

Zaznelo na Slovenskom a českom XIV. neuromuskulárnom kongrese s medzinárodnou účasťou

Porucha bráničného dýchania ako prvomanifestácia adultnej formy Pompeho choroby

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.¹, RNDr. Slávka Mattošová, PhD.², MUDr. Marián Bali-Hudák³, doc. MUDr. Ján Chandoga, CSc.²

¹Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, UNB Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

³Neurologické oddelenie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

Adultná forma Pompeho choroby je zriedkavé autozomálne recesívne dedičné ochorenie spôsobené deficitom lyzozomálnej kyslej alfa-glukozidázy, ktorý vedie k hromadeniu lyzozomálneho glykogénu v bunkách, najmä v priečne pruhovanom svalstve. Dochádza k zväčšovaniu a ruptúre lyzozómov, následne k štrukturálnemu poškodeniu svalových vlákien, dysfunkcii organel, poruchám v metabolicko-energetických procesoch a k progresívnemu rozvoju myopatie. Do konca 20. storočia nebola Pompeho choroba liečiteľná, mala nepriaznivú, často infaustnú prognózu. V roku 2006 EMA a FDA potvrdili indikáciu enzymatickej substitučnej liečby rekombinantnou alfa-glukozidázou pre všetky 3 formy Pompeho choroby – infantilnú, juvenilnú a adultnú. V 21. storočí viaceré štúdie potvrdili, že čím skôr sa začne s ESL, tým väčšia je pravdepodobnosť zlepšenia klinických príznakov ochorenia. Preto sa začalo so skriningovým vyhľadávaním pacientov s Pompeho chorobou meraním alfa-glukozidázy v suchej kvapke krvi, do ktorého sa v roku 2009 zapojila aj Slovenská republika. Dovedty nebol u nás diagnostikovaný žiadny pacient s adultnou formou Pompeho choroby. Po roku 2009 sme skriningovým vyšetrením zachytili 10 dospelých pacientov s deficitom alfa-glukozidázy, diagnózy boli definitívne potvrdené enzýmovým vyšetrením a DNA diagnostikou. Pre svoj zriedkavý výskyt je adultná forma poddiagnostikované ochorenie. Adultnú formu Pompeho choroby charakterizuje aj výrazná fenotypická diverzita, ktorá spôsobuje, že Pompeho choroba imituje rôzne ochorenia, najmä neuromuskulárne choroby. U všetkých 10 pacientov s adultnou formou boli pôvodne určené mylné diagnózy. Priemerný čas medzi prvými príznakmi ochorenia a určením správnej diagnózy Pompeho choroby bol 7,1 rokov (2 – 14 rokov). V práci poukazujeme na niektoré zásadné chyby, ktoré u pacientov oddialili určenie správnej diagnózy a ordináciu enzymatickej substitučnej liečby. Pritom pre priaznivú prognózu pacientov s Pompeho chorobou má rozhodujúci význam skoré určenie správnej diagnózy a včasná ordinácia kauzálnej liečby. V článku referujeme aj raritnú kazuistiku 63-ročnej ženy, u ktorej sa adultná forma Pompeho choroby iniciálne manifestovala poruchou bráničného dýchania a spôsobovala závažné diferenciálne diagnostické ťažkosti

Kľúčové slová: adultná forma Pompeho choroby, deficit lyzozomálnej alfa-glukozidázy, myopatia, mylné diagnózy, porucha bráničného dýchania, enzýmové vyšetrenia, DNA diagnostika, enzymatická substitučná liečba

Diaphragm respiration disorder as first clinical manifestation in adult form of Pompe disease

