

## ADULTNÁ FORMA POMPEHO CHOROBY V SR - DIAGNOSTICKÉ ÚSKALIA A OMYLY

Peter Špalek<sup>1</sup>, Ivan Martinka<sup>1</sup>, Slávka Mattošová<sup>2</sup>, Iveta Mečiarová<sup>3</sup>, Ivana Urminská<sup>1</sup>,  
Miriam Sosková<sup>1</sup>, Ján Chandoga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, UN Bratislava – Ružinov

<sup>2</sup>Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UN Bratislava – Staré mesto

<sup>3</sup>Alpha Medical Patológia, s.r.o., UN Bratislava – Ružinov

**Úvod:** Adultná forma Pompeho choroby (PCh) – glykogenóza typ 2 je autozomálne recesívne dedičné ochorenie spôsobené deficitom lyzozomálnej kyslej alfa-glukozidázy (GAA), ktorý vedie k hromadeniu lyzozomálneho glykogénu v bunkách a tkanivách, najmä v priečne pruhovanom svalstve. Adultná forma PCh je charakterizovaná progresívnym vývojom slabosti a atrofizácie priečne pruhovaného svalstva, čo vedie k funkčnému zneschopňovaniu pacientov a skracovaniu života. Pre adultnú formu PCh je charakteristická aj značná fenotypická diverzita. Cieľom článku je poukázať na ťažkosti s diagnostikou adultnej formy PCh. Referujeme o 5 pacientoch, ktorí boli pôvodne chybné diagnostikovaní pod nesprávnymi diagnózami.

**Kazuistiky:** U 4 žien a 1 muža vznikla adultná forma PCh vo veku od 18 do 53 rokov (priemer 39,4 rokov). U všetkých pacientov bola manifestná svalová slabosť a svalové atrofie, 2 mali myalgie a 1 svalové kŕče. Všetci pacienti mali mierne zvýšenú hladinu CK v sére (5,01 – 19,96 ukat/l) a myogénny nález pri ihlovom EMG vyšetrení. U všetkých pacientov bola pôvodne stanovená chybná diagnóza: pletencový typ muskulárnej dystrofie, chronická polymyozitída, facio-skapulo-humerálna muskulárna dystrofia, myotonická dystrofia a hypothyreogénna myopatia. Priemerný interval medzi manifestáciou ochorenia a určením správnej diagnózy bol 5,6 rokov (3–8 r.). Svalová biopsia s histomorfologickým nálezom vakuolárnej myopatie v dôsledku lyzozomálnej akumulácie glykogénu bola dôležitým krokom k určeniu diagnózy u 2 pacientov. Títo 2 pacienti a ďalší 3 pacienti mali pozitívny výsledok skríningového vyšetrenia pomocou suchej kvapky krvi. U všetkých 5 pacientov bola diagnóza adultnej formy PCh potvrdená vyšetrením aktivity GAA v leukocytoch a potvrdením mutácií DNA analýzou v GAA géne. Všetkým pacientom bola ordinovaná enzymatická substitučná liečba.

**Záver:** Chybné stanovenie nesprávnej diagnózy oneskoruje určenie správnej diagnózy adultnej formy PCh. Oneskorené diagnostikovanie v pokročilých štádiách ochorenia signifikatne znižuje účinnosť a benefity enzymatickej substitučnej liečby. Preto má včasné stanovenie diagnózy mimoriadny význam a používanie skríningového vyšetrenia suchou kvapkou krvi by malo byť rutinným vyšetrením.

**Kľúčové slová:** adultná forma Pompeho choroby, deficit lyzozomálnej kyslej alfa-glukozidázy, svalová slabosť, fenotypová diverzita, diagnostické úskalia, suchá kvapka krvi, aktivita alfa-glukozidázy v leukocytoch, DNA analýza mutácií

### LATE-ONSET POMPE DISEASE IN SLOVAKIA - PITFALLS IN THE DIAGNOSIS

**Introduction:** Late-onset glycogen storage disease type II (GSDII)/Pompe disease is an inherited autosomal recessive metabolic disorder caused by a deficiency of lysosomal acid alfa-glucosidase (GAA) activity. Although GSDII is generally characterized by skeletal and respiratory muscle weakness and atrophy, resulting in functional disability and reduced life span, distinct phenotypic diversity is characteristic for late-onset GSDII too. The purpose of our presentation is to underline the difficulties in diagnosing late-onset GSDII. We report on five patients who were initially diagnosed with other diseases.

**Cases:** 4 females and 1 male had their onset of GSDII at a mean age of 39.4 years (range 18-53). All patients had muscle weakness and muscle atrophy, 2 suffered from myalgias and 1 had muscle cramps. Each patient had increased blood creatine kinase (5.01-19.96 ukat/l) and myopathic pattern at needle EMG examination. Our 5 patients were initially misdiagnosed with limb-girdle muscular dystrophy, chronic polymyositis, facio-scapulo-humeral muscular dystrophy, myotonic dystrophy and hypothyroid myopathy. Average interval between the onset and correct GSDII diagnosis was 5.6 years (range 3-8). A muscle biopsy with histopathological findings of vacuolar myopathy due to lysosomal glycogen accumulation was an important step in the diagnosis of two patients. The diagnosis of late-onset GSDII was confirmed in all 5 patients through deficient GAA activity in lymphocytes and by mutational analysis of genomic DNA, isolated from peripheral blood leukocytes. All patients receive enzymatic replacement therapy (ERT).

