proLékaře.cz | 20.5.2024

1.21. Extrapyramidová onemocnění IV

Hyposmia a jej význam v diagnostike neurodegeneratívnych ochorení

M. Grofik[1], S. Holkovičová[2], N. Huňárová[3], V. Grofiková[1], M. Turčanová Koprušáková[1], M. Kolisek[3], E. Kurča[1]
[1] *Neurologická klinika JLF UK a UN Martin, SR*
[2] *II. Neurologická klinika LF UK Bratislava, SR*
[3] *Biomedicínske centrum BioMed Martin, JLF UK Martin, SR*

Úvod: Hyposmia a anosmia sú veľmi frekventným a včasným (často predromálnym) nemotorickým príznakom rôznych neurodegeneratívnych ochorení, ako je Parkinsonova choroba, demencia s Lewyho telieskami, Alzheimerova choroba, či amyotrofická laterálna skleróza. Cieľom našej práce bolo zistiť výskyt hyposmie a anosmie u pacientov s Parkinsonovou chorobou (PCH) a porovnať ju s výskytom v kontrolnej skupine a určiť prípadnú koreláciu s kognitívnym stavom vyšetrovaných osôb.

Materiál a metódy: V sledovanom súbore bolo 56 pacientov s PCH (16 žien, 40 mužov; priemerný vek 65,5 roka) a 67 zdravých probandov (21 žien a 46 mužov; priemerný vek 64,0 rokov). Čuchové funkcie boli vyšetrované pomocou University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), ktorý pozostáva zo 40 testovaných vôní, ktoré sme rozdelili do 9 skupín – vône aromatické, ovocné, citrusové, drevnaté, chemické, sladké, orieškové a štipľavé. Kognitívny status bol hodnotený pomocou Montrealského testu kognitívnych funkcií (MoCA).

Výsledky: V skupine pacientov s PCH sme poruchy čuchu detekovali u 98,2 % pacientov (55/56), pričom najčastejšie sa vyskytovala anosmia – 46,4 % (26/56) a ťažká hyposmia – 35,7 % (20/56). V kontrolnej skupine bol výskyt porúch čuchu 88 % (59/67), pričom najčastejšie sa vyskytovala ľahká hyposmia – 32,8 % (22/67) a stredne ťažká hyposmia – 28,4 % (19/67). Zvýšený výskyt ťažších porúch čuchových funkcií bol asociovaný s nižším skóre MoCA testu, a to tak v skupine pacientov s PCH, ako aj v kontrolnej skupine. Pacienti s PCH v porovnaní so zdravými probandami mali výrazne zníženú schopnosť cítiť vône v každej z testovaných čuchových skupín. Najväčšie rozdiely sme pozorovali pri ovocnej a aromatickej skupine vôní (orgován, ananás a čerešňa) a najmenšie v skupine citrusových vôní (limetka a pomaranč). Zaujímavosťou bolo, že terpentín bol častejšie správne rozoznaný pacientami s PCH ako zdravými probandami.

Záver: Poruchy čuchu sú u pacientov s PCH omnoho častejšie a závažnejšie v porovnaní s kontrolnou skupinou, pričom ich závažnosť koreluje s vekom a kognitívnym stavom. Vysoký výskyt porúch čuchu v kontrolnej skupine môže súvisieť s prebiehajúcou pandémiou ochorenia COVID-19 v čase realizácie tejto štúdie (september 2021 – jún 2022). Prítomnosť hyposmie alebo anosmie môže predstavovať užitočný skríningový test, prípadne klinický biomarker pre včasné a prodromálne štádium PCH, ako aj iných neurodegeneratívnych ochorení, najmä ak je kombinovaný aj s ďalšími klinickými a zobrazovacími markermi. Otáznou ostáva výpovednosť vyšetrenia čuchových funkcií v čase výskytu respiračných ochorení, ako je napr. COVID-19 a jeho prípadný dopad na reziduálne subklinické poškodenie čuchu.

