

10 rokov projektu vyhládavania pacientov s Pompeho chorobou v SR

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB

Pompeho choroba (PCh) je zriedkavé poddiagnostikované metabolické ochorenie s autozómovo recesívnym typom dedičnosti. Jeho príčinou je deficit lyzozomálnej alfa-glukozidázy (GAA), ktorý spôsobuje viac ako 300 mutácií v géne pre GAA na 17. chromozóme. Deficit GAA vedie k hromadeniu glykogénu v lyzozómoch svalových vlákien a klinicky k myopatii. Podľa veku pri vzniku, závažnosti postihnutia a rýchlosti progresie sa PCh delí na 3 formy. Infantilná forma má nulovú aktivitu GAA. Manifestuje sa po narodení ťažkou myopatiou, kardiomyopatiou, hepatopatiou, úmrtie nastáva do 1. roka života v dôsledku respiračného alebo kardiálneho zlyhania. Juvenilná forma vzniká v neskoršom detskom veku, má určitú zvyškovú aktivitu GAA (3–10 %) a progresívny priebeh myopatie. Infantilná a juvenilná forma sa vyskytujú cca u 10 % pacientov s PCh. Adultná forma je najčastejšia, vyskytuje sa u viac ako 80 % pacientov s PCh. Adultná forma má určitú zvyškovú aktivitu GAA (10–25 %). Klinicky sa manifestuje myopatiou s variabilnou symptomatológiou a priebehom, čo spôsobuje zreteľné diagnostické ťažkosti. PCh bola do konca 20. storočia neliečiteľné ochorenie, často s infaustnou prognózou. Významný prelom v prognóze nastal zavedením enzymatickej substitučnej liečby (ESL) s rekombinantnou alfa-glukozidázou. Najlepšie výsledky sa dosahujú, ak sa s liečbou začne vo včasnom štádiu ochorenia. Preto je nutné aktívne vyhládavať pacientov s PCh pomocou jednoduchého a spoľahlivého skriningového vyšetrenia metódou suchej kvapky krvi, ktorým sa detekuje deficit GAA. V roku 2008 sme na Slovensku iniciovali projekt aktívneho vyhládavania pacientov s PCh pomocou testu suchej kvapky krvi. Vyšetřili sme 2 654 rizikových jedincov a u 12 z nich sme zistili deficit GAA. U všetkých 12 pacientov bola diagnóza PCh choroby definitívne potvrdená zistením enzymatického deficitu GAA v leukocytoch a DNA dôkazom patogénnych mutácií v géne pre GAA. Pacientom bola ordinovaná ESL. Neskoré určenie diagnózy v pokročilých štádiách ochorenia významne znižuje účinnosť ESL. Včasné určenie diagnózy PCh má rozhodujúci význam pre prognózu pacientov s PCh. Preto sa používanie suchej kvapky krvi musí stať u rizikových jedincov trvalou súčasťou klinickej praxe aj v nasledujúcich rokoch.

Kľúčové slová: Pompeho choroba, deficit GAA, progresívne zneschopňujúce ochorenie, zlepšenie prognózy ESL, suchá kvapka krvi, projekt vyhládavania pacientov s PCh v SR

