Názov:

Štandardný postup pre skríning zriedkavých geneticky podmienených extrapyramidových ochorení so vznikom v detskom veku a mladej dospelosti

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 skríning zriedkavých geneticky podmienených extrapyramidových ochorení so vznikom v detskom veku a mladej dospelosti

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre PpVP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
017	*12. marec 2021*	*Schválené*	*15. máj 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; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.
Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA;

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre PpVP: MUDr. Peter Bartoň; Rastislav Bilík MSc.; Mgr. Milada Eštóková; PharmDr. Tatiana Foltánová; PhDr. Zuzana Gavalierová; Mgr. Eva Klimová; PhDr. Kvetoslava Kotrbová; PhDr. Mária Lévyová; Mgr. Gabriela Švecová Cveková; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová; doc. PhDr. Mgr. Róbert Ochaba; MUDr. František Podivinský; Mgr. Iveta Rajničová Nagyová; MUDr. Eva Sabolová; Mgr. Robert Ševčík, PhD.; MUDr. Adriana Šimková; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA; MUDr. Valéria Vasiľová; Mgr. Hana Wijntjes; doc. MUDr. Viliam Žilínek;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Gabriela Tamášová; Ing. Vladislava Konečná; Mgr. Sabína Brédová; Mgr. Tomáš Horváth; Mgr. Michal Kratochvíla, PhD.; Ing. Martin Malina; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka; doc. MUDr. Alexandra Bražinová; RNDr. Jaroslava Brňová, PhD.; Mgr. JUDr. Lucia Dubravská; Mgr. Martin Fero, PhD.; Mgr. Miroslav Hečko; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD.; JUDr. Peter Rohaľ, PhD.; Mgr. Zuzana Škvarková, PhD.; Ing. Kristián Šufliarsky; 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)

Kľúčové slová

Zriedkavé extrapyramidové ochorenia, liečiteľné, chorea, dystónia, ataxia, myoklonus, detská mozgová obrna, parkinsonizmus, genetika, next-generation sequencing, panel, exóm, nákladová efektivita

Zoznam skratiek

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

Zhrnutie odôvodnenia vývoja štandardu pre predkladaný preventívny postup

Tento diagnosticko-skríningový štandard slúži ako odborné usmernenie a upravuje základné podmienky skríningu zriedkavých extrapyramidových ochorení so vznikom v detskom veku a mladom dospelom veku. 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 cielený 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 skríningového 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 so vznikom v detskom veku a mladej dospelosti 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 skríning 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 skríningových algoritmov týchto ochorení

(Zech 2020). Dedičné extrapyramidové ochorenia so vznikom v detskom veku a mladej dospelosti 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 štúdii (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 humánnych 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* (Olgiati, 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 skríningových algoritmoch a odporúčaniach 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, Martinez 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). Výhodu 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 humánnych ochorení alebo predtým nepopísaných fenotypovo-genotypových korelácií objavených aj roky po prvotnom vyšetrení bez nutnosti opätovného

laboratórneho vyšetrovania. V predkladanom preventívnom štandarde zameranom na diagnosticky a finančne efektívnejší skríning 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) u pacienta pred 30. rokom života 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 cielenú 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, skríning kognitívnych funkcií, apraxie, detailné testovanie cerebellárnych prejavov, vyšetrenie pull testu u stojacich pacientov, u pacientov s parkinsonizmom zvážiť 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).
   a) V prvom kroku diferenciálne diagnostického postupu detský neurológ alebo neurológ zváži, či sa môže jednať o poliekové (Tabuľka č. 1), toxicky podmienené (najmä CO, ťažké kovy, organofosfáty, metanol, mangán) alebo funkčné (psychogénne) (Tabuľka č. 2-4) extrapyramidové prejavy.
   b) Ak nie, tak 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 (Tabuľka č. 5) (Lewis 2021, Pearson 2019).
      i. V prípade nálezu, ktorý spĺňa striktné diagnostické kritériá pre DMO a nie sú uňho prítomné žiadne atypické prejavy, tzv. red flags (Tabuľka č. 2) je ďalšie vyšetrovanie indikované len na individuálnom zvážení.

