

SPRÁVA O ČINNOSTI CENTRA PRE NEUROMUSKULÁRNE OCHORENIA za r. 2020

Peter Špalek, Ivan Martinka

Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

Neurológia 2021; 16 (1): 52-55

Pandémia COVID-19 od marca 2020 významne ovplyvnila a negatívne limitovala normálne fungovanie všetkých zdravotníckych zariadení. Po úvodnom uvedení štandardných údajoch o Centre pre NMO bude tohtoročná správa zameraná na zhodnotenie závažných problémov v súvislosti s pandémiou, ktoré v roku 2020 zásadne obmedzili, ale na druhej strane podstatne modifikovali charakter a spôsob vykonávania diagnostických, liečebných a dispenzárných činností Centra pre neuromuskulárne ochorenia.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia na Neurologickej klinike SZU a UNB bolo schválené dňa 16. 5. 1996 rozhodnutím MZ SR č. SZS-982/95-Lb. 27. 11. 2017 po splnení medzinárodných akreditačných kritérií bolo Centrum pre neuromuskulárne ochorenia zaradené do zoznamu národných expertíznych pracovísk pre zriedkavé choroby v Slovenskej republike ako **národné expertízne pracovisko so zameraním na zriedkavé neuromuskulárne ochorenia**.

Podľa štatútu Centra pre neuromuskulárne ochorenia jeho lekári vykonávajú ambulantne a počas hospitalizácií diagnostiku, liečbu a dispenzarizáciu pacientov s neuromuskulárnymi ochoreniami, najmä so zameraním na autoimunitné a geneticky podmienené ochorenia periférneho motoneurónu, periférnych nervov, nervovosvalového spojenia a priečne pruhovaného svalstva. Úlohou lekárov Centra je podľa medzinárodne akceptovaných diagnostických kritérií stanoviť včas správnu diagnózu a indikovať optimálny terapeutický postup. Pri autoimunitných ochoreniach zohľadniť všetky kritériá pre správnu voľbu adekvátnej imunoterapie – systémová intravenózna a perorálna kortikoterapia, liečba intravenóznym imunoglobulínom, liečba imunosupresívnymi prípravkami, terapeutické výmenné plazmaferézy a liečba tymektómiou (myasténie gravis asociované s tymómami a hyperpláziou týmusu). V zriedkavých špecifických situáciách pri myasténii gravis (refraktórne MG; závažné nežiadúce terapeutické účinky) používame nové liečebné možnosti – inhibítory komplementu (eculizumab), na B-bunky zameraná liečba (rituximab) a antagonisty neonatálnych Fc receptorov (efgartigimod).

Úlohou lekárov Centra je včasná diagnostika geneticky podmienených neuromuskulárných ochorení. Zameraná je najmä na ochorenia, u ktorých sa zaznamenali významné pokroky v liečbe. Včasné určenie diagnózy a včasné ordinovanie príslušnej liečby významne zlepšili prognózu pacientov s viacerými ochoreniami. K zásadným zmenám došlo v liečbe niektorých geneticky podmienených NMO, ktoré mávali infaustnú

