuropatie – odporúčania pre prax. *Neurológia* 2010; 5: 168-172.
- Martinka I, Špalek P, Hančinová V, et al. Neurologické prejavy deficitu vitamínu B12 – súbor 10 pacientov a literárny prehľad. *Neurológia* 2012; 7: 131-137.
- Miller AE, Simpson DM. Peripheral Neuropathy. *Continuum*. Lifelong Learning Neurol 2012; 18: 1-267.
- Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations. Elsevier 2013; 1-643.
- Richter D, Špalek P. Myopatia indukovaná liekmi znižujúcimi cholesterol a triacylglyceroly. *Via practica* 2010; 7: 23-25.
- Vohánka S. Zvýšená hladina kreatinkínázy. *Interní Med* 2012; 14: 322-326.
- Špalek P. Rhabdomyolýza. *Neurol pro praxi* 2012; 13: 201-206.
- Ondriaš F, Špalek P, Orság M. Neuromuskulárne ochorenia a bioptické vyšetrenie kostrového svalu. *Neurológia* 2009; 4: 35-39.
- Vorgerd M. Labordiagnostik von Myopathien. *Akt Neurol* 2009; 36: 234-239.
- Špalek P. Klinická diagnostika myasténie gravis. *Neurológia* 2011; 6: 110-116.
- Špalek P, Hlavatá A. Pompeho choroba – nové trendy v diagnostike a liečbe. *Via practica* 2011; 8: 225-229.
- Špalek P, Radvanský J. Register a molekulárna diagnostika myotonickej dystrofie na Slovensku. *Neurol prax* 2011; 12(S3): 25-26.
- Špalek P, Skladaný L, Chandoga J, Cibulčík F. Familiárna amyloidná polyneuropatia – výskyt v SR, súčasné možnosti diagnostiky a aktuálne trendy v liečbe. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2012; 75/108: 524.
- Ghosh PS, Zhou L. The diagnostic utility of commercial limb-girdle muscular dystrophy test panel. *J Clin Neuromusc Dis* 2012; 14: 86-87.
- Burgunder JM, Schöls L, Baets J, et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. *Eur J Neurol* 2011; 18: 207-217.
- Špalek P, Hajaš G, Hančinová V. Gluténová polyneuropatia – patogeneza, diagnostika, faktory ovplyvňujúce prognózu. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2012; 75/108: 523-524.
- Hengstman GJD, van Brenk L, Vree Egberts WTM, et al. High specificity of myositis specific autoantibodies for myositis compared with other neuromuscular disorders. *J Neurol* 2005; 252: 534-537.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
- Špalek P. Základné princípy terapie kortikosteroidmi pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach. *Neurol pro praxi* 2011; 12: 384-388.
- Špalek P. Intravenózne imunoglobulín v liečbe autoimunitných neurologických ochorení. *Neurol pro praxi* 2011; 12: 398-402.
- Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. *Neurology* 2012; 78: 1009-1015.