



Názov:

**Štandardný postup pre skríning
zriedkavých geneticky podmienených
extrapyramidových ochorení – I. revízia**

Autori:

doc. MUDr. Matej Škorvánek PhD.,

doc. MUDr. Miriam Kolníková PhD.,

MUDr. František Cisárik CSc.,

RNDr. Michal Konečný PhD.,

MUDr. Alica Valachová,

MUDr. Mária Giertlová PhD.,

MUDr. Petra Paveleková,

MUDr. Ján Necpál

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Štandardný postup pre skrining zriedkavých geneticky podmienených extrapyramidových ochorení – I. revízia

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
032	30. november 2021	schválené	15. december 2021

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Matej Škorvánek PhD., doc. MUDr. Miriam Kolníková PhD., MUDr. František Cisárik CSc, RNDr. Michal Konečný PhD., MUDr. Alica Valachová, MUDr. Mária Giertlová PhD., MUDr. Petra Paveleková, MUDr. Ján Necpál

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných postupov pre výkon prevencie a odporúčaných postupov pre výkon prevencie MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre PpVP a pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: prof. MUDr. Juraj Payer, PhD. MPH, FRCP; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: Rastislav Bílik, MSc.; Mgr. Milada Eštoková PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová PhD.; PhDr. Zuzana Gavalierová; MUDr. Darina Haščiková, MPH; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová PhD., MPH; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová PhD., MHA; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba, PhD., MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; MUDr. František Podivinský, PhD.; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová, PhD.; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Henrieta Savinová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková PhD.; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek, CSc.

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Marcela Virágová, MBA

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: „Tvorba nových a inovovaných postupov pre výkon prevencie a ich zavedenie do medicínskej praxe“ (kód NFP312041R239)

Zoznam skratiek

AADC	Aromatic L-amino acid decarboxylase
ALT	Alanínaminotransferáza
arrayCGH	Array comparative genomic hybridization
ASLO	Antistreptolyzín O
AST	Aspartátaminotransferáza
CO	Oxid uhoľnatý
DMO	Detská mozgová obrna
EBV	Epstein-Barr vírus
ECHS1	Enoyl-CoA hydratase, short-chain, 1
EÚ	Európska únia
GAD65	glutamic acid decarboxylase 65-kilodaltonová izoforma
GCH1	GTP cyklohydroláza 1
GLUT1	Deficit glukózového transportéru 1
HSV	Herpes simplex vírus
HZV	Herpes zoster vírus
IMPDH2	Inosine-5-prime-monophosphate dehydrogenase, typ 2
KIAA1244	Brefeldin A-inhibited guanine nucleotide exchange protein 3
MOG	Myelin oligodendrocyte glcoprotein
MR	Magnetická rezonancia
NGS	Next-generation sequencing
NMDAR	N-metyl-D-aspartát receptor
ORL	Otorinolaryngológia
PML	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
POLG2	Polymerase, DNA, GAMMA-2
PRRT2	Proline-rich transmembrane protein 2
PTPS	6-pyruvoyl-tetrahydropterín syntetáza
RHOBTB2	RHO-related BTB domain-containing protein 2
SLC2A1	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1
SR	Sepiapterín reduktáza
SSPE	Subakútna sklerotizujúca panencefalitída
TH	Tyrozín hydroxyláza
USG	ultrazvukové vyšetrenie
VPS16	Vacuolar protein sorting 16
ZNF142	Zinc finger protein 142

Zhrnutie odôvodnenia vývoja štandardu pre predkladaný preventívny postup

Tento diagnosticko-skríningový štandard slúži ako odborné usmernenie a upravuje základné podmienky skríningu zriedkavých extrapyramidových ochorení. Preventívny skríningový štandard vzniká s cieľom:

- Zvýšenia záchytu uvedených ochorení, ktorý je pri súčasných diagnostických skríningových postupoch v porovnaní s krajinami EÚ suboptimálny,
- Zvýšenia záchytu ochorení, ktoré sú liečiteľné špecifickou liečbou, resp. stanovenie diagnózy umožňuje ďalší cieľný manažment ochorenia (tzv. actionable consequences)

čo má následne významný pozitívny ekonomický dopad na zdravotný aj sociálny systém,

- Významného skrátenia doby do stanovenia diagnózy, ktorá v súčasnosti môže predstavovať niekoľko rokov, čo významne traumatizuje pacientov a ich príbuzných,
- Významného zvýšenia nákladovej efektivity používaných postupov,
- Vytvorenia skriningového algoritmu, ktorý je vo vyspelých krajinách, aj vzhľadom na zásadný pokrok v diagnostických a laboratórnych technológiách, považovaný za tzv. „best medical practice“ už niekoľko rokov.

Kompetencie a indikácie

Indikovať vstupné neurologické alebo neuropediatrické vyšetrenie je v kompetencii:

- Lekár so špecializáciou v odbore - pediater, všeobecný lekár, fyziater, ortopéd, klinický genetik.

Realizovať klinické neurologické vyšetrenia a indikovať zobrazovacie vyšetrenia je v kompetencii:

- Lekár so špecializáciou - pediatrický neurológ, neurológ (pri lekárovi so špecializáciou v odbore neurológia sú preferované vyšetrenia u neurológa zameraného na extrapyramidové ochorenia, napr. Centrá pre liečbu zriedkavých extrapyramidových ochorení designované MZ SR, ambulancie pre extrapyramidové ochorenia, a pod.).

Indikovať uvedené laboratórne vyšetrenia mimo molekulárno-genetických vyšetrení je v kompetencii:

- Lekár so špecializáciou - detský neurológ, neurológ, pediater, klinický genetik.

Indikovať laboratórne molekulárno-genetické vyšetrenia je v kompetencii:

- Lekár so špecializáciou - klinický genetik.

Úvod

Extrapyramidové ochorenia, najmä pri vzniku v detskom veku a mladej dospelosti, avšak často aj neskôr, sú z veľkej časti tvorené zriedkavými genetickými ochoreniami, ktoré môžu mať pri neskorom stanovení diagnózy, resp. nesprávnej diagnózy, devastačný dopad na pacienta a jeho rodinu, ako aj významný finančný dopad na zdravotný a sociálny systém štátu. Naopak včasný skrining a správna diagnostika môžu priniesť v rámci sekundárnej a terciárnej prevencie pri mnohých ochoreniach z tejto skupiny zásadný vplyv na prognózu a výsledný funkčný stav pacienta ako aj jeho zaradenie do bežného života ako aj prevenciu rekurencie ochorenia v rodine (Jinnah, 2018). Súčasný pokrok v laboratórnych a diagnostických metódach, predovšetkým rozvoj genetiky, priniesol v medzinárodnom meradle za posledné roky zásadnú zmenu pohľadu na „best medical practice“ a efektívnosť diagnostických skriningových algoritmov týchto ochorení (Zech, 2020). Dedičné extrapyramidové ochorenia predstavujú výrazne heterogénnu skupinu ochorení, pričom pre každý zo základných fenotypov v tejto skupine (chorea, dystónia, ataxia, myoklonus, tremor, dystónia) boli popísané desiatky až stovky možných genetických jednotiek. Pre časť týchto pacientov, napr. 34 % pacientov s geneticky potvrdenou dystóniou v doteraz najväčšej publikovanej štúdií (Zech, 2020), existuje kauzálna liečba, alebo vedie stanovenie správnej diagnózy k efektívnejšiemu medicínskemu manažmentu, možnosti predchádzať spúšťačom ochorenia a pre ďalšie ochorenia môže vedomosť o konkrétnom genetickom ochorení ovplyvniť rozhodnutia (pozitívne alebo negatívne) v zmysle zvažovania drahších pokročilých možností liečby, ako je