prognózu. Hereditárna amyloidná transtretínová polyneuropatia – tafamidis (stabilizátor transtretínu), patisiran (RNAi terapeutikum), inotersen (antisense nucleotid). Maligna hypertermia – dantrolen (blokátor RYR1 receptora). Pompeho choroba – rekombinantná alfa-glukozidáza (enzymatická substitučná liečba). Fabryho choroba – agalidáza (enzymatická substitučná liečba) a migalastat (chaperon). U 13 % chlapcov s Duchennovou muskulárnou dystrofiou podmienenou nonsense bodovou mutáciou prípravok ataluren umožňuje prepis genetickej informácie a zlepšenia DMD na benígnejší klinický fenotyp Beckerovej muskulárnej dystrofie. U Duchennovej muskulárnej dystrofie vzbudzujú nádeje eterplisen a golodirsen (exon skipping). U detí so spinálnou muskulárnou atrofiou sú k dispozícii viaceré terapeutické postupy – nusinersen (antisense nucleotid) dostupný aj v SR, anasemnogene aberparovec (génová terapia) a risdiplam (splicing modifikátor). U ťažkých foriem Lambertovho-Eatonovho myastenického syndrómu, ktoré sú refraktérne na imunosupresívnu liečbu a iné formy imunoterapie, amifampridín ako blokátor napätovo-závislých káliových kanálov umožňuje zvýšené uvoľňovanie molekúl acetylcholínu s presynaptických motorických zakončení, čím zlepšuje neuromuskulárnu transmisiu a klinický stav pacientov. Kvalitná diagnostika a liečba neuromuskulárných ochorení v súčasnosti nevyhnutne vyžaduje multidisciplinárny prístup. Nižšie sú v texte uvedené pracoviská v SR, v ČR a v zahraničí, s ktorými spolupracujeme pri diagnostike a liečbe autoimunitných a geneticky podmienených neuromuskulárných ochorení.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia a spolupráca s regionálnymi neurologickými pracoviskami v SR v období pandémie v r. 2020

Väčšina lôžok Neurologickej kliniky SZU bola pretransformovaná na oddelenie pre pacientov s infekciou Covid-19. Preto oproti roku 2019 významne poklesol počet hospitalizovaných pacientov s neuromuskulárnymi ochoreniami. Prednostne boli prijímaní k neodkladným hospitalizáciám pacienti s akútnym vznikom závažných neuromuskulárných ochorení za účelom diagnostiky a najmä urgentnej terapeuticko-terapeutickej intervencie – akútne fulminantné formy myasténie, akútne exacerbácie myasténie gravis, akútne polyradikuloneuritídy GBS, hyperakútne a akútne polymyozitídy a dermatomyozitídy, ťažké formy CIDP, dvaja pacienti s novodiagnostikovanou ťažkou zneschopňujúcou formou stiff person syndrómu. U pacientov s uvedenými diagnózami boli ordinované okrem intenzívnej konvenčnej kombinovanej

imunosupresívnej liečby, plazmaferézy, často 5-dňové kúry intravenóznym imunoglobulínom a u jednej pacientky s ťažkou refraktérnou formou myasténie sme indikovali eculizumab s priaznivým terapeutickým efektom.

Viacerí pacienti s ťažkými formami neuromuskulárnych ochorení museli byť hospitalizovaní na regionálnych neurologických pracoviskách, s ktorými sme boli v pravidelnej konziliárnej komunikácii a poradenstve, využívali dostupné metódy telemedicíny.

Pred rokom 2020 bolo v Centre pre NMO každoročne ambulantne vyšetrených, liečených a dispenzarizovaných cca 2500 pacientov. Z dôvodu pandémie sme po dohovore s neurológmi zameranými na problematiku neuromuskulárnych ochorení presunuli pacientov s kompenzovanými autoimunitnými NMO a s viacerými geneticky podmienenými NMO do rajónnej starostlivosti, v prípade potreby sme ostávali vo vzájomnom konziliárnom kontakte.

Oceňujeme a ďakujeme za spoluprácu regionálnych neurologických pracovísk, kolegyň a kolegov pri riešení pacientov s neuromuskulárnymi ochoreniami, ktorých sme nemohli hospitalizovať na našom pracovisku a tiež za spoluprácu pri ambulantnej dispenzarizácii pacientov s komplikovanými neuromuskulárnymi ochoreniami. Kvalitná spolupráca pri spoločnom riešení komplikovaných neuromuskulárnych ochorení bola najmä s neurologickými pracoviskami v Levoči, Martine a Skalici, ale aj s ďalšími lôžkovými a ambulantnými pracoviskami v SR. Vďaka súdržnosti a častej vzájomnej komunikácii neurologičiek a neurológov patriacich do neuromuskulárnej komunity sa podarilo úspešne zvládnuť v roku 2020 diagnostiku a liečbu aj mimoriadne komplikovaných neuromuskulárnych ochorení, napriek ťažkým a limitujúcim podmienkam pri pandémii Covidu-19.