**Conclusion:** Misdiagnosis of GAA deficiency delays the recognition of late-onset Pompe disease. Late diagnosis in advanced stages of the disease may deprive the benefits of ERT. Therefore, early diagnosis of late-onset Pompe disease is of significant importance and the use of dried blood spots should be a routine procedural component of clinical practice.

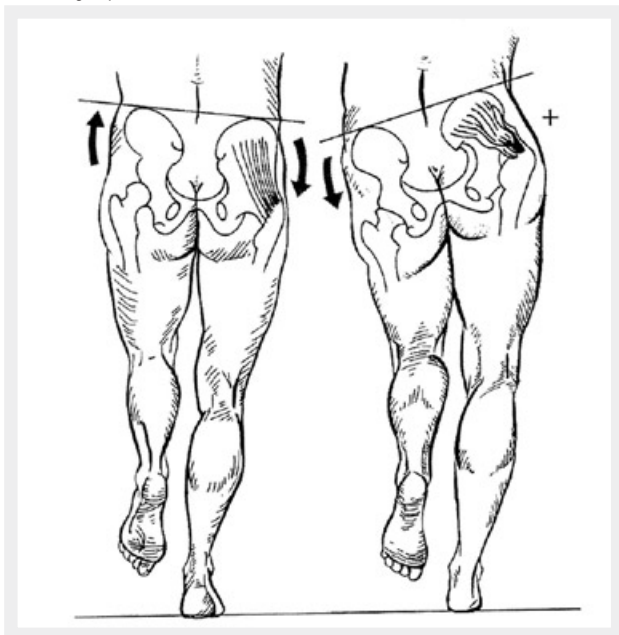
**Key words:** late-onset Pompe disease, deficiency of lysosomal acid alfa-glucosidase, muscle weakness, phenotypic diversity, diagnostic pitfalls, dried blood spot, alfa-glucosidase activity testing in leukocytes, DNA mutation analysis

## Úvod

Adultná forma Pompeho choroba (glykogenóza typ 2, deficit kyslej alfa-glukosidázy) je autozomálne recesívne hereditárne metabolické ochorenie, ktoré je spôsobené deficitom lyzozomálnej kyslej alfa-glukozidázy, čo vedie k hromadeniu lyzozomálneho glykogénu v priečne pruho- vaných svaloch a spôsobuje klinický obraz myopatie<sup>(1-5)</sup>. Príčinou Pompeho choroby je mutácia génu pre lyzozomálnu kyslú alfa-glukozidázu (GAA), ktorá fyziologicky štiepi  $\alpha$ -1,4 väzby glykogénu. Dôsledkom deficitu GAA je intralyzozomálna akumulácia glykogénu, dochádza k zväčšovaniu svalových vlákien, ruptúram lyzozómov s únikom glykogénu do sarkoplazmy. Akumulácia glykogénu vyvoláva procesy autofágie, najmä v II. type svalových vlákien. U rozvinutých foriem Pompeho choroby obsah akumulovaného glykogénu tvorí až 5 % hmotnosti svalových vlákien. Akumulácia glykogénu obmedzuje energetické procesy vo svalových bunkách, čím spôsobuje svalovú slabosť. Okrem toho sú poškodzované myofibrily, ktoré sú hlavnou zložkou kontraktibilného aparátu svalových vlákien. Tento proces je progresívny a napokon dochádza k lipofuscínom sprostredkovej apoptóze svalových vlákien.

Gén pre GAA je lokalizovaný na dlhom ramienku 17. chromozómu (17q25.2- 25.3), má 20 exónov, z toho 19 kódujúcich a obsahuje 18,5 kb genomové DNA<sup>(1,3-5)</sup>. Známých je cca 300 mutácií tohto génu, z nich je 200 relevantných. Pre vznik poruchy musia byť na oboch alelách prítomné relevantné mutácie významne znižujúce aktivitu enzýmu GAA (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Pre bezproblémovú funkciu stačí jedna plne funkčná alela, kritická hodnota aktivity enzýmu je asi 25 %. Ak je deficit GAA úplný alebo temer úplný (<2 %), vzniká tzv. klasická infantilná forma Pompeho choroby. Ťažkosť vznikajú v prvých mesiacoch života, vyvíja sa ťažká svalová slabosť, dilatačná

**Obrázok 1.** Vľavo negatívny Trendelenburgov príznak. Vpravo pozitívny Trendelenburgov príznak



kardiomyopatia a respiračné ťažkosťi. Pred zavedením substitučnej enzymatickej terapie sa tieto dočatá nedoživali jedného roku. Ak je deficit GAA len čiastočný, vzniká neskorá forma Pompeho choroby (juvenilná alebo adultná). Táto situácia nastane, ak vznikne závažná mutácia jednej alely a ľahká mutácia na druhej alele, čo spôsobí menej progresívny fenotyp s určitou reziduálnou aktivitou GAA cca do 23 %. Adultné formy Pompeho choroby majú určitú zvyškovú aktivitu GAA, heterogénnu klinickú manifestáciu a variabilnú rýchlosť progresie ochorenia.

V súčasnosti je potvrdené, že včasné diagnostikovanie Pompeho choroby a včasné ordinovanie enzymatickej substitučnej liečby majú rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov. O klinickom obraze a aktuálnych trendoch v diagnostike a liečbe Pompeho choroby sme referovali v r. 2013 v 3. čísle časopisu *Neurológia*<sup>(2)</sup>. Adultná forma Pompeho choroby je pre svoj vzácny výskyt a fenotypovú diverzitu klinických príznakov často nesprávne diagnostikovaná a vedená pod mylnými diagnózami<sup>(1,2,6,7)</sup>. Cieľom tohto článku je poukázať na úskalia a omyly v diagnostike adultnej formy Pompeho choroby v súbore 5 slovenských pacientov.