napríklad hĺbková mozgová stimulácia. Rozvoj genetiky navyše prináša prakticky na týždennej báze objavy nových genetických humánných ochorení a popisy nových fenotypov už známych ochorení, ktoré prispievajú k čoraz väčšej fenotypovo-genotypovej komplexnosti v tejto oblasti (1 fenotyp - veľa možných génov, 1 gén - veľa možných fenotypov). V tejto súvislosti boli v rámci výskumných projektov aj v rámci SR identifikované nové genetické humánne ochorenia vrátane génov *ZNF142* (Khan, 2019), *IPMDH2*, *KIAA1244* (Zech, 2020), *VPS16* (Steel, 2020), ale aj predtým nepopísané fenotypy už známych genetických ochorení, napríklad paroxyzmálna ponámahová dystónia pri patogénnych variantoch génu *ECSH1* (Olgati, Skorvanek, 2016), paroxyzmálne dyskinézy pri géne *RHOBTB2* (Necpal, 2020) alebo chorea v rámci obrazu *POLG2*-asociovaného ochorenia (Dosekova, 2020). Doteraz štandardne používaný postup testovania jednotlivých génov osobitne podľa klinického fenotypu má preto v svetle nových dôkazov a medzinárodne akceptovaných štandardov čoraz limitovanejšiu úlohu a je z pohľadu súčasného medzinárodného „best medical practice“ indikovaný len vo výnimočných prípadoch špecifických klinických fenotypov (Zech, 2020). Aj s ohľadom na významný kvalitatívny pokrok v odbornej expertíze neurológov a detských neurológov v oblasti extrapyramidových ochorení, dosiahnutých systematickými edukačnými programami v rámci SR v posledných rokoch, v súčasnosti za hlavnú bariéru dostupnosti efektívneho skríningu týchto ochorení považujeme z pohľadu klinických neurológov a detských neurológov rutinne nedostupnú laboratórnu diagnostiku založenú na princípe sekvenovania novej generácie (NGS) hradenú z verejného zdravotného poistenia. Táto metodika je v súčasnosti rutinne zahrnutá prakticky vo všetkých medzinárodných skrínigových algoritmoch a odporúčaníach zameraných na diagnostiku zriedkavých extrapyramidových ochorení a publikovaných v priebehu posledných 5 rokov (Zutt, 2015; van Egmond, 2015; Brandsma, 2021; Brandsma, 2019; Morales-Briceno, 2020; Martínez Ramirez, 2020; Pearson, 2019), pričom existuje úroveň dôkazov A podľa hodnotenia GRADE pre časovú, diagnostickú ako aj finančnú efektívnosť tejto metodiky (Zech, 2020; Zutt, 2015; van Egmond, 2015; Brandsma, 2019; Vissers, 2017; Lazaridis, 2016; Nolan, 2016; Shashi, 2014; Pearson, 2019; Emrick, 2020; Warman Chardon, 2015). Výhodou predstavuje predovšetkým redukcia nutnosti opakovaných laboratórnych vyšetrení (pri laboratórnom vyšetrení celého exómu stačí vo väčšine prípadov realizovať 1x za život), pričom získané surové dáta sa následne bioinformaticky spracujú v logických krokoch podľa indikácie klinického genetika (menšie, stredné alebo väčšie panely podľa klinickej indikácie s príslušnou finančnou náročnosťou) bez nutnosti opakovaných laboratórnych vyšetrení za účelom čo najväčšej diagnostickej a zároveň finančnej efektívnosti postupu. Ďalšou výhodou je aj to, že táto metodika umožňuje retrospektívnu identifikáciu prípadných nových genetických humánných ochorení alebo predtým nepopísaných fenotypovo-genotypových korelácií objavených aj roky po prvotnom vyšetrení bez nutnosti opätovného laboratórneho vyšetrenia. V predkladanom preventívnom štandarde zameranom na diagnosticky a finančne efektívnejší skrínig dedičných extrapyramidových porúch predstavujeme algoritmus metodologicky zostavený podľa najnovších konceptov „best medical practice“, medzinárodných odporúčaní, dôkazov úrovne A podľa hodnotenia GRADE a národného ako aj medzinárodného konsenzu expertov v danej oblasti.

Klasifikácia, popis a odôvodnenie jednotlivých postupov

1. Identifikácia vývoja extrapyramidovej symptomatiky (chorea, dystónia, ataxia, tremor, parkinsonizmus, myoklonus, tiky, spastická dystónia, stereotýpie) špecialistami v odboroch pediater, všeobecný lekár, fyziater, ortopéd alebo klinický genetik vedie k indikácii vyšetrenia u lekára so špecializáciu v odbore detská neurológia, resp. neurológia.
 2. Detský neurológ, resp. neurológ realizuje komplexné klinické vyšetrenie vrátane detailného odberu anamnestických údajov zamerané na identifikáciu klinickej fenomenológie pacienta a následne zostaví klinický syndróm (syndromologickú asociáciu), ktorý umožní zúženie diferenciálno-diagnostických úvah a sprecizuje ďalšiu cieľnú diagnostiku. Klinické vyšetrenie pacienta s extrapyramidovou symptomatikou obsahuje (v prípade ak je vyšetrenie technicky možné a pacient adekvátne spolupracuje) okrem bežného neurologického vyšetrenia špecificky - vyšetrenie očných sakád, skrining kognitívnych funkcií, apraxie, detailné testovanie cerebellárnych prejavov, vyšetrenie pull testu u stojacich pacientov, u pacientov s parkinsonizmom zväžiť vyšetrenie autonómnych funkcií, napr. ortostatický test. Nevyhnutné je odlíšenie ochorení imitujúcich extrapyramidovú poruchu (najmä ortopedické, iné neurologické alebo systémové abnormality) a odlíšenie hyperkinetických pohybových prejavov, ktoré sú fyziologické a primerané infantilnému alebo skorému detskému veku (v druhom prípade predovšetkým kompetencia detského neurológa). Vo všeobecnosti sa odporúča aspoň jedno vyšetrenie v živote pacienta v Centrách pre zriedkavé extrapyramidové ochorenia designovaných MZ SR alebo v ostatných neurologických ambulanciách špecializovaných na extrapyramidové ochorenia (kontinuálne updatovaný zoznam na web stránke Extrapyramidovej sekcie Slovenskej neurologickej spoločnosti, sekcia vyhľadávanie špecialistov - https://expy.sk/search_specialist), prípadne pri podozrení na metabolicky podmienené ochorenie v ambulanciách pre zriedkavé metabolické poruchy.
 - a. V prvom kroku diferenciálne diagnostického postupu detský neurológ alebo neurológ zväží, či sa môže jednať o polievkové (Tab. č. 1), toxicky podmienené (najmä CO, ťažké kovy, organofosfáty, metanol, mangán) alebo funkčné (psychogénne) (Tab. č. 2 - 4) extrapyramidové prejavy.
 - b. Ak nie, tak pri vzniku v skorom detskom veku vyhodnotí nález s ohľadom na možnú diagnózu detskej mozgovej obrny (DMO) podľa súčasne platných diagnostických kritérií (DMO je skupinou perzistujúcich, ale nie nemenných, porúch motoriky a postúry rôzneho stupňa, ktorá je spôsobená neprogredujúcim poškodením nezrelého, vyvíjajúceho sa mozgu v pre-, peri-, alebo včasnom postnatálnom období), pričom vyhodnotí prítomnosť atypických prejavov (tzv. red flags) pre diagnózu DMO (Tab. č. 5) (Lewis, 2021; Pearson, 2019).
 - V prípade nálezu, ktorý spĺňa striktné diagnostické kritériá pre DMO a nie sú uňho prítomné žiadne atypické prejavy, tzv. red flags (Tab. č. 2) je ďalšie vyšetrenie indikované len na individuálnom zvážení.
- Odôvodnenie** - v skupine pacientov striktné spĺňajúcich kritériá pre diagnózu DMO je pravdepodobnosť identifikácie iného kauzálneho ochorenia (špecificky liečiteľného ochorenia) nízka, nákladová

efektivita ďalšieho diagnostického postupu je sporná (konsenzuálne odporúčanie expertov) (Brandsma, 2021; Pearson, 2019).

- U pacienta, u ktorého je prítomný aspoň jeden z tzv. red flags (Tab. č. 2) je indikovaný ďalší diagnostický postup podľa algoritmu uvedeného na Obr. č. 1.