Centrum pre NMO v roku 2020 pokračovalo a ďalej rozvíjalo medziodborovú spoluprácu v diagnostike neuromuskulárnych ochorení

- *Molekulárno-genetická diagnostika geneticky podmienených NMO.*
- *Enzymová diagnostika hereditárnych metabolických NMO.*
- *Svalové biopsie – rozširovanie imunohistochemických vyšetrení a spektra špecifickej diagnostiky.*
- *Rozširovanie indikácií MR diagnostiky a jej skvalitňovanie pri neuromuskulárnych ochoreniach.*
- *Neuroimunologické, myoimunologické vyšetrenia širokého spektra špecifických autoprotilátok.*

V roku 2020 boli v SR novodiagnostikovaní 133 pacienti s myasténiou gravis. Neurológovia z celej SR odosielajú séra na vyšetrenie autoprotilátok proti AChR a autoprotilátok proti MuSK do Centra imunodiagnostiky, OÚSA, Bratislava. 131 myastenikov malo pozitívne autoprotilátky proti AChR a 2 myastenici proti MuSK. Slovenská republika má dlhodobo najvyššiu incidenciu a prevalenciu myasténie gravis v Európe (Martinka I, Fulova M, Špalekova M, Špalek P. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977-2015. *Neuroepidemiology* 2018; 50: 153-159).

Niektorí neurológovia, v súčasnosti už zriedkavo, posielajú séra na vyšetrenie autoprotilátok proti AChR metodikou ELISA do Medirexu. Opakovane sme poukazovali, že táto metodika je nespoľahlivá s výskytom falošne pozitívnych výsledkov – autoprotilátok proti AChR, čo u viacerých pacientov viedlo k chybnému stanoveniu diagnózy AChR pozitívnej myasténie gravis. Táto situácia sa v r. 2020 vyskytla u 3 pacientov.

Spolupráca Centra pre NMO s pracoviskami v SR pri liečbe NMO

- *Transcervikálna-subxifoidálna-bilaterálna tymektómia a transsternálna tymektómia*
Klinika hrudnej chirurgie SZU a UN Bratislava Ružinov.
- *Terapeutické plazmaferézy – Národná transfúzna služba, UN Bratislava-Ružinov.*
- *Intenzivistická starostlivosť o pacientov s respiračným a bulbárnym zlyhávaním u neuromuskulárnych pacientov – Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny LFUK, UN Bratislava – Ružinov.*
- *Kardiologická starostlivosť o pacientov s kardiomyopatiami pri muskulárnych dystrofiách a mitochondriálnych myopatiách – NÚSCH Bratislava.*
- *Echokardiografické vyšetrenie pacientov s hereditárnou amyloidnou transtyretínovou polyneuropatiou V. Interná klinika LFUK a UN Bratislava – Ružinov.*
- *Starostlivosť o pacientky počas tehotenstva, pôrodu a postpartálneho obdobia s myasténiou gravis a ďalšími neuromuskulárnymi ochoreniami - II. Gynekologicko-pôrodná klinika LFUK a UNB – Ružinov.*
- *Špecializované korekčné operačné zákroky pri závažných neuromuskulárnych oftalmopatiách, výrazných ptózach s funkčným obmedzením videnia - Klinika plastickej chirurgie, UN Bratislava – Ružinov.*
- *Rádioterapia a chemoterapia malígnych tymómov – Národný onkologický ústav, Bratislava.*
- *Enzymatická substitučná liečba rekombinantnou alfa-glucozidázou pri adultných formách Pompeho choroby – Centrum pre metabolické ochorenia, NÚDCH Bratislava.*