         <u>Odôvodnenie</u> – v skupine pacientov striktne 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)

ii. U pacienta, u ktorého je prítomný aspoň jeden z tzv. red flags (Tabuľka č. 2) je indikovaný ďalší diagnostický postup podľa algoritmu uvedeného na Obr. 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 zváži detský neurológ alebo neurológ prítomnosť špecifických klinických prejavov, ktoré s vysokou pravdepodobnosťou vedú k suspekcii na špecifické excelentne liečiteľné ochorenie s použitím jednoduchého terapeutického alebo diagnostického testu bez nutnosti ďalšieho extenzívneho prešetrovania pacienta. Jedná sa o nasledujúce klinické syndrómy:

i. 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 odporučené dávkovanie je realizované nasledujúcim spôsobom – iniciálna 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 cielené testovanie génov zo skupiny dopa-responzívnej dystónie (gény *GCH1, 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).

ii. 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 ≥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 detský neurológ alebo neurológ doplňujúce zobrazovacie, laboratórne a ostatné doplnkové vyšetrenia nasledovne:
   a) MR mozgu je povinné u všetkých pacientov vo veku nad 24 mesiacov. Výnimku tvoria prípady, kedy 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 prebiehajú maturáciu mozgu MR vyšetrenie fakultatívne podľa klinickej symptomatológie a diferenciálno-diagnostických úvah na zvážení 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)
      i. Povinné laboratórne vyšetrenia v sére v kompletnom spektre extrapyramidových porúch so vznikom v detskom veku a mladšom dospelom veku 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 klinicky 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 obligatórnych laboratórnych testov. V tejto skupine sú zahrnuté: krvný obraz, základné biochemické parametre v sére – glukóza, AST, ALT, kreatinín, urea, nátrium, kálium, kreatínkináza.
      ii. 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 klinicky 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 obligatórnych laboratórnych testov. V tejto skupine sú zahrnuté:

1. Dystónia – voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére.
2. Ataxia – alfa-fetoproteín, vitamín E, lidipový profil (cholesterol, VLDL), voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére, anti-gliadínové protilátky
3. Myoklonus – bez iných povinných laboratórnych testov
4. Tremor – fT4, TSH, voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére
5. Chorea – ASLO, antifosfolipidové a antikardiolipínové protilátky
6. Parkinsonizmus - voľná meď v sére, odpad medi v moči (24-hodinový zber), ceruloplazmín v sére

iii. 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, myoglobinúria, 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).

iv. Doplnenie fakultatívnych laboratórnych vyšetrení podľa dominujúcej klinickej fenomenológie, syndromológie a diferenciálne-diagnostických úvah pri podozrení na iné sekundárne/získané príčiny extrapyramidového ochorenia so vznikom v detskom veku 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, deficity 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 Tabuľka č. 6, pre popis najčastejších foriem v detskom 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 indikuje detský neurológ, neurológ, pediater, 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 ak klinický syndróm v súčinnosti s ostatnými vyšetreniami je vysoko indikatívny alebo patognomický pre konkrétne genetické ochorenie, resp. malú a dobre definovanú skupinu genetických ochorení, bez syndromologického prekrývania s obrazom iných genetických ochorení, alebo ak je predpokladané genetické ochorenie z hľadiska populačnej prevalencie štatisticky vysoko najpravdepodobnejšou príčinou aktuálneho klinického nálezu, indikuje klinický genetik genetické vyšetrenie konkrétneho génu alebo menšieho panelu génov (vo väčšine prípadov ak je potrebné vyšetrenie 2 a viac génov z hľadiska časovej, diagnostickej a finančnej efektívnosti pomocou NGS), ktorý pokrýva kompletné spektrum predpokladaných genetických diagnóz (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 vysokej suspekcii na mitochondriálny pôvod ochorenia indikuje klinický genetik analýzu mitochondriálnych génov. V prípade vysokej suspekcie na chromozómové aberácie alebo submikroskopické imbalancie indikuje cytogenetické vyšetrenie a analýzu arrayCGH. Identifikácia jednej genetickej zmeny nevylučuje ďalšie molekulovo-genetické vyšetrenia v prípade, že detegovaný genetický nález úplne nevysvetľuje klinický nález alebo je u pacienta prítomný atypicky fenotyp v zmysle závažnosti, liečebnej odpovede a pod.

b. V prípade ak je cielené testovanie negatívne alebo ak fenotyp pacienta zapadá do spektra väčšej skupiny genetických ochorení (prítomná fenotypovo-genotypová heterogenita), indikuje klinický genetik:
   i. 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).
   ii. 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.
   iii. 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 cielená fenotypizácia podľa suponovaného genetického ochorenia (klinicky, zobrazovacími alebo laboratórnymi vyšetrovacími metódami), prípadne doplnenie dodatočných genetických doplnenie ďalších 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 segregačná

analýzu v rodine. V niektorých prípadoch je potrebné doplniť genetické vyšetrenie rodičov (overenie *de-novo* pôvodu suspektného variantu, určenie polohy (*trans/cis*) variantov pri autozomálne recesívnych ochoreniach) (Brandsma 2021).