## Súbor pacientov

### Pacient 1

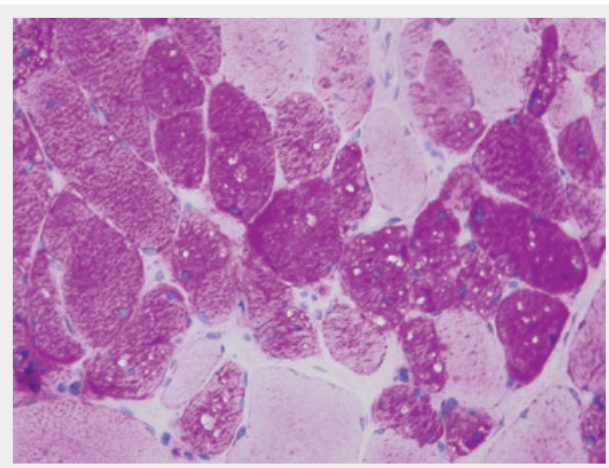
V r. 2002 sa vtedy u 18-ročnej ženy začala veľmi pozvoľne vyvíjať symetrická slabosť svalstva panvového pletenca, proximálneho svalstva dolných končatín (DK) a neskôr proximálneho svalstva horných končatín. V iničiálnom štádiu ochorenia boli pacientke vyšetrené základné laboratórne parametre. V sére sa zistili zvýšené hladiny ALT a AST v sére, GMT a bilirubín boli v norme. Hladina kreatínkinázy (CK) nebola vyšetrená. Stav bol mylne diagnostikovaný ako *hepatopatia*, pacientke boli ordinované hepatoprotektívne prípravky. Svalová slabosť progredovala, neskôr sa pridružila hypotrofizácia proximálneho svalstva DK aj HK. Pacientku hospitalizovali na Neurologickom oddelení v Bardejove, kde bol stav hodnotený ako *pletencová forma muskulárnej dystrofie*. V júli r. 2009 bola pacientka odoslaná MUDr. K. Kuchtovou za účelom diagnostického doriešenia na hospitalizáciu do Centra pre neuromuskulárne ochorenia, NK SZU a UNB. V objektívnom náleze dominoval nález zreteľnej symetrickej slabosti svalstva panvového pletenca, slabosť a hypotrofia proximálneho svalstva DK. Obojstranne bol výrazne pozitívny Trendelenburgov príznak. Na **obrázku 1** je schéma znázorňujúca negatívny Trendelenburgov príznak (vľavo) a výrazne pozitívny Trendelenburgov príznak (vpravo). Pacientka nebola schopná vstať z podrepu a nižšieho sedu, chôdza mala myopatický „kačací“ charakter. Na horných končatín bola mierna hypotrofia proximálneho a periskapulárneho svalstva. Mierne bolo oslabené parevertebrálne a prítomná hyperlordóza. V sére sme zistili zvýšenú hladinu CK (19,96 ukat/l, norma do 2,5). Ihlovým EMG vyšetrením sa v pokoji nezistila patologická spontánna aktivita, pri voluntárnej kontrakcii bol prítomný myogénny nález. Realizovali sme svalovú

biopsiu, ktorou sa zistila *vakuolárna myopatia s PAS pozitívnymi depozitmi glykogénu (obrázok 2)*. Paralelne sa uskutočnilo *skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi s pozitívnym výsledkom*. Diagnóza myopatie pri Pompeho chorobe musí byť definitívne potvrdená enzymologickým a molekulárno-genetickým vyšetrením. Enzymatická aktivita alfa-glukozidázy v izolovaných leukocytoch bola signifikantne redukovaná – celková aktivita 32, aktivita s akarbózou, ktorá inhibuje alfa-glukozidázu nelyzozómového pôvodu, bola 6 (nmol/h/mg) a *pomer medzi akorbózovou aktivitou a celkovou aktivitou bol signifikantne pozitívny – 0,19* (ref. >0,3). Diagnóza Pompeho choroby bola potvrdená aj molekulárno-genetickou analýzou, *v géne pre alfa-glukozidázu sa zistila mutácia UIVS-13T>G v homozygotnom stave*. Pacientka je od decembra 2009 na enzymatickej substitučnej liečbe. Jej klinický stav sa zlepšil, pacientka dokázala absolvovať univerzitné štúdium.