Adult form of Pompe disease is a rare inherited autosomal recessive metabolic disorder caused by deficiency of lysosomal acid α -glucosidase activity. It is characterised by the accumulation of glycogen in muscle tissue that leads to progressive muscle weakness – myopathy. The clinical hallmark of adult-onset Pompe disease is slowly progressive myopathy. However, adult forms present themselves with certain phenotypic diversity which causes difficulties in diagnosing and diagnostic pitfalls. The course of adult Pompe form 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 with recombinant α -glucosidase has dramatically improved the life expectancy and quality of life with improvements of muscle motor and muscle respiratory functions. EMA and FDA confirmed in 2006 indication for enzymatic replacement therapy in all 3 Pompe disease forms – infantile, juvenile and adult. The best results are achieved in patients with Pompe disease diagnosed in early stages. Late diagnosis in advanced stages deprives the benefits of enzymatic replacement therapy with significant impact on patients' prognosis. Therefore, early diagnosis of adult Pompe disease is of crucial importance. Several studies in 21st century confirmed that the sooner you begin with enzymatic replacement therapy, the bigger is the probability of improving the clinical symptoms of the disease. Dried blood spot test provides a rapid and reliable screening method for determination of α -glucosidase deficiency. Slovak Republic joined this screening programme in 2009. Before 2009 there was no patient with adult Pompe disease form diagnosed in SR. After 2009 we diagnosed with dried spot test adult Pompe disease in 10 patients. The diagnosis was definitively confirmed by measurement of decreased enzyme activity in leukocytes, and by DNA testing with verification of pathogenic mutations in gene for α -glucosidase. For its rare occurrence adult Pompe disease form is an underdiagnosed disease. Adult form is also characterised by heterogeneity of muscle symptoms causing diagnostic pitfalls. All 10 patients with adult form were initially diagnosed with false diagnoses. The average time between initial disease symptoms and correct diagnosis statement of Pompe diseases was 7.1 years (2–14

years). We report in our paper several essential errors which delayed the determination of correct diagnosis and early prescription of enzymatic replacement therapy. We also present a rare case-report of 63-year-old female with diaphragm respiration disorder as first clinical manifestation of adult form of Pompe disease.

Key words: adult Pompe disease form, α -glucosidase deficiency, myopathy, false diagnosis, diaphragm respiration disorder, enzyme investigation, DNA diagnosis, enzymatic replacement therapy

Neurol. prax 2021;22(4):278-284

Úvod

Adultná forma Pompeho choroby (glykogenóza typ 2, deficit kyslej α -glukozidázy) je zriedkavé autozomálne recesívne hereditárne metabolické ochorenie, ktoré sa klinicky manifestuje myopatiou s variabilnými prejavmi a priebehom (Alandy et al., 2019; Kohler et al., 2018; Löscher et al., 2018; Mattosova et al., 2014; Špalek, 2013; Voháňka, 2014). Príčinou Pompeho choroby je mutácia génu pre lyzozomálnu kyslú α -glukozidázu, ktorá štiepi α -1,4 väzby glykogénu. Dôsledkom deficitu α -glukozidázy je akumulácia glykogénu v lyzozómoch svalových vlákien (Kohler et al., 2018; Löscher et al., 2016; Špalek, 2013; Voháňka, 2014). Neskôr dochádza k ruptúram lyzozómov a úniku glykogénu do sarkoplazmy. Vo svalových vláknach sú poškodzované myofibrily – kontraktibilný aparát svalových vlákien, a obmedzované energetické procesy, čo spôsobuje prehĺbujúcu sa svalovú slabosť a neskôr aj svalové atrofie (Alandy et al., 2019; Mattosova et al., 2014; Toscano et al., 2019; Voháňka, 2014).

Gén pre α -glukozidázu je lokalizovaný na dlhom ramienku 17. chromozómu, známych je viac ako 300 mutácií tohoto génu (Alandy et al., 2019; Löscher et al., 2016; Mattosova et al., 2014; Špalek, 2013; Toscano et al., 2019). Pre klinicky manifestnú Pompeho chorobu musia byť na oboch alelách prítomné relevantné mutácie významne znižujúce aktivitu α -glukozidázy (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Pre bezproblémovú funkciu stačí jedna plne funkčná alela. Ak je deficit α -glukozidázy úplný alebo temer úplný (< 2 %), vzniká *infantilná forma Pompeho choroby*. Infantilná forma je vzácna, tvorí len 10 % z celkového počtu pacientov s Pompeho chorobou. Ťažká svalová slabosť (myopatia) je manifestná hneď po narodení. U dojčiat, na rozdiel od adultnej formy Pompeho choroby, sú okrem myopatie prítomné

dilatačná kardiomyopatia a hepatopatia. Bez liečby je prognóza infaustná. 90 % dojčiat s infantilnou formou zomiera pred dovŕšením 1. roku života.

