

## POMPEHO CHOROBA (GLYKOGENÓZA II. TYPU) - PATOGENÉZA, KLINICKÝ OBRAZ A AKTUÁLNE TRENDY V DIAGNOSTIKE A LIEČBE

Peter Špalek

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

Pompeho choroba je vzácne autozómovo recesívne, progresívne a obvykle fatálne neuromuskulárne ochorenie. Príčinou ochorenia je deficit kyslej lyzozómovej  $\alpha$ -glukozidázy, ktorý spôsobuje akumuláciu glykogénu vo svalových vláknach a manifestuje sa progresívnou svalovou slabosťou. Vo všeobecnosti existuje určitá korelácia medzi reziduálnou aktivitou  $\alpha$ -glukozidázy a závažnosťou klinického postihnutia. Klasická infantilná forma (early-onset) nemá žiadnu enzymatickú aktivitu a manifestuje sa ťažkou svalovou slabosťou, kardiomyopatiou a respiračným zlyhávaním. Úmrtie nastáva obvykle pred dovŕšením 1. roka. Pacienti so vznikom Pompeho choroby v dospelosti (late-onset) majú určitý stupeň reziduálnej enzymatickej aktivity. Najčastejším klinickým prejavom adultnej formy Pompeho choroby je pomaly progredujúca myopatia. Niektoré adultné formy však vykazujú značnú fenotypickú diverzitu. Priebeh adultnej formy Pompeho choroby je obvykle progredujúci, zneschopňujúci a často fatálny. Určovanie deficitnej aktivity  $\alpha$ -glukozidázy v suchej kvapke krvi predstavuje rýchly a spoľahlivý diagnostický test na vyhľadávanie pacientov s Pompeho chorobou. Diagnózu definitívne potvrdí enzymologické vyšetrenie aktivity  $\alpha$ -glukozidázy v leukocytoch, kultúrach fibroblastov alebo vo svalových vláknach. Pompeho choroba môže byť definitívne diagnosticky potvrdená aj DNA analýzou a verifikáciou príslušnej mutácie v géne pre  $\alpha$ -glukozidázu. Pompeho choroba bola neliečiteľným ochorením až do prvých rokov 21. storočia. Nedávne zavedenie enzymatickej substitučnej terapie rekombinantnou  $\alpha$ -glukozidázou významne zlepšilo prognózu a kvalitu života pacientov priaznivým ovplyvnením svalových motorických a respiračných funkcií. Článok je zameraný na nové poznatky o etiopatogenéze, klinickom obraze a na aktuálne trendy v diagnostike a liečbe Pompeho choroby.

**Kľúčové slová:** Pompeho choroba, deficit  $\alpha$ -glukozidázy, svalová slabosť, diagnostické kritériá, enzymologická diagnostika, DNA analýza, enzymatická substitučná liečba rekombinantnou  $\alpha$ -glukozidázou

### POMPE DISEASE (GLYCOGENOSIS TYPE II) - PATHOGENESIS, CLINICAL PRESENTATION AND NEW TRENDS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Pompe disease is a rare autosomal recessive, progressive, and often fatal neuromuscular disorder caused by deficiency of lysosomal acid  $\alpha$ -glucosidase. It is characterized by the accumulation of glycogen in muscle tissue that leads to progressive muscle weakness and loss of function. In general, there is a good correlation between the severity of residual enzyme activity and the severity of clinical phenotype. Classical infantile form (early-onset) has no enzyme activity and is associated with severe muscle weakness, cardiomyopathy, respiratory failure and death occurs usually within the first year. Late-onset Pompe disease has some residual  $\alpha$ -glucosidase activity. The clinical hallmark of adult-onset  $\alpha$ -glucosidase deficiency is slowly progressive myopathy. However, some adult forms present with certain phenotypic diversity. The course of adult-onset form was usually progressive, disabling and often fatal. Determination of deficient  $\alpha$ -glucosidase activity in a dried blood spot provides a rapid and reliable diagnostic method for Pompe disease, especially as the initial screening test. The diagnosis of Pompe disease is definitively confirmed by measurement of decreased enzyme activity in leukocytes, cultures of fibroblasts or muscle tissue. Pompe disease can be diagnosed also by DNA testing, verification of respective mutation in the gene for acid alfa-glucosidase. There was no treatment for Pompe disease until recently. The recent development of recombinant  $\alpha$ -glucosidase has dramatically improved the life expectancy and quality of life with improvements of muscle motor and muscle respiratory functions in all forms of Pompe disease. This article focuses on the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and enzyme replacement therapy for Pompe disease.