#### Pacient 2

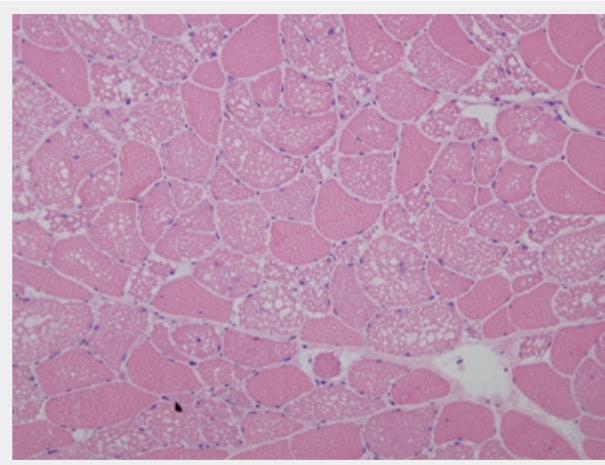
V roku 2004 sa vtedy u 37-ročnej ženy začala pozvoľne vyvíjať slabosť proximálneho svalstva DK a axiálneho svalstva. V júli 2007 bola pacientka hospitalizovaná na rajónnom neurologickom pracovisku. Realizovali svalovú biopsiu, pri ktorej fixácia preparátov a ich spracovanie boli technicky nesprávne realizované. Histomorfologicky boli vo svalových vláknach popísané opticky prázdne vakuoly a stav bol diagnosticky uzavretý ako *benígna proximálna vakuolárna myopatia*. Pre opakovane vyššie hladiny CK v sére a progresiu svalovej slabosti s predilekčným postihnutím proximálneho svalstva rajónna neurologička MUDr. H. Štillová odoslala v novembri 2009 pacientku s dg. *chronická polymyozitída* k diagnostickému doriešeniu na naše pracovisko. Klinickým vyšetrením sme zistili myopatický syndróm s predilekčným postihnutím proximálneho svalstva, výraznejšie na dolných končatinách ako na horných. Hladina CK v sére bola mierne zvýšená 7,74 ukat/l. Ihlovým EMG vyšetrením sa zistil nešpecifický myogénny nálež. Klinický fenotyp a priebeh ochorenia bol suspektný

**Obrázok 2.** Biopsia z m. quadriceps – akumuláty glykogénu v sarkoplazme (PAS+)

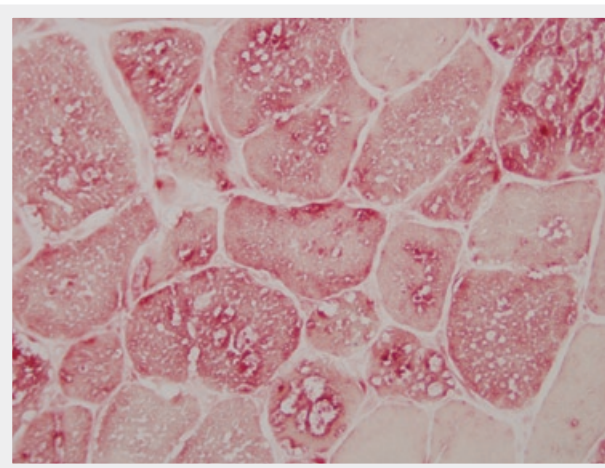


z diagnózy chronickej polymyozitídy. Realizovali sme svalovú biopsiu z m. rectus femoris l. sin. Histomorfologicky a imunohistochemicky sa zistil nálež myopatie pri Pompeho chorobe – akumulácia glykogénu s masívnou vakuolizáciou svalových vlákien (**obrázok 3 a 4**). Skriningovým vyšetrením suchou kvapkou krvi sa zistil pozitívny nálež. Diagnózu Pompeho choroby definitívne potvrdilo enzymologické vyšetrenie a molekulárno-genetické vyšetrenie. Enzymatická aktivita alfa-glukozidázy v izolovaných leukocytoch bola signifikantne redukovaná – celková aktivita 35, aktivita s akarbózou, ktorá inhibuje alfa-glukozidázu nelyzozómového pôvodu, bola 8 (nmol/h/mg) a *pomer medzi akorbózovou aktivitou a celkovou aktivitou bol signifikantne pozitívny – 0,24* (ref. >0,3). Molekulárno-genetickou analýzou sa zistilo, že pacientka je *zložený heterozygot pre mutácie IVS1(-13→G) a Ala486Pro v GAA géne*. Pacientka je na enzymatickej substitučnej liečbe od februára 2011. U pacientky sa dosiahlo zastavenie progresie ochorenia, neskôr sa mierne zlepšila svalová sila a chôdza.

**Obrázok 3.** Biopsia z m. quadriceps – degeneratívne zmeny a masívna vakuolizácia svalových vlákien (hematoxylín + eozín)



**Obrázok 4.** Biopsia z m. rectus femoris – vakuolizácia svalových vlákien – akumulované depozity glykogénu – vysoká aktivita kyseljej fosfatázy



**Pacient 3**

V r. 2007 bol hospitalizovaný na našom pracovisku 52-ročný muž pre akútne vznik dyzartrie, porúch rovnováhy a ataktickú chôdzu. V objektívnom náleze dominovala cerebelárna symptomatológia. Pacient udával aj pozvoľný vývoj svalovej slabosti. Pritomné boli atrofie periskapulárneho svalstva s odstávajúcimi lopatkami (**obrázok 5**), hypotrofie proximálneho svalstva HK a určitá chabosť miedického svalstva. Tento neurologický nález imponoval ako klinický fenotyp *facio-skapulo-humerálnej* muskulárnej dystrofie (FSHMD). V sére sa zistila ľahko zvýšená hladina CK 5,1 ukat/l (norma do 3,0). Ihlovým EMG vyšetrením sa vo vyšetrovaných svaloch zistil v rôznej intenzite vyjadrený myogénny nález. MR vyšetrením mozgu sa zistili chronické ischemické lézie vo vermisi a v oboch cerebelárnych hemisférach, ktoré boli tromboembolického pôvodu. Echokardiografickým vyšetrením sa zistilo foramen ovale patens, ktorému sa venovala prioritná pozornosť, uzavrelo sa kardiochirurgickým zákrokom. Myopatiu s klinickým fenotypom FSHMD sme plánovali diagnosticky doriešiť, ale pacient odmietol spoluprácu. V ďalších rokoch sa svalová slabosť a svalové hypotrofie zvýraznili, preto pacient v októbri 2011 súhlasil s hospitalizáciou. Skriningovým vyšetrením suchou kvapkou krvi sa zistil pozitívny nález svedčiaci pre Pompeho chorobu. Pacient absolvoval svalovú biopsiu z m. deltoideus l. sin. Histomorfologický nález vakuolizovaných svalových vlákien s PAS pozitívnym obsahom vakuol svedčil o diagnóze Pompeho choroby. Enzymatická aktivita alfa-glukozidázy v izolovaných leukocytoch bola redukovaná – celková aktivita 35, aktivita s akarbózou, ktorá inhibuje alfa-glukozidázu nelyzozómového pôvodu, bola 3 (nmol/h/mg) a *pomer medzi akorbózovou aktivitou a celkovou aktivitou bol signifikantne pozitívny*