Juvenilná forma Pompeho choroby vzniká od 1. do 18. roku života, pacienti majú zvyškovú aktivitu enzýmu 5 – 10 %. Výskyt juvenilnej formy je vzácny, klinicky sa manifestuje progredujúcou myopatiou so závažnou prognózou.

Adultná forma Pompeho choroby je najčastejšia, až u 80 % pacientov vzniká Pompeho choroba v dospelosti (Alandy et al., 2019; Katzin a Amato, 2008). Adultné formy Pompeho choroby majú určitú zvyškovú aktivitu α -glukozidázy od 5 do 25 %. Klinicky sa manifestujú myopatiou, ktorá má heterogénnu symptomatológiu a variabilnú rýchlosť progresie (Lagler et al., 2019; Toscano et al., 2019; Than et al., 2020).

Do konca 20. storočia bola Pompeho choroba neliečiteľným progredujúcim ochorením často s infaustnou prognózou, obvykle v dôsledku zlyhania respiračného svalstva (Günther et al., 2011; Hagemans et al., 2005; Lagler et al., 2019; Nuñez-Perata et al., 2020; Špalek et al., 2014; Voháňka, 2014). FDA v USA a Európska lieková agentúra v Európskej únii v roku 2006 schválili enzymatickú substitučnú liečbu s rekombinatnou α -glukozidázou pre liečbu všetkých 3 foriem Pompeho choroby – infantilnú, juvenilnú a adultnú.

Viaceré štúdie potvrdili, že včasné diagnostikovanie Pompeho choroby a včasné ordinovanie enzymatickej substitučnej liečby majú rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov (Katzin a Amato, 2008; Kohler et al., 2018; Löscher et al., 2018). Na Slovensku sme v roku 2009 začali so skriningovým vyhľadávaním pacientov s Pompeho chorobou metódou suchej kvapky krvi, ktorá jednoducho a spoľahlivo zistí deficit α -glukozidázy (Špalek, 2009). Diagnózu

Pompeho choroby definitívne potvrdia enzýmové vyšetrenia a DNA diagnostika (Katzin a Amato, 2014; Kohler et al., 2018; Musumeci et al., 2019; Schoser et al., 2017).

Adultná forma Pompeho choroby je pre svoj zriedkavý výskyt a fenotypovú diverzitu klinických príznakov často nesprávne diagnostikovaná a vedená pod mylnými diagnózami (Legler et al., 2019; Schoser, 2019; Špalek et al., 2017; Urminska et al., 2015; Voháňka, 2014).

V článku referujeme kazuistiku pacientky, u ktorej sa ako prvomanifestácia adultnej formy Pompeho choroby vyskytla porucha bráničného dýchania. V diskusii poukazujeme na niektoré zásadné chyby, ktoré u pacientov významne oddialili určenie správnej diagnózy. Pritom pre priaznivú prognózu pacientov s Pompeho chorobou majú rozhodujúci význam skoré určenie správnej diagnózy a včasná ordinácia enzymatickej substitučnej liečby.

Súbor pacientov

Kazuistika 1

Žena M. K. narodená v roku 1956. OA: psychomotorický vývoj bol normálny, prekonala bežné detské ochorenia. Nikdy nebola vážnejšie chorá, lieky neužíva. Je v dôchodkovom veku, ale trvalo pracuje ako stomatológ na plný úväzok. RA: matka zomrela 27-ročná na lymfosarkóm. Otec zomrel 61-ročný na karcinóm pečene. Vlastný brat narodený v roku 1950 mal od 30. roku života ťažký diabetes mellitus. Pre vývoj svalovej slabosti, svalových hypotrofií, pocity tuhnutia svalstva bol v roku 1999 hospitalizovaný na našom pracovisku. Objektívne sme zistili globálne zníženú svalovú silu, šlachovookosticovú areflexiu a hypotroficke svalstvo. V sére sa zistila mierna hyperCKémia 5,34 ukat/l (norma do 3,27). Ihlovým EMG vyšetrením sa zistil ná-