**Key words:** Pompe disease,  $\alpha$ -glucosidase deficiency, muscle weakness, diagnosis, measurement of  $\alpha$ -glucosidase activity, mutation analysis, enzyme replacement therapy with recombinant human  $\alpha$ -glucosidase

Neurológia 2013; 8 (3): 153-159

#### Úvod

Pompeho choroba, označovaná aj ako glykogenóza II. typu alebo deficit kyslej maltázy, je vzácne autozómovo recesívne ochorenie, ktoré zapríčiňujú mutácie v géne kódovanom pre  $\alpha$ -glukozidázu<sup>(1-4)</sup>.  $\alpha$ -glukozidáza (GAA) štiepi  $\alpha$  1.4 a 1.6 reťazce glykogénu, pričom sa uvoľňuje glukóza. Deficit tohto lyzozómoveho enzýmu vedie k akumulácii glykogénu v lyzozómoch svalových vlákien, v menšej miere

aj v iných tkanivách. Pompeho choroba sa môže manifestovať v dojčenskom veku, v detstve alebo v dospelosti. Infantilná forma sa označuje aj ako „early-onset“ glykogenóza II. Adultná forma so vznikom v po 18. roku života je známa aj pod pojmom „late-onset“ glykogenóza II. Závažnosť klinickej manifestácie pri Pompeho chorobe závisí od množstva prítomného enzýmu<sup>(4-7)</sup>. Infantilné formy Pompeho choroby sú spojené s nulovou enzymatickou aktivitou a postihnuté

dojčatá zomierajú obvykle pred dosiahnutím prvého roka života. Adultné formy Pompeho choroby majú určitú zvyškovú aktivitu  $\alpha$ -glukozidázy, heterogénnu klinickú manifestáciu a variabilnú rýchlosť progresie ochorenia. Glykogenóza II sa pre svoj vzácny výskyt a pre určitú fenotypickú diverzitu klinických príznakov ťažko diagnostikuje. Ochorenie bolo donedávna neliečiteľné, pacienti mali veľmi vážnu, často infaustnú prognózu. Zásadný prelom sa dosiahol v prvých rokoch 21. storočia, keď sa podarilo vytvoriť rekombinantnú  $\alpha$ -glukozidázu, ktorou sa nahrádza geneticky podmienený deficit enzýmu. Včasné diagnostikovanie Pompeho choroby a včasné indikovanie enzymatickej substitučnej liečby má rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov. V článku referujeme o súčasných poznatkoch o patogenéze, klinickom obraze a aktuálnych trendoch v diagnostike a liečbe Pompeho choroby.

### Etiológia a patogenéza

Pompeho choroba (glykogenóza II. typu) je dedičné ochorenie s autozomálne recesívnym typom heredity. Gén kódujúci  $\alpha$ -glukozidázu je lokalizovaný na dlhom ramienku 17. chromozómu. V súčasnosti je známych viac ako 300 génových mutácií spôsobujúcich Pompeho chorobu<sup>(4,5,24)</sup>. Medzi genotypom a fenotypom je problematické stanoviť priamu koreláciu, čiastočne pre výskyt zložených heterozygotov – tzv. compound heterozygote<sup>(4,8)</sup>. Vo všeobecnosti platí dobrá korelácia medzi závažnosťou mutácie a závažnosťou klinického fenotypu. Preto delécie a „nonsense“ mutácie sú obvykle asociované s infantilnou formou a tzv. netesniace mutácie (leaky mutations), napr. bežná IVS1 (-13T>G) mutácia, sú združené so vznikom Pompeho choroby v dospelom veku.

$\alpha$ -glukozidáza má  $\alpha$ -1,4-glukozidázovú a  $\alpha$ -1,6-glukozidázovú aktivitu, preto je schopná kompletne rozkladať glykogén na glukózu. Svalové vlákna s chýbajúcou  $\alpha$ -glukozidázou 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 autofagozómov spôsobuje vznik svalovej slabosti. Pri rozvinutých formách Pompeho choroby obsah akumulovaného glykogénu tvorí až 5 % hmotnosti svalových vlákien. Akumulácia glykogénu spôsobuje svalovú slabosť obmedzením energetických procesov vo svalových vláknach. Na patomechanizmoch vzniku svalovej slabosti sa však podieľa aj mechanické narušovanie myofibríl, ktoré sú hlavnou zložkou kontraktibilného aparátu svalových vlákien<sup>(4,9)</sup>. Svalovou biopsiou sa zisťuje histopatologický obraz vakuolárnej myopatie. Vakuoly obsahujú PAS-pozitívny materiál a intenzívne sa farbja kyslou fosfatázou, čo má aj zásadný diagnostický význam<sup>(4,5,7,10)</sup>.

U pacientov s adultnou formou Pompeho choroby je časté preferenčné postihnutie určitých svalových skupín ukladaním glykogénu<sup>(4,11)</sup>. Presný dôvod tohto diferencovaného postihnutia nie je známy. Predilekčne bývajú postihnuté svaly panvového pletenca, proximálne končatinové svalstvo, na DK najmä adduktory a zadné stehenné sval-

stvo. Relatívne často, niekedy aj včasne, sú postihnuté paravertebrálne svaly a respiračné svaly.

Závažnosť klinického fenotypu je v značnej miere vo vzťahu k reziduálnej aktivite enzýmu<sup>(4,8,11)</sup>. U infantilných formách je nulová hladina  $\alpha$ -glukozidázy, pri adultných aj pri juvenilných formách je prítomná aktivita malého, ale kriticky významného, množstva  $\alpha$ -glukozidázy. Klinická manifestácia adultnej formy Pompeho choroby môže byť značne heterogénna, niekedy môže fenotypicky imitovať určité, najmä myogénne ochorenia.

Pri infantilnej forme spôsobuje akumulácia glykogénu v myokarde hypertrofickú kardiomyopatiu a akumulácia v hepatocytoch hepatomegáliu<sup>(1,3,4)</sup>. Glykogén sa v periférnom nervovom systéme hromadí vo Schwanových bunkách a v parasympatikových myenterických plexoch. 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. Zložitou a nezodpovedanou otázkou je, prečo sú pri adultnej forme ukladaním glykogénu postihnuté len svalové vlákna a ostatné tkanivá sú ušetrené<sup>(4)</sup>.