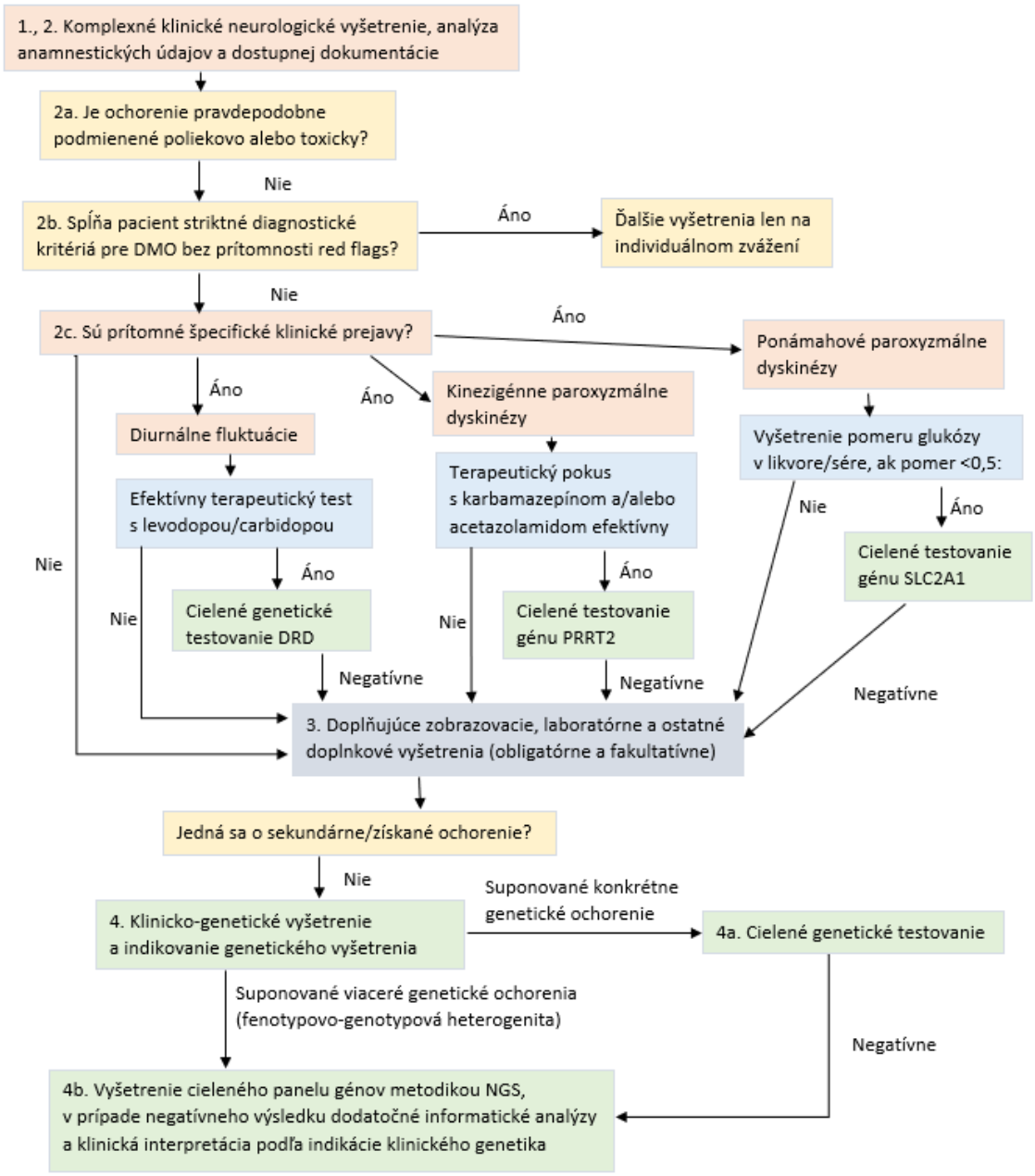
Odôvodnenie - v oblasti genetických extrapyramidových ochorení existuje značná fenotypovo-genotypová variabilita, ktorá limituje úlohu vyšetrenia jednotlivých génov alebo malých panelov. Vo včasných oligosymptomatických štádiách ochorenia je cielená genetická diagnostika vyšetrením limitovaného počtu 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. cielený 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 vyšetrovania masívnou paralelnou sekvenáciou. Na druhej strane, v prípade identifikácie novej predispozície treba počítať s nutnosťou tzv. potvrdzovacích vyšetrení napr. priamym sekvenovaním, arrayCGH alebo MLPA analýzou, prípadne dodatočnou cielenou 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 najefektívnejšie 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 Skríningový diagnostický algoritmus pre zriedkavé genetické extrapyramidové ochorenia