10 years project of active screening for Pompe disease patients in Slovakia

Pompe disease is a rare underdiagnosed inherited autosomal recessive metabolic disorder caused by deficiency of lysosomal acid alfa-glucosidase (GAA) activity. It is characterised by the accumulation of glycogen in muscle tissue that leads to progressive myopathy. In general, there is a correlation between the severity of residual enzyme activity and the severity of clinical phenotype. Infantile form has no residual enzyme activity and is associated with severe muscle weakness, cardiomyopathy, hepatopathy and death occurs usually within the first year. Juvenile form has an onset in child age, has some residual GAA activity (3-10%) and a severe progressive myopathy. Adult form is the most frequent, over 80% patients have the late-onset Pompe disease. Adult form has some residual GAA activity (10-25%). The clinical hallmark of adult-onset Pompe disease is a progressive myopathy. However, some adult forms present with certain phenotypic diversity causing difficulties in diagnosing and diagnostic pitfalls. The course of Pompe disease was usually progressive, disabling and often fatal. There was no treatment for Pompe disease until the end of 20th century. The recent development in enzymatic replacement therapy (ERT) with recombinant alfa-glucosidase has improved the life expectancy and quality of life with improvements of muscle motor and muscle respiratory function. The best results are achieved in patients with Pompe disease diagnosed in early stages. Therefore, early diagnosis of Pompe disease is of crucial importance. Dried blood spot test provides a rapid and reliable screening method for determination of GGA deficiency. In 2008 we started a project of active screening for Pompe disease patients in Slovakia using dried blood spot test. We tested 2654 persons at risk and found in 12 out of them GGA deficiency. In all 12 patients the diagnosis of Pompe disease was definitively confirmed by measurement of decreased enzyme activity in leukocytes and by DNA verification of pathogenic mutations in gene for GAA. The patients receive ERT. Late diagnosis in advanced stages of the disease deprives the benefits of ERT. Therefore, early diagnosis of Pompe disease is of significant importance for the prognosis of Pompe disease patients. The use of dried blood spots should be a routine procedural component of clinical practice for all risk persons continually for coming years.

Keywords: Pompe disease, GAA deficiency, progressive disabling disorder, improved prognosis due to ERT, dried blood spot test, screening project for Pompe disease in Slovakia

Neurológia 2017; 12 (3): 135-139

ÚVOD

Pompeho choroba (PCh) je vzácné hereditárne metabolické ochorenie zo skupiny glykogenóz (glykogenóza typ 2). Epidemiologických štúdií zameraných na incidenciu a prevalenciu PCh je veľmi málo. Všeobecne sa incidencia ochorenia udáva 1 : 40000. Dedičnosť ochorenia je autozomálne recesívna viazaná, preto choroba postihuje rovnomerne obe pohlavia. Príčinou PCh je deficit lyzozomálnej kyslej alfa-glukozidázy (GAA), ktorá štiepi alfa-1,4 väzby glykogénu. Deficit GAA vedie k hromadeniu glykogénu v lyzozómoch svalových vlákien, u dojcí aj v bunkách myokardu a heparu. Gén pre GAA bol lokalizovaný na dlhom ramienku 17. chromozómu. Doposiaľ bolo popísaných vyše 300 mutácií a polymorfizmov v tomto géne. Vzhľadom k značnému množstvu možných mutácií je PCh klinicky značne heterogénna. Do konca 20. storočia bola PCh neliečiteľné progredujúce ochorenie, často s infaustnou prognózou. Významný prelom v terapii pacientov s PCh nastal zavedením enzymatickej substitučnej liečby (ESL) s rekombinantnou alfa-glukozidázou. V r. 2006 Európska lieková agentúra (EMA) v EÚ a FDA v USA potvrdili indikáciu ESL pre všetky 3 formy PCh vo všetkých štádiách ochorenia. Viaceré štúdie dokázali, že najlepšie klinické výsledky sa dosahujú, ak sa s liečbou začne vo včasnom štádiu ochorenia. Preto sa vo viacerých krajinách, vrátane Slovenska, začalo s aktívnym vyhľadávaním pacientov s PCh. Cieľom článku je oboznámiť čitateľov so základnými faktami o Pompeho chorobe, a najmä s údajmi o 10-ročnej histórii vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR.