### Klinický obraz

Hoci je Pompeho choroba spôsobená jediným ubikvitárnym enzýmom, prejavuje sa variabilným klinickým priebehom – od najťažšieho a rýchlo progredujúceho postihnutia novorodencov a dojčiat až po manifestáciu v dospelosti s heterogénnou klinickou manifestáciou a variabilnou progresiou ochorenia<sup>(1-6)</sup>. Podľa veku pri vzniku, závažnosti postihnutia a rýchlosti progresie sa rozlišujú tri formy Pompeho choroby – infantilná, juvenilná a adultná forma. Najčastejšie sa vyskytuje adultná forma – u 80 % pacientov, u 10 % pacientov sa vyskytuje infantilná aj juvenilná forma Pompeho choroby.

Aktivita  $\alpha$ -glukozidázy je pri infantilnej forme nulová a spojená s najťažším klinickým obrazom a priebehom. Určitá reziduálna aktivita  $\alpha$ -glukozidázy sa zisťuje pri juvenilnej forme (1-10 %) a pri adultnej forme (5-30 %) Pompeho choroby<sup>(4,7,10-12)</sup>.

### Infantilná forma Pompeho choroby (early-onset Pompe disease)

Má mimoriadne závažný klinický obraz a rýchlo progredujúci vývoj. Prvé príznaky ochorenia sa obvykle manifestujú v prvých týždňoch po narodení. Klinický obraz infantilnej formy je charakterizovaný „homogénnou manifestáciou“ obligátnych príznakov<sup>(3,4,7,10-12)</sup>. Patria k nim:

- výrazná svalová slabosť a svalová hypotonia – tzv. floppy baby syndrome (**obrázok 1**)
- kardiálne zlyhávanie, kardiálne arytmie pri kardiomegálii a kardiomyopatii (**obrázok 1**)
- hepatomegália
- rýchla progresia klinických príznakov
- fatálna prognóza

**Obrázok 1.** Infantilná forma Pompeho choroby:

- výrazná svalová slabosť a hypotonia („floppy baby syndrome“)
- roentgenový nález ťažkej kardiomegalie a kardiomyopatie



Infantilná forma sa končí úmrtím obvykle pred 1. rokom života v dôsledku kardiálneho alebo respiračného zlyhania<sup>(3,4,11,12)</sup>. Viac ako 1 rok sa dožíva len 15-20% dojčiat<sup>(2,4)</sup>.

**Juvenilná forma Pompeho choroby**

Začína sa v detskom veku od 1. do 15. roku života. Prvými príznakmi bývajú motorická nešikovnosť, zlá tolerancia fyzickej záťaže, nechúť k fyzickej aktivite, retardácia motorického vývoja<sup>(1,11,12)</sup>. Neskôr sa manifestuje rýchlo progredujúca svalová slabosť s predilekčným postihnutím pletencového svalstva končatín, trupového svalstva a respiračného svalstva. U niektorých pacientov môže byť postihnutie dýchacích svalov s respiračnou insuficienciou prvým prejavom ochorenia<sup>(1,3,12)</sup>. Priebeh juvenilnej formy je chronicko-progredientný. V pokročilejších štádiách sú okrem zneschopňujúcej svalovej slabosti prítomné aj výrazné svalové atrofie. Rýchlosť progresie je variabilná a ťažko predvídateľná. Deti, ktoré ochorejú tesne po 1. roku života, zomierajú v priemere vo veku 6 rokov na respiračné zlyhanie<sup>(1,11)</sup>. Jedinci s manifestáciou Pompeho choroby v neskoršom detstve zomierajú priemerne vo veku 25 rokov.

**Adultná forma Pompeho choroby**

Predstavuje najčastejšiu formu, ktorá sa manifestuje až u 80% pacientov s Pompeho chorobou<sup>(9,11,12)</sup>. Najčastejšie vzniká v 3. a 4. dekáde života, bol však opísaný vznik Pompeho choroby až vo veku 71 rokov<sup>(1,4,9)</sup>. 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 neskôršie, keď sa u nich vyvinie svalová slabosť<sup>(1,3,11,12)</sup>. Pacienti majú ťažkosti s chôdzou, najmä do schodov, časté pády, problémy pri vstávaní zo sedú. Až u 50% pacientov býva súčasťou iniciálnych ťažkostí námahová dýchavičnosť, neskôr sa vyvíja aj pokojová respiračná nedostatočnosť<sup>(1,4,12)</sup>. Ochorenie má pomalý progresívny vývoj. Pri dospeljej forme postihnutie myokardu chýba alebo je nevýrazné.

- *Svalová slabosť* má pri juvenilnej aj adultnej forme obvykle pletencový vzorec, pričom svaly panvového pletenca sú postihnuté výraznejšie ako svaly ramenného pletenca<sup>(2-4,12)</sup>. Z panvových a proximálnych svalov na DK sú najviac postihnuté gluteálne svaly, adduktory a flexory stehna, m. psoas je relatívne ušetrený<sup>(2-4,12,13)</sup>. Výsledkom

slabosti svalov panvového pletenca je kompenzačná kačacia („myopatická“) chôdza a drieková hyperlordóza. Pompeho choroba s predilekčným postihnutím svalov panvového pletenca a proximálneho svalstva dolných končatín imituje pletencové formy progresívnych muskulárnych dystrofií, čo vedie nie zriedka k určeniú mylnej diagnózy.