Tabuľka č. 1 adaptované podľa Brandsma 2021

Hlavné liekové skupiny spojené s jednotlivými extrapyramidovými prejavmi						
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 adaptované podľa Serranova 2016

Anamnestické údaje a objektívne nálezy podporujúce diagnózu FPH
Anamnestické údaje
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
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 anatomicko-fyziologickým zákonitostiam, nemôžu byť vysvetlené bežným patologickým procesom Extrémne spomalenie pohybu, ktoré nezodpovedá závažnosti parézy alebo hypokinézy, často ide o extrémne spomalenú chôdzu Postihnutie neodpovedá organickému vzorcu (napr. tvárové dyskinézy v hemidistribúcii) Inadekvátna bolesť a bolestivosť postihnutej časti tela

Neprimeraná slabosť alebo porucha citlivosti (nezlučiteľná s anatomicko-fyziologickými zákonitosťami – napr. porucha citlivosti v hemidistribúciou s hranicou presne v stredovej čiare) Funkčné schopnosti pacienta neodpovedajú nálezu pri vyšetrení (napr. pacientka s hrubým akčným trasom HK je schopná sa sama nalíčiť)
Cielené klinické skúšky a testy
Zhoršenie príznakov pri vyšetrovaní postihnutej časti tela Vymiznutie alebo výrazná zmena symptomatiky pri odvedení pozornosti (napr. predpažená horná končatina sa netrasie pri vyšetrovaní 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 adaptované podľa Serranová 2016

Preventívne postupy	**Typické vzorce najčastejších funkčných porúch**
Tremor	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	Najťažšie odlíšiteľná 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	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	Variabilné a často bizarné, atypické (neekonomické) kompenzačné prostriedky Chôdza s poruchou rovnováhy o neprimerane rozšírenej báze alebo naopak povrazolezecká chôdza, chôdza charakteru astázie-abázie Pseudoparetická chôdza – postihnutá končatina často ťahaná v neprimeranej extrarotácii 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	Na HK pokles v Dufourovej skúške bez semipronácie Pozitívny Hooverov príznak pri paréze DK Kokontrakcia antagonistov (gegenhalten) pri vyšetrení pasívnych pohybov

Tabuľka č. 4 adaptované podľa Gupta a Lang 2009

Diagnostické kritériá pre FPH
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. Klinicky 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
Elektrofyziologické 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]
1. Vznik motorických ťažkostí po počiatočnom 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 adaptované podľa Balint et al. 2018

Hlavné neurálne, gliálne a gangliozidové protilátky asociované s jednotlivými extrapyramidovými prejavmi v detstve a dospelosti

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-3α		X	Chorea, myoklonus
$GABA_AR$	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
$GABA_BR$	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. Vedie 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 laboratórnych analýz sú oznamované formou kompletnej výstupnej správy z vyšetrenia zasielanej indikujúcemu lekárovi poštou.

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 skríningu 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 skríningovom postupe zriedkavých genetických extrapyramidových ochorení z dôvodu:

- nových postupov pri diagnostike týkajúcich sa genetického testovania,
- definovania nových zobrazovacích, laboratórnych a iných doplňujúcich vyšetrovacích postupov špecifických pre určitú skupinu skrínovaných ochorení,
- nových účinnejších metodík a prístupov ku skríningu týchto ochorení.

Literatúra

1. 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.
2. Zech M, Jech R, Boesch S, Škorvánek M, Weber S, Wagner M, Zhao C, Jochim A, Necpál J, Dincer Y, Vill K, Distelmaier F, Stoklosa M, Krenn M, Grunwald S, Bock-Bierbaum T, Fečíková A, Havránková 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, Õunap K, Schatz UA, Pölsler L, Milenkovic I, Laccone 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, Szuto 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, Staufner C, Opladen T, Růžička E, Cohn RD, Dyment 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.