**Obrázok 5.** Obojstranne atrofické periskapulárne svalstvo, odstávajúce lopatky



*ny - 0,18* (ref. >0,3). Molekulárno-genetickou analýzou sa v *géne pre alfa-glukozidázu zistila mutácia Agr594His v homozygotnom stave*. Pacientovi bola v marci 2012 ordinovaná enzymatická substitučná liečba. Kompliancia pacienta bola zlá. Po 3 mesiacoch pacient skončil s liečbou kvôli rodinným problémom, aj napriek tomu, že počas krátkeho obdobia podávania enzymatickej substitučnej liečby sa jeho stav mierne zlepšil.

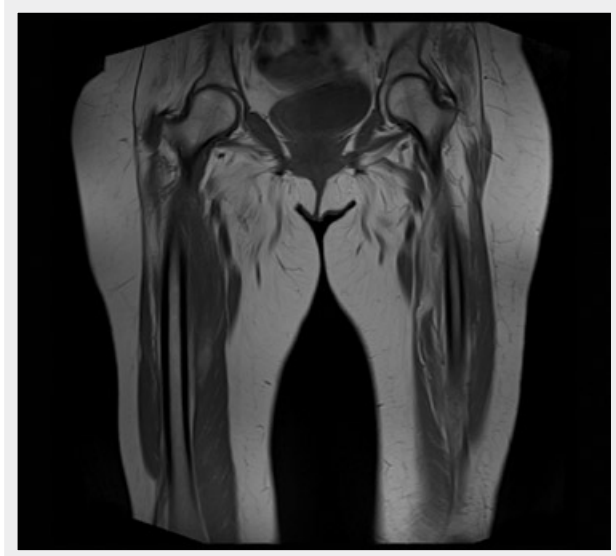
**Pacient 4**

T.č. 51-ročná žena v r. 2004 začala pociťovať postupný vývoj slabosti v proximálnom končatinovom svalstve, so zreteľne výraznejším postihnutím proximálneho svalstva DK. Pacientka pociťovala aj určitú svalovú stuhnutosť a neskôr sa pridružili aj bolesti v prednom stehennom svalstve. V januári 2012 bola odoslaná rajónnym neurológom na diagnostickú hospitalizáciu do Centra pre neuromuskulárne ochorenia. V klinickom obraze dominovala slabosť proximálneho svalstva, myopatická chôdza, pri vstávaní z podrepu vstávala šplhaním pomocou rúk. Príznaky aktívnej ani perkusnej myotónie neboli prítomné. V sére sa zistila mierne zvýšená hladina CK (6,44 ukat/l). Ihlovou EMG sa zaznamenali myotonické výboje a pri voluntárnej kontrakcii tvarové zmeny akčných potenciálov motorických jednotiek myogénneho charakteru. Očným vyšetrením sa diagnostikovala obojstranná katarakta. Na základe klinického obrazu, miernej hyperCKémie, (pseudo)myotonických výbojov v EMG zázname a nálezu včasnej obojstrannej katarakty vo veku 51 rokov sme predpokladali diagnózu *myotonickej dystrofie - typ MD2*. DNA analýzou sa myotonická dystrofia nepotvrdila, ani typ MD1, ani typ MD2. V úvode hospitalizácie sme uskutočnili, podobne ako ho realizujeme u všetkých pacientov s príznakmi myogénneho postihnutia, skriningový test na Pompeho chorobu, ktorého výsledok bol pozitívny. Enzymatická aktivita alfa-glukozidázy v izolovaných leukocytoch bola redukovaná – celková aktivita 24, aktivita s akarbózou, ktorá inhibuje alfa-glukozidázu nelyzozómového pôvodu, bola 5 (nmol/h/mg) a *pomer medzi akorbózovou aktivitou a celkovou aktivitou bol signifikantne pozitívny - 0,20* (ref. >0,3). Molekulárno-genetickou analýzou sa zistilo, že pacientka je *zložený heterozygot pre mutácie IVS1(-13→G) a Gly390Agr v GAA géne*. Realizovali sme MR vyšetrenie, ktorým sa v koronárnom T1 váženom obraze zistila pokročilá atrofia svalových štruktúr oboch stehien (**obrázok 6**). Atrofizácie stehenného svalstva sú rozsiahlejšie než býva pri myotonickej dystrofii a bývajú prejavom pokročilejšieho štádia Pompeho choroby. U tejto pacientky bola Pompeho choroba diagnostikovaná až 8 rokov od vzniku prvých svalových príznakov, čo predstavuje v súbore našich pacientov najdlhší interval. Pacientka je od mája 2012 na enzymatickej substitučnej liečbe. Efektívnosť liečby je zatiaľ minimálna.