KLINICKÉ FORMY A KLINICKÁ MANIFESTÁCIA POMPEHO CHOROBY

Podľa veku pri vzniku, závažnosti postihnutia a rýchlosti progresie sa PCh delí na 3 formy^(1,2,3,4,5):

- **Infantilná forma** má nulovú aktivitu GAA. Manifestuje sa od prvých mesiacov života charakteristickým homogénnym klinickým obrazom – ťažká myopatia („floppy baby syndróm“), kardiomyopatia a hepatomegália. Úmrtie nastáva u > 90 % dojcí do 1. roka života v dôsledku respiračného alebo kardiálneho zlyhania.
- **Juvenilná forma** vzniká v neskoršom detskom veku, má určitú zbytkovú aktivitu GAA (3-10 %) a manifestuje sa ako myopatia s výrazne progresívnym priebehom. Infantilná aj juvenilná forma sa vyskytujú cca u 10 % pacientov s PCh.
- **Adultná forma** je najčastejšia, vyskytuje sa u viac ako 80 % pacientov s PCh. Adultná forma má určitú zvyškovú aktivitu GAA (5–30 %). Klinicky sa manifestuje myopatiou, ktorá má výrazne heterogénnu klinickú manifestáciu. Kardiomyopatia a hepatopatia sa pri adultnej forme nevyskytujú. Adultná forma vzniká najčastejšie v 3. a 4. dekáde. Mnohí pacienti vnímajú svoje iniciálne ťažkosti ako nešpecifické a nevýznamné. Hodnotia ich ako zaostávanie pri športových aktivitách, ťažkosti pri behu, neobratnosť a zvýšenú unaviteľnosť. Tieto ťažkosti pacientov výraznejšie neobmedzujú v bežných denných aktivitách, preto v tomto štádiu ochorenia pacienti nezvyknú vyhľadať lekára. Okrem toho, iniciálne ťažkosti nemajú žiadny spoločný špecifický klinický príznak, ktorý by uľahčil určenie správnej diagnózy Pompeho choroby.

Až progresia ochorenia vedie k manifestácii svalových (myopatia) a/alebo extramuskulárnych príznakov, ktoré môžu viesť k určeniu diagnózy adultnej formy PCh^(6,7,8). Klinické príznaky

adultnej formy PCh sú prehľadne uvedené v **tabuľke 1**. Svalová slabosť je obligátnym príznakom a predilekčne postihuje pletencové a proximálne svalstvo, najmä na dolných končatinách. Pacienti majú ťažkosti pri vstávaní zo sedu a z podrepu, musia si pomáhať rukami. Majú ťažkosti s chôdzou, najmä do schodov a do kopca, niekedy s podlamovaním dolných končatín a pádmi. Prítomné môže byť námahové dyspnoe. V pokročilejších štádiách sú prítomné atrofie svalstva, ortopnoe, a v ťažších stavoch aj pokojové dyspnoe. Skeletálne príznaky PCh sa manifestujú skoliózou, odstavajúcimi lopatkami a niekedy ako *rigid spine* syndróm.

V sére je obligátnym nálezom mierne zvýšená hladina CK, ktorá sa pohybuje v rozmedzí od 10,0 do 25,0 ukat/l/norma do 2,83 ukat/l^(1,2,3,4). Ihlovým EMG vyšetrením sa zisťuje myogénny nález^(3,8). Pri svalovej biopsii sa vo svalových vláknach zisťujú depozitá glykogénu a štrukturálne zmeny⁽⁸⁾. Diagnózu PCh definitívne potvrdzujú enzymologické vyšetrenia – deficit GAA a molekulárno genetické vyšetrenie – dôkaz patogénnych mutácií v géne pre GAA^(3,5,10,11,12). Alfa-glukozidáza sa vyšetruje z leukocytov (môže sa stanovovať aj zo svalových vlákien alebo z fibroblastov). Enzymologické vyšetrenie alfa-glukozidázy sa vyšetruje bez inhibítora (norma 40-149 nmol/h/mg) a stanovuje sa aj aktivita s akarbózou (6-24 nmol/h/mg). Diagnosticky je rozhodujúci pomer medzi akarbózovou aktivitou a celkovou aktivitou. Pomer nižší ako referenčná hodnota 0,3 je signifikantne pozitívny a potvrdzuje diagnózu PCh. DNA diagnostikou sa zisťuje patogénna mutácia v homozygotnom stave (v SR sa vyskytuje mutácia IVS1-13 T > G) alebo 2 patogénne mutácie – pacienti sú zloženými heterozygoti, PCh je ochorenie s autozómovo recesívnym typom dedičnosti.