lez miernych neuromyogénnych zmien. Svalovou biopsiou sa zistil nález ľahších nešpecifických myogénnych zmien, bez známok vakuolárnej myopatie, PAS pozitívne sarkoplazmatické depozitá glykogénu neboli prítomné. Vo veku 55 rokov brat/pacient náhle exitoval na embóliu a. pulmonalis. Polovlastní súrodenci 80-ročný brat a 78-ročná sestra sú zdraví. TO: od veku 50 rokov začala pacientka pociťovať ťažkosti s nosením ťažších predmetov, nákupov pri chôdzi do schodov. Od detstva a po celý život pravidelne športovala. Turistické túry dobre tolerovala. V popredí jej športových aktivít bolo denné plávanie. Približne od roku 2015 si uvedomila, že pri plávaní sa ľahko zadýcha. Dyspnoe pri plávaní sa zväčšovalo do takej intenzity, že musela prestať plávať. Všimla si tiež, že ak stojí v hlbšej vode, ťažko sa jej dýcha. Pri bežných denných aktivitách a pri chôdzi po rovine s dýchaním nemala ťažkosti. Pre mierne zvýšenú hladinu CK v sére 5,34 ukat/l (norma do 2,83 ukat/l), dyspnoe, neskôr sťaženie chôdze do schodov, pacientke na Neurologickej oddelení UN L. Pasteura, Košice, realizovali skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi a zistili deficit α -glukozidázy. Pacientka bola odoslaná do Centra pre neuromuskulárne ochorenia v Bratislave. Svalstvo mala pacientka dobre konfigurované, bez zjavných trofických zmien. Svalová sila bola primeraná. MR vyšetrením stehenného svalstva sa zistila mierna hypotrofia so začínajúcou lipomatóznou prestavbou. Z literatúry je známe, že pri adultných formách Pompeho choroby dochádza aj pri ľahkých stavoch vo vyššom veku k lipomatóznej prestavbe svalstva (Nuñez-Peralta et al., 2020). Pacientka dokázala urobiť drep, vstať z podrepu bez pomoci rúk. Pri záťaži sa ľahšie zadýchala, najvýraznejšie pri cvičení v ľahu.

Dyspnoe pri plávaní a v stojí v hlbšej vode spôsobuje antigravitačné pôsobenie vody, ktoré vytláča bránicu nahor. Za normálnych okolností, mimo vody, mala pacientka dýchanie v stojí, v sede a v ľahu bez subjektívnych ťažkostí. Vitálnu kapacitu pľúc (VKP) mala najvyššiu v stojí 2830 ml, lebo gravitačné pôsobenie uľahčuje pohyb bránice kaudálne. V sede mala VKP 2140 a v ľahu len 1730 ml, lebo v tejto polohe sa gravitačné

pôsobenie na bránicu uplatňuje v najmenšej intenzite.

Pacientke sme ordinovali enzýmové vyšetrenie a DNA diagnostiku, ktorými sa definitívne potvrdila diagnóza adultnej formy Pompeho choroby:

- **Enzýmové vyšetrenie** – záver: Aktivita α -glukozidázy bez inhibítora dosahovala 29 nmol/h/mg. Aktivity enzýmu inkubované s inhibítorom akarbózu boli u pacientky 8 nmol/h/mg. Pomer aktivít +akarbóza/-akarbóza bol u pacientky znížený na 0,27. Kontrolné vzorky mali pomer hodnôt vyšší ako 30. Výsledok enzýmového vyšetrenia so znížením pomeru aktivít +akarbóza/-akarbóza na 0,27 jednoznačne potvrdil diagnózu adultnej formy Pompeho choroby.
- **DNA vyšetrenie** – záver: Definitívne sa potvrdila diagnóza Pompeho choroby. Pacientka je zložený heterozygot pre patogénne varianty c.-32-13T>G (CS941489, Rs386123174) v GAA géne. Pacientke sme odporučili ESL rekombinantnou α -glukozidázou a odoslali ju do Centra pre metabolické ochorenia NÚDCH, Bratislava (MUDr. A. Hlavatá, PhD., MPH).