3. Khan K, Zech M, Morgan AT, Amor DJ, Skorvanek M, Khan TN, Hildebrand MS, Jackson VE, Scerri TS, Coleman M, Rigbye KA, Scheffer IE, Bahlo M, Wagner M, Lam DD, Berutti R, Havránková P, Fečíková A, Strom TM, Han V, Dosekova P, Gdovinova Z, Laccone 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.
4. 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, Necpál 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, Kmieć 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.
5. Olgiati 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.
6. Necpál J, Zech M, Valachová A, Sedláček Z, Bendová Š, Hančárová M, Okáľová K, Winkelmann J, Jech R. Severe paroxysmal dyskinesias without epilepsy in a RHOBTB2 mutation carrier. Parkinsonism Relat Disord. 2020 Aug;77:87-88.
7. Dosekova P, Dubiel A, Karlowicz 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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 Coo 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.
12. Morales-Briceño 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.
13. Martinez-Ramirez D, Walker RH, Rodríguez-Violante M, Gatto EM; Rare Movement Disorders Study Group of International Parkinson's Disease. Review of Hereditary and Acquired Rare Choreas. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2020 Aug 6;10:24. doi: 10.5334/tohm.548. PMID: 32832197; PMCID: PMC7413136.
14. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. Mov Disord. 2019 May;34(5):625-636.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Emrick LT, DiCarlo SM. The Expanding Role of Genetics in Cerebral Palsy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2020 Feb;31(1):15-24.
20. Warman Chardon J, Beaulieu C, Hartley T, Boycott KM, Dyment DA. Axons to Exons: the Molecular Diagnosis of Rare Neurological Diseases by Next-Generation Sequencing. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015 Sep;15(9):64.
21. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. Curr Opin Neurol 2009; 22: 430-436.
22. Serranová T. Funkční poruchy hybnosti – souhrn problematiky. Neurol Prax 2016; 17: 79-86.
23. Lewis SA, Shetty S, Wilson BA, Huang AJ, Jin SC, Smithers-Sheedy H, Fahey MC, Kruer MC. Insights From Genetic Studies of Cerebral Palsy. Front Neurol. 2021 Jan 21;11:625428.
24. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. Mov Disord. 2019;34(5):625-636.
25. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia--clinical and genetic heterogeneity. Nat Rev Neurol. 2015 Jul;11(7):414-24.

26. 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, Merkenschlager 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.
27. 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, Veggiotti 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.
28. 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.

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. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister zdravotníctva SR