Odôvodnenie - v skupine pacientov, u ktorých je prítomná aspoň 1 red flag pre diagnózu DMO je vysoká pravdepodobnosť identifikácie inej kauzálnej príčiny ochorenia, nákladová efektivita ďalšieho diagnostického riešenia je odôvodnená, medzinárodné konsenzuálne odporúčanie expertov (Brandsma, 2021; Pearson, 2019)

- c. V prípade identifikácie red flags pre DMO v nasledujúcom kroku zväži detský neurológ alebo neurológ prítomnosť špecifických klinických prejavov, ktoré s vysokou pravdepodobnosťou vedú k suspekcií na špecifické excelentne liečiteľné ochorenie s použitím jednoduchého terapeutického alebo diagnostického testu bez nutnosti ďalšieho extenzívneho prešetrovania pacienta. Jedná sa o nasledujúce klinické syndrómy:

- Dystónia, spastická dystónia alebo parkinsonizmus s diurnálnymi fluktuáciami (stav je lepší ráno a k večeru sa zhoršuje) - vysoká suspekcia na liečiteľné ochorenie zo skupiny dopa-responzívnej dystónie
 - u pacienta je realizovaný terapeutický test s levodopou/karbidopou, pričom odporúčané dávkovanie je realizované nasledujúcim spôsobom
 - iníciaľna dávka 0,5 - 1,0mg/kg/deň rozdelená do 3 - 5 dávok,
 - navyšovanie dávok o 0,1 - 0,5mg/kg/deň podľa tolerancie každý mesiac,
 - u pacientov je vo všeobecnosti potrebné dosiahnuť chronické dávky L-dopy v rozmedzí 3 - 20mg/kg/deň a sledovať stav najmenej jeden mesiac na tejto dávke (Wijemanne, 2015). V prípade pozitívneho terapeutického testu je pacient klinickým genetikom indikovaný na ciele testovanie génov zo skupiny dopa-responzívnej dystónie (gény *GCHI*, *TH*, *SR*, *PTPS*, *AADC*). V prípade negatívneho terapeutického pokusu alebo negatívneho výsledku genetického testovania sa pacient posúva do bodu 3 tohto algoritmu. V prípade pozitívneho terapeutického testu a potvrdenia patogénneho variantu v uvedených génoch nie je ďalšie prešetrovanie paušálne potrebné, realizuje sa len na individuálnom podklade v prípade iných špecifických dôvodov.

Odôvodnenie - uvedené klinické prejavy sú vysoko sugestívne pre skupinu ochorení excelentne liečiteľnú ľahko dostupným a lacným liekom, pri ktorých potvrdení nie je potrebné ďalšie komplexné prešetrovanie, nákladová efektivita postupu je vysoká (van Egmond, 2015; Wijemanne, 2015).

- Paroxyzmálne dyskinézy

1. Kinezigénne - poukazujú s vysokou suspekciou na liečiteľné ochorenie podmienené mutáciou génu *PRRT2* (Doring et al., 2020) - realizuje sa terapeutický pokus s karbamazepínom a/alebo acetazolamidom - v prípade pozitívneho terapeutického

testu je klinickým genetikom indikované vyšetrenie génu *PRRT2*. V prípade negatívneho terapeutického pokusu alebo negatívneho genetického vyšetrenia pacient pokračuje do bodu 3 tohto algoritmu. V prípade pozitívneho terapeutického testu a potvrdenia patogénneho variantu v uvedenom géne nie je ďalšie prešetrovanie paušálne potrebné, realizuje sa len na individuálnom podklade v prípade iných špecifických dôvodov.

Odôvodnenie - uvedené klinické prejavy sú vysoko sugestívne pre skupinu ochorení excelentne liečiteľnú ľahko dostupným a lacným liekom, pri ktorých potvrdení nie je potrebné ďalšie komplexné prešetrovanie, nákladová efektivita postupu je vysoká (Doring, 2020).

2. Ponámahové - poukazujú s vysokou suspekciou na liečiteľné ochorenie podmienené mutáciou génu *SLC2A1* (GLUT1 deficiencia) (Klepper, 2020) - realizuje sa vyšetrenie mozgomiechového moku so stanovením pomeru glukózy v likvore/sére. Pri pomere $< 0,5$ sa realizuje genetické vyšetrenie zamerané na gén *SLC2A1* (GLUT1 deficiencia) - v prípade pozitívneho testovania je pacientovi nasadená ketogénna diéta. V prípade pomeru glukózy v likvore/sére $\geq 0,5$ alebo negatívneho genetického vyšetrenia pacient pokračuje do bodu 3 tohto algoritmu.

Odôvodnenie - jedná sa o výborne a lacno liečiteľné ochorenie s vysoko sugestívnymi klinickými prejavmi a jednoduchým diagnostickým testom, pri ktorého potvrdení nie je potrebné ďalšie komplexné prešetrovanie, nákladová efektivita postupu je vysoká (Klepper, 2020).

3. V prípade neprítomnosti klinických prejavov, ktoré by viedli k vysokej suspekcii na jednoducho diagnostikovateľné a liečiteľné ochorenie uvedené v bodoch 2.c.i. a 2.c.ii. indikuje na základe objektívneho neurologického nálezu a popisu konkrétnej klinickej fenomenológie detský neurológ, neurológ, pediater (so zameraním na metabolické ochorenia) alebo klinický genetik doplnujúce zobrazovacie, laboratórne a ostatné doplnkové vyšetrenia nasledovne:

- a. MR mozgu je povinné u všetkých pacientov vo veku nad 24 mesiacov. Výnimku tvoria prípady, kedy pacient nespolupracuje, nie je možná alebo je riziková celková anestéza počas vyšetrenia alebo rodičia v danom veku dieťaťa ešte neinklinujú k MR vyšetreniu kvôli problematickej realizácii. Vo veku pacienta do 24 mesiacov je vzhľadom na stále prebiehajúcu maturáciu mozgu MR vyšetrenie fakultatívne podľa klinickej symptomatológie a diferenciálno-diagnostických úvah na zväžení detského neurológa (Brandsma 2021).

Odôvodnenie - vysoká diagnostická pridaná hodnota, primeraná nákladová efektivita, medzinárodný expert konsenzus (štandardná súčasť všetkých publikovaných odporúčaní a postupov).

b. Laboratórne vyšetrenia (na základe expert konsenzu a syntézy medzinárodných odporúčaní).

- Povinné laboratórne vyšetrenia v sére v kompletom spektre extrapyramidových porúch zahŕňajú laboratórne parametre, ktoré sú rutinne dostupné a diagnosticky prínosné. Uvedené vyšetrenia musia byť realizované v časovom intervale od manifestácie ochorenia (vyšetrenia realizované pred vznikom prvých ťažkostí je potrebné zopakovať). Výnimkou sú prípady kedy je klinický fenotyp vysoko indikatívny pre konkrétne ochorenie alebo skupinu ochorení, kde sa testovanie realizuje v prvom kroku cielene a až nasledovne pri negatívnom výsledku sú realizované testy zo skupiny obligatórných laboratórných testov. V tejto skupine sú zahrnuté: krvný obraz, základné biochemické parametre v sére - glukóza, AST, ALT, kreatinín, urea, natrium, kálium, kreatínkináza, laktát.
- Povinné vyšetrenia podľa dominujúcej klinickej fenomenológie zahŕňajú vyšetrenia, ktoré sú v SR rutinne dostupné a diagnosticky prínosné na základe expert konsenzu a syntézy medzinárodných odporúčaní. Uvedené vyšetrenia musia byť realizované v časovom intervale od manifestácie ochorenia (vyšetrenia realizované pred vznikom prvých ťažkostí je potrebné zopakovať). Výnimkou sú prípady kedy je klinický fenotyp vysoko indikatívny pre konkrétne ochorenie alebo skupinu ochorení, kde sa testovanie realizuje v prvom kroku cielene a až nasledovne pri negatívnom výsledku sú realizované testy zo skupiny obligatórných laboratórných testov. V tejto skupine sú zahrnuté:
 1. Dystónia - do veku vzniku 50 rokov - voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére.
 2. Ataxia - alfa-fetoproteín, vitamín E, lipidový profil (cholesterol, VLDL), anti-gliadínové protilátky, do veku vzniku 50 rokov - voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére.
 3. Myoklonus - bez iných povinných laboratórných testov.
 4. Tremor - fT4, TSH, do veku vzniku 50 rokov - voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére.
 5. Chorea - ASLO, antifosfolipidové a antikardiolipínové protilátky.
 6. Parkinsonizmus - do veku vzniku 40 rokov - voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére.
- Fakultatívne laboratórne vyšetrenia zo séra, moču a mozgomiechového moku, ktoré môžu poukazovať na konkrétnu genetickú príčinu, sú indikované podľa klinickej fenomenológie, syndromológie a diferenciálne-diagnostických úvah. S cieľom dosiahnutia diagnostickej a ekonomickej efektivity sa tieto vyšetrenia neindikujú paušálne ale len v prípade ak sa klinický syndróm potenciálne prekrýva s obrazom konkrétneho genetického ochorenia podľa indikácie.