PROJEKT VYHLADAVANIA PACIENTOV S POMPEHO CHOROBU V SR

V r. 2008 sme na Slovensku iniciovali intenzívnu informačnú kampaň o projekte vyhľadávania pacientov s PCh. Bola zameraná na informovanie lekárskej verejnosti článkami v odborných časopisoch, prednáškami na odborných podujatiach a písomnými informáciami – adresnými listami pre neurológov, detských neurológov, pediatrov a praktických lekárov^(13,14,15,16). Informovali sme aj laickú verejnosť článkami v Bedeker zdravia, Neuromagazín a Ozvena. Do roku 2008 nebol v SR diagnostikovaný ani jeden pacient s juvenilnou a adultnou formou Pompeho choroby. Pred rokom 2008 bola diagnostikovaná len jedna infantilná forma na základe suspektného klinického obrazu a histopatologického dôkazu akumulácie glykogénu v hepare. Ochorenie skončilo úmrtím pred prvým rokom života.

Tabuľka 1. Adultná forma Pompeho choroby – klinická symptomatológia

SVALOVÉ PRÍZNAKY

- **Svalová slabosť** – obligátny príznak u rozvinutého ochorenia
- **Ďalšie časté svalové príznaky**
 - únava, intolerancia záťaže
 - myalgie (50% pacientov)
 - svalové atrofie (v pokročilejších štádiách)

SKELETÁLNE PRÍZNAKY

- skolióza
- odstavajúce lopatky
- rigid spine syndrome

RESPIRAČNÉ PRÍZNAKY

- námahové dyspnoe
- ortopnoe
- spánkové poruchy dýchania
- kľudové dyspnoe

Realizačnú fázu projektu vyhľadávania pacientov s PCh u rizikových jedincov sme začali v januári 2009. Spolupracujúcim neurológom, pediatrom, detským neurológom aj lekárom ďalších odborností je od r. 2009 poskytovaný balíček obsahujúci skriningový diagnostický papierik na vyšetrenie suchej kvapky krvi a návratná obálka. *Rozhodujúcu úlohu v tomto projekte hrá skriningové vyšetrenie rizikových jedincov metódou suchej kvapky krvi (dried blood spot). Ide o jednoduchú, rýchlu, neinvazívnu a vysoko spoľahlivú metodiku na meranie aktivity alfa-glukozidázy^(2,5,10,11,12,17).* Od r. 2009 do roku 2012 sme spolupracovali so špecializovaným metabolickým laboratóriom na Univerzite v Hamburgu⁽⁶⁾. Od 1. 1. 2013 sa vyšetrenia suchej kvapky krvi realizujú na Oddelení molekulevej a biochemickej genetiky Ústavu lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky UNB a LFUK v Bratislave. Na tomto pracovisku sa vykonáva aj definitívna enzymologická a DNA diagnostika Pompeho choroby.

Skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi je indikované u týchto rizikových jedincov^(2,3,4,5,8,18).

- novorodenci, dočatá:
 - ťažká myopatia: výrazná svalová hypotónia, výrazná svalová slabosť, motorická retardácia
 - kardiomyopatia a hepatopatia;
- staršie deti a dospelí:
 - myopatické prejavy nejasnej etiológie: svalová slabosť, myalgie, svalové atrofie, slabosť respiračného svalstva,
 - skeletálne príznaky: skolióza, odstavajúce lopatky, *rigid spine* syndróm,
 - respiračné príznaky: námahové dyspnoe, ortopnoe, pokojové dyspnoe, spánkové poruchy dýchania, vrátane spánkového apnoe.