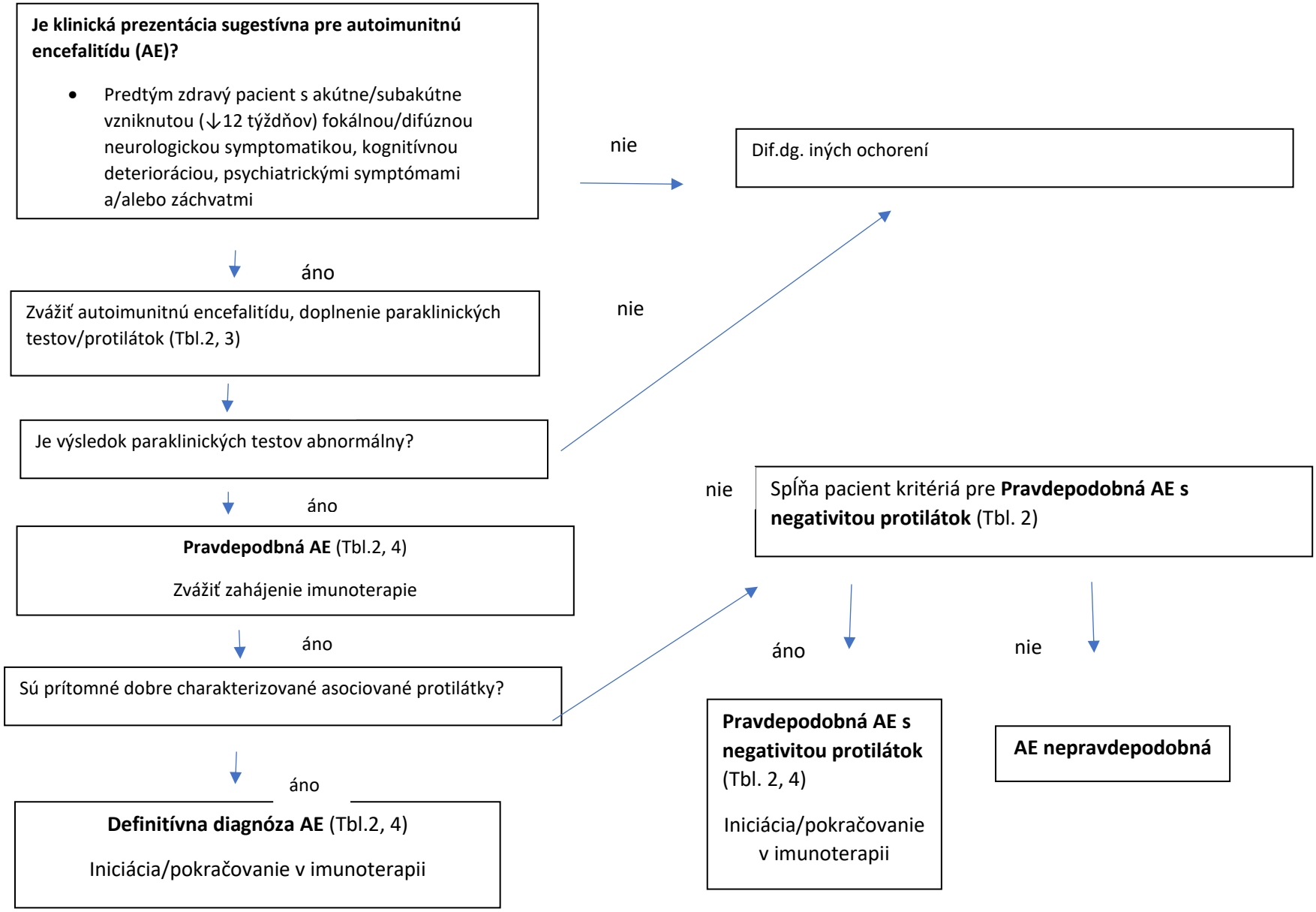
Príloha

Algoritmus pre diagnostiku a liečbu autoimunitnej encefalitídy

Autoimunitné extrapyramídové ochorenia sú zriedkavým javom sprevádzajúcim iné poruchy imunitného systému, infekciu, alebo prítomnú malignitu. Ich klinická prezentácia je veľmi variabilná, pričom ich klinický fenotyp závisí od prítomnosti a patofyziologického pôsobenia jednotlivých protilátok. Podozrenie na ochorenie spojené s autoprotilátkami môže vzniknúť z dôvodu rýchlej progresie syndrómu, špecifických klinických charakteristík, pozitívnej anamnézy pacienta alebo jeho rodiny na autoimunitnú poruchu, alebo z dôvodu neoplastického procesu. Ďalšie indície môžu pochádzať zo zápalovo zmenených hodnôt CSF, alebo zo zmien na MRI v neprítomnosti infekcie. Vo všeobecnosti sa odporúča triáda liečebných postupov: imunoterapia, liečba malignity (ak je preukázaná) a symptomatická liečba (Balint & Meinck, 2018).

Uvedený algoritmus sa týka diagnostiky a liečby autoimutných encefalitíd podľa pridruženej klinickej symptomatógie, paraklinických výsledkov vyšetrení a najčastejších asociovaných protilátok v detskom veku s odporúčaním testovania jednotlivých protilátok na základe klinickej symptomatológie a paraklinických výsledkov vyšetrení.

Tbl1. Diagnostický postup pri suspektnej autoimunitnej encefalitíde (Modifikované podľa Cellucci et al. 2020)



Tbl. 2 Kritériá pre stanovenie možnej, pravdepodobnej a definitívnej diagnózy autoimunitnej encefalitídy (modifikované podľa Cellucci et al. 2020)

		Diagnostická kategória		
Kardinálne príznaky pre AE	**Špecifické diagnostické črty**	**Možná AE**	**Pravdepodobná AE s negativitou protilátok**	**Definitívna AE s pozitivitou protilátok**
1. Pritomnosť akútnej/subakútnej symptomatiky	Predtým zdravý pacient s akútne/subakútne vzniknutou symptomatikou (↓12 týždňov)	Áno	Áno	Áno
2. Klinické príznaky neurologickej dysfunkcie	I. Zmenený mentálny stav/stupeň vedomia alebo EEG nález fokálnej/generalizovanej epileptiformnej aktivty II. Fokálny neurologický deficit III. Kognitívna deteriorácia [a] IV. Akútna vývojová regresia V. Extrapyramídová symptomatológia (okrem tikov) VI. Psychiatrická symptomatika VII. Epileptické záchvaty nevysvetliteľné predchádzajúcim známym ochorením	≥2 znaky prítomné	≥2 znaky prítomné	≥2 znaky prítomné
3. Paraklinické známky pre AE	A. Zápalové zmeny v likvore (leukocytóza >5buniek/mm^3 a/alebo prítomnosť OCB) B. MRI sugestívne z AE C. Mozgová biopsia poukazujúca na zápalovú	Neprítomné	≥1 znak prítomný	≥1[b] znak prítomný

	inflitráciu s vylúčením iných ochorení			
4. Pozitivita sérológie	Prítomnosť dobre charakterizovaných asociovaných protilátok v sére a/alebo v likvore	Neprítomné	Nie	Áno
5. Vylúčenie iných diagnóz	Rozumné vylúčenie alternatívnych diagnóz	Áno	Áno	Áno

Vysvetlivky:

[a]Ťažká kognitívna dysfunkcia nevysvetliteľná primárnym psychiatrickým syndrómom alebo významný pokles v IQ (≥20 bodov)

[b]Ak sú prítomné protilátky proti NMDA-receptorom, GABA-receptoru alebo GAD-65 v likvore, nie sú potrebné ďalšie paraklinické znaky na diagnózu definitívnej autoimunitnej encefalitídy. Ak sú prítomné len sérové protilátky, je potrebný ďalší 1/alebo viac paraklinických znakov svedčiacich pre neuroinflamáciu.