Laboratórne testy tejto fakultatívnej skupiny sú indikované ak ich realizácia zbytočne neodďaľuje realizáciu iných vyšetrení, ktoré majú vyšší potenciál doriešiť kauzálnu príčinu ťažkostí pacienta v kratšom čase, diagnosticky a ekonomicky efektívnejšie. Tieto vyšetrenia indikuje detský neurológ, neurológ, pediater, klinický genetik, pričom zahŕňajú vyšetrenia (zoznam nie je plne vyčerpávajúci) zamerané na dedičné metabolické poruchy, laktát, pyruvát, homocysteín, mangán, kyselina močová, cholestanol (v prípade chronickej hnačky, katarakty alebo xantomatózy šliach), lipidový profil, vitamín E, alfa-fetoproteín, myoglobínúria, kalcium, hormóny štítnej žľazy, agammaglobulinémia, akantocyty v krvnom nátere, analýza monoamínových metabolitov v sére a likvore, pteríny v likvore a moči, biotinidáza, kreatín, amoniak, kyselina močová, metabolizmus železa, prípadne iné podľa špecifickosti klinického nálezu (van Egmond, 2015; Martinez-Ramirez, 2020; Zutt, 2015; Brandsma, 2019; Morales-Briceno, 2020; Brandsma, 2021).

- Doplňenie fakultatívnych laboratórných vyšetrení podľa dominujúcej klinickej fenomenológie, syndromológie a diferenciálne-diagnostických úvah pri podozrení na iné sekundárne/získané príčiny extrapyramidového ochorenia na základe medzinárodných odporúčaní a medzinárodných algoritmov dobrej praxe (van Egmond, 2015; Martinez-Ramirez, 2020; Zutt, 2015; Brandsma, 2019; Morales-Briceno, 2020; Balint, 2018). Tieto môžu zahŕňať podľa dominujúcej symptomatológie a diferenciálne diagnostických úvah (zoznam testov pre dané skupiny nie je vyčerpávajúci):

1. Metabolické a endokrinologické poruchy - hypo a hypertyreózu, ochorenia prištítnych teliesok, hepatálne zlyhanie, renálne zlyhanie, dialyzačný syndróm, hyponatrémiu, hypo a hyperkalcémiu, hypomagnezémiu, hypo a hyperglykémiu, deficit vitamínov B a E, metabolickú acidózu a alkalózu.
2. Infekčné ochorenia - Arbovírusy, EBV, Enterovírusy, Coxsackie vírusy, HSV, HZV, West-nile vírus, bakteriálne infekcie, Whippleovu chorobu, HIV, Maláriu, Syfilis, Cryptococcus, Borelióza, SSPE, PML, priónové ochorenia a iné.
3. Autoimunitné a paraneoplastické ochorenia - v detskom veku najmä anti-NMDAR, anti-MOG, anti-GAD65, prípadne systémové autoimunitné ochorenia (SLE, antifosfolipidový syndróm, Sydenhamova chorea a iné), celiakia a iné (viď Tab. č. 6, pre popis najčastejších foriem v detskom a dospelom veku, diagnostický algoritmus, diagnostické kritériá a terapeutický algoritmus viď príloha A).

S cieľom dosiahnutia diagnostickej a ekonomickej efektivity sa tieto vyšetrenia neindikujú paušálne ale len v prípade ak sa klinický syndróm potenciálne prekrýva s obrazom konkrétneho suspektného sekundárneho/získaného ochorenia podľa indikácie. Tieto vyšetrenia

podľa klinickej fenomenológie indikuje detský neurológ, neurológ, pediater (so zameraním na metabolické ochorenia), klinický genetik.

- c. Iné doplňujúce vyšetrenia indikuje detský neurológ, neurológ alebo klinický genetik v prípade komorbidít pacienta podľa špecifickej klinickej fenomenológie, symptomatológie a diferenciálne diagnostických úvah, pričom zahŕňajú vyšetrenia iných systémov ako napr. očné, ORL, kardiologické, endokrinologické, interné, kožné a iné odborné vyšetrenia, ako aj iné zobrazovacie vyšetrenia najmä USG abdomenu pri podozrení na metabolicky podmienené (napr. lyzozomálne) ochorenia. Tieto doplňujúce vyšetrenia sú indikované ak je preukázaná ich klinická užitočnosť a zbytočne neodďaľujú realizáciu iných vyšetrení, ktoré majú vyšší potenciál doriešiť kauzálnu príčinu ťažkostí pacienta v kratšom čase, diagnosticky a ekonomicky efektívnejšie.
4. Pokiaľ u pacienta nebola potvrdená iná sekundárna/získaná príčina symptómov a kauzálna príčina ťažkostí nie je jednoznačne potvrdená, indikuje detský neurológ alebo neurológ vyšetrenie u klinického genetika. Podľa klinického nálezu a výsledkov ostatných zobrazovacích, laboratórnych a doplňujúcich vyšetrení a za využitia osobitných metód genealógie, dysmorfológie, antropometrie, použitia databáz a špecializovaných softvérov indikuje klinický genetik:
 - a. V prípade, že na základe klinického nálezu, zobrazovacích a laboratórnych vyšetrení je možné vysoko pravdepodobne suponovať konkrétnu klinickú jednotku/syndróm, je v úvode možné indikovať cieleňé molekulovo-genetické vyšetrenie konkrétneho génu (resp. malého panelu génov) alebo genomickej oblasti. Podobne má význam cieleňé molekulovo-genetické vyšetrenie indikovať v prípade špecifického klinického nálezu na základe prevalencie ochorenia v populácii alebo na základe etnickej príslušnosti. (Brandsma, 2021; Zutt, 2015; van Egmond, 2015; Brandsma, 2019; Morales_Briceno, 2020; Martinez Ramirez, 2020; Pearson, 2019; Zech, 2020; Vissers, 2017; Lazaridis, 2016; Nolan, 2016; Shashi, 2014; Pearson, 2019; Emrick, 2020, Warman Chardon, 2015). Pri podozrení na mitochondriálne ochorenie na základe diagnostických kritérií (Witters, 2017), je okrem analýzy jadrových génov indikované aj vyšetrenie mitochondriálneho genómu.. Pomerne veľkú skupinu geneticky podmienených extrapyramidových ochorení tvoria ochorenia s tzv. dynamickými mutáciami v repetitívnych oblastiach. Pre tento typ genetických zmien je potrebná cieleňá molekulárno-genetická diagnostika danej oblasti, ktorá je schopná tento typ genetickej zmeny zachytiť. Patria tu ochorenia zo skupiny autozomálne dominantných spinocerebelárnych ataxií (ADSCA) (celkovo 11 z 48 ADSCA je spôsobených dynamickými mutáciami), Tremor/ataxia syndróm asociovaný s fragilným chromozómom X (FXTAS), Unverricht-Lundborgova choroba (juvenilná myoklonická epilepsia typu 1 manifestujúca sa okrem epilepsie aj myoklóniami v úvode ochorenia a ataxiou, tremorom v neskoršom štádiu), syndróm CANVAS (cerebelárna ataxia, neuropatia a vestibulárna areflexia syndróm), DRPLA (dentato-rubro-pallido-luzyziánska atrofia), C9orf72-asociovaná frontotemporálna demencia, Friedreichova ataxia a iné. Keďže uvedené ochorenia môžu byť diagnostikované len cieleňou genetickou analýzou, je potrebné jednotlivé klinické jednotky

poznať a zohľadniť v diferenciálnej diagnostike. V prípade vysokej suspekcie na chromozómové aberácie, submikroskopické imbalance alebo dynamické mutácie v repetitívnych oblastiach je indikované cytogenetické vyšetrenie a mikrolečno-mikroduplikačná génomová analýza: array komparatívna génomová hybridizácia (aCGH), single nucleotide polymorphism microarray (SNP MA) alebo analýza variant v počte kópií (CNV) sekvenovaním novej generácie (NGS). Identifikácia jednej genetickej zmeny nevyklučuje ďalšie molekulovo-genetické vyšetrenia v prípade, že detegovaný genetický nález úplne nevysvetľuje klinický nález alebo je u pacienta prítomný atypický fenotyp v zmysle závažnosti, liečebnej odpovede a pod.

b. V prípade ak je cieľené testovanie negatívne alebo ak fenotyp pacienta zapadá do spektra väčšej skupiny genetických ochorení (prítomná fenotypovo-genotypová heterogenita), indikuje klinický genetik:

- Analýzu širšieho panelu génov asociovaných s fenotypom pacienta; vzhľadom na ekonomickú efektivitu a možnosť viackrokovej genetickej analýzy je vhodné získanie hrubých dát pre všetky proteín kódujúce gény masívnym paralelným sekvenovaním celého exómu (WES) a následne analyzovať vybrané gény podľa indikácie klinického genetika (Brandsma, 2021; Zutt, 2015; van Egmond, 2015; Brandsma, 2019; Morales_Briceno, 2020; Martinez Ramirez, 2020; Pearson, 2019; Zech, 2020; Vissers, 2017; Lazaridis, 2016; Nolan, 2016; Shashi, 2014; Pearson, 2019; Emrick, 2020; Warman Chardon, 2015).
- V prípade negatívneho výsledku a následnej indikácie iného panelu génov, na základe využitia uvedeného postupu, nie je potrebné ďalšie testovanie vzoriek v laboratóriu, avšak realizuje sa už len dodatočná bioinformatická analýza a klinická interpretácia zvyšných génov laboratórne vyšetrených vo fáze 4.b.i. buď vo forme veľkého panelu alebo celého exómu (otvorený exóm), prípadne dodatočne doplnenej bioinformatickej analýzy a interpretácie copy number variantions (Zech et al., PRD 2021) podľa indikácie klinického genetika.
- Z hľadiska post-NGS interpretácie v prípade nejednoznačného výsledku pri suponovanom genetickom ochorení (napr. identifikácia variantu nejasného významu alebo heterozygotného variantu v géne pre recesívne podmienené ochorenie), ktoré je kongruentné s fenotypom pacienta, môže byť potrebná ďalšia cieľená fenotypizácia podľa suponovaného genetického ochorenia (klinicky, zobrazovacími alebo laboratórnymi vyšetrovacími metódami), prípadne doplnenie dodatočných molekulovo-genetických analýz danej genomickej oblasti (analýza počtu kópií, analýza oblastí nepokrytých, nedetegovateľných alebo neinpretovateľných pri WES - intronické oblasti, oblasti s repetitívnymi sekvenciami, oblasti identické so pseudogénmi, atď.). Tieto analýzy sú navrhované podľa doteraz identifikovaných genetických zmien v danom géne/genomickej oblasti (uvádzaných v databázach a vedeckých publikáciách) prípadne vychádzajú z dynamiky ľudského genómu odvodenej od jeho architektúry.

Identifikácia potenciálne kauzálneho variantu v géne doteraz neasociovanom s konkrétnym ochorením alebo s príslušným fenotypom sú potrebné ďalšie kroky pre potvrdenie kauzality uvedeného nálezu, konkrétne funkčné štúdie a segregáčna analýza v rodine. V niektorých prípadoch je potrebné doplniť genetické vyšetrenie rodičov (overenie *de-novo* pôvodu suspektného variantu, určenie polohy (*trans/cis*) variantov pri autozómálne recesívnych ochoreniach) (Brandsma, 2021).

Odôvodnenie - v oblasti genetických extrapyramidových ochorení existuje značná fenotypovo-genotypová variabilita, ktorá limituje úlohu vyšetrenia jednotlivých génov alebo malých panelov. Vo včasných oligosymptomatických štádiách ochorenia je cieľná genetická diagnostika vyšetrením limitovaného počtu génov menej pravdepodobná a práve včasná aplikácia širokospektrálnych molekulárno-genetických analýz na báze masívneho paralelného sekvenovania (panel génov, WES) a skorá diagnostika je základným predpokladom pre efektívnu liečbu resp. cieľný manažment a jednoznačne lepšiu dlhodobú prognózu takýchto pacientov.

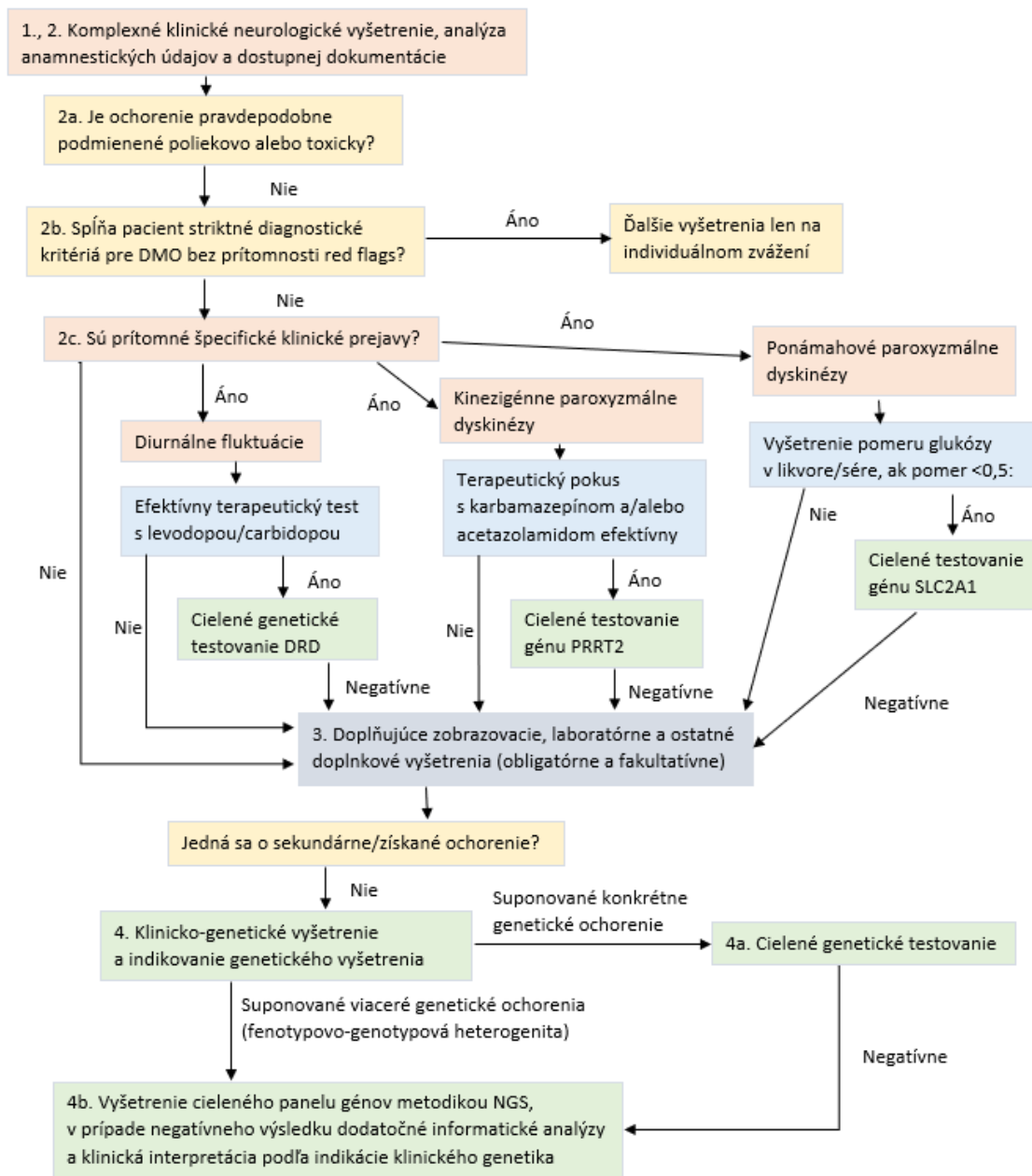
Jednou z výhod celoexómových analýz masívnym paralelným sekvenovaním je možnosť využitia surových dát k opätovnej analýze, resp. interpretácie výsledkov bez nutnosti opakovania laboratórnych postupov masívnej paralelnej sekvenácie. Postačuje preto menej vyšetrení v živote pacienta, pričom podľa výberu prvotnej analýzy v prípade jej negatívneho výsledku je možné v neskorších krokoch realizovať dodatočné bioinformatické analýzy na už osekvenovanej vzorke. Tento postup umožňuje retrospektívnu identifikáciu prípadných nových genetických ochorení objavených aj roky po prvotnom vyšetrení bez nutnosti opätovného laboratórneho vyšetrenia masívnou paralelnou sekvenáciou. Na druhej strane, v prípade identifikácie novej predispozície treba počítat' s nutnosťou tzv. potvrdzovacích vyšetrení napr. priamym sekvenovaním, arrayCGH alebo MLPA analýzou, prípadne dodatočnou cieľnou klinickou fenotypizáciou. S výrazným pokrokom genetických vyšetrovacích metód a výrazným postupným poklesom cien komplexnejších metód ako celogenómová sekvenácia je do budúcnosti nevyhnutné realizovať pravidelné audity a prípadné revízie predkladaného postupu za účelom zabezpečenia čo najefektívnejšieho medicínskeho a finančného manažmentu genetickej diagnostiky extrapyramidových ochorení v SR.