Tabuľka 2. Počet skriningových vyšetrení suchou kvapkou krvi a počet diagnostikovaných pacientov s Pompeho chorobou za obdobie 2009-2017 a za jednotlivé roky

ROK	POČET VYŠETRENÍ DBS	DIAGNOSTIKOVANÍ PAC.
2009	103	1
2010	215	1
2011	240	1
2012	269	3
2013	330	1
2014	317	2
2015	388	1
2016	437	1
2017	365	1
SPOLU	2654	12

Tabuľka 3. Počet vyšetrených vzoriek suchou kvapkou krvi podľa odbornosti indikujúceho lekára (r. 2016)

ŠPECIALIZÁCIA	POČET VYŠETRENÝCH VZORIEK
neurológ	371
pediater	35
detský neurológ	8
genetik	8
reumatológ	4
praktický lekár	4
internista	3
endokrinológ	2
pneumológ	1
kardiológ	1
SPOLU	437

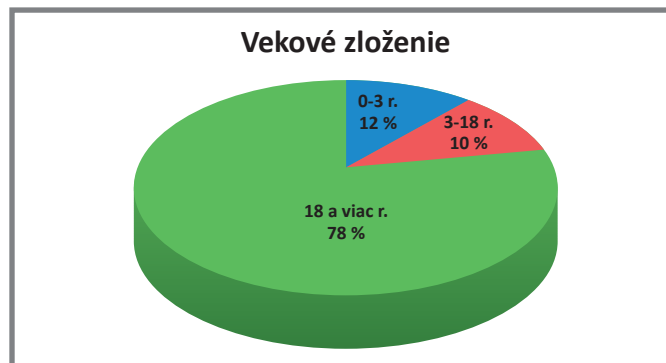
Ak sa v suchej kvapke krvi zistila nulová alebo zreteľne znížená GAA, nález bol u všetkých jedincov potvrdený enzymologickým vyšetrením deficitu alebo nízkej aktivity GAA v izolovaných leukocytoch a molekulárno-genetickým vyšetrením boli dokázané patogénne mutácie^(3,4,5,8,10,11,19).

VÝSLEDKY PROJEKTU VYHĽADÁVANIA PACIENTOV S POMPEHO CHOROBOU V SR

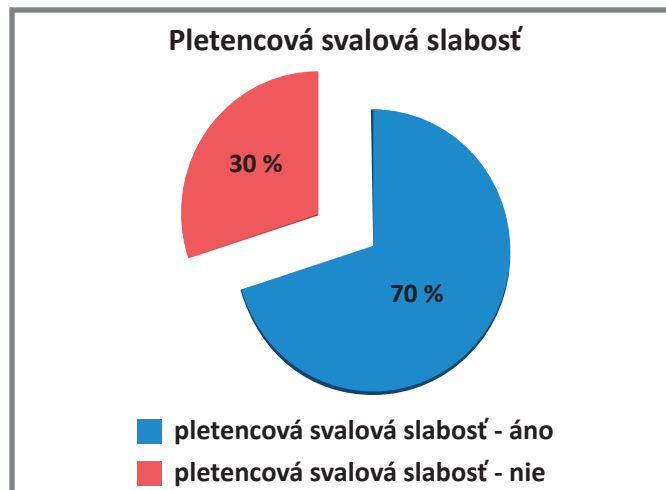
V SR sa od 1. 1. 2009 do 30. 11. 2017 skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi realizovalo u 2 654 rizikových jedincov. V **tabuľke 2** je v jednotlivých rokoch uvedený počet realizovaných vyšetrení suchou kvapkou krvi (DBS) a počet diagnostikovaných pacientov s PCh. V súhrne je uvedený celkový počet zrealizovaných vyšetrení suchou kvapkou krvi (2 654) a celkový počet 12 pacientov s PCh, u ktorých bola diagnóza potvrdená enzymologickým vyšetrením a DNA analýzou.