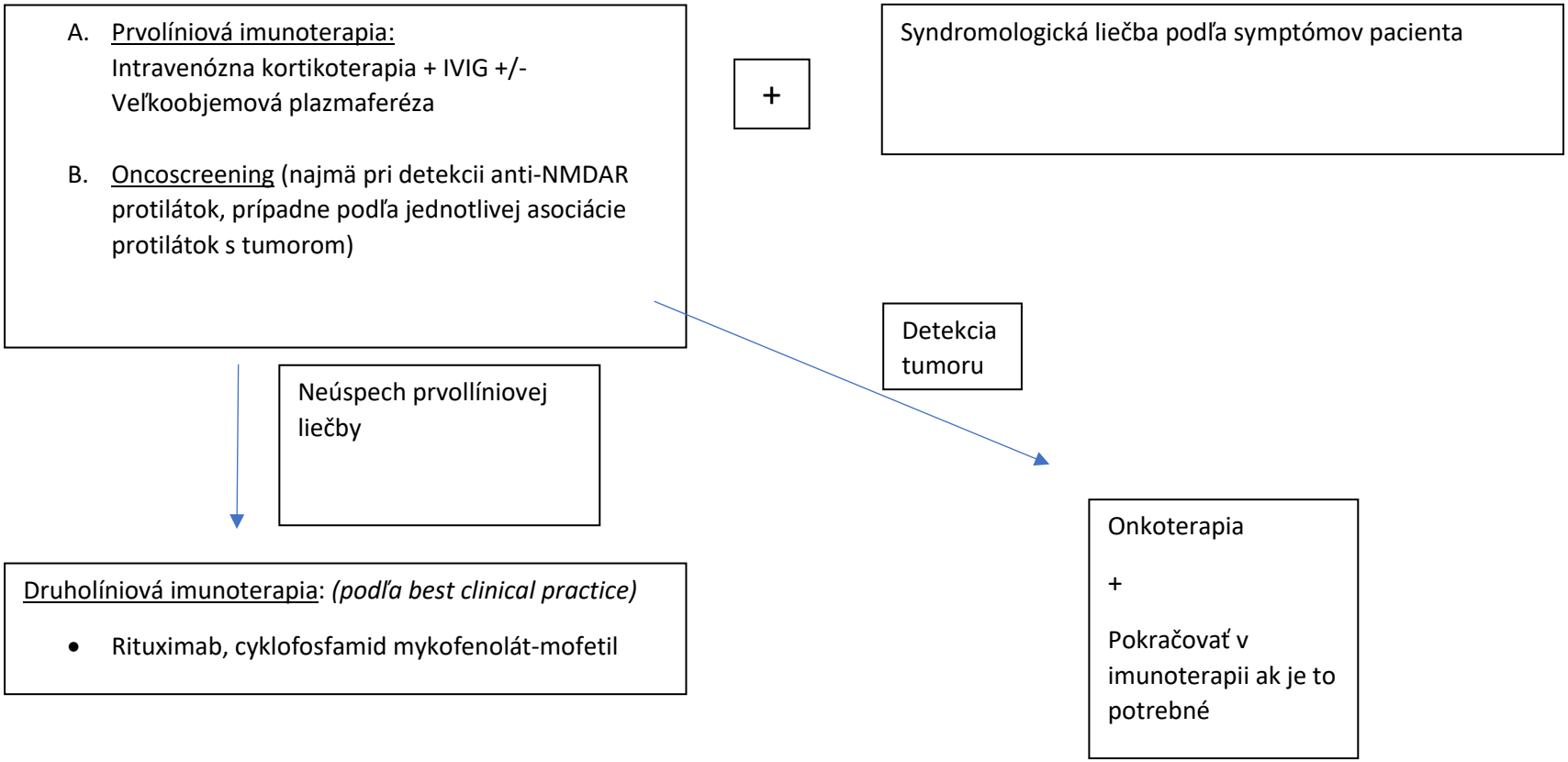
Tbl. 3 Najčastejšie protilátky v detskom veku asociované s autoimunitnými encefalitídami (modifikované podľa Cellucci et al. 2020)

Odporúčané fakultatívne testovanie na základe klinickej symptomatológie a paraklinických nálezov.