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**). Šijové svalstvo a distálne svaly rúk bývajú postihnuté zriedkavo.

Často a výrazne bývajú postihnuté vzpriamovače trupu a brušné svalstvo<sup>(12,13)</sup>. S progresiou ochorenia sa vyvíjajú obmedzenia najmä z oblasti svalov panvového pletenca, ktoré pacientov limitujú<sup>(1,4,9,12,13)</sup>. Pacienti nie sú schopní vstať zo sedú a z podrepu, z ľahu sa nedokážu posadiť, nie sú schopní chôdze hore a dole schodmi. Pri postihnutí proximálneho svalstva HK pacienti nedokážu vzpažiť, predpažiť a abdukovať horné končatiny<sup>(1,9,12,13)</sup>.

Distálne svaly na DK bývajú postihnuté mierne. Známe sú však opisy adultnej formy Pompeho choroby s postihnutím proximálneho svalstva horných končatín v kombinácii s postihnutím distálneho svalstva nôh – tzv. skapuloperoneálna distribúcia<sup>(1,2)</sup>. Adultné formy môžu mať aj zriedkavé neurologické prejavy zo zriedkavého postihnutia niektorých svalov ukladaním glykogénu, napr. dysartriú pri postihnutí a slabosti jazyka<sup>(14)</sup>.

- *Únava, intolerancia fyzickej záťaže, myalgie a svalové kŕče* bývajú pomerne častými prejavmi Pompeho choroby. Únavu v priebehu vývoja ochorenia udáva 75% a myalgie asi 50% pacientov s adultnou formou Pompeho choroby<sup>(1,2,9,12,13)</sup>.

**Obrázok 2.** Adultná forma Pompeho choroby:

- zreteľná hypotrofia paraspínálneho svalstva a fixátorov lopatky
- odstavajúce lopatky



• *Svalové atrofie* sa vyvíjajú pri dlhšom trvaní ochorenia, keď býva svalová slabosť už výrazne vyjadrená<sup>(9,12,13)</sup>. V pokročilých štádiách ochorenia sú svalové atrofie výrazné, závažná svalová slabosť pacientov zneschopňuje, obmedzuje bežné hybné úkony a lokomóciu.

• *Respiračné príznaky* sú pomerne častým prejavom Pompeho choroby<sup>(4,9,12,13)</sup>. 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<sup>(1,2,9,12)</sup>. Pacienti s adultnou formou majú aj *spánkové poruchy dýchania* – spánkové apnoe, nočná hypoventilácia, ranné bolesti hlavy a denná spavosť<sup>(1,12)</sup>.

• *Skeletálne príznaky* (odstávajúce lopatky, skolióza, hypotrofné paraspinálne svalstvo) sa vyskytujú relatívne často a patria k včasným príznakom Pompeho choroby<sup>(1,12,15)</sup>.

• *Rýchlosť progresie ochorenia* u pacientov s adultnou a s juvenilnou formou Pompeho choroby je variabilná. Existuje určitá korelácia, čím skorší je vznik ochorenia, tým je rýchlejšia jeho progresia<sup>(4,12)</sup>. Progresia ochorenia vedie u väčšiny pacientov k imobilizácii a potrebe asistovanej ventilácie. Najčastejšou príčinou úmrtia pri juvenilnej a adultnej forme Pompeho choroby je respiračné zlyhanie<sup>(2,4,9,11,12)</sup>.

## Diagnostika

### Klinický obraz

*Infantilná forma* má charakteristický homogénny klinický obraz – generalizovaná svalová slabosť a hypotonia, kardiomegália, hepatomegália, kardiálne, hepatálne a respiračné zlyhávajúce. Diferenciálne diagnosticky je potrebné infantilnú formu Pompeho choroby odlišiť od iných, najmä kongenitálnych príčin svalovej hypotonie a kardiomyopatie (**tabuľka 1**).

*Adultná a juvenilná forma* Pompeho choroby sa manifestujú svalovou slabosťou a rôznymi nešpecifickými svalovými aj mimosvalovými príznakmi príznakmi<sup>(1,2,5,8,9,14,15)</sup>. Ich prehľad je uvedený v **tabuľke 2**. Svalové prejavy môžu imi-

tovat rôzne neuromuskulárne ochorenia, napr. progresívne svalové dystrofie, myozitídy, metabolické myopatie, a tým spôsobovať v klinickej praxi značné diferenciálne diagnostické problémy<sup>(4,12,16)</sup>. Prehľad ochorení, ktoré treba diferenciálne diagnosticky vylúčiť, je v **tabuľke 3**.