**Pacient 5**

T.č. 43-ročná pacientka s anamnézou primárnej hypothyreózy na podklade autoimunitnej tyreoiditídy, na substitučnej liečbe Euthyroxom. V r. 2009 vo veku 38 rokov začala

**Obrázok 6.** MR – pokročilá atrofia stehenného svalstva v koronárnom T1 váženom obraze



pociťovať vývoj slabosti v proximálnom svalstve DK, neskôr aj v proximálnom svalstve HK. Stav bol na rajónnom pracovisku hodnotený ako *hypotyreogénna myopatia*. Z diferenciálne diagnostických dôvodov realizovali u nej skríningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi, ktoré malo pozitívny výsledok a svedčilo o diagnóze Pompeho choroby. MUDr. M. Súč (Neurologické oddelenie, NsP Michalovce) odoslal v septembri 2012 pacientku na naše pracovisko k definitívnemu doriešeniu diagnózy. Hladina CK v sére bola 8,66 ukat/l a ihlovým EMG vyšetrením sa zistil myogénny nález. V izolovaných leukocytoch sa zistila redukovaná enzymatická aktivita alfa-glukozidázy – celková aktivita 14, aktivita s akarbózou, ktorá inhibuje alfa-glukozidázu nelyzozómového pôvodu, bola 5 (nmol/h/mg) a *pomer medzi akorbózovou aktivitou a celkovou aktivitou bol hranične pozitívny – 0,33* (ref. >0,3). DNA analýzou sa zistilo, že pacientka je *zložený heterozygot pre mutácie IVS1-13T>G a Ser601Leu* v GAA géne, čo definitívne potvrdilo diagnózu Pompeho choroby. Pacientka je od januára 2013 na enzymatickej substitučnej liečbe. Jej stav je stabilizovaný, neprogreduje.

Základné klinické údaje a laboratórne nálezy všetkých 5 pacientov sú uvedené v **tabuľke 1**.

## Diskusia

Pompeho choroba patrí medzi zriedkavé ochorenia („orphan diseases“), ktoré sú definované prevalenciou 1 prípad a menej na 2000 jedincov<sup>(1)</sup>. Presná prevalencia ochorenia vzhľadom k jeho vzácnosti a značnému počtu nespoznávaných, nediagnostikovaných prípadov nie je známa. Odhaduje sa v širokom rozmedzí od 1 pacienta na 40 000 až po 1 prípad na 300 000 obyvateľov<sup>(1,8,9)</sup>. V posledných rokoch je evidentný nárast počtu diagnostikovaných pacientov, čo súvisí so zvýšeným záujmom o Pompeho chorobu, ktorý vyplýva z možnosti jej účinnej liečby enzymatickou substitučnou liečbou. Adultná forma, ktorá je v 80% najčastejšou formou Pompeho choroby, predstavuje stále poddiagnostikované ochorenie a správna diagnóza býva určená so značným oneskorením.

Podľa literárnych údajov sa interval medzi prvými prejavmi ochorenia a určením diagnózy pohybuje medzi 5 – 10 rokmi<sup>(10,11)</sup>. V ČR je tento interval 5 – 7 rokov<sup>(1)</sup>. V našom súbore pacientov bol priemerný interval medzi vznikom ochorenia a určením správnej diagnózy 5,6 rokov (rozmedzie 3-8 rokov). Klinická symptomatológia a priebeh ochorenia vyznačovali u našich pacientov výraznú fenotypovú diverzitu, v sére mali mierne zvýšenú hladinu CK (5,01 – 19,96 ukat/l) a pri ihlovom EMG nešpecifické myogénne zmeny. K pôvodne mylnému určeniu diagnózy prispeli u 2 pacientok pridružené ochorenia (obojstranná katarakta vo veku 51 rokov; hypotyreóza na podklade autoimunitnej tyreoiditidy) a EMG nález (pseudo)myotonických výbojov.

Adultná forma Pompeho choroby sa fenotypovo podobá pletencovým svalovým dystrofiám, chronickým polymyozitidám, kongenitálnym myopatiám a ďalším neuromuskulárnym ochoreniam s proximálnou svalovou slabosťou, napr. endokrinné myopatie, spinálne svalové atrofie<sup>(1,2,6,13)</sup>. Stanovenie správnej diagnózy komplikuje skutočnosť, že manifestácia adultnej formy Pompeho choroby sa môže prejavovať v ktoromkoľvek veku. Najčastejšie vzniká v 3. a 4. dekáde života. U nemeckých a najmä holandských pacientov ochorenie vzniká aj v 6. dekáde života, najstarší pacient mal pri vzniku ochorenia 71 rokov<sup>(7,10,11)</sup>. V našom súbore bol priemerný vek pacientov pri vzniku ochorenia 39,4 rokov (18-53 r.).