Smíšená mozková patologie u neurodegenerativních proteinopatií a její dopad na diagnostiku a léčbu

K. Menšíková[1], L. Tučková[1], D. Hraboš[2], P. Kaňovský[1]
[1] *Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, LF UP a FN Olomouc*
[2] *Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc*

Úvod: Přítomnost dvou a více neurodegenerativních proteinopatií a/nebo dalších typů patologie jako jsou věkově vázané nebo vaskulární je mnohem častější, než se dříve předpokládalo. Tato skutečnost má významný klinický dopad, jelikož vede k modifikaci klinických obrazů onemocnění, je příčinou chybných klinických diagnóz a jako taková ovlivňuje vývoj a úspešnost potenciální terapie této skupiny neurodegenerativních onemocnění. Cílem naší práce bylo posoudit spektrum smíšené patologie v kohortě pacientů s různými klinickými fenotypy neurodegenerativního parkinsonismu a demence u kterých byla diagnóza stanovena na základě platných klinických diagnostických kritérií a její podíl na přesnosti klinické diagnózy.

Metodika: Do studie bylo zahrnuto 49 pacientů s diagnózou neurodegenerativního parkinsonismu a demence, kteří souhlasili se zapojením do donorského programu. Post-mortem histopatologické vyšetření mozkové tkáně bylo provedeno podle standartního protokolu a následně byly provedeny klinicko-patologická korelace.

Výsledky: Přítomnost jediného typu patologie byla potvrzena u 25 případů; u 13 se jednalo o alfa-synuklenopatii (syn), v 5 případech o tauopatii (tau), v 1 případě byla přítomna TDP-43 proteinopatie (TDP-43) a u 6 případů proteinopatie související s Alzheimerovou nemocí (AD). V 21 případech odhalilo neuropatologické vyšetření současný výskyt dvou typů patologie (4 syn/tau, 7 syn/AD, 6 tau/AD, 4 AD/TDP-43) a ve 3 případech byly současně přítomny 3 typy patologie (syn/tau/AD). Vaskulární patologie byla současně přítomna v 15 případech. Klinická diagnóza korelovala s diagnózou patologickou v 31 případech. V 18 případech byla klinická diagnóza nesprávná; u 13 z nich byla přítomna smíšená mozková patologie.

Závěr: Naše nálezy odpovídají obecně udávané četnosti chybných klinických diagnóz ve skupině neurodegenerativních proteinopatií, která se pohybuje v rozmezí 20–40 %. Tato skutečnost ukazuje na nezbytnost detailního neuropatologického vyšetření mozkové tkáně s následnými retrospektivními klinicko-patologickými korelacemi a dalšího výzkumu zaměřeného na identifikaci biomarkerů schopných predikce odpovídajících typů patologických procesů. Pouze přesné určení typu patologie zodpovědné za klinický fenotyp onemocnění umožní úspěšný vývoj účinných terapeutických postupů této skupiny onemocnění.

Podpořeno granty: MH CZ-DRO (FNOl, 00098892) a IGA LF 2023-015.

Elevace alfa fetoproteinu u pacientů s dystonií

P. Havránková[1], L. Kunc[1], J. Roth[1], M. Zech[2,3], R. Jech[1]
[1] *Neurologická klinika I. LF UK a VFN v Praze*
[2] *Institute of Neurogenomics, Helmholtz Zentrum München, Munich, Germany*
[3] *Institute of Human Genetics, Technical University of Munich, Munich, Germany*

Úvod: Alfa fetoprotein (AFP) je glykoprotein produkovaný játry (a v těhotenství žloutkovým váčkem), který se podílí na chemotaxi

proLékaře.cz | 20.5.2024

a peroxidaci lipidů a je důležitým onkomarkerem specifickým pro non seminomové nádory u mužů a hepatocelulární karcinom u obou pohlaví. V neurologii je jeho zvýšená hladina asociována s onemocněním ataxia teleangiectasia (podmíněného mutací v *ATM* genu) a dalšími ze skupiny tzv. ARCA (autosomal recessive cerebellar ataxia). S variantní formou AT se můžeme setkat u pacientů s dystonií event. s dalšími dyskinetickými syndromy vzniklými v adolescentním či dospělém věku. Diagnostikování AT je pro pacienta zásadní vzhledem k tomu, že AT je asociována s vyšším rizikem malignit. AFP se proto jeví jako nový vhodný biomarker. K ověření této hypotézy jsme se rozhodli provést pilotní screeningovou studii s cílem zjistit incidenci elevace alfa fetoproteinu (a event. diagnózy AT) u pacientů s dystonií.