**Tabuľka 2.** Klinické prejavy adultnej formy („late onset“) Pompeho choroby (neexistujú žiadne špecifické klinické príznaky)

Svalové príznaky
• slabosť pletencového a proximálneho končatinového svalstva
• poruchy chôdze, pády
• nikdy nedokázal bežať
• slabosť trupového svalstva
• zlá tolerancia fyzickej záťaže
• myalgie
• svalové kŕče
• asymptomatická hyperCKémia
Respiračné poruchy
• námahové dyspnoe
• respiračná insuficiencia
• opakované infekty horných dýchacích ciest
• nočná hypoventilácia
• denná somnolencia
• ranné bolesti hlavy
Skeletálne príznaky
• odstávajúce lopatky
• skolióza
• hypoplastické/hypotrofné paravertebrálne svalstvo

**Tabuľka 3.** Adultná forma Pompeho choroby – diferenciálna diagnostika

Svalové dystrofie
• Pletencové formy (LGMD)
• Beckerova muskulárna dystrofia
• Facio-skapulo-humerálna muskulárna dystrofia
Myotonická dystrofia – typ MD1 a najmä MD2
Chronické myozitídy
• Chronická polymyozitída
• Myozitída s inklúznymi telieskami
Metabolické myopatie
• iné glykogenózy
• Danonova choroba
• lipidózy
• mitochondriálne myopatie
Endokrinné myopatie
Toxické myopatie
Ochorenia predných rohoch miechy
• amyotrofná laterálna skleróza
• spinálna amyotrofia – adultný typ IV
• bulbospinálna amyotrofia (Kennedyho choroba)
Periférne neuropatie
• hereditárne
• imunogénne (autoimunitné)
• metabolické
Ochorenia nervosvalového spojenia
• myasténia gravis
• kongenitálne myasténie
• Lambert-Eatonov myastenický syndróm

**Tabuľka 1.** Infantilná forma Pompeho choroby – diferenciálna diagnostika

Svalová hypotonia a slabosť	
Kongenitálne myopatie	
Kongenitálne svalové dystrofie	
Hereditárne metabolické myopatie	
• iné glykogenózy	• lipidózy
• Danonova choroba	• mitochondriálne myopatie
Spinálna muskulárna atrofia – typ SMA 1	
Kongenitálna hypomyelinizačná neuropatia	
Kongenitálne myasténie	
Kardiomyopatia	
Endokardiálna fibroelastóza	
Idiopatická hypertrofná kardiomyopatia	
Myokarditída	
Tezaurimózy	
• mukopolysacharidózy	• gangliozidózy
• mukolipidózy	• neuronálna ceroid lipofuscinóza
• Fabryho choroba	

### Kreatínkináza (CK)

Pacienti s infantilnou formou Pompeho choroby majú obligátne vysokú hladinu CK v sére<sup>(4,7,10,12)</sup>. Pri juvenilnej a adultnej forme bývajú hladiny CK v sére zvýšené u 80-85 % pacientov<sup>(7,10,16)</sup>. Hladiny kvantitatívne dosahujú 4-5-násobok hornej hranice CK v sére, ktorou je 3,0 ukat/l pre mužov a 2,5 ukat/l pre ženy.

Normálna hladina CK diagnózu Pompeho choroby nevylučuje. Od 10 do 15 % pacientov, obvykle s ľahšou adultnou formou, má v sére normálnu hladinu CK.

V klinickej praxi sa občas stretávame s jedincami, ktorí majú perzistujúcu asymptomatickú hyperCKémiu. Asymptomatická hyperCKémia môže byť iniciálnym príznakom Pompeho choroby. Preto je nutné u všetkých jedincov s asymptomatickou hyperCKémiou zrealizovať skriningové vyšetrenie aktivity  $\alpha$ -glukozidázy suchou kvapkou krvi<sup>(17)</sup>.

### Elektromyografia (EMG)

Ihlové EMG sa môže zistiť myogénny nález, ale často sú prítomné nešpecifické EMG nálezy, napr. zvýšená inzerčná aktivita vo forme pseudomyotonických výbojov, komplexných repetitívnych výbojov, fibrilačných potenciálov a pozitívnych ostrých vln<sup>(3,7,10)</sup>. Ak sa ihlové EMG sníma z nepostihnutých častí svalov, môže byť nález aj falošne negatívny.

### Svalová biopsia

Pozitívne histopatologické a imunohistochemické nálezy vedú k určeniu diagnózy Pompeho choroby<sup>(4,5,7,10,12)</sup>. Možné sú aj falošne negatívne nálezy, lebo pri adultných formách nie sú všetky svaly, resp. rôzne časti jednotlivých svalov, rovnako postihnuté „ukladaním glykogénu“. Vo svetelnom mikroskope sa typicky nachádzajú vakuolizované svalové vlákna – „vakuolárna myopatia“<sup>(3-5,7,10,12)</sup>. Vakuoly majú vysoký obsah glykogénu (**obrázok 3, 4**). Vakuoly sa farbja pozitívne kyslou fosfatázou, čo je dôkaz, že ide o lyzozómy<sup>(4,7,10,12)</sup>. V sarkoplazme svalových vlákien sa nachádza aj voľný glykogén. Pri juvenilnej a adultnej forme sa vo svalových vláknach nachádzajú aj tzv. nešpecifické „myopatické“ zmeny – internalizácia jadri, variácie veľkosti svalových vlákien, štiepenie svalových vlákien a zrnčenie interstícia<sup>(4,7,12)</sup>. Pri ľahších adultných formách Pompeho

choroby môžu byť depozitá intralyzozómového a voľného glykogénu v sarkoplazme nenápadné a dokonca sa môžu prehliadnuť<sup>(4,5)</sup>.