Registre neuromuskulárnych ochorení

V Centre pre neuromuskulárne ochorenia dlhoročne vytvárame registre neuromuskulárnych ochorení. Ako prvý sa v r. 1978 začal vytvárať register pacientov s myasténiou gravis, ktorý bol dlhoročne v printovej forme, cca pre 10 rokmi sme ho pretransformovali (MUDr. Ivan Martinka, PhD.) do elektronickej formy. Ostatné registre neuromuskulárnych ochorení sú od svojho začiatku v elektronickej forme. V posledných mesiacoch sme realizovali kontrolu a doplnenie údajov v doterajších neuromuskulárnych registroch. V roku 2020 sme uzavreli dohodu s Národným centrom zdravotníckych informácií a dali všetky naše registre Centra pre NMO k dispozícii aj NCZI. V tejto inštitúcii sú registre k dispozícii v samostatnom špecializovanom registri neuromuskulárnych ochorení a sú aj súčasťou národného registra zriedkavých chorôb v SR. Spolupráca medzi Centrom pre NMO a NCZI si vyžadovala a bude kontinuálne vyžadovať personálnu a elektronickejšiu spoluprácu. V ďalšom texte uvádzame podrobnejšie a vysvetľujúce údaje k registrom hereditárnych a autoimunitných neuromuskulárnych ochorení v SR.

Všetky autoimunitné neuromuskulárne ochorenia patria k zriedkavým chorobám, vrátane myasténie gravis. Preto každé autoimunitné NMO má tiež svoj ORPHA číslo/kód. V oblasti autoimunitných NMO je výzvou do budúcnosti vytvorenie registrov autoimunitných myozitíd a akútnej polyradikuloneuritídy GBS. Počas roku 2020 sme sledovali a spracovali so spolupracujúcimi neurológmi v SR súbor pacientov s myasténiou gravis a infekciou Covid-19.

Tabuľka 1. HEREDITÁRNE NEUROMUSKULÁRNE OCHORENIA - REGISTRE

DIAGNÓZA	MKCH10	ORPHA	OMIM	Počet pac.	M	Ž
Myotonická dystrofia MD1	G71.1a	206647	160900	79	38	41
Myotonická dystrofia MD2	G71.1b	606	602668	106	44	62
FSHMD 1	G71.0	269	158900	3	3	0
FSHMD 2	G71.0	269	158901	3	1	2
OPMD	G71.0	270	164300	6	4	2
EDMD 1	G71.0	261	300696	3	3	0
EDMD 2	G71.0	261	181350	3	1	2
Pompeho choroba	E74.02	420429	232300	17	5	12
Paramyotónia congenita Eulenburg	G71.1c	684	168300	6	4	2
Hyperkaliemická periodická paralýza	G72.3	682	170500	6	3	3
Hypokaliemická periodická paralýza	G72.3	681	170400	4	4	0
Bulbospinálna amyotrofia - Kennedyho choroba	G12.2	491	313299	46	46	0
Spinálna muskulárna atrofia typ 3	G12.1	83419	253400	4	3	1
hATTR polyneuropatia	G63.3	85447	105210	15	9	6
Mitochondiálne myopatie, encefalomyopatie	G73.1	206966	-	19	12	7
Idiopatická asymptomatická hyperCKémia	G72.9	206599	-	14	9	5

FSHMD 1 a 2 – facio-skapulo-humerálna muskulárna dystrofia typ 1 a typ 2; OPMD – okulo-faryngeálna muskulárna dystrofia; EDMD1 a 2 – Emery-Dreifussova muskulárna dystrofia typ 1 a typ 2; hATTR polyneuropatia – hereditárna amyloidná transtyreťínová polyneuropatia;

Tabuľka 2. AUTOIMUNITNÉ NEUROMUSKULÁRNE OCHORENIA – REGISTRE

Diagnóza	MKCH10	ORPHA	Počet pacientov	M	Ž
Myasténia gravis	G70.0	589	2624	1159	1465
LEMS	G73.1	43313	8	5	3
Akvirovaná neuromyotónia	G70.9	84142	3	2	1
CIDP	G61.8a	2932	146	107	39
MMN	G61.8 b	641	17	12	5
MADSAM	G61.8c	48162	3	3	0
Stiff person syndróm	G25.8	3198	4	2	2
IBM	M60.8	611	9	9	0
Eozinofilná myozitída	M60.8	5247724	2	0	2
Eozinofilná fasciitída	M35.4	3165	2	1	1
Fokálna myozitída	M60.8	48918	6	2	4