Metodika: Zařazeni byli pacienti s dystonií vzniklou do 50 let věku. Hladina alfa fetoproteinu byla vyšetřena na analyzátoru Atellica IM, kde normální hladina je stanovena v rozmezí 0–8 ng/ml. U pacientů se zvýšenou hladinou AFP byla doplněna celoexomová analýza k vyloučení ATM či jiné mutace. Všichni pacienti se zvýšenou hladinou alfa fetoproteinu prošli onkologickým screeningem.

Výsledky: Do projektu bylo zařazeno celkem 167 pacientů (48 mužů), průměrný věk 56,5 let (± 10 let). Zvýšená hladina AFP (8,1–96,7 ng/ml) byla zachycena u 14 (8,3 %) pacientů (2 muži), průměrný věk 61,8 let (± 12 let). U žádného z pacientů se zvýšenou hladinou AFP nebyla prokázána malignita a celoexomovou analýzou nebyla prokázána ani mutace způsobující AT či jiné onemocnění podmiňující dystonii. Normativní data pro použitý analyzátor uvádí incidenci zvýšené hladiny AFP ve zdravé populaci pouze 1,6 %.

Závěr: Zvýšená hladina AFP bez průkazu mutace genu *ATM* či jiného ze skupiny ARCA se vyskytla u několikanásobně vyššího procenta pacientů s dystonií, než odpovídá zdravé populaci. To považujeme za velmi zajímavý výsledek, pro který nyní nemáme jednoznačné vysvětlení a který by měl být dalšími studiemi potvrzen/vyvrácen. I přesto, že u žádného z pacientů nebyla prokázána AT se nadále domníváme, že AFP by měl patřit mezi biomarkery u pacientů s dystonií.

SCA 27B – nově popsaná ataxie s pozdním nástupem a reakcí na 4-aminopyridin – prvních 11 diagnostikovaných případů v ČR

M. Vyhnálek[1], J. Paulasová-Schwabová[1], M. Danková[1], S. Karamazovová[1], Z. Blichová[1], A. Zumrová[2], E. Vyhnálková[3], L. Šťovíčková[2], Z. Mušová[3]

[1] *Centrum hereditárních ataxií, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*

[2] *Centrum hereditárních ataxií, Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha*

[3] *Centrum hereditárních ataxií, Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN Motol, Praha*

Úvod: SCA 27B je nově popsaná autozomálně dědičná ataxie s pozdním nástupem způsobená expanzí GAA repeatů v intronické části genu *FGF14* (fibroblast growth factor 14). Molekulárně genetická příčina byla odhalena v roce 2023 a ve stejném roce zavedeno vyšetřování v genetické laboratoři Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol. Recentně byla publikována výborná odpověď na 4-aminopyridin u této ataxie.

Metodika: 22 pacientů dispenzarizovaných v centru hereditárních ataxií FN Motol s etiologicky neurčenou chronickou ataxií s pozdním nástupem po 35. roce věku bylo geneticky vyšetřeno na přítomnost expanze repetice GAA v intronické části genu *FGF14*. Shrnujeme klinickou charakteristiku pacientů s pozitivním nálezem.

Výsledky: Přítomnost expanze v genu *FGF14* v patologickém rozmezí jsme nalezli u 9 (41 %) pacientů, 2 pacienti (9 % měli hraniční počet repeatů s předpokládanou neúplnou penetrancí). Osm pacientů mělo pozitivní rodinnou anamnézu ataxie u rodiče či sourozence, 3 případy byly sporadické. Průměrný věk nástupu byl 56 let (35–68 let). Všichni pacienti měli progredující mozečkový syndrom. Čtyři pacienti (37 %) měli přítomen parkinsonský syndrom. U 6 pacientů byla přítomna výrazná fluktuace příznaků v průběhu dne. U 3 pacientů byla vyzkoušena léčba 4 aminopyridinem, z toho u 2 z nich s výborným efektem. Přednášku ilustrujeme videokazuistikou 69letého pacienta ukazující typické příznaky onemocnění i odpověď na léčbu.

Závěr: SCA 27B je nově popsanou a pravděpodobně častou příčinou dědičné ataxie s pozdním nástupem v České republice. Vzhledem k odhadované četnosti v české populaci a charakteru mutace, který neumožňuje záchyt v rámci celoexomového sekvenování doporučujeme zahrnout cílené molekulárně genetické vyšetření SCA 27B do standardního vyšetření pacientů s chronickou ataxií po 40. (35.) roce věku. Správná diagnóza je důležitá i z důvodu výborného efektu symptomatické léčby 4-aminopyridinem.