V **tabuľke 3** je z r. 2016 uvedený počet vyšetrených vzoriek podľa špecializácií indikujúcich lekárov. V r. 2016 sa skriningové vyšetrenia suchou kvapkou krvi uskutočnili u 437 jedincov. Vyšetrenie najčastejšie indikovali neurológovia – 371x (84,9 %). Na **obrázku 1** je vekové zloženie jedincov, u ktorých sa skriningové vyšetrenie realizovalo, najčastejšie išlo o dospelých jedincov vo veku nad 18 rokov (78 %). Slabosť pletencového svalstva bola indikáciou ku skriningovému vyšetreniu v 70 % (**obrázok 2**). Prejavy respiračnej nedostatočnosti boli indikáciou k vyšetreniu u 23 % jedincov (**obrázok 3**). Zvýšená hladina kreatínkinázy bola indikáciou ku skriningovému vyšetreniu v 44 % (**obrázok 4**).

Obrázok 1. Počet jedincov vyšetrených suchou kvapkou krvi podľa veku: 0-3 r.: 318 (12 %); 3-18 r.: 265 (10 %) > 18 r.: 2070 (78 %)



Obrázok 2. Počet jedincov vyšetrených pre slabosť pletencového svalstva DDK (70 % pac.)



Obrázok 3. Počet jedincov vyšetrených s respiračnou nedostatočnosťou (23 % pac.)



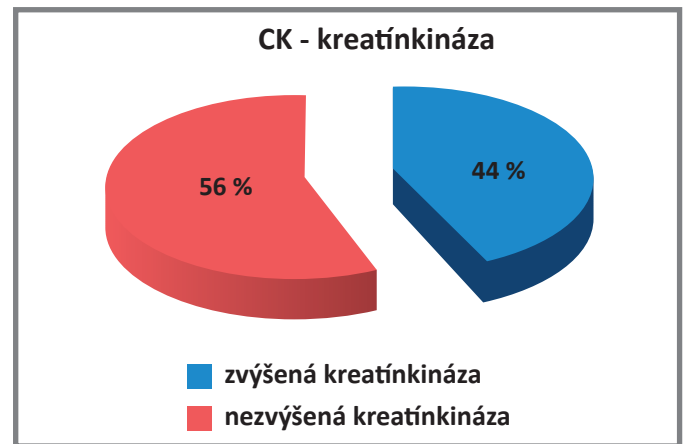
Z 2 654 rizikových jedincov bol suchou kvapkou krvi u 12 zistený deficit alebo výrazná redukcia aktivity alfa-glukozidázy a následným enzymologickým vyšetrením a DNA analýzou bola u všetkých 12 pacientov potvrdená diagnóza Pompeho choroby^(3,4,5,7,8,20,21,22,23):

- **Infantilná forma PCh** – bola diagnostikovaná u 2 dojčiat.
- **Juvenilná forma PCh** – bola diagnostikovaná u jedného 6-ročného dievčaťa.
- **Asymptomatická perzistujúca hyperCKémia** – bola diagnostikovaná u jedného 5-ročného chlapca. Ide o PCh v presymptomatickom štádiu ochorenia a je problematické odhadnúť, v akom veku sa ochorenie bude klinicky manifestovať.
- **Adultná forma PCh** – bola diagnostikovaná u 8 pacientov.

Adultná forma Pompeho choroby je charakterizovaná výraznou klinickou diverzitou, čo spôsobuje zreteľné diagnostické ťažkosti^(6,8,19,20,21,22,23,24,25). Pri iničiálnych ambulantných vyšetreniach bola adultná forma vždy chybné diagnostikovaná, niekedy pod bizarnými diagnózami – hepatopatia, hypotyreóza, chronický únavový syndróm, exhaustívny neurastenický syndróm, depresia. Chybné diagnózy boli u všetkých pacientov stanovené aj pri prvých hospitalizáciách na rajónnych neurologických pracoviskách: 3x pletencová svalová dystrofia, 2x myopatia neurčenej etiológie, raz chronická polymyozitída, raz facio-skapulo-humerálna svalová dystrofia, raz myotonická dystrofia. Vek pacientov pri vzniku adultnej formy PCh v SR sa pohyboval od 18 do 46 rokov (priemer 36,6 r.). Vek pri určení diagnózy bol 25 – 56 rokov (priemer 42,7 r.). Priemerný interval medzi prvými príznakmi PCh a určením správnej diagnózy je 6,1 rokov.