Diagnostický prínos a nákladová efektivita postupu bola opakovane potvrdená, uvedený postup sa stal v priebehu posledných rokov štandardnou súčasťou „good-practice“ odporúčaní a algoritmov pre všetky skupiny genetických extrapyramidových ochorení, založené na medzinárodnom expertnom konsenze, úroveň dôkazov A podľa hodnotenia GRADE (Brandsma, 2021; Zutt, 2015; van Egmond, 2015;

Brandsma, 2019; Morales_Briceno, 2020; Martinez Ramirez, 2020; Pearson, 2019; Zech, 2020; Vissers, 2017; Lazaridis, 2016; Nolan, 2016; Shashi, 2014; Pearson, 2019; Emrick, 2020; Warman Chardon, 2015).

5. V prípade potvrdenia kauzálneho genetického variantu je ďalšia cesta pacienta v zdravotnom systéme určená na základe identifikovaného genetického ochorenia a prípadnej možnosti jeho liečby - pacient je dispenzarizovaný cestou lekára so špecializáciou v odbore pediatria, detská neurológia alebo neurológia. Podľa typu ochorenia sa vo všeobecnosti preferuje dispenzarizácia v Metabolických ambulanciách pri ochoreniach s metabolickým pôvodom, resp. v Centrách alebo Ambulanciách pre extrapyramidové ochorenia pri ostatných genetických extrapyramidových diagnózach.


Obrázok č. 1. Skrínigový diagnostický algoritmus pre zriedkavé genetické extrapyramidové ochorenia



Tabuľka č. 1


 Hlavné liekové skupiny spojené s jednotlivými extrapyramidovými prejavmi (adaptované podľa Brandsma, 2021)						
Lieková skupina	Parkinsonizmus	Myoklonus	Dystónia	Ataxia	Tremor	Chorea
Antikonvulzíva	X	X	X	X	X	X
Antipsychotiká	X	X	X		X	X
Antidepresíva		X	X	X	X	
Antihypertenzíva		X				
Antiparkinsoniká		X	X			X
Antibiotiká		X			X	
Onkologická liečba		X		X	X	
Opiáty		X				
Anxiolytiká		X		X		
Anestetiká		X				
Orálne kontraceptíva						X
Antiemetiká			X		X	
Imunosupresíva				X	X	
Kortikosteroidy			X		X	

Tabuľka č. 2

 Anamnestické údaje a objektívne nálezy podporujúce diagnózu FPH (adaptované podľa Serranova, 2016)	
Anamnestické údaje	
<ul style="list-style-type: none"> - náhly začiatok alebo záchvatovité zhoršovanie, naopak náhle remisie - inkonzistencia príznakov - z anamnézy alebo dostupnej dokumentácie je zrejmé atypické kolísanie ťažkostí, lokalizácie alebo charakteru ťažkostí - prídavné multiformné príznaky alebo ťažkosti - iné funkčné somatické syndrómy (napr. dráždivé črevo alebo mechúr, chronický únavový syndróm) 	
Objektívny nález	
<ul style="list-style-type: none"> - Inkonzistencia príznakov - pri objektívnom vyšetrení majú abnormálne pohyby menlivý ráz, amplitúdu, frekvenciu, telesnú distribúciu a odpoveď na rôzne podnety - Inkongruencia príznakov - neobvyklé kombinácie príznakov, neodpovedajú anatomickeo-fyziologickým zákonitostiam, nemôžu byť vysvetlené bežným patologickým procesom - Extrémne spomalenie pohybu, ktoré nezodpovedá závažnosti parézy alebo hypokinézy, často ide o extrémne spomalenú chôdzu 	


<ul style="list-style-type: none"> - Postihnutie neodpovedá organickému vzorcu (napr. tvárové dyskinézy v hemidistribúcii) - Inadekvátne bolesti a bolestivosť postihnutej časti tela - Neprimeraná slabosť alebo porucha citlivosti (nezlučiteľná s anatomickeo-fyziologickými zákonitosťami - napr. porucha citlivosti v hemidistribúciou s hranicou presne v stredovej čiare) - Funkčné schopnosti pacienta neodpovedajú nálezom pri vyšetrení (napr. pacientka s hrubým akčným trasom HK je schopná sa sama nalíčiť)
Cielené klinické skúšky a testy
<ul style="list-style-type: none"> - Zhoršenie príznakov pri vyšetovaní postihnutej časti tela - Vymiznutie alebo výrazná zmena symptomatiky pri odvedení pozornosti (napr. predpažená horná končatina sa netrasie pri vyšetovaní diskriminačnej citlivosti aj keď predtým bol na nej v rovnakej polohe hrubý tras) - Vyvolanie alebo naopak zmiernenie príznakov sugesciou a nefyziologickými manévrami (napr. vyvolanie trasu priložením vibrujúcej ladičky na končatinu po predchádzajúcom poučení, že to môže viesť k vzniku/ústupu ťažkostí) - Iné špecifické testy (pozitívny Dufour bez pronácie pri funkčnej paréze HK, Hooverov príznak pri vyšetrení funkčnej parézy DK, entrainment pri vyšetrení funkčného tremoru, atď.)

Tabuľka č. 3


 Typické vzorce najčastejších funkčných porúch (adaptované podľa Serranová, 2016)	
Tremor	<ul style="list-style-type: none"> - Zmeny frekvencie, amplitúdy, smerovosti, distribúcie a typu trasu - Výrazná zmena alebo vymiznutie pri distrakcii - Entrainment - preberanie frekvencie druhej končatiny, ktorou klopká podľa frekvencie zadanej vyšetrujúcim
Dystónia	<ul style="list-style-type: none"> - Najťažšie odlišiteľná od organickej poruchy - Často fixný charakter (organická je väčšinou mobilná) - Často doprevádzaná výraznou bolesťou postihnutej časti tela - Jednostranný sťah tváre (typicky ústny kútik nadol a platyzma)
Myoklonus	<ul style="list-style-type: none"> - Často komplexnejší so sťahmi dlhšieho trvania - Reflexný zášklb aj keď k očakávanému podnetu nedôjde (napr. zášklb napriek tomu, že kladivko na šľachu nedopadne) - Variabilná (väčšinou dlhšia) latencia na podnet - Prítomnosť prípravného (bereitschaft) potenciálu pri back-averaging EEG
Poruchy chôdze	<ul style="list-style-type: none"> - Variabilné a často bizarné, atypické (neekonomické) kompenzačné prostriedky - Chôdza s poruchou rovnováhy o neprimerane rozšírenej báze alebo naopak povrazolezecká chôdza, chôdza charakteru astázie-abázie

	<ul style="list-style-type: none"> - Pseudoparetická chôdza - postihnutá končatina často ťahaná v neprimeranej extrarotácií - Extrémne spomalená chôdza so zaujímaním bizarných energeticky náročných polôh - Paradoxné zlepšenie chôdze pri inak náročných úlohách ako tandem chôdza, chôdza vzad, beh, tandem chôdza vzad a pod.
Paréza	<ul style="list-style-type: none"> - Na HK pokles v Dufourovej skúške bez semipronácie - Pozitívny Hooverov príznak pri paréze DK - Kokontrakcia antagonistov (gegenhalten) pri vyšetrení pasívnych pohybov

Tabuľka č. 4

	Diagnostické kritériá pre FPH (adaptované podľa Gupta a Lang, 2009)
1.Potvrdená FPH	
Vymiznutie prejavov po psychoterapii, fyzioterapii, sugescii, placebe alebo ak pacient nie je pozorovaný	
2a.Klinicky stanovená s ďalšími prejavmi	
Inkonzistencia v čase/inkongruencia s klasickou extrapyramidovou poruchou + ďalšie prejavy: iné funkčné prejavy (falošné príznaky), mnohopočetné somatizácie, zjavná psychiatrická porucha	
2b.Kliniky stanovená bez ďalších prejavov	
Nesporné prejavy nezlučiteľné s organickým ochorením bez prejavov svedčiacich pre iné neurologické ochorenie alebo psychiatrický problém	
Všetky tieto kategórie 1, 2a a 2b sa považujú ako kliniky definitívne	
3.Laboratórne potvrdená definitívna	
Elektrofyzikologické nálezy svedčiace pre prítomnosť funkčnej poruchy hybnosti	

Tabuľka č. 5

	Tzv. „red flags“- anamnestické a klinické kritériá svedčiace v neprospech diagnózy DMO, resp. v prospech alternatívnej diagnózy:⁴
<ol style="list-style-type: none"> 1. Vznik motorických ťažkostí po počiatocnom normálnom vývoji, regres vo vývoji, spomalenie alebo zastavenie dovtedy fyziologického psychomotorického vývoja 2. Neprítomnosť pre- alebo perinatálneho poškodenia mozgu 3. Progresívny priebeh 4. Pozitívna rodinná anamnéza 5. Progresia klinických príznakov pri katabolických stavoch (febrilné ochorenia a pod.) 	

