

Pompeho choroba – nové trendy v diagnostike a liečbe

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.¹, MUDr. Anna Hlavatá, PhD.²

¹ Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov

² II. detská klinika, DFNSP Bratislava

Pompeho choroba je vzácne autozómovo recesívne, progresívne, zneschopňujúce a obvykle fatálne neuromuskulárne ochorenie, ktoré je zapríčinené deficitom kyslej lyzozomálnej α -glukozidázy. Charakterizuje ho akumulácia glykogénu v svalovom tkanive, ktorá spôsobuje progresívnu svalovú slabosť. Manifestácia v dojčenskom veku je spojená s výraznou svalovou slabosťou, kardiomyopatiou a respiračným zlyhávaním. Vznik v detstve a v dospelosti je spojený so slabosťou proximálneho končatinového svalstva, záťažovou dyspnoe a respiračnou nedostatočnosťou. Zisťovanie aktivity α -glukozidázy v suchej kvapke krvi predstavuje rýchlu a spoľahlivú diagnostickú metódu pre Pompeho chorobu, najmä ako iniciálny screeningový test. Diagnózu Pompeho choroby definitívne potvrdí enzymologické vyšetrenie zisťujúce aktivitu α -glukozidázy v kultúrach fibroblastov a svalových vlákien alebo molekulárne-genetické vyšetrenie. Doteraz nebola u pacientov s Pompeho chorobou k dispozícii žiadna liečba, dočatá s Pompeho chorobou zomierali obvykle ešte pred prvým rokom života. Nedávny objav enzymatickej substitučnej liečby výrazne zlepšil prognostické vyhliadky pacientov quo ad vitam a kvalitu ich života, významne zlepšuje svalové motorické a respiračné funkcie. V roku 2004 bol vytvorený celosvetový register Pompeho choroby, ktorý zahŕňa údaje o tomto ochorení, vrátane 4 slovenských pacientov. Článok poukazuje na nové poznatky o patogenéze, klinickom obraze, diagnostike a substitučnej enzýmovej liečbe Pompeho choroby.

Kľúčové slová: Pompeho choroba, deficit α -glukozidázy, svalová slabosť, diagnostika, enzymatická substitučná liečba rekombinantnou α -glukozidázou, register Pompeho choroby.

Pompe disease – new trends in diagnosis and treatment

Pompe disease is a rare autosomal recessive, progressive, debilitating, and often fatal neuromuscular disorder caused by deficiency of lysosomal acid α -glucosidase. It is characterized by the accumulation of glycogen in muscle tissue that leads to progressive muscle weakness and loss of function. Presentation in infancy is associated with severe muscle weakness, cardiomyopathy and respiratory failure. Juvenile- and adult-onset typically present with proximal muscle weakness and are associated with exertional dyspnoe or respiratory insufficiency. Determination of α -glucosidase activity in a dried blood spot provides a rapid and reliable diagnostic method for Pompe disease, especially as the initial screening test. Confirmatory testing for Pompe disease should be performed by measuring of α -glucosidase activity in cultures of fibroblasts or muscle tissue, or by DNA testing. There was no treatment for Pompe disease until recently, and infants with Pompe disease usually died within the first year of life. The recent development of recombinant α -glucosidase has dramatically improved the life expectancy and quality of life with improvements of muscle motor and respiratory functions in all forms of Pompe disease. The Pompe Registry established in 2004 represents worldwide data collection on this rare disease, including four Slovak patients. This article focuses on the pathogenesis, presentation, diagnosis and enzyme replacement therapy for Pompe disease.

Key words: Pompe disease, α -glucosidase deficiency, muscle weakness, diagnosis, enzyme replacement therapy with recombinant α -glucosidase, Pompe Registry.