Enzymatická substitučná liečba rekombinantnou alfa-glukozidázou bola ordinovaná u 2 detí, ktoré mali vznik PCh v dojčenskom veku (infantilná forma), u 1 dievčaťa s juvenilnou formou Pompeho choroby a u 8 pacientov s adultnou formou ochorenia. U jedného dospelého pacienta, ktorý mal PCh diagnostikovaný v pokročilom štádiu, bola ESL prerušená pre zlú kompliance pacienta. U jednej pacientky s adultnou formou bola ESL podávaná niekoľko rokov. Liečba jednoznačne zastavila progresiu ochorenia, pacientka bola schopná bežných denných aktivít, ale v máji 2017 sa rozhodla liečbu prerušiť z osobných dôvodov. Rekombinantná alfa-glukozidáza sa aplikuje intravenózne v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti v 2-týždňových

Obrázok 4. Počet vyšetrených jedincov, ktorí mali zvýšenú hladinu kreatínkinázy v sére (44 % pac.)



intervaloch. Najlepšie výsledky sa docielili pri adultných formách s krátkou dobou trvania ochorenia od jeho vzniku po určenie správnej diagnózy a ordináciu ESL.

ZÁVER

Včasné určenie správnej diagnózy Pompeho choroby a včasná ordinácia enzymatickej substitučnej liečby majú rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov. Preto je nutné kontinuálne pokračovať v projekte aktívneho vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou na Slovensku aj v ďalších rokoch. Pompeho choroba je stále poddiagnostikovaným ochorením, čo je tiež naliehavým dôvodom pokračovať v projekte.

Podakovanie

Za úspešnú realizáciu projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou na Slovensku patrí uznanie a vďaka mnohým spolupracovníkom z rôznych medicínskych odborov. Do projektu sa aktívne zapája veľký počet neurológov z lôžkových pracovísk, z neuromuskulárnych a neurologických ambulancií, ďalej pediatri, detskí neurológovia, klinickí genetici, praktickí lekári a reumatológovia. Lekárom a odborným pracovníkom Ústavu lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddeleniu molekulyvej a biochemickej genetiky, UN - Staré Mesto pod vedením doc. MUDr. J. Chandogu, CSc. patrí vďaka za realizácie skriningových vyšetrení suchou kvapkou krvi a za definitívne potvrdenia diagnózy Pompeho choroby enzymologickým vyšetrením a DNA analýzou. Lekárom a odborným pracovníkom v Centre dedičných metabolických porúch, Detská klinika LF UK a DFNSP Bratislava, pod vedením prim. MUDr. Anny Hlavatej, PhD., patrí podakovanie za realizáciu enzymatickej substitučnej liečby a za dlhodobé sledovanie liečených pacientov v spolupráci s Centrom pre neuromuskulárne ochorenia v Bratislave. Za všestrannú pomoc a logistickú podporu pri príprave a počas celej realizácie projektu patrí mimoriadne uznanie Mgr. M. Kulichovi a Mgr. O. Križalkovičovi zo Sanofi Genzyme.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU a UNB
Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