Kazuistika 2

V roku 1995 boli u 19-ročnej ženy pri preventívnej prehliadke v sére zistené zvýšené hladiny AST a ALT. Napriek tomu, že hepar špecifické markery bilirubín a GMT boli opakovane v norme, stav bol hodnotený ako hepatopatia. V roku 2008 začal u pacientky postupný vývoj svalovej slabosti, objavili sa ťažkosti pri chôdzi do schodov. Dlhodobu bola sledovaná rajónnym všeobecným lekárom stále s diagnózou hepatopatia. Pri trvalo zvýšených hodnotách AST, ALT a normálnych hodnotách bilirubínu a GMT pacientka nikdy nemala vyšetrenú hladinu kreatínkinázy v sére. V roku 2013 dokonca absolvovala biopsiu pečene s normálnym nálezom. Koncom roku 2014 začala pociťovať ťažkosti s dýchaním v ľahu. 2/2015 bola hospitalizovaná na Neurologickom oddelení v Komárne. U pacientky objektívne zistili myopatický syndróm, v sére zvýšenú hladinu CK 17,03 ukat/l, v ihlovom EMG myogénny nález. Realizovali skriningový test suchou kvapkou krvi, ktorým zistili deficit

α -glukozidázy a pacientku odoslali do Centra pre neuromuskulárne ochorenia, Bratislava. Enzýmovým vyšetrením a DNA diagnostikou sme definitívne potvrdili diagnózu adultnej formy Pompeho choroby. Objektívnym vyšetrením sme u pacientky zistili poruchu bráničného dýchania. V stojí mala VKP 2230 ml (spolupôsobenie gravitácie), v sede mala VKP 1150 ml a v ľahu 770 ml. Pri objemoch VKP pod 800 ml sa u pacientov začína manifestovať dyspnoe ako prejav postihnúť bránice. Vplyv gravitácie na bránicu je najmenší v ľahu, preto pri poruche bráničného dýchania vzniká dyspnoe najprv v ľahu, až neskôr v sede a stojí. 6/2015 sme ordinovali ESL a pacientku odoslali do Centra pre metabolické choroby v NÚDCH v Bratislave. Svalová sila a respiračné funkcie sa čiastočne zlepšili. Pri kontrole v roku 2018 mala pacientka v ľahu VKP 1280 a subjektívne nepociťovala dýchavičnosť.

Diskusia

Pompeho choroba patrí medzi zriedkavé ochorenia („rare diseases“), ale jej presná prevalencia nie je známa. Odhaduje sa v širokom rozmedzí od 1 pacienta na 40 000 až po 1 prípad na 300 000 obyvateľov (Hagemans et al., 2005; Löscher et al., 2018; Špalek, 2017; Than et al., 2020). 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 substituálnou liečbou. FDA a EMA schválili v roku 2006 enzymatickú substituálnu liečbu pre pacientov so všetkými formami Pompeho choroby. Slovensko sa od roku 2009 zapojilo do medzinárodného projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou skriningovým vyšetrením suchou kvapkou krvi, ktoré predstavuje jednoduchú a veľmi spoľahlivú metódu (Špalek, 2009; Špalek a Chandoga, 2020). Diagnózu Pompeho choroby definitívne potvrdia enzýmové vyšetrenia a DNA diagnostika. Do roku 2009 sme na Slovensku nediagnostikovali ani jedného pacienta s adultnou formou Pompeho choroby, v nasledujúcich rokoch sme ochorenie diagnostikovali u 10 pacientov.