Autoimunitný cieľ (lokalizácia)	Najčastejšie príznaky u detí	
GAD 65 (Rakocevic & Floeter, 2012, Malter et al. 2010)	Frekvencia	Častý nález, avšak patognomický nález len pri vysokých titroch v likvore a zároveň v sére
	Klinický obraz	Endefalitída s poruchami pamäte, kognitívna deteriorácia, cerebellárna ataxia, epilepsia temporálneho laloka
	MRI	Iniciálne častokrát v norme, neskôr môže byť progresia s léziami v limbickom systéme, cerebelle a v kortexe s možnou atrofiou
	EEG	Multifokálne epileptiformné výboje
	iné	Leukocytóza v likvore s prítomnosťou oligoklonálnych pásov (OCB), častokrát asociovaná autoimunita v osobnej anamnéze/v rodine, častokrát zlá odpoveď na imunoterapiu
MOG (Pröbstel et al. 2011)	Frekvencia	Častá u AE
	Klinický obraz	Akútna diseminovaná encefalomyelitída s encefalopatiou, optickou neuritídou alebo transverzálnou myelitídou (netypickou pre SM; kortikálna encefalitída so záchvatmi; kmeňová encefalitída; meningoencefalitída bez demyelinizácie)
	MRI	Fokálne/multifokálne lézie bielej hmoty, longitudinálna extenzívna transverzálna myelitída (LETM), transverzálna myelitída
	EEG	Nešpecifické spomalenie
	iné	Testovanie zo séra sa preferuje voči testovaniu z likvoru; vyššie titre protilátok sú vo všeobecnosti prítomné u mladších detí
NMDA-R (Titulaer et al. 2013, Armangue et al. 2013)	Klinický obraz	Najčastejší cieľ pri autoimunitných encefalitídach u detí. Encefalitída s extrapyramídovou symptomatikou, záchvatmi, psychiatrickou symptomatológiou, redukovaným verbálnym výstupom/mutizmom, neurovývinový regres (mladšie deti), poruchy spánku (najmä insomnia), autonómna instabilita
	MRI	Zvyčajne normálny nález (u 65% pacientov), T2/FLAIR hyperintenzity môžu byť prítomné v kortexe, bielej hmote, cerebelle, bazálnych gangliách; neskorým príznakom je reverzibilná atrofia mozgu
	EEG	Abnormálne u väčšiny pacientov (90%)- zvyčajne je prítomné generalizované spomalenie, ale môže byť prítomná aj fokálna epileptiformná aktivita, fokálne spomalenia alebo obraz “delta brush”
	iné	Odporúča sa vyšetrenie likvoru pred sérom; vysoká asociácia s tumormi u žien a pacientov and 12 rokov života. V prípade detekcie NMDA-R nutné zahájenie

		oncoscreeningu, ktorý ak je negatívny je nutné zopakovať (realizácia PET/CT scanu a to každých 6 mesiacov až do 4 rokov od iniciálnych symptómov) (Titulaer et al. 2013)

Tbl. 4 Algoritmus pre liečbu autoimunitnej encefalitídy



Zdroj:

1) Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient Tania Cellucci, Heather Van Mater, Francesc Graus, Eyal Muscal, William Gallentine, Marisa S. Klein-Gitelman, Susanne M. Benseler, Jennifer Frankovich, Mark P. Gorman, Keith Van Haren, Josep Dalmau, Russell C. DaleNeurol Neuroimmunol Neuroinflamm Mar 2020, 7 (2) e663; DOI: 10.1212/NXI.0000000000000663
2) Movement disorders with neuronal antibodies: Syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. BALINT, B. et al., 2018. In: *Brain*. Vol. 141, no. 1, p. 13–36. ISSN 0006-8950
3) Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, Sillevis Smitt PA, Tanasescu R, Vedeler CA, Voltz R, Verschuuren JJ; European Federation of Neurological Societies. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):19-e3. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20880069; PMCID: PMC3086523.
4) Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Ann Neurol 2010;**67**:470–478.
5) Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. Pröbstel AK, Dornmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S, Villalobos A, Breithaupt C, Weissert R, Jacob U, Krumbholz M, Kuempfel T, Blaschek A, Stark W, Gärtner J, Pohl D, Rostasy K, Weber F, Forne I, Khademi M, Olsson T, Brilot F, Tantsis E, Dale RC, Wekerle H, Hohlfeld R, Banwell B, Bar-Or A, Meinl E, Derfuss T Neurology. 2011 Aug 9;77(6):580-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318228c0b1. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21795651.
6) Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diseases. Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, et al. JAMA Neurol 2018;**75**:478–487
7) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Florance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. Lancet Neurol. 2013 Feb;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23290630; PMCID: PMC3563251.

8) Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis – clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, et al. J Pediatr 2013;**12**:157–165