Via pract., 2011, 8 (5): 225–229

Úvod

Pompeho choroba, tiež označovaná ako **glykogenóza typu II** alebo **deficit kyslej maltázy**, je **vzácné autozómovo recesívne ochorenie**, ktoré zapríčiňujú mutácie v géne kódovanom pre α -glukozidázu (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Alfa-glukozidáza (GAA) štiepi α 1.4 a 1.6 reťazce glykogénu, pričom sa uvoľňuje glukóza. Deficit tohto lyzozomálneho enzýmu vedie k **akumulácii glykogénu v rôznych tkanivách**. Pompeho choroba sa môže manifestovať v dojčenskom veku, v detstve alebo v dospelosti. Závažnosť klinickej manifestácie závisí od množstva prírodného enzýmu. Infantilné formy Pompeho choroby u dočiat sú spojené s menej ako 1%

enzymatickou aktivitou a postihnuté deti zomierajú obvykle pred dosiahnutím 1 roka života. U juvenilných a dospelých foriem sa zisťuje určitá reziduálna aktivita GAA. Incidencia Pompeho choroby sa odhaduje v rozmedzí od 1 : 40 000 do 1 : 200 000 obyvateľov (2, 4, 7). Pri teoretickom prepočte na našu populáciu by malo byť na Slovensku postihnutých Pompeho chorobou 25 až 125 jedincov. V prvých rokoch 21. storočia sa dosiahli významné pokroky v diagnostike (analýza aktivity α -glukozidázy v suchej kvapke krvi) a liečbe Pompeho choroby (enzymatická substitučná terapia s rekombinantnou α -glukozidázou). V článku poukazujeme na nové poznatky o patogenéze, klinickom obraze,

diagnostike a liečbe Pompeho choroby a poukazujeme na projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v Slovenskej republike.

Patogenéza

Pompeho choroba je zapríčinená mutáciami v géne pre kyslú GAA na chromozóme 17q25.3-q25.3 (1, 2, 6). V súčasnosti je identifikovaných viac ako 300 mutácií. Závažnosť klinického fenotypu je v značnej miere vo vzťahu k reziduálnej aktivite enzýmu (1, 9). Svalové vlákna s chýbajúcou alebo deficientnou GAA nie sú schopné štiepiť glykogén. Dôsledkom je hromadenie glykogénu v lyzozómoch svalových vlákien. Akumulácia glykogénu v bunkách vyvoláva

procesy autofágie, najmä v II. type svalových vlákien. Zvýšenie počtu lyzozómov a autofágózomov spôsobuje vznik svalovej slabosti aj mechanickým porušením kontraktibilného aparátu svalových vlákien (1, 4).

Chýbanie enzýmu vedie k **hromadeniu glykogénu v lyzozómoch všetkých tkanív, ale najmä v priečne pruhovanom svalstve a v myokarde** (2, 4, 8, 9, 10). Pri infantilnej forme akumulácia glykogénu v myokarde spôsobuje hypertrofickú kardiomyopatiu a akumulácia v hepatocytoch spôsobuje hepatomegáliu. Preferenčné postihnutie určitých svalových skupín pri Pompeho chorobe je dobre známe, vrátane včasného postihnutia respiračných svalov, ale presný dôvod tohto diferencovaného postihnutia ostáva nejasný.

V periférnom nervovom systéme sa glykogén hromadí v Schwanových bunkách a v parasympatikových myenterických plexoch (1). V centrálnom nervovom systéme býva glykogén zistiteľný v spinálnych gangliách, v predných rohoch miechy, v motorických jadrách mozgového kmeňa a v glii. Hromadenie glykogénu v bunkách periférneho a centrálného nervového systému však nespôsobuje klinické prejavy Pompeho choroby.

Klinický obraz

Hoci ochorenie je spôsobené jediným ubikvitárnym enzýmom, prejavuje sa variabilným klinickým priebehom – od najťažšieho a rýchlo progredujúceho postihnutia novorodencov a dojčiat až po manifestáciu v dospelosti s postupnou progresiou príznakov. Podľa veku pri vzniku, závažnosti postihnutia a rýchlosti progresie sa rozlišujú **tri formy Pompeho choroby** – infantilná, juvenilná a adultná forma (2, 3, 5, 6, 7, 8). Aktivita GAA u pacientov s infantilnou formou Pompeho choroby je nulová, pri juvenilnej forme 1 – 10 % a pri adultnej forme 5 – 30 % (6, 8, 9, 10, 11). Najčastejšie sa vyskytuje adultná forma u 70 % pacientov s Pompeho chorobou, infantilná aj juvenilná forma sa vyskytujú asi u 15 % pacientov.

Infantilná forma

Infantilná forma je najťažšia. Vzniká vo veku od 0 do 12 mesiacov. Klinicky sa prejavuje „homogénnou manifestáciou“ (2, 3, 8):

- výrazná svalová slabosť a svalová hypotonia - tzv. „floppy baby syndrome“ (obrázok 1),
- závažné kardiálne arytmie a kardiálne zlyhanie v dôsledku kardiomegálie a kardiomyopatie (obrázok 1),
- hepatomegália.