Väčšina pacientov s adultnou formou Pompeho choroby máva určité ťažkosti už od detstva: odstávanie lopatiek, skolióza, ťažkosti pri behu, zaostávanie pri športových aktivitách (Alandy et al., 2019; Špalek et al., 2013; Toscano et al., 2019; Vohánka, 2014). Väčšina týchto jedincov nevyhľadáva lekárske vyšetrenie, svoje ťažkosti považujú za neobratnosť, nešikovnosť. V tomto období majú už pacienti s Pompeho chorobou zvýšenú hladinu CK v sére. Lekársku starostlivosť však vyhľadávajú až neskôršie, keď sa u nich vyvinie svalová slabosť (Hagemans et al., 2005; Lagler et al., 2019; Špalek et al., 2013; Vohánka, 2014). Pacienti majú ťažkosti s chôdzou, najmä do schodov, problémy pri vstávaní zo sedu, časté pády. Slabosť svalstva panvového pletenca s kolísavou „kačacou“ chôdzou je najčastejší príznak rozvinutej adultnej formy Pompeho choroby. U časti pacientov môže byť súčasťou iniciálnych ťažkostí *námahová dýchavičnosť*. V raritných prípadoch, podobne ako u našich dvoch pacientok, môže byť iniciálnym a/alebo dominujúcim príznakom adultnej formy Pompeho choroby nielen *námahová*, ale aj *pokožová dýchavičnosť* ako prejav selektívneho *postihnútia bránice* (Guimares et al., 2017; Lagler et al., 2019).

Svalové atrofie sú prítomné v pokročilejších štádiách ochorenia a sú nepriaznivým prognostickým ukazovateľom (Günger et al., 2011; Hagemans et al., 2005; Lagler et al., 2019; Špalek et al., 2014). Skeletálne príznaky (odstávajúce lopatky, skolióza, hypotrofné paraspinnálne svalstvo) sa vyskytujú relatívne často a môžu byť aj včasnými príznakmi Pompeho choroby.

Svalová slabosť má obvykle pletencový vzorec, pričom svaly panvového pletenca sú postihnuté výraznejšie ako svaly ramenného pletenca. Z panvových a proximálnych svalov 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. Slabosť svalstva panvového pletenca s kolísavou „kačacou“ chôdzou je najčastejším príznakom rozvinutej adultnej formy Pompeho choroby. Na obrázku 1 je typický nález pozitívne-

ho Trendelenburgovho príznaku (pozri opis). Pompeho choroba s variabilným postihnutím svalov panvového pletenca v kombinácii s postihnutiami svalov v atypickej distribúcii môže imitovať aj iné svalové ochorenia a viesť k určeniu nesprávnej diagnózy. Diagnostický algoritmus Pompeho choroby je v tabuľke 1.

U všetkých 10 slovenských pacientov s adultnou formou Pompeho choroby bola pôvodne určená mylná diagnóza. Pri iniciálnych vyšetreniach u všeobecných lekárov išlo o diagnózy: chronický únavový syndróm, depresia, exhaustívny neurotický syndróm, tetánia, hypotyreóza, chronická hepatopatia. Neskôr boli pacienti odoslaní na neurologické pracoviská (ambulancie, lôžkové oddelenia), ale u všetkých 10 pacientov bola stanovená nesprávna neuromuskulárna, resp. neurologická diagnóza.

Výrazné problémy s určením správnej diagnózy majú dva dôvody:

- Pompeho choroba je zriedkavé ochorenie, s čím súvisí jeho poddiagnostikovanosť.
- Pompeho choroba má výraznú klinickú diverzitu, jej heterogénne príznaky fenotypovo imitujú pletencové svalové dystrofie, chronické myozitídy, myotonickú dystrofiu, adultný typ spinálnej amyotrofie a ďalšie raritné neuromuskulárne ochorenia (Alandy et al., 2019; Kishnani et al., 2014; Lagler et al., 2019; Preisler et al., 2020; Špalek et al., 2014). Relatívne zriedka býva v popredí klinického obrazu postihnutie proximálneho svalstva horných končatín. Výrazne môžu byť postihnuté všetky fixátory lopatky – m. trapezius inferior, mm. rhomboidei a m. subscapularis, preto majú pacienti výrazne odstávajúce lopatky. Pri postihnutí proximálneho svalstva HK pacienti nedokážu vzpažiť, predpažiť a abdukovať horné končatiny. Vzhľadom na tento klinický fenotyp môže byť mylne stanovená diagnóza facio-skapulo-humerálnej dystrofie (Špalek et al., 2014).