Podpořeno projektem č. LX22NPO5107 (MŠMT): Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

hodnotenie finger tappingu pomocou optického senzora leap motion controller

P. Matejička[1,2], S. Kajan[3], J. Goga[3], I. Straka[1], M. Baláž[4], Š. Janovič[1], M. Minár[1], P. Valkovič[1,5], M. Hajdúk[6], Z. Košutzká[1]

[1] *II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava, SR*

[2] *Jessenius – diagnostické centrum, a.s., Nitra, SR*

[3] *Ústav robotiky a informatiky, Fakulta elektrotechniky a informatiky, Slovenská technická univerzita, Bratislava, SR*

[4] *I. neurologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno*

[5] *Centrum experimentálnej medicíny SAV, Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Bratislava, SR*

[6] *Psychiatrická klinika LF UK a UNB, Bratislava, SR*

Úvod: Bradykinéza, ako základné diagnostické kritérium Parkinsonovej choroby (PCh), je bežne pozorovaná pri mnohých neparkinsonských extrapyramídových ochoreniach. Medzi neurológmi sa používa niekoľko definícií bradykinézy, avšak najčastejšie sa hodnotí ako spomalenie pohybu s poklesom amplitúdy alebo rýchlosti počas opakovaného pohybu s možným výskytom zárazov. Prítomnosť bradykinetických znakov v skupine dystonického tremoru (DT), či už „čistého" dystonického tremoru alebo tremoru asociovaného s dystóniou, nie je v súčasnosti jednoznačná. Ciele Hodnotenie bradykinézy u pacientov s DT, PCh a zdravých kontrol (ZK) počas repetitívneho spínania prstov (finger tappingu; FT) pomocou systému na kinematické monitorovanie pohybu ruky (Leap Motion Controller; LMC). Sekundárnym cieľom bolo vytvoriť

proLékaře.cz | 20.5.2024

neurónovú sieť na automatické rozpoznanie ochorenia alebo zaradenie pacienta do jednej z troch skupín.

Metodika: Štúdie sa zúčastnilo 36 osôb (12 ZK, 12 DT a 12 PCh). Kľúčové bolo kinematické zaznamenávanie FT pomocou LMC senzora s následnou extrakciou parametrov ako amplitúda, dekrement amplitúdy, frekvencia, rýchlosť a akcelerácia FT. Nezávisle na LMC meraniach dvaja, voči diagnóze zaslepení, špecialisti na extrapyramídové ochorenia z rôznych centier hodnotili bradykinézu na základe videozáznamu pomocou škály MDS-UPDRS. Štatisticky sa porovnávali všetky tri skupiny pomocou jednosmernej analýzy kovariancie a použitím post hoc Tukeyho testu sa porovnali vzájomné rozdiely. Analýza zhody slúžila na zohľadnenie spoľahlivosti medzi hodnotiteľmi. Získané údaje z LMC senzora boli následne použité na trénovanie neurónovej siete (MLP typ neurónovej siete).

Výsledky: Kinematická analýza nepreukázala rozdiel medzi pacientmi s DT a ZK vo vybraných parametroch bradykinézy. Pri porovnaní skupín DT a PCh bol jediný rozdiel v prítomnosti výraznejšieho dekrementu amplitúdy v skupine PCh. Pri zaslepenom klinickom hodnotení zistili hodnotitelia známky bradykinézy u 67 % pacientov s DT, 63 % ZK a u všetkých pacientov s PCh. U ZK a DT bola miera závažnosti porovnateľná. V skupine DT bola mierna zhoda v hodnotení prítomnosti alebo neprítomnosti bradykinézy, ale žiadna zhoda medzi hodnotiteľmi z hľadiska závažnosti. Pomocou neurónovej siete bola dosiahnutá úspešnosť správnej klasifikácie 89,6 % pre ZK, 88,2 % pre PCh a 87,3 % pre DT.

Záver: FT sa v znakoch bradykinézy nelíši u pacientov s DT od ZK ani pri kinematickej analýze, ani pri klinickom hodnotení špecialistom na extrapyramídové ochorenia. Bradykinéza založená na FT u pacientov s DT by sa mala interpretovať opatrne a do hodnotenia by bolo vhodné zapojiť aj objektívne systémy na analýzy pohybu. V budúcnosti sa na klasifikáciu bradykinézy zdá byť sľubné použitie viacvrstvovej perceptrónovej neurónovej siete.