Obrázok 1. Infantilná forma Pompeho choroby – výrazná svalová slabosť a hypotonia („floppy baby syndrome“); röntgenový nález ťažkej kardiomegálie a kardiomyopatie.



Obrázok 2. Adultná forma Pompeho choroby – zreteľná hypotrofia svalstva, najmä paraspinálneho a fixátorov lopatky, odstavajúce lopatky.



Infantilná forma rýchlo progreduje a obvykle končí úmrtím pred 1. rokom života v dôsledku kardiálneho alebo respiračného zlyhania (2, 4, 8). Viac ako 1 rok sa dožíva len 15 – 20 % dojčiat (2, 4).

Juvenilná forma

Juvenilná forma začína vo veku od 1. do 18. roku života. Manifestuje sa nešikovnosťou, zlou toleranciou fyzickej záťaže, nechutou k fyzickej aktivite, oneskorením motorického vývoja. Neskôr sa prejavuje progredujúcou svalovou slabosťou s predilekčným postihnutím pletencového svalstva končatín, trupového svalstva a respiračného svalstva. U niektorých pacientov môže byť postihnutie dýchacích svalov s respiračnou insuficienciou iniciálnym prejavom ochorenia. Priebeh juvenilnej formy je postupne progresívny, rýchlosť progresie je variabilná a ťažko predvídateľná. Deti, ktoré ochorejú okolo 1. roku života, zomierajú v priemere vo veku 6 rokov na respiračné zlyhanie (3, 8). Jedinci s manifestáciou Pompeho choroby v neskoršom detstve zomierajú priemerne vo veku 25 rokov (3).

Adultná forma

Adultná forma sa manifestuje najčastejšie v 3. a 4. dekáde života, bol však opísaný vznik Pompeho choroby až vo veku 71 rokov (3, 5, 9). Klinické ťažkosti ako odstavanie lopatiek, skolióza, ťažkosti pri behu, zaostávanie pri športových aktivitách môžu byť prítomné už od detstva. Väčšina týchto jedincov nevyhľadáva lekárske vyšetrenie, robí tak až neskoršie, keď sa u nich vyvinie významná svalová slabosť (3, 5, 9). Pacienti majú ťažkosti s chôdzou, najmä do schodov, časté pády, problémy pri vstávaní zo sedu. Až u 50 % pacientov býva súčasťou iniciálnych ťažkostí námahová dýchavičnosť, neskôr sa vyvíja aj pokojová respiračná nedostatočnosť (5, 9). Ochorenie má pomaly progresívny vývoj. Pri dospeljej forme postihnutie myokardu chýba alebo je nevýrazné (9).

Príznaky

Svalová slabosť má u juvenilnej aj adultnej formy obvykle pletencový vzorec, pričom svaly panvového pletenca sú postihnuté výraznejšie ako svaly ramenného pletenca (6, 7, 8, 9). Z panvových a proximálnych svaloch na dolných končatinách (DK) sú najviac postihnuté gluteálne svaly a adduktory stehna, m. psoas je relatívne ušetrený (4, 6, 9). Výsledkom slabosti svalov panvového pletenca je často kompenzačná kačacia („myopatická“) chôdza a drieková hyperlordóza. Distantne svaly na DK sú menej postihnuté. Známe sú však opisy adultnej formy Pompeho choroby s postihnutím proximálneho svalstva horných končatín a distálneho svalstva nôh v tzv. skapuloperoneálnej distribúcii (2, 3).

Svaly horných končatín sú tiež viac postihnuté v proximálnej ako v distálnej distribúcii. Výrazne bývajú postihnuté všetky fixátory lopatky – m. trapezius inferior, m. rhomboidei a m. subscapularis (obrázok 2). Distantne svalstvo rúk a šijové svalstvo býva len málo postihnuté. Často a výrazne bývajú postihnuté vzpriamovače trupu a brušné svalstvo (4, 5). S progresiou ochorenia sa vyvíjajú obmedzenia najmä z oblasti svalov panvového pletenca, ktoré pacientov limitujú (3, 5, 6). Pacienti nie sú schopní vstať zo sedu, postaviť sa z ľahu, vstať z podrepu, nie sú schopní chodiť hore a dole schodmi. Pri postihnutí proximálneho svalstva HK nedokážu vzpažiť a predpažiť horné končatiny.