K určeniu mylnej diagnózy môžu prispieť komorbidita, asociácia s určitými ochoreniami. U pacienta s asociovanou hypotyreózou na podklade autoimunitnej tyreoiditídy bola mylne stanovená diagnóza hypotyreogénnej

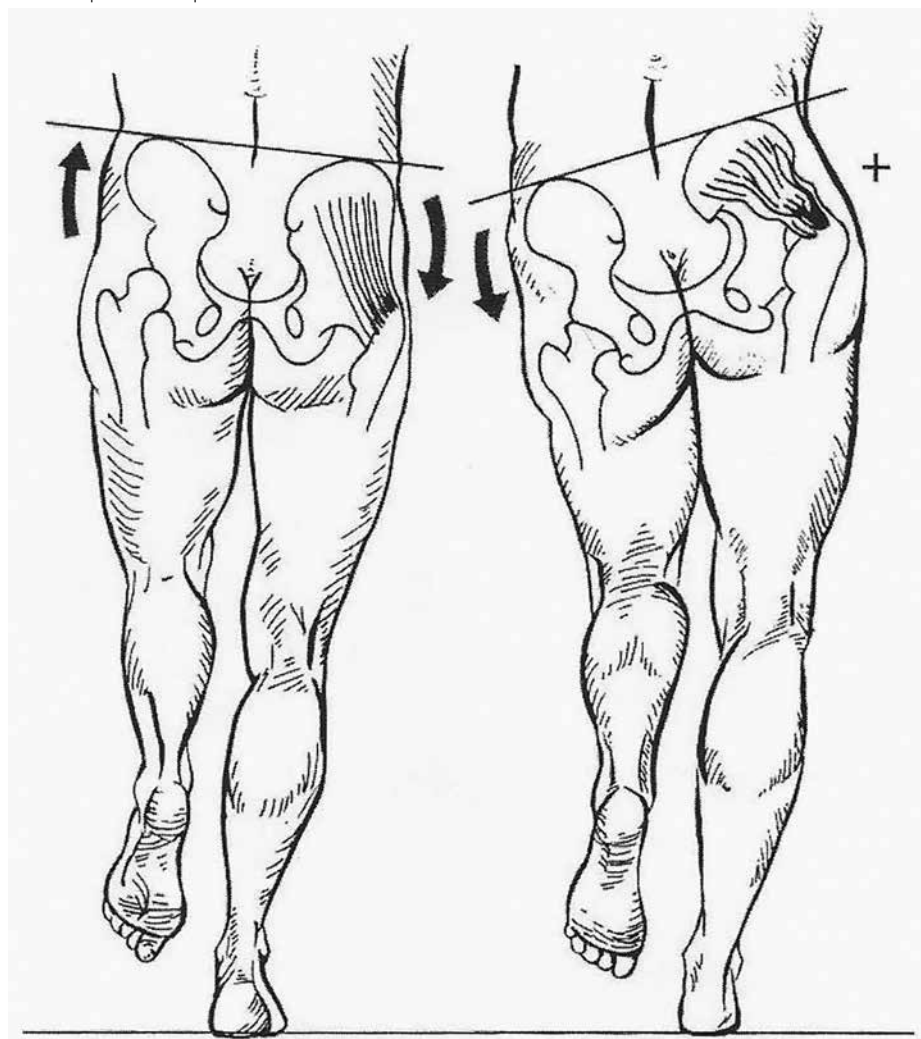
myopatie (Špalek et al., 2014). Prítomnosť katarakty, ktorá je obligátnym prejavom myotonickéj dystrofie, môže viesť k stanoveniu mylnej diagnózy myotonickéj dystrofie, najmä ak sa ihlovým EMG vyšetrením zistí spontánna pokojová aktivity typu pseudo-/myotonických výbojov (Urminska et al., 2015). Mylná diagnóza myotonickéj dystrofie bola vylúčená až molekulárno-genetickým vyšetrením (Urminska et al., 2015). V tabuľke 2 sú uvedené diagnózy, ktoré môžu diferenciálne diagnosticky imitovať adultnú formu Pompeho choroby. V tabuľke 3 sú uvedené mylné neuromuskulárne diagnózy, pod ktorými boli pacienti s adultnou formou iniciálne diagnostikovaní.