6. Atypické klinické prejavy a priebeh

- paroxyzmálne alebo diurnálne sa vyskytujúce prejavy
- Prejavy viazané na obdobie spánku
- postihnutie ďalších orgánov v asociácii so syndrómom
- sebapoškodzovanie
- izolovaná generalizovaná hypotónia
- prominentná ataxia
- rigidita (na rozdiel od spasticity)
- periférne neuromuskulárne prejavy (areflexia, porucha citlivosti a pod.)
- porucha okulomotoriky (napr. okulogýria, okulomotorická apraxia a pod.)
- somatofaciálna stigmatizácia (napr. mikro/macrocefália, hypertelorizmus)

Tabuľka č. 6

 Hlavné neurálne, gliálne a gangliozidové protilátky asociované s jednotlivými extrapyramidovými prejavmi v detstve a dospelosti (adaptované podľa Balint et al., 2018)			
Protilátky	Prítomné v detstve	Prítomné v dospelosti	Asociované extrapyramidové prejavy
CV2/CRMP5		X	Chorea, dystónia, myoklonus, parkinsonizmus
Hu		X	Chorea, myoklonus, ataxia
CASPR2		X	Chorea, dystónia, myoklonus, ataxia, neuromyotónia a myokýmie, tremor
LGI1	X	X	Chorea, dystónia, myoklonus, parkinsonizmus, paroxyzmálne dyskinézy, neuromyotónia a myokýmie, tremor
NMDAR	X	X	Chorea, dystónia, myoklonus, parkinsonizmus, ataxia, paroxyzmálne dyskinézy, tremor, stereotýpie
Neurexin-3 α		X	Chorea, myoklonus
GABA _A R	X	X	Chorea, myoklonus, SPS
D2R	X		Chorea, dystónia, parkinsonizmus, tiky
IgLON5		X	Chorea, parkinsonizmus, ataxia
Ma2		X	Dystónia, myoklonus, parkinsonizmus
DPPX	X	X	Myoklonus, parkinsonizmus, ataxia, SPS, tremor
Ri		X	Myoklonus, parkinsonizmus, ataxia, SPS
Zic4		X	Myoklonus, ataxia
Yo		X	Myoklonus, ataxia, tremor
VGCC		X	Myoklonus, ataxia
GAD	X	X	Myoklonus, ataxia, SPS
GQ1B	X	X	Myoklonus, ataxia

GABA _B R	X	X	Myoklonus, ataxia
GlyR	X	X	Myoklonus, SPS
PCA2		X	Ataxia
ANNA3		X	Ataxia
Sox1		X	Ataxia
DNER		X	Ataxia
mGluR1		X	Ataxia
GFAP	X	X	Ataxia, tremor
Amphiphisin		X	SPS
AQP4	X	X	Paroxyzmálne dyskinézy
MAG		X	Tremor

SPS – ochorenie zo spektra Stiff person

Dokumentácia a oznamovanie výsledkov

Dokumentačnú agendu pacienta s kompletnou diagnostickou históriou je možné viesť vo fyzickej (papierovej) a/alebo elektronickej forme. Vede sa v zmysle zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Organizácia musí zabezpečiť, aby pracovníci prichádzajúci do styku s laboratórnou dokumentáciou pacientov boli dostatočne poučení a zaškolení o jej používaní a riadili sa osobitnými predpismi podľa zákona č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov ako aj Všeobecným nariadením o ochrane osobných údajov - GDPR. Každý, komu sa poskytnú alebo sprístupnia údaje zo zdravotnej dokumentácie, je povinný zachovávať o nich mlčanlivosť a zabezpečiť ich ochranu tak, aby nedošlo k ich strate alebo zneužitiu.

Výsledky laboratórných analýz sú oznamované formou kompletnej výstupnej správy z vyšetrenia zasielanej indikujúcemu lekárovi poštou. Za informovanie pacientov je primárne zodpovedný špecialista indikujúci dané vyšetrenie - detský neurológ, neurológ, pediater so špecializáciou na metabolické ochorenia alebo klinický genetik.

V prípade spoločných elektronických prístupov k výsledkom s viacerými pracoviskami musia byť medzi pracoviskami vytvorené bezpečné komunikačné prepojenia a prístupy, tak aby bola v čo najväčšej miere eliminovaná možnosť uniknutia dát zdravotnej dokumentácie a ich prípadného zneužitia.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každé 3 roky, resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente skriningu a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri 1. revízii. Pri revízii budú podľa dostupnosti aktualizované váhy dôkazov pre jednotlivé časti štandardu.

Indikátormi revízie sú zmeny v Preventívnom skriningovom postupe zriedkavých genetických extrapyramidových ochorení z dôvodu:

- nových postupov pri diagnostike týkajúcich sa genetického testovania,

- definovania nových zobrazovacích, laboratórných a iných doplnujúcich vyšetrovacích postupov špecifických pre určitú skupinu skrínovaných ochorení,
- nových účinnejších metodík a prístupov ku skríningu týchto ochorení.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k manažmentu skríningu ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo súvisiace okolnosti, teda odlišný prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Zoznam použitej literatúry

1. Balint B, Vincent A, Meinck HM, Irani SR, Bhatia KP. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. *Brain*. 2018 Jan 1;141(1):13-36.
2. Brandsma R, van Egmond ME, Tijssen MAJ; Groningen Movement Disorder Expertise Centre. Diagnostic approach to paediatric movement disorders: a clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Mar;63(3):252-258. doi: 10.1111/dmcn.14721. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33150968; PMCID: PMC7894329.
3. Brandsma R, Verschuuren-Bemelmans CC, Amrom D, Barisic N, Baxter P, Bertini E, Blumkin L, Brankovic-Sreckovic V, Brouwer OF, Bürk K, Catsman-Berrevoets CE, Craiu D, de Co IFM, Gburek J, Kennedy C, de Koning TJ, Kremer HPH, Kumar R, Macaya A, Micalizzi A, Mirabelli-Badenier M, Nemeth A, Nuovo S, Poll-The B, Lerman-Sagie T, Steinlin M, Synofzik M, Tijssen MAJ, Vasco G, Willemsen MAAP, Zanni G, Valente EM, Boltshauser E, Sival DA. A clinical diagnostic algorithm for early onset cerebellar ataxia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 Sep;23(5):692-706. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.08.004. Epub 2019 Aug 10. PMID: 31481303.
4. Döring JH, Saffari A, Bast T, Brockmann K, Ehrhardt L, Fazeli W, Janzarik WG, Kluger G, Muhle H, Møller RS, Platzer K, Santos JL, Bache I, Bertsche A, Bonfert M, Borggräfe I, Broser PJ, Datta AN, Hammer TB, Hartmann H, Hasse-Wittmer A, Henneke M, Kühne H, Lemke JR, Maier O, Matzker E, Merckenschlager A, Opp J, Patzer S, Rostasy K, Stark B, Strzelczyk A, von Stülpnagel C, Weber Y, Wolff M, Zirn B, Hoffmann GF, Kölker S, Syrbe S. The Phenotypic Spectrum of PRRT2-Associated Paroxysmal Neurologic Disorders in Childhood. *Biomedicines*. 2020 Oct 28;8(11):456.
5. Dosekova P, Dubiel A, Karłowicz A, Zietkiewicz S, Rydzanicz M, Habalova V, Pienkowski VM, Skirkova M, Han V, Mosejova A, Gdovinova Z, Kaliszewska M, Tońska K, Szymanski MR, Skorvanek M, Ploski R. Whole exome sequencing identifies a homozygous POLG2 missense variant in an adult patient presenting with optic atrophy, movement disorders, premature ovarian failure and mitochondrial DNA depletion. *Eur J Med Genet*. 2020 Apr;63(4):103821.
6. Emrick LT, DiCarlo SM. The Expanding Role of Genetics in Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020 Feb;31(1):15-24.
7. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 430-436.
8. Jinnah HA, Albanese A, Bhatia KP, Cardoso F, Da Prat G, de Koning TJ, Espay AJ, Fung V, Garcia-Ruiz PJ, Gershanik O, Jankovic J, Kaji R, Kotschet K, Marras C, Miyasaki JM, Morgante F, Munchau A, Pal PK, Rodriguez Oroz MC, Rodríguez-Violante M, Schöls L, Stamelou M, Tijssen M, Uribe Roca C, de la Cerda A, Gatto EM; International Parkinson's Disease Movement Disorders Society Task Force on Rare Movement Disorders. Treatable inherited rare movement disorders. *Mov Disord*. 2018 Jan;33(1):21-35.
9. Khan K, Zech M, Morgan AT, Amor DJ, Skorvanek M, Khan TN, Hildebrand MS, Jackson VE, Scerri TS, Coleman M, Rigby KA, Scheffer IE, Bahlo M, Wagner M, Lam DD, Berutti R, Havránková P, Fečiková A, Strom TM, Han V, Dosekova P, Gdovinova Z, Laccione F, Jameel M, Mooney MR, Baig SM, Jech R, Davis EE, Katsanis N, Winkelmann J. Recessive variants in ZNF142 cause a complex neurodevelopmental disorder with intellectual disability, speech impairment, seizures, and dystonia. *Genet Med*. 2019 Nov;21(11):2532-2542.
10. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, Cervenka M, Cross HJ, De Giorgis V, Della Marina A, Engelstad K, Heussinger N, Kossoff EH, Leen WG, Leiendecker B, Monani UR, Oguni H, Neal E, Pascual JM, Pearson TS, Pons R, Scheffer IE, Veggliotti P, Willemsen M, Zuberi SM, De Vivo DC. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020 Aug 13;5(3):354-365.
11. Lazaridis KN, Schahl KA, Cousin MA, et al. Outcome of Whole Exome Sequencing for Diagnostic Odyssey Cases of an Individualized Medicine Clinic: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):297-307.
12. Lewis SA, Shetty S, Wilson BA, Huang AJ, Jin SC, Smithers-Sheedy H, Fahey MC, Krueger MC. Insights From Genetic Studies of Cerebral Palsy. *Front Neurol*. 2021 Jan 21;11:625428.
13. Martínez-Ramírez D, Walker RH, Rodríguez-Violante M, Gatto EM; Rare Movement Disorders Study Group of International Parkinson's Disease. Review of Hereditary and Acquired Rare Chorea. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2020 Aug 6;10:24. doi: 10.5334/tohm.548. PMID: 32832197; PMCID: PMC7413136.
14. Morales-Briçeño H, Mohammad SS, Post B, Fois AF, Dale RC, Tchan M, Fung VSC. Clinical and neuroimaging phenotypes of genetic parkinsonism from infancy to adolescence. *Brain*. 2020 Mar 1;143(3):751-770. doi: 10.1093/brain/awz345. PMID: 31800013.
15. Necpál J, Zech M, Valachová A, Sedláček Z, Bendová Š, Hančárová M, Okáčová K, Winkelmann J, Jech R. Severe paroxysmal dyskinesias without epilepsy in a RHOBTB2 mutation carrier. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Aug;77:87-88.