1. Špalek P. Pompeho choroba - patogenéza, klinický obraz, diagnostika a enzymatická substitučná liečba. *Neurol prax* 2009; 10: 14-20.
2. Špalek P, Hlavatá A. Pompeho choroba - nové trendy v diagnostike a liečbe. *Via practica* 2011; 8: 225-229.
3. Špalek P. Pompeho choroba (glykogenóza II. typu) - patogenéza, klinický obraz a aktuálne trendy v diagnostike a liečbe. *Neurológia* 2013; 8: 153-159.
4. Okáľová K, Mattošová S, Chandoga J, Holecová V. Pompeho choroba – kazuistika juvenilnej formy. *Neurol praxi* 2015; 16: 48-50.
5. Mattosova S, Hlavata A, Spalek P, et al. Late-onset form of Pompe disease. *Bratisl Med J* 2015; 115: 502-505.
6. Špalek P, Chandoga J, Lukacs Z, Hlavatá A. Adultná forma Pompeho choroby – fenotypová diverzita, nové trendy v diagnostike a liečbe. *Neurol prax* 2012; S2: 30-31.
7. Špalek P, Chandoga J, Hlavatá A. Adultná forma Pompeho choroby – diagnostika a liečba v SR. *Ces Slov Neurol N* 2012; 75/108: S41-S42.
8. Špalek P, Martinka I, Mattošová S, Mečiarová I, Urmínská I, Sosková M, Chandoga J. Adultná forma Pompeho choroby v SR - diagnostické úskalía a omyly. *Neurológia* 2014; 9: 157-164.
9. Špalek P, Martinka I. Výsledky projektu vyhľadávania chorých s Pompeho chorobou v SR. *Ces Slov Neurol N* 2010; 73/106 (4): 467-468.
10. Mattosova S, Hlavata A, Spalek P, et al. Pompe disease: diagnostics in Slovakia. *Acta Facult Pharm Univ Com* 2012; Supl 1: 20.
11. Mattošová S, Hlavatá A, Špalek P, a kol. Pompeho choroba – možnosti diagnostiky v Slovenskej republike. *Čas Léč čes* 2012; 151: 168-169.
12. Mattošová S, Hlavatá A, Špalek P, Chandoga J. Pompeho choroba – molekulárna podstata a diagnostický algoritmus. *Neurol prax* 2013; 14 (S2): 33-34.
13. Špalek P. Projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou. *Neurol prax* 2008; 9: 300-301.
14. Špalek P. Projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou. *Via pract* 2008; 5: 428.
15. Špalek P. Pompeho choroba a substitučná enzymatická liečba: liečiteľná myopatia. *Neurológia* 2008; 3: 182-183.
16. Špalek P, Martinka I. Pompeho choroba – liečiteľná myopatia a význam projektu vyhľadávania chorých v SR. *Neurol prax* 2009; 10(Supl 1): 17-18.
17. Jurickova K, Spalek P, Mattosova S, Hlavata A. Benefits of active screening project of Pompe disease in Slovakia. *J Inher Metab Dis* 2013; 36(Supl 3): 295.
18. Špalek P, Hlavatá A, Ondriaš F, Martinka I. Súčasné výsledky projektu vyhľadávania detí s infantilnou a juvenilnou formou Pompeho choroby v SR. *Neurol prax* 2010; 11 (S2): 18-19.
19. Urmínska I, Mattosova S, Meciarova I, Chandoga J, Spalek P. Laboratory and clinical findings imitating myotonic dystrophy in the patients with late-onset Pompe disease. *J Neuromuscul Dis* 2015; 1: S34.
20. Špalek P. Pompeho choroba – klinické spektrum, diagnostika a liečba. *Neurol prax* 2016; 17(2): 19-20.
21. Jurčaga F, Špalek P. Pompeho choroba – fenotypová diverzita, spánkové poruchy dýchania a význam skriningového vyhľadávania chorých. *Via practica* 2010; 7(S5): 29-30.
22. Soskova M, Spalek P, Meciarova I, Chandoga J. Late-onset Pompe disease misdiagnosis. Experience from Slovakia. 1st South East European Congress on Pompe Disease. *Abstract Book*. Zagreb 2013: 6-7.
23. Špalek P, Sosková M, Mečiarová I, Chandoga J. Late-onset Pompe disease: Pitfalls in the diagnosis. *Neurol prax* 2013; 14(S2): 49-50.
24. Urmínská I, Mečiarová I, Mattošová S, Hergottová A, a kol. Adultná forma Pompeho choroby imitujúca myotonickú dystrofiu. *Neurológia* 2015; 10: 31-36.
25. Špalek P, Martinka I, Mattošová S, a kol. Chronická hepatopatia ako mylná diagnóza adultnej formy Pompeho choroby. *Via practica* 2017; 14: 254-258.