Podľa literárnych údajov vrátane našej štúdie sa interval medzi prvými prejavmi ochorenia a určením správnej diagnózy pohybuje medzi 6 – 8 rokmi (Hagemans et al., 2005; Špalek et al., 2014; Günger et al., 2011). Adultná forma Pompeho choroby najčastejšie vzniká v 3. a 4. dekáde života. U nemeckých a holandských pacientov ochorenie vzniká aj v 6. dekáde života, najstarší pacient mal pri vzniku ochorenia 71 rokov (Hagemans et al., 2005; Günger et al., 2011). V súbore 10 slovenských pacientov s adultnou formou bol priemerný vek pacientov pri vzniku adultnej formy Pompeho choroby 41,5 rokov (18 – 61 rokov).

Klinické prejavy adultnej formy Pompeho choroby bývajú pri vzniku heterogénne a progresia ochorenia variabilná. Všetci slovenskí pacienti s adultnou formou Pompeho choroby mali v sére zvýšené hladiny kreatínkinázy v rozmedzí 5,11 – 30,27 ukat/l (norma: muži do 3,3; ženy do 2,8).

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 α -glukozidázy, tým je rýchlejšia progresia ochorenia (Desnuelle a Salviati, 2011; Günger et al., 2011; Schoser et al., 2017). Bez liečby vedie progresia ochorenia u väčšiny pacientov k imobilizácii a potrebe asistovanej ventilácie. Najčastejšou príčinou úmrtia je respiračné zlyhanie. Pompeho choroba bola neliečiteľným ochorením až do prvých rokov 21. storočia. Enzymatická substitučná liečba s rekombinantnou α -

Obrázok 1. Vľavo negatívny Trendelenburgov príznak – normálny nález. Vpravo pozitívny Trendelenburgov príznak – patologický nález. Pokles panvy vpravo pri stojí na ľavej DK. Pri Pompeho chorobe – myopatii – je Trendelenburgov príznak pozitívny obojstranne a symetricky v dôsledku slabosti svalstva panvového pletenca



-glukozidázou, ktorá sa začala používať začiatkom 21. storočia, významne zlepšila prognostické vyhlídky pacientov so všetkými formami Pompeho choroby (Van den Ploeg et al., 2010; Schoser et al., 2017; Lagler et al., 2019).

Včasnú indikáciu enzymatickej substitučnej liečby má rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov. Preto je potrebné aktívne vyhľadávať pacientov s Pompeho chorobou, na to sa využíva skrínigové meranie aktivity α -glukozidázy v suchej kvapke krvi. Pre vysokú senzitivitu a špecifickosť na úrovni 99 % toto skrínigové vyšetrenie musí byť rutinnou súčasťou klinickej praxe. Vyšetrenie je indikované u dospelých jedincov so svalovou slabosťou, myalgiami, svalovými atrofiami, respiračnou nedostatočnosťou, spánkovými poruchami dýchania, skoliózou, odstavajúcimi lopatkami, symptomatickou a asymptomatickou

hyperCKémiou, aj pri elevácii AST a ALT nejasnej etiológie. CK sa nachádza voľne v sarkoplasme svalového vlákna a má nízku molekulovú hmotnosť. Preto už pri ľahkých subklinických léziách svalových vlákien dochádza k vzostupu CK v sére. CK je najcitlivejším markerom svalového poškodenia. So vzