

## Parkinsonizmus a iné Pch „mimikry“

Okrem vyššie spomenutých poznáme aj gény, ktorých mutácie vedú ku komplexnému fenotypu parkinsonizmu v kombinácii s ďalšími atypickými príznakmi. Mutácie v géne *PLA2G6* vedú k neurodegenerácii s akumuláciou železa v bazálnych gangliách prejavujúcej sa okrem iného aj ako dystónia-parkinsonizmus (Deng, 2023). *FBXO7* mutácie boli opisované u pacientov s kombináciou parkinsonizmu a spasticity (Lorenzo-Betancor, 2020). Fenotyp pri *DNAJC6* mutáciách predstavuje juvenilný parkinsonizmus-dystóniu s oneskoreným psychomotorickým vývojom, spasticitou, myoklonom, časté sú aj epileptické záchvaty (Kurian, 2021). *SYNJ1* mutácie vedú buď k Pch so skorým začiatkom, alebo k infantilnej epileptickej encefalopatii (Lesage, 2021). Fenotypové spektrum *POLG* mutácií zahŕňa okrem ataxie, myoklonickej epilepsie a progresívnej oftalmoplégie aj parkinsonizmus (Borsche, 2021).

Kombinácia parkinsonizmu a vertikálnej supranukleárnej obrny môže byť okrem progresívnej supranukleárnej obrny (PSP) súčasťou aj Kuforovho-Rakebovho syndrómu (spôsobenej mutáciou v géne *ATP13A2*) alebo Perryho syndrómu (mutácia v géne pre *DCTN1*). Mutácie v génoch *MAPT*, *PGRN* a *C9ORF72* vedú k obrazu frontotemporálnej lobárnej degenerácie často s prejavmi parkinsonizmu, ktorý ale skôr pripomína atypický parkinsonizmus (PSP alebo kortikobazálny syndróm (CBS)). Spinocerebelárna ataxia typu 2 a typu 3 môže imitovať fenotyp PSP alebo Pch, kľúčový je MR nález pontocerebelárnej atrofie. Syndróm fragilného X chromozómu (*FXTAS*) môže fenotypovo pripomínať MSA, zásadný je MR nález T2 hyperintenzity v stredných mozočkových pedunkuloch (MCP sign). Dôležité Pch „mimikry“ predstavujú najmä neurometabolické ochorenia – cerebrotendinózna xantomatóza (AR, *CYP27A1* gén), Gaucherova choroba (AR, *GBA1* gén) alebo Niemannova-Pickova choroba typu C (AR, *NPC2* gén) – vzhľadom na dostupné terapeutické možnosti. Pri všetkých vyššie uvedených nie je vylúčený abnormálny DaT sken nález, a preto nie je toto vyšetrenie smerodajné pre diferenciálnu diagnostiku Pch verusus Pch „mimikry“ (Stamelou, 2013) (Obr. 1).

## Kedy, koho a čím testovať?

Záujem o genetické vyšetrenie v súčasnosti rapidne narastá, ako medzi klinikmi, tak medzi samotnými pacientmi (Maloney, 2018). V klinickej praxi je aktuálne najviac rozšírené tzv. panelové genetické testovanie založené na metódach next-generation sequencing (NGS), ktoré v sebe zahŕňa vybraný súbor génov asociovaných s monogénovou formou Pch. Nevýhodou panelového testovania je však jeho limitované pokrytie génov, najmä s ohľadom na pokrok vo výskume, keď len v roku 2024 boli publikované 2 nové gény v súvislosti s Pch – *RAB32* (autozomálne dominantná forma Pch s neúplnou penetranciou) (Gustavsson, 2024) a *PSMF1* (autozomálne recesívna forma Pch so skorým nástupom ochorenia) (Magrinelli, 2024). Z tohto dôvodu sa postupne začína uplatňovať technológia celoexómového sekvenovania (WES), event. v budúcnosti až celogenómového sekvenovania (WGS) (Pal, 2023), ako napr. v prípade nového intrónového *GBA1* rizikového variantu dominujúceho v africkej populácii (Rizig, 2023). V prípade väčších chromozómových aberácií – duplikácie génu *PRKN*, event. až triplikácie v prípade *SNCA*, resp. delécie v géne *PRKN*, *PINK1* alebo *DJ1* (Toft, 2010), zostáva zlatým štandardom vyšetrenie MLPA (multiplex ligation probe amplification), i keď novými analytickými postupmi je možné vyšetrenie aj metódou WES alebo WGS (pri short-read WES/WGS je však výrazná limitácia pri väčších aberáciách). Ďalším špecifikom Pch sú aj rizikové varianty v géne pre *GBA1*, pri ktorom

je pre existenciu pseudogénu *GBA1P* nutná obozretná klinická interpretácia výsledkov (Partar, 2023). V prípade Pch „mimikry“ netreba zabúdať na ochorenia z radov repeatových expanzií (*SCA2*, *SCA3*, *FXTAS*, *C9ORF72*), pri ktorých je štandardom vyšetrenie RP (repeat-primed) PCR, resp. WES/WGS v prípade možnosti pokročilých bioinformatických analýz podobne ako pri chromozómových aberáciách. Zaužívaným pravidlom je preferovanie genetického testovania u pacientov so skorším nástupom ochorenia, pozitívnu rodinnou anamnézou pre neurodegeneratívne ochorenie, rýchlou progresiou alebo atypickou klinickou prezentáciou. Identifikácia nositeľov *LRRK2* a *GBA1* je dôležitá aj s ohľadom na aktuálne prebiehajúce klinické skúšania (den Heijer, 2023; Zhu, 2024).

## Hyperkinetické ochorenia

Hyperkinetické ochorenia predstavujú v porovnaní s parkinsonizmom podstatne rozsiahlejšiu a heterogénnejšiu skupinu zriedkavých ochorení, často podmienených na monogénovom podklade. Technologický pokrok v priebehu posledného desaťročia v tejto oblasti priniesol významný posun v diagnostickej paradigme najmä s dostupnosťou NGS technológií. Genetické pozadie týchto ochorení je veľmi heterogénne a tvorené stovkami až tisíckami genetických jednotiek, ktoré sú väčšinou zriedkavé alebo ultrazriedkavé (Zech, 2020). Navyše existujú genetické ochorenia, ktoré sú populačne alebo etnicky viac frekventované, a preto by

Obr. 2. Základný algoritmus pri fenomenologickej diferenciácii hyperkinetických ochorení