LEMS – Lambert-Eatonov myastenický syndróm; CIDP – chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia; MMN – multifokálna motorická neuropatia; MADSAM – multifokálna akvirovaná demyelinizačná senzitivná a motorická polyneuropatia; IBM – inclusion body myositis (myozitída s inklúznymi telieskami). Autoimunitné ochorenia v registroch boli diagnostikované na základe autoprotilátok proti špecifickým antigénom (myasténia gravis; LEMS; akvirovaná neuromyotónia) alebo na základe medzinárodne akceptovaných diagnostických kritérií (CIDP, MMN, MADSAM, Stiff person syndróm, IBM, eozinofilná myozitída, eozinofilná fasciitída, fokálna myozitída). Všetky tieto autoimunitné ochorenia sú liečiteľné, často vyliečiteľné za predpokladu včasného určenia správnej diagnózy.

ORPHA číslo. V aktuálnej medzinárodnej klasifikácii MKCH-10 má len obmedzený počet zriedkavých chorôb svoj vlastný kód. Napr. klasifikácia MKCH-10 rozoznáva asi 300 zriedkavých ochorení z celkového počtu vyše 6000. Táto skutočnosť zneumožňuje z MKCH-10 získať presné štatistické údaje o výskyte zriedkavých chorôb. Orphanet preto presadil klasifikačný systém, podľa ktorého sa ku každému zriedkavému ochoreniu a každému jej podtypu priraduje samostatné číslo, tzv. Orpha číslo („Orpha number“). Toto číslo je stabilné, nemenné a jedinečné pre každé zriedkavé ochorenie.

OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM je obsiahle, súhrnné compendium génov a genetických fenotypov. Každá mendeliánska porucha má svoje OMIM číslo. V prvých 15 registroch hereditárnych NMO sú uvedené počty pacientov, ktorí mali všetci potvrdenú diagnózu molekulárno genetickým

vyšetrením. U viacerých hereditárnych NMO sa genealogickým vyšetrením zistil pomerne vysoký familiárny výskyt ďalších postihnutých jedincov - myotonická dystrofia typ MD1, myotonická dystrofia typ MD2, FSHMD1, OPMD, paramyotónia congenita Eulenburg, bulbospinálna amyotrofia. Systém OMIM obsahuje informácie o poruchách viac ako 15 tisíc génov a je zameraný na vzťahy medzi genotypom a fenotypom. Každé hereditárne neuromuskulárne ochorenie má svoje OMIM číslo.

Viaceré hereditárne neuromuskulárne ochorenia v našom registri, ktoré mávali infaustnú prognózu, sú v súčasnosti liečiteľné. U pacientov s hereditárnou amyloidnou transtyreťínovou polyneuropatiou predstavujú účinnú terapiu tafamidis (stabilizátor transtyreťínu) a patisiran (RNAi terapeutikum). Pompeho choroba je liečiteľná enzymatickou substitučnou liečbou (rekombinantná alfa-glukozidáza). Pre spinálnu muskulárnu atrofiu

sú k dispozícii viaceré terapeutické postupy, pre deti v SR je dostupný a účinný nusinersen (antisense nucleotid). Pre 13 % chlapcov s Duchennovou muskulárnou dystrofiou podmienenou nonsense bodovou mutáciou je na Slovensku k dispozícii prípravok ataluren umožňujúci prepis genetickej informácie, a tým zlepšenie DMD na benígnejší klinický fenotyp Beckerov muskulárnej dystrofie. U viacerých hereditárnych neuromuskulárnych ochorení (EDMD1; EDMD2; FSHMD; myotonická dystrofia typ MD1 a MD2) je včasné určenie správnej diagnózy rozhodujúce pre zvládnutie odvrátiteľných kardiálnych úmrtí (implantácia kardiostimulátora, kardioverter – defibrilátora).

V oblasti hereditárnych NMO je výzvou do budúcnosti realizácia registrov pletencových muskulárnych dystrofií a hereditárnych neuropatií, ktoré sú spojené s významnými pokrokmi v molekulárno-genetickej diagnostike a poznávaním vzťahov medzi genotypmi a fenotypmi.

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU
a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava - Ružinov