Pomerne častými prejavmi Pompeho choroby bývajú **únava, intolerancia fyzickej záťaže, myalgie a svalové kŕče**. Únavu udáva 75 % a myalgie temer 50 % pacientov s juvenilnou a adultnou formou Pompeho choroby (4, 5, 7,

9). Pri dlhšom trvaní ochorenia sa vyvíjajú svalové atrofie.

Respiračné príznaky sú pomerne častým prejavom Pompeho choroby (5, 6, 7). Pacienti s adultnou formou, menej často aj s juvenilnou, môžu mať **spánkové poruchy dýchania** – spánkové apnoe, nočná hypoventilácia, ranné bolesti hlavy a denná spavosť. Postihnutie diafragmy a interkostálneho respiračného svalstva sa prejavuje námahovou dýchavičnosťou. Pri progresii Pompeho choroby sa u mnohých pacientov vyvinie závažná respiračná nedostatočnosť, ktorá vyžaduje buď neinvazívnu alebo invazívnu ventiláciu (4, 7). Vek pacientov vyžadujúcich respirátor sa pohybuje od 30 do 50 rokov života. Priemerná doba od prvých príznakov ochorenia po zavedenie ventilácie je 15 rokov, rozmedzie 1 – 35 rokov (5, 7).

Rýchlosť progresie ochorenia u pacientov s adultnou, aj juvenilnou formou Pompeho choroby je variabilná. Je tu však určitá korelácia, čím skorší je vznik ochorenia, tým je rýchlejšia jeho progresia (5, 6, 7). Progresia ochorenia vedie u väčšiny pacientov k imobilizácii a potrebe asistovanej ventilácie. Najčastejšou príčinou úmrtia u juvenilnej a adultnej formy Pompeho choroby je respiračné zlyhanie.

Tabuľka 1. Infantilná forma Pompeho choroby – diferenciálna diagnostika.

Svalová hypotonia a slabosť
Kongenitálne myopatie
Kongenitálne svalové dystrofie
Metabolické myopatie
– iné glykogénózy,
– Danonova choroba,
– X-viazaná myopatia s excesívnou autofágiou,
– lipidózy,
– mitochondriálne myopatie.
Endokrinné myopatie
Spinálna svalová atrofia
Kongenitálna hypomyelinizačná neuropatia
Kongenitálne myasténie
Kardiomyopatia
Endokardiálna fibroelastóza
Myokarditída
Idiopatická hypertrofická kardiomyopatia
Tezaurimózy
– mukopolysacharidózy,
– mukolipidózy,
– Fabryho choroba,
– gangliozidózy,
– neuronálna ceroid lipofuscinóza.

Diagnostika

Klinický obraz. Infantilná forma je charakterizovaná klinickým obrazom „floppy baby syndrome“ (generalizovaná svalová slabosť a hypotonia), kardiálnymi arytmiami, kardiálnym a hepatálnym zlyháváním. Diferenciálne diagnosticky je potrebné infantilnú formu Pompeho choroby odlíšiť od iných, najmä kongenitálnych príčin svalovej hypotonie a kardiomyopatie (tabuľka 1).

Pacienti s juvenilnou a adultnou formou Pompeho choroby sa manifestujú svalovou slabosťou a rôznymi nešpecifickými svalovými aj mimosvalovými príznakmi príznakmi (tabuľka 2) (4, 5, 6, 7). Svalové prejavy môžu imitovať rôzne neuromuskulárne ochorenia, napr. progresívne svalové dystrofie, myozitídy, metabolické myopatie, a tým spôsobovať značné diagnostické problémy (tabuľka 3) (4, 9).

Kreatínkináza (CK). Pacienti s infantilnou formou Pompeho choroby majú obligátne zvýšenú hladinu CK v sére (4, 6, 9, 10). Sérová CK je zvýšená až 15-násobne aj pri juvenilnej a adultnej forme, ale asi u 10% pacientov býva hladina CK v norme (4, 6, 9, 10, 11).

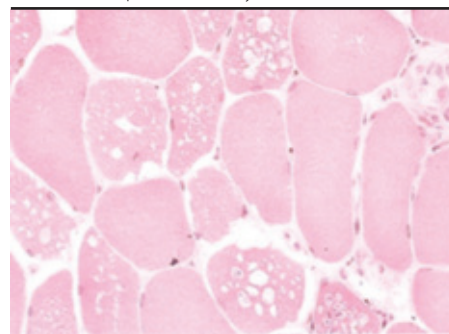
Elektromyografia (EMG). Ihlovou EMG sa môže zistiť myogénny nález, ale často sú prítomné aj nešpecifické EMG nálezy ako zvýšená inzerčná aktivita vo forme pseudomyotonických výbojov, komplexných repetitívnych výbojov, fibrilačných potenciálov a pozitívnych ostrých vln (9, 10, 11).

Svalová biopsia. Pozitívne histopatologické a imunohistochemické nálezy vedú k určení diagnózy Pompeho choroby (9, 10). Možné sú aj falošne negatívne nálezy, lebo nie všetky svaly sú rovnako postihnuté „ukladaním glykogénu“. Vo svetelnom mikroskope sa typicky nachádzajú vakuolizované svalové vlákna. Vakuoly majú vysoký obsah glykogénu (obrázok 3, obrázok 4).

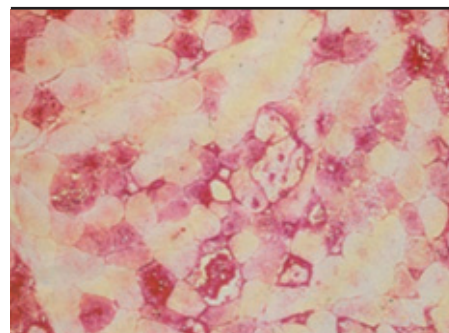
Tabuľka 2. Klinické prejavy juvenilnej a adultnej formy Pompeho choroby.

• svalová slabosť s predilekčným postihnutím proximálneho končatinového svalstva
• poruchy chôdze, pády
• odstávajúce lopatky, skolióza
• myalgie
• zlá tolerancia fyzickej záťaže
• svalové kŕče
• námahové dyspnoe
• respiračná insuficiencia
• opakované infekty horných dýchacích ciest
• nočná hypoventilácia
• denná somnolencia
• ranné bolesti hlavy

Obrázok 3. Priečny rez svalovým tkanivom (farbenie HE): vakuolárne uskladnenie glykogénu vo svalových vláknach u pacientov s infantilnou formou Pompeho choroby.



Obrázok 4. Priečny rez svalovými vláknami (PAS farbenie): vakuoly s glykogénom a výraznou reakciou na farbenie PAS.



Vakuoly sa farbja pozitívne kyslou fosfatázou, čo svedčí, že ide o lyzozómy (9, 10). V sarkoplazme svalových vlákien sa nachádza aj voľný glykogén. Pri juvenilnej a adultnej forme Pompeho

Tabuľka 3. Juvenilná a adultná forma Pompeho choroby – diferenciálna diagnostika.

Svalové dystrofie
Metabolické myopatie
– iné glykogénózy
– Danonova choroba
– lipidózy
– mitochondriálne myopatie
Endokrinné myopatie
Myozitídy
Toxické myopatie
Ochorenia predných rohov miechy
– amyotrofická laterálna skleróza
– spinálna amyotrofia – juvenilný a adultný typ
– bulbospinálna amyotrofia (Kennedyho choroba)
Periférne neuropatie
– hereditárne
– imunogénne (autoimunitné)
– metabolické
Ochorenia nervosvalového spojenia
– myasténia gravis
– kongenitálne myasténie
– Lambert-Eatonov myastenický syndróm

choroby sa vo svalových vláknach nachádzajú aj tzv. nešpecifické „myopatické“ zmeny – internalizácia jadier, variácie veľkosti svalových vlákien, štiepenie svalových vlákien a zrnčenie interstícia (4, 10, 11). Depozity intralyzozomálneho a voľného glykogénu v sarkoplazme môžu byť nenápadné, asi 20% pacientov môže mať normálny obsah glykogénu a normálne histopatologické nálezy (9, 10).

Enzymologické vyšetrenie. Definitívne určenie správnej diagnózy Pompeho choroby je založené na náleze **chýbajúcej alebo nízkej aktivity alfa-glukozidázy**. Vyšetrenie sa môže realizovať z tkanív, ktoré obsahujú lyzozómy – zo vzoriek krvi (lymfocyty), z kultivovaných fibroblastov získaných kožnou biopsiou alebo zo svalových vlákien získaných svalovou biopsiou (4, 9, 10, 11). Pri infantilnej forme aktivita α -glukozidázy úplne chýba, redukovaná enzymatická aktivita sa zisťuje pri juvenilnej (1 – 10%) a pri adultnej forme (10 – 40%) Pompeho choroby. Medzi hladinou GAA a závažnosťou klinického obrazu však neexistuje absolútna korelácia (6, 7, 8, 10, 11).

V roku 2001 bola vyvinutá nová metodika, ktorá meria **aktivitu α -glukozidázy v suchej kvapke krvi** (12). Analýza suchej kvapky krvi poskytuje rýchlu, neinvazívnu a spoľahlivú metódu na stanovenie aktivity GAA. Test možno používať ako skríningový a je vhodný na vyhľadávanie pacientov s Pompeho chorobou (12, 13, 14). Ak sa v suchej kvapke krvi zistí nulová alebo znížená aktivita GAA, nálež je potrebné potvrdiť vyšetrením GAA v kultúrach lymfocytov, fibroblastov alebo svalových vlákien a molekulárne-genetickým vyšetrením (4, 12, 13, 14).

Molekulárne-genetická diagnostika (DNA analýza). Umožňuje identifikáciu mutácií v géne pre kyslú GAA na chromozóme 17q25.3-q25.3, ktoré sú zodpovedné za deficit GAA (1, 9, 10, 11). V súčasnosti je známych až 300 génových mutácií spôsobujúcich deficit GAA.

Liečba

Patogenetická liečba

Významným prelomom v terapii Pompeho choroby sa stali prvé roky 21. storočia, kedy sa začala používať **enzymatická substitučná liečba (ESL) s rekombinantnou α -glukozidázou** (15, 16, 17, 18, 19). Enzým sa aplikuje vnútrožilovo v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti v dvojtýždňových intervaloch. Kishnani a spol. (2007) u 18 detí s infantilnou formou Pompeho choroby zistili, že ESL redukovala v porovnaní s historickými kontrolnými pacientami riziko úmrtia

o 99%, riziko invazívnej ventilácie o 92% a neinvazívnej ventilácie o 88% (15). Zlepšila sa aj kardiomyopatia, svalová sila a funkčné motorické schopnosti.

Štúdie pacientov s juvenilnou a adultnou formou Pompeho choroby, ktorí dostávali rekombinantnú GAA intravenózne v dávke 10 mg/kg 1-krát týždenne alebo v dávke 20 mg/kg 1-krát za 2 týždne, priniesli tiež priaznivé výsledky (16, 17, 18, 20). Van den Ploeg a spol. (2007) referovali o výsledkoch ESL u 18 pacientov s ťažkou juvenilnou a adultnou formou Pompeho choroby (16). Všetci 18 pacienti potrebovali invalidný vozík a 17 pre respiračnú insuficienciu vyžadovali invazívnu alebo neinvazívnu ventiláciu. U 10 pacientov sa dosiahlo zlepšenie respiračných funkcií, u 13 sa dosiahlo zlepšenie motorických, lokomočných funkcií a u ostatných 5 pacientov Pompeho choroba ostala stabilizovaná, prestala progredovať (16). V roku 2006 boli v USA (*Food and Drug Administration*) a v Európe (*European Medicines Agency*) schválené indikácie pre substitučnú enzymatickú liečbu rekombinantnou α -glukozidázou pri všetkých troch formách Pompeho choroby (14, 20).

Treba zdôrazniť, že pre všetky tri formy Pompeho choroby platí, že čím skôr sa začne s ESL, tým výraznejšie klinické zlepšenie sa dosiahne (4, 9, 14, 15, 16, 17, 18). S trvaním Pompeho choroby sa vo svalových vláknach (pri infantilnej forme aj v bunkách myokardu a heparu) ukladá stále väčšie množstvo glykogénu a súčasne dochádza v postihnutých bunkách k vzniku ireverzibilných zmien (14, 17, 19, 20). Podľa všetkých doterajších štúdií o enzymatickej substitučnej liečbe sa najlepšie výsledky dosahujú u pacientov, u ktorých sa začne s liečbou vo včasnom štádiu Pompeho choroby (9, 15, 16, 17, 18, 20, 21). Potrebné je preto aktívne vyhľadávať pacientov s Pompeho chorobou, na čo sa využíva meranie aktivity α -glukozidázy v suchej kvapke krvi. Vo vyspelých krajinách sa vytvárajú národné registre Pompeho choroby. V roku 2004 bol zriadený celosvetový register Pompeho choroby, ktorý zahŕňa aj 4 slovenských pacientov (20, 21, 22, 23).

Symptomatická liečba

Pred érou ESL bolo možné progredujúci a zneschopňujúci vývoj Pompeho choroby ovplyvniť len symptomatickou liečbou, ku ktorej patria:

- **Neinvazívna a invazívna ventilácia** je dôležitou súčasťou starostlivosti o pacientov s Pompeho chorobou. U niektorých pacientov včasná postihnutie dýchacích svalov

môže viesť k respiračnej insuficiencii vo včasných štádiách ochorenia. Nočná neinvazívna ventilácia u pacientov s nočnými poruchami respirácie zlepšuje nielen respiračnú nedostatnosť, ale aj poruchy spánku, dennú spavosť a únavu.

- **Rehabilitácia a fyzikálna liečba** (4, 18). Ich cieľom je optimalizovať a zachovávať motorické funkcie, predchádzať sekundárnym komplikáciam (napr. kontraktúry, deformity) a pomáhať pacientom maximalizovať ich funkcie (napr. kompenzačnými pomôckami; kompenzačnými technikami).
- Pri infantilnej forme Pompeho choroby sa obligátne vyskytujú kardiomegalia, kardiomyopatia a kardiálne arytmie, ktoré vyžadujú **sledovanie detským kardiológom**.

Register Pompeho choroby

Význam včasnej diagnózy Pompeho choroby je veľmi zrejmy najmä v posledných rokoch, v ktorých sa začala používať ESL s rekombinantnou α -glukozidázou. Podľa teoretickej prevalencie ochorenia by na Slovensku malo mať 25 – 125 jedincov s Pompeho chorobou. Pri veľkej väčšine pacientov ochorenie nie je správne diagnostikované, vedené je pod mylnou diagnózou a teda nie je ani správne liečené.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia UNsP Bratislava – Ružinov, II. Detská klinika DFNSP Bratislava a Genzyme Europe preto pripravili **projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou pomocou skríningového vyšetrenia rizikových jedincov metódou suchej kvapky krvi (dried blood spot – DBS)**. V roku 2008 sa uskutočnila informačná kampaň projektu, ktorá bola zameraná na informovanie lekárskej verejnosti – články v odborných časopisoch, prednášky na kongresoch, odborných seminároch, písomné informácie pre neurológov, pediatrov, detských neurológov a praktických lekárov (4, 12, 19). O projekte vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou. V SR sme v roku 2008 referovali aj vo *Via practice* (12).

Realizačná fáza projektu bola spustená v januári 2009 (22, 23). Spolupracujúcim neurológom, pediatrom, detským neurológom a praktickým lekárom bol odoslaný balíček obsahujúci skríningový diagnostický papierik na vyšetrenie suchej kvapky krvi a návratná obálka. Skríningové vyšetrenie na Pompeho chorobu sa doteraz realizovalo u 236 rizikových jedincov. Pozitívne nálezy sa ďalej vyšetřovali enzymologicky a DNA analýzou, aby diagnóza Pompeho choroby bola definitívne potvrdená alebo vylúčená. Skríningovým vyšetřením sme

zachytili Pompeho chorobu u 4 pacientov – išlo o 2 deti s infantilnou formou a 2 dospelých s adultnou formou. Jedno dieťa bolo diagnostikované až v terminálnom štádiu infantilnej formy. U druhého dieťaťa a oboch pacientov s adultnou formou Pompeho choroby bolo ochorenie diagnostikované v pomerne včasnom štádiu. U týchto 3 pacientov s potvrdenou Pompeho chorobou sa realizuje enzymatická substitučná liečba rekombinantnou α -glukozidázou (22, 23). V roku 2004 bol spustený celosvetový register Pompeho choroby, ktorý v roku 2010 zahŕňal 860 pacientov z 29 krajín, vrátane 4 pacientov zo Slovenska (20, 21).

Záver

Pompeho choroba je vzácné autozómovo recesívne, progresívne, imobilizujúce a obvykle fatálne ochorenie. Jeho príčinou je deficit kyselý lyzozomálnej α -glukozidázy, ktorý vedie k akumulácii glykogénu v svalovom tkanive a spôsobuje progredujúcu svalovú slabosť. Manifestácia v dojčenskom veku je spojená s výraznou svalovou slabosťou, kardiomyopatiou a respiračným zlyhávaním. Vznik v detstve a v dospelosti je spojený so slabosťou proximálneho končatinového svalstva, záťažovou dyspnoe a respiračnou nedostatočnosťou.

Enzymatická substitučná liečba s rekombinantnou α -glukozidázou, ktorá sa začala používať začiatkom 21. storočia, významne zlepšila prognostické vyhliadky pacientov s Pompeho chorobou. Včasné indikovanie enzymatickej substitučnej liečby má rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov. Potrebné je preto aktívne vyhľadávať pacientov s Pompeho chorobou, na čo sa využíva skrínigové meranie aktivity α -glukozidázy v suchej kvapke krvi. Toto

skrínigové vyšetrenie sa musí stať rutinnou súčasťou klinickej praxe. Vyšetrenie je indikované u dočiat so svalovou slabosťou, hypotoniou, motorickou retardáciou a kardiomyopatiou. Skrínigové vyšetrenie je indikované aj u starších detí a dospelých so svalovou slabosťou, myalgiami, svalovými atrofiami, respiračnou nedostatočnosťou a spánkovými poruchami dýchania.

Literatúra

1. Nascimbeni AC, Fanin M, Tasca E et al. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. *Neurology* 2008; 70: 617–626.
2. Kishnani PS, Wuh-Lang H, Mandel H et al. A retrospective, multinational, multicenter study on natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148: 617–626.
3. Winkel LPE, Hagemans MLC, van Doorn PA et al. The natural course of non-classic Pompe disease: a review of 225 cases. *J Neurol* 2005; 252: 875–884.
4. Špalek P. Pompeho choroba – patogenéza, klinický obraz, diagnostika a enzymatická substitučná liečba. *Neurol prax* 2009; 10: 14–20.
5. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 698–706.
6. Laforet P, Nicolino M, Eymard B et al. Juvenile and adult onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. *Neurology* 2007; 55: 1122–1128.
7. Hagemans MLC, Winkel LPE, van Doorn PA et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128: 671–677.
8. Hagemans MLC, Winkel LPE, Hop WCJ et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005; 64: 2139–2141.
9. Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromusc Dis* 2008; 9: 421–431.
10. American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009; 40: 149–160.
11. Umaphysivam K, Hopwood JJ, Meikle PJ. Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease. *Clin Chem* 2001; 47: 1378–1383.

12. Špalek P. Projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou. *Via pract* 2008; 5: 428.
13. Goldstein JL, Young SP, Changela M et al. Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of clinical diagnostic laboratory. *Muscle Nerve* 2009; 40: 32–36.
14. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8: 267–288.
15. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M et al. Recombinant human acid α -glucosidase. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68: 99–109.
16. Van den Ploeg A, Marsden DL. Response to enzyme replacement therapy in 18 juvenile and adult patients with severe Pompe disease. *Neurology* 2007; AAN abstracts SC01.003.
17. Van Capelle CI, van der Beek NAME, Hagemans MLC et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study. *Neuromuscul Dis* 2010; 20: 775–782.
18. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D et al. A randomized study of glucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1396–1406.
19. Špalek P. Pompeho choroba a substitučná enzymatická liečba: liečiteľná myopatia. *Neurológia* 2008; 3: 182–183.
20. Roberts ME, Jones S, Millar A et al. Pompe disease in the United Kingdom: Data from the Pompe Registry comparing the UK with the rest of the world. Steps forward in Pompe disease, 4th European Symposium. London, 19. –20. november 2010.
21. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 1–11.
22. Špalek P, Hlavatá A, Ondriáš F, Martinka I. Súčasné výsledky projektu vyhľadávania detí s infantilnou a juvenilnou formou Pompeho choroby v SR. *Neurol prax* 2010; 11 (S2): 18–19.
23. Špalek P, Martinka I. Výsledky projektu vyhľadávania chorých s Pompeho chorobou v SR. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2010; 73/106 (4): S 467–468.

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
peter.spalek@seznam.cz



Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BAPZUZ
č e r s t v á k á v a