### Enzymatické vyšetrenie

Definitívne určenie správnej diagnózy Pompeho choroby je založené na náleze *chýbajúcej alebo výrazne zníženej aktivity  $\alpha$ -glukozidázy*<sup>(7,10-12)</sup>. Enzymatické vyšetrenie sa realizuje z buniek, ktoré obsahujú lyzozómy – leukocyty, kultivácie fibroblastov získaných kožnou biopsiou alebo kultivácie svalových vlákien získaných svalovou biopsiou<sup>(3,7,10,12)</sup>. Pri infantilnej forme aktivita  $\alpha$ -glukozidázy úplne chýba. Redukovaná enzymatická aktivita sa zisťuje pri juvenilnej (1-10 %) a pri adultnej forme (10-30 %) Pompeho choroby. Medzi hladinou  $\alpha$ -glukozidázy a závažnosťou klinického obrazu však neexistuje absolútna korelácia.

V r. 2001 bola vyvinutá nová metodika, ktorá meria *aktivitu  $\alpha$ -glukozidázy v suchej kvapke krvi*<sup>(18)</sup>. Analýza suchej kvapky krvi poskytuje rýchlu, neinvazívnu a spoľahlivú metodiku na stanovenie aktivity  $\alpha$ -glukozidázy. Tento test možno používať ako skriningový a je vhodný na vyhľadávanie pacientov s Pompeho chorobou<sup>(18-20)</sup>.

Ak sa v suchej kvapke krvi zistí nulová alebo znížená aktivita  $\alpha$ -glukozidázy, nález je potrebné potvrdiť *enzymatickým vyšetrením  $\alpha$ -glukozidázy* v izolovaných leukocytoch alebo v kultúrach fibroblastov, prípadne svalových vlákien<sup>(3,4,7,10,12,20)</sup>.

### Molekulárnogenetická diagnostika (DNA analýza)

Umožňuje identifikáciu mutácií v géne pre kyslú  $\alpha$ -glukozidázu na chromozóme 17q25.3-q25.3, ktoré sú zodpovedné za deficit  $\alpha$ -glukozidázy<sup>(4,7,10)</sup>. V súčasnosti je známych viac ako 300 génových mutácií spôsobujúcich deficit  $\alpha$ -glukozidázy.

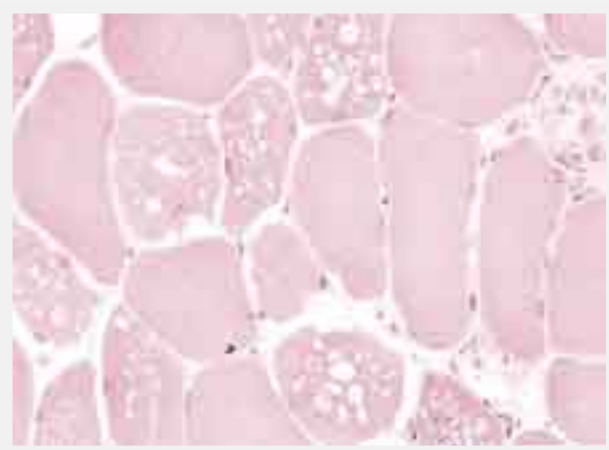
### Liečba

#### Patogenetická liečba

Významným prelomom v terapii Pompeho choroby sa stali prvé roky 21. storočia, keď sa začala používať *enzymatická substitučná liečba (ESL) s rekombinantnou  $\alpha$ -glukozidázou*<sup>(21-26)</sup>. Enzým sa aplikuje vnútrožilovo v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti v 2-týždňových intervaloch. *Kishnani*

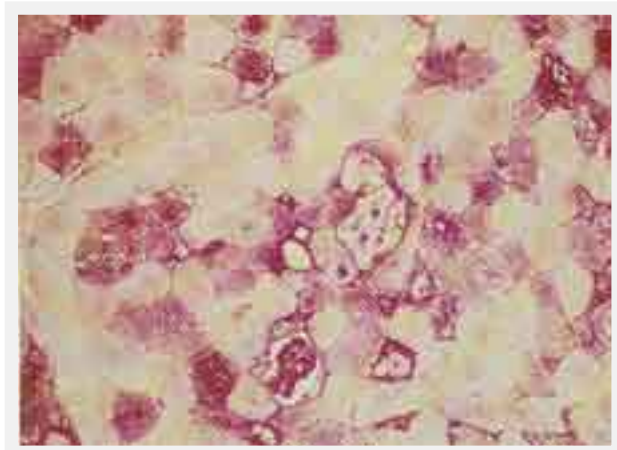
**Obrázok 3.** Priečný rez svalovým tkanivom (farbenie HE):

- vakuolárne uskladnenie glykogénu vo svalových vláknach



**Obrázok 4.** Priečný rez svalovými vláknami (PAS farbenie):

- vakuoly s glykogénom a výraznou reakciou na farbenie PAS



a spol. (2007) u 18 detí s infantilnou formou Pompeho choroby zistili, že ESL redukovala v porovnaní s historickými kontrolnými pacientmi riziko úmrtia o 99 %, riziko invazívnej ventilácie o 92 % a neinvazívnej ventilácie o 88 %<sup>(27)</sup>. 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 raz týždenne alebo v dávke 20 mg/kg raz za 2 týždne, priniesli tiež priaznivé výsledky<sup>(21-26)</sup>. Dosiahlo sa zlepšenie respiračných funkcií, zlepšenie motorických, lokomočných funkcií a u ostatných pacientov Pompeho choroba ostala stabilizovaná, prestala progredovať. V roku 2006 boli v USA (Food and Drug Administration Committee) a v Európskej únii (European Medicines Agency) schválené indikácie pre substitučnú enzymatickú liečbu rekombinantnou alfa-glukozidázou pri všetkých 3 formách Pompeho choroby<sup>(10)</sup>.

Treba zdôrazniť, že pre všetky tri formy Pompeho choroby platí, že čím skôr sa začne s ESL, tým výraznejšie klinické zlepšenie sa dosiahne<sup>(13,21-26)</sup>. S trvaním Pompeho choroby sa vo svalových vláknach (pri infantilnej forme aj v bunkách myokardu a heparu) ukladá čoraz väčšie množstvo glykogénu a súčasne dochádza v postihnutých bunkách k vzniku ireverzibilných zmien<sup>(10,13,26)</sup>. 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<sup>(5,13,21-24,26)</sup>. Preto je potrebné aktívne vyhľadávať pacientov s Pompeho chorobou, na čo sa využíva meranie aktivity  $\alpha$ -glukozidázy v suchej kvapke krvi<sup>(11,18-20)</sup>. Vo vyspelých krajinách sa vytvárajú národné registre Pompeho choroby. V r. 2004 bol zriadený celosvetový register Pompeho choroby, v ktorom sú evidovaní aj slovenskí pacienti<sup>(11)</sup>.

#### **Symptomatická liečba**

Pred érou ESL bolo možné progredujúci a zneschopňujúci vývoj Pompeho choroby ovplyvniť len symptomatickou liečbou, ku ktorej patrí<sup>(4,5,11)</sup>:

*Neinvazívna a invazívna ventilácia* je dôležitou súčasťou starostlivosti o pacientov s Pompeho chorobou. U niektorých pacientov včasné 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.* Ich cieľom je optimalizovať a zachovávať motorické funkcie, predchádzať sekundárnym komplikáciám (napr. kontraktúry, deformity) a pomáhať pacientom maximalizovať ich funkcie (napr. kompenzačnými pomôckami; kompenzačnými technikami).

*Sledovanie detským kardiológom* si vyžadujú infantilné formy Pompeho choroby pre obligátny výskyt kardiomegálie, kardiomyopatie a kardiálnych arytmií.

#### **Záver**

Pompeho choroba (glykogenóza II. typu; deficit kyslej maltázy) je vzácne hereditárne ochorenie s autozómovo recesívnym typom dedičnosti. Jeho príčinou je deficit kyslej lyzozómovej  $\alpha$ -glukozidázy, ktorý vedie k akumulácii glykogénu vo svalovom tkanive.

Klinicky ide o progresívne ochorenie, obvykle imobilizujúce a často fatálne. Manifestácia v doječenskom veku je spojená s výraznou svalovou slabosťou, kardiomyopatiou, respiračným zlyhávaním a úmrtím obvykle do 1. roku života. Vznik v detstve a v dospelosti je spojený so slabosťou proximálneho končatinového svalstva, záťažovou dyspnoe a s respiračnou nedostatnosťou. Najčastejším klinickým prejavom adultnej formy Pompeho choroby je pomaly progredujúca myopatia. Niektoré adultné formy vykazujú značnú fenotypickú diverzitu. Pribeh adultnej formy Pompeho choroby je spravidla chronicko-progredientný, často zneschopňujúci a končiaci sa úmrtím v dôsledku respiračného zlyhania. Určovanie deficitnej aktivity  $\alpha$ -glukozidázy v suchej kvapke krvi predstavuje rýchly a spoľahlivý diagnostický test na vyhľadávanie pacientov s Pompeho chorobou. Diagnózu definitívne potvrdí enzymologické vyšetrenie aktivity  $\alpha$ -glukozidázy v leukocytoch, kultúrach fibroblastov alebo svalových vlákien. Pompeho choroba môže byť definitívne diagnosticky potvrdená aj DNA analýzou a verifikáciou príslušnej mutácie v géne pre  $\alpha$ -glukozidázu. 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. Včasné indikovanie enzymatickej substitučnej liečby má rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov. Preto je potrebné aktívne vyhľadávať pacientov s Pompeho chorobou, na čo sa využíva skriningové meranie aktivity  $\alpha$ -glukozidázy v suchej kvapke krvi. Toto skriningové vyšetrenie sa musí stať rutinnou súčasťou klinickej praxe. Vyšetrenie je indikované u dočiat so svalovou slabosťou, hypotoniou, motorickou retardáciou a kardiomyopatiou. Skriningové vyšetrenie je indikované aj u starších detí a dospelých so svalovou slabosťou, s myalgiami, so svalovými atrofiami, s respiračnou nedostatnosťou, so spánkovými poruchami dýchania, skoliózou, s odstávajúcimi lopatkami a asymptomatickou hyperCKémiou.

#### **Podporené spoločnosťou Genzyme a Sanofi Company.**

*Adresa spoločnosti:*

Genzyme a Sanofi Company  
Einsteinova 24, 851 01 Bratislava

#### **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

## Literatúra

1. 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.
2. 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.
3. Špalek P. Pompeho choroba – patogenéza, klinický obraz, diagnostika a enzymatická substitučná liečba. *Neurol prax* 2009; 10: 14-20.
4. Di Mauro S, Akman HO, Paradas C. Metabolic myopathies. In: *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Eds. B. Katirji HJ, Kaminski RL. Springer Science + Business Media New York, 2014: 1311-1334.
5. Desnuelle C, Salviati L. Challenges in diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 443-448.
6. van der Beek NA, Hagemans ML, van der Ploeg AT, et al. Pompe disease (glycogen storage disease type II): clinical features and enzyme replacement therapy. *Acta Neurol Belg* 2006; 106: 82-86.
7. American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009; 40: 149-160.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Beathmann M, Straub V, Reuser AJJ. Pompe disease. *UNI-MED Verlag AG, Bremen* 2008: 1-104.
13. 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.
14. Dubrovsky A, Corderi J, Lin M, et al. Expanding the phenotype of late-onset Pompe disease: tongue weakness: a new clinical observation. *Muscle Nerve* 2011; 44: 897-901.
15. 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.
16. Špalek P, Soskova M, Meciarova I, et al. Late-onset Pompe disease misdiagnosis. Experience from Slovakia. 1<sup>st</sup> South East European Congress on Pompe Disease. Abstract Book. Zagreb 2013: 6-7.
17. Fernandez C, de Paula AM, Figarella-Branger D, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006; 66: 1585-1587.
18. 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.
19. 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.
20. 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>.
21. Copley EJ, Berger KL, Leshner RT, et al; of the AANEM consensus committee on late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2011. Doi: 10.1002/mus.22329 (Epub ahead of print).
22. Van Capelle CI, van der Beek NAME, Hagemans ML, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study. *Neuromuscul Dis* 2010; 20: 775-782.
23. 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.
24. Angelini C, Semplici C, Ravaglia S, et al; The Italian GSDII Group. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol*, 2011. (Epub ahead of print).
25. Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, et al. Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study. *J Inher Metab Dis* 2011. (Epub ahead of print).
26. Angelini C, Semplicini C. Enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 70-75.
27. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid  $\alpha$ -glukodidase. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68: 99-109.

## SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

**Myozyme 50 mg, prášok na infúzny koncentrát**

**Dostupné balenie:** 1 injekčná liekovka s práškom na infúzny koncentrát.

**Liečivo:** alglukozidáza alfa.

**ATC:** iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy, A16AB07.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Genzyme B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Holandsko

**Indikácie:** dlhodobá enzymová substitučná liečba u pacientov s potvrdenou diagnózou Pompeho choroby (deficit kyslej  $\alpha$ -glukozidázy) u dospelých, detí a dospievajúcich.

**Kontraindikácie:** život ohrozujúca precitlivosť (anafylaktická reakcia) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok pri neúspešnej opätovnej stimulácii.

**Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** u pacientov s pokročilým štádiom Pompeho choroby môžu byť zhoršené funkcie srdcového a dýchacieho systému, a môžu mať preto predpoklady pre vyššie riziko vzniku závažných komplikácií spôsobených reakciami súvisiacimi s infúziou. U väčšiny pacientov liečených Myozymom sa dá očakávať tvorba protilátok IgG proti alglukozidáze alfa. Nefrotický syndróm bol pozorovaný u niekoľkých pacientov s Pompeho chorobou liečených s alglukozidázou alfa a tých, ktorí mali vysoké titre IgG protilátok ( $\geq 102400$ ).

**Interakcie:** Neboli vykonané žiadne štúdie interakcií.

**Špeciálne skupiny pacientov:** nevyžadujú sa zvláštne opatrenia pri podávaní lieku pediatrickým pacientom každého veku alebo starším pacientom.

**Gravidita a laktácia:** Myozyme sa má počas gravidity používať iba v nevyhnutných prípadoch pretože neexistuje dostatok údajov o použití lieku u gravidných žien. Nakoľko neexistujú údaje o účinku alglukozidázy alfa na novorodencov, ktorým sa dostala do organizmu materským mliekom, odporúča sa skončiť dojčenie pri používaní lieku Myozyme.

**Dávkovanie a spôsob podávania:** Odporúčaná dávka alglukozidázy alfa je 20 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná jedenkrát každé dva týždne vo forme intravenózneho infúzie.

**Nežiaduce účinky:** veľmi časté ( $> 1/10$ ): tachykardia, návaly krvi do tváre, tachypnoe, kašeľ, vracanie, žihľavka, vyrážky, horúčka, znížená saturácia kyslíkom. Časté ( $> 1/100$ ): precitlivosť, agitácia, tremor, závraty, parestézia, bolesť hlavy, cyanóza, hypertenzia, bledosť, nepriedušnosť hrdla, nauzea, hnačka, erytém, makulo-papulárna vyrážka, makulárna vyrážka, papulárna vyrážka, pruritus, hyperhydróza, svalové kŕče, trhanie svalstva, myalgia, zvieranie na prsiach, periférny edém, miestny opuch, únava. Ďalšie nežiaduce účinky pozri v úplnej verzii SmPC. Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

**Dátum poslednej revízie:** december 2012

*Pred predpísaním lieku sa oboznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností, ktoré môžete získať na adrese: sanofi-aventis Slovakia s.r.o., Einsteinova 24, 85101 Bratislava, tel.: +421 2 33 100 100, fax: +421 2 33 100 199, [www.sanofi.sk](http://www.sanofi.sk).*