Väčšina pacientov s adultnou formou Pompeho choroby máva určité ťažkosti už od detstva – odstávanie lopatiek, skolióza, ťažkosti pri behu, zaostávanie pri športových aktivitách. Väčšina týchto jedincov nevyhľadáva lekárske

**Tabuľka 1.** Klinické údaje a laboratórne nálezy u 5 pacientov s adultnou formou Pompeho choroby

Pacient	Pohlavie	Vek pri vzniku	Interval vznik -diagnóza	CK ukat/l	EMG nález	Mylná diagnóza	Svalová biopsia	DBS	Enzymolog. vyšetrenie	DNA diagnostika
1	žena	18	7 r.	19,96	myogénny	LGMD	+	+	+	homozygot
2	žena	37	5 r.	7,74	myogénny	Chronická polymyozitída	+	+	+	zložený heterozygot
3	muž	53	5 r.	5,01	myogénny	FSHMD	+	+	+	homozygot
4	žena	51	8 r.	6,44	myotonické výboje myogénny	myotonická dystrofia	+	+	+	zložený heterozygot
5	žena	38	3 r.	8,66	myogénny	hypotyreog. myopatia	+	+	+	zložený heterozygot

**Legenda:** CK – kreatínkináza; DBS (dry blood spot) – suchá kvapka krvi; LGMD (limb girdle muscle dystrophy) – pletencová forma muskulárnej dystrofie; FSHMD – facio-skapulo-humerálna muskulárna dystrofia

vyšetrenie, robí tak až neskôršie, keď sa u nich vyvinie svalová slabosť<sup>(2,7,12)</sup>. Pacienti majú ťažkosti s chôdzou, najmä do schodov, problémy pri vstávaní zo sedu, časté pády. Až u 50 % pacientov býva súčasťou iniciálnych ťažkostí námahová dýchavičnosť. V neskorších štádiách sa pridružuje aj pokojová respiračná nedostatočnosť<sup>(1,7,10,11,13)</sup>. Respiračná insuficiencia sa najprv manifestuje v ľahu (predilekčne postihnutie bránice). Svalové atrofiie sú prítomné v pokročilejších štádiách ochorenia<sup>(2,7,10,13)</sup>. Skeletálne príznaky (odstávajúce lopatky, skolióza, hypotrofné paraspínálne svalstvo) sa vyskytujú relatívne často a patria ku včasným príznakom Pompeho choroby<sup>(2,10,14,15)</sup>.

Svalová slabosť má obvykle pletencový vzorec, pričom svaly panvového pletenca sú postihnuté výraznejšie ako svaly ramenného pletenca<sup>(1,2,10,11,13)</sup>. Z panvových a proximálnych svaloch na DK sú najviac postihnuté gluteálne svaly, adduktory a flexory stehna, m. psoas je relatívne ušetrený. Výsledkom slabosti svalov panvového pletenca je kompenzačná myopatická „kačacia“ chôdza a drieková hyperlordóza. Pompeho choroba s predilekčným postihnutím svalov panvového pletenca a proximálneho svalstva dolných končatín imituje iné svalové ochorenia, čo často vedie k určeniu nesprávnej diagnózy. *Pletencová forma progresívnej svalovej dystrofie* bola pôvodne mylne diagnostikovaná u našej pacientky č. 1. *Chronická polymyozitída* bola nesprávne diagnostikovaná u pacientky č. 2.

Relatívne zriedkavo býva v popredí klinického obrazu postihnutie proximálneho svalstva horných končatín<sup>(2,6,7,10)</sup>. Výrazne môžu byť postihnuté všetky fixátory lopatky – m. trapezius inferior, mm. rhomboidei, a m. subscapularis, pacienti majú výrazne odstávajúce lopatky. Pri postihnutí proximálneho svalstva HK pacienti nedokážu vzpažiť, predpažiť a abdukovať horné končatiny<sup>(2,7,11)</sup>. Vzhľadom na tento klinický fenotyp bola u pacienta č. 3 mylne predpokladaná diagnóza *facio-skapulo-humerálnej muskulárnej dystrofie*.

U niektorých pacientov môžu byť popri svalovej slabosti prejavmi Pompeho choroby aj určitá svalová stuhnutosť a myalgie<sup>(2,7,11)</sup>. Pacientka č. 4 udávala pozvoľný cca 8-ročný vývoj slabosti v proximálnom svalstve DK, pocity svalovej stuhnutosti a v poslednom období aj myalgie v prednom stehennom svalstve. U pacientov s adultnou formou Pompeho choroby sa ihlovou EMG zisťuje myogénny nález. Niekedy sa zisťujú aj nešpecifické EMG nálezy – komplexné repetitívne výboje, fibrilačné potenciály, pozitívne ostré vlny a vzácne myotonické výboje<sup>(1,12,16)</sup>. U našej pacientky č. 4 sa zistili (pseudo)myotonické výboje a tvarové zmeny AP m.j. myogénneho charakteru. V sére bola mierna hyperCKémia. Očným vyšetrením sa zistila vo veku 51 rokov včasná obojstranná katarakta. Klinické nálezy (svalová slabosť, stuhnutosť, myalgie) a výsledky paraklinických vyšetrení (myotonické výboje, katarakta) imitovali fenotyp myotonickej dystrofie. Predpokladali sme, že ide o *myotonickú dystrofiu typ MD2*. Realizovali sme molekulárno-genetické vyšetrenie, ktorého výsledky nepotvrdili myotonickú dystrofiu, typ MD1 ani typ MD2.

Pacientka č. 5 mala anamnézu primárnej hypotyreózy na podklade autoimunitnej tyreoiditídy, užívala substitu-

nú liečbu Euthyroxom. V veku 38 rokov začala pociťovať slabosť v proximálnom svalstve DK, neskôr aj HK, v sére mala miernu hyperCKémiu. Stav bol pôvodne diagnostikovaný ako *hypotyreočná myopatia*. Na rajónnom neurologickom pracovisku v Michalovciach v rámci projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR<sup>(5,18)</sup> realizovali skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi s pozitívnym výsledkom. Pacientka bola odoslaná na naše pracovisko k diagnostickému doriešeniu. U nej, aj u ostatných 4 pacientoch, bola enzymologickým vyšetrením z leukocytov a molekulárno-genetickou analýzou potvrdená diagnóza adultnej formy Pompeho choroby.

Rýchlosť progresie ochorenia u pacientov s adultnou a s juvenilnou formou Pompeho choroby je variabilná. Existuje určitá korelácia, čím skorší je vznik ochorenia a nižšia aktivita alfa-glukozidázy, tým je rýchlejšia progresia ochorenia<sup>(1,2,8)</sup>. Bez liečby vedie progresia ochorenia u väčšiny pacientov k imobilizácii a potrebe asistovanej ventilácie. Najčastejšou príčinou úmrtia je respiračné zlyhanie<sup>(1,2,7,10,13)</sup>. Pompeho choroba bola neliečiteľným ochorením až do prvých rokov 21. storočia. Enzymatická substitučná liečba s rekombinantnou  $\alpha$ -glukozidázou, ktorá sa začala používať začiatkom 21. storočia, významne zlepšila prognostické vyhliadky pacientov so všetkými formami Pompeho choroby<sup>(2,6,19)</sup>. Včasné indikovanie enzymatickej substitučnej liečby má rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov. Preto je potrebné aktívne vyhľadávať pacientov s Pompeho chorobou, k čomu sa využíva skriningové meranie aktivity  $\alpha$ -glukozidázy v suchej kvapke krvi<sup>(5,17,18)</sup>. Pre vysokú senzitivitu a špecifickosť na úrovni 99 % sa toto skriningové vyšetrenie musí stať rutinnou súčasťou klinickej praxe. Vyšetrenie je indikované u dospelých jedincov so svalovou slabosťou, myalgiami, svalovými atrofiami, respiračnou nedostatočnosťou, spánkovými poruchami dýchania, skoliózou, odstávajúcimi lopatkami, symptomatickou a asymptomatickou hyperCKémiou<sup>(2,5,16,20)</sup>.

## Záver

Z klinického hľadiska je nutné myslieť na adultnú formu Pompeho choroby pri prejavoch proximálnej a trupovej svalovej slabosti. Pri podozrení na Pompeho chorobu je potrebné vyšetriť respiračné funkcie pomocou spirometrie, základným vyšetrením je hodnotenie vitálnej kapacity. Viac ako 90 % pacientov s adultnou formou Pompeho choroby má v sére zvýšenú hladinu CK. Preto každá symptomatická aj asymptomatická hyperCKémia je indikáciou pre skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi. Ihlovým EMG vyšetrením sa zisťujú nešpecifické myogénne zmeny. Vzácne sa môžu zachytiť myotonické výboje, čo môže zviest k mylnej diagnóze myotonickej poruchy, resp. myotonickej dystrofie. Svalovou biopsiou sa zisťuje obraz vakuolárnej myopatie s akumuláciou glykogénu intralyzozomálne, ale aj voľne v sarkoplazme. V celom diagnostickom procese je rozhodujúce stanovenie hladiny kľúčového enzýmu alfa-glukozidázy. Tento proces má 2 úrovne. Prvou je skriningové vyšetrenie pomocou testu suchej kvapky

krvi, ktorého senzitivita je vysoká. Vďaka testu s akarbózou, ktorá inaktivuje ostatné neutrálne glukozidázy, je vysoká aj špecifickosť suchej kvapky krvi. Potvrdenie diagnózy Pompeho choroby sa vykonáva enzymologickým vyšetrením aktivity alfa-glukozidázy v leukocytoch. Diagnózu ochorenia potvrdzuje aj DNA vyšetrenie, ktoré môže byť významné v prípade hraničného výsledku enzymologického výsledku.

#### Literatúra

- Vohánka S. Adultní forma Pompeho nemoci. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110: 667-676.
- Špalek P. Pompeho choroba (glykogenóza II. typu) – patogenéza, klinický obraz a aktuálne trendy v diagnostike a liečbe. *Neurológia* 2013; 8: 153-159.
- Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N et al. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet* 2012; 160: 80-88.
- Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, et al. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2014; 113: 84-91.
- Mattošová S, Hlavatá A, Špalek P, et al. Screening of Pompe disease by measuring alpha-glucosidase activity in dried blood spot. *Acta Facult Pharm Univ Comenianae* 2013; Suppl. VIII. Ahead <http://versita.com/afpuc>.
- Desnuelle C, Salviati L. Challenges in diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 443-448.
- Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease: a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005; 252: 875-884.
- 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.
- Ausems MG, Verbiset J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 69-72.
- Hagemans ML, Winkel LP, 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.
- 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.
- Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, et al. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe registry. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 2431-2443.
- Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 34-42.
- Roberts M, Kishnani PS, van der Ploeg AT, et al. The prevalence and impact of scoliosis in Pompe disease: lessons learned from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 574-582.
- Filosto M, Todeschini A, Cotelli MS, et al. Non-muscle involvement in late-onset Glycogenesis II. *Acta Myologica* 2013; 32: 91-94.
- Cupler EJ, Berger KL, Leshner RT, et al.; of the AANEM consensus committee on late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2011; Oct 21. Doi: 10.1002/mus.22329 (Epub ahead of print).
- 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.
- Špalek P. Projekt vyhládavania pacientov s Pompeho chorobou. *Neurol prax* 2008; 9: 300-301.
- Van der Ploeg AT, Clemes 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.
- Fernandez C, de Paula AM, Figarella-Branger D, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006; 66: 1585-1587.

#### Adresa pre korešpondenciu:

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