16. Nolan D, Carlson M. Whole Exome Sequencing in Pediatric Neurology Patients: Clinical Implications and Estimated Cost Analysis. *J Child Neurol.* 2016 Jun;31(7):887-94.
17. Olgiaiti S, Skorvanek M, Quadri M, Minneboo M, Graafland J, Breedveld GJ, Bonte R, Ozgur Z, van den Hout MC, Schoonderwoerd K, Verheijen FW, van IJcken WF, Chien HF, Barbosa ER, Chang HC, Lai SC, Yeh TH, Lu CS, Wu-Chou YH, Kievit AJ, Han V, Gdovinova Z, Jech R, Hofstra RM, Ruijter GJ, Mandemakers W, Bonifati V. Paroxysmal exercise-induced dystonia within the phenotypic spectrum of ECHS1 deficiency. *Mov Disord.* 2016 Jul;31(7):1041-8.
18. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. *Mov Disord.* 2019 May;34(5):625-636.
19. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. *Mov Disord.* 2019;34(5):625-636.
20. Serranová T. Funkční poruchy hybnosti – souhrn problematiky. *Neurol Prax* 2016; 17: 79-86.
21. Shashi V, McConkie-Rosell A, Rosell B, et al. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. *Genet Med.* 2014;16(2):176-182.
22. Steel D, Zech M, Zhao C, Barwick KES, Burke D, Demailly D, Kumar KR, Zorzi G, Nardocci N, Kaiyrzhanov R, Wagner M, Iuso A, Berutti R, Škorvánek M, Nespál J, Davis R, Wiethoff S, Mankad K, Sudhakar S, Ferrini A, Sharma S, Kamsteeg EJ, Tijssen MA, Verschuuren C, van Egmond ME, Flowers JM, McEntagart M, Tucci A, Coubes P, Bustos BI, Gonzalez-Latapi P, Tisch S, Darveniza P, Gorman KM, Peall KJ, Bötzel K, Koch JC, Kmiec T, Plecko B, Boesch S, Haslinger B, Jech R, Garavaglia B, Wood N, Houlden H, Gissen P, Lubbe SJ, Sue CM, Cif L, Mencacci NE, Anderson G, Kurian MA, Winkelmann J; Genomics England Research Consortium. Loss-of-Function Variants in HOPS Complex Genes VPS16 and VPS41 Cause Early Onset Dystonia Associated with Lysosomal Abnormalities. *Ann Neurol.* 2020 Nov;88(5):867-877.
23. van Egmond ME, Kuiper A, Eggink H, Sinke RJ, Brouwer OF, Verschuuren-Bemelmans CC, Sival DA, Tijssen MA, de Koning TJ. Dystonia in children and adolescents: a systematic review and a new diagnostic algorithm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015 Jul;86(7):774-81. doi: 10.1136/jnnp-2014-309106. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25395479.
24. Vissers LELM, Van Nimwegen KJM, Schieving JH, et al. A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology. *Genet Med.* 2017;19(9):1055-1063.
25. Warman Chardon J, Beaulieu C, Hartley T, Boycott KM, Dymont DA. Axons to Exons: the Molecular Diagnosis of Rare Neurological Diseases by Next-Generation Sequencing. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Sep;15(9):64.
26. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia--clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2015 Jul;11(7):414-24.
27. Witters P, Saada A, Honzik T, Tesarova M, Kleinle S, Horvath R, Goldstein A, Morava E. Revisiting mitochondrial diagnostic criteria in the new era of genomics. *Genet Med* 2018; 20: 444-451.
28. Zech M, Jech R, Boesch S, Škorvánek M, Weber S, Wagner M, Zhao C, Jochim A, Nespál J, Dincer Y, Vill K, Distelmaier F, Stoklosa M, Krenn M, Grunwald S, Bock-Bierbaum T, Fečíková A, Havráňková P, Roth J, Příhodová I, Adamovičová M, Ulmanová O, Bechyně K, Danhofer P, Veselý B, Haň V, Pavelekova P, Gdovinová Z, Mantel T, Meindl T, Sitzberger A, Schröder S, Blaschek A, Roser T, Bonfert MV, Haberlandt E, Plecko B, Leineweber B, Berweck S, Herberhold T, Langguth B, Švantnerová J, Minár M, Ramos-Rivera GA, Wojcik MH, Pajusalu S, Öunap K, Schatz UA, Pölsler L, Milenkovic I, Laccione F, Pilshofer V, Colombo R, Patzer S, Iuso A, Vera J, Troncoso M, Fang F, Prokisch H, Wilbert F, Eckenweiler M, Graf E, Westphal DS, Riedhammer KM, Brunet T, Alhaddad B, Berutti R, Strom TM, Hecht M, Baumann M, Wolf M, Telegrafi A, Person RE, Zamora FM, Henderson LB, Weise D, Musacchio T, Volkmann J, Szto A, Becker J, Cremer K, Sycha T, Zimprich F, Kraus V, Makowski C, Gonzalez-Alegre P, Bardakjian TM, Ozelius LJ, Vetro A, Guerrini R, Maier E, Borggraefe I, Kuster A, Wortmann SB, Hackenberg A, Steinfeld R, Assmann B, Stauffer C, Opladen T, Růžička E, Cohn RD, Dymont D, Chung WK, Engels H, Ceballos-Baumann A, Ploski R, Daumke O, Haslinger B, Mall V, Oexle K, Winkelmann J. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):908-918.
29. Zutt R, van Egmond ME, Elting JW, van Laar PJ, Brouwer OF, Sival DA, Kremer HP, de Koning TJ, Tijssen MA. A novel diagnostic approach to patients with myoclonus. *Nat Rev Neurol.* 2015 Dec;11(12):687-97.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15.12.2021.

Vladimír Lengvarský
minister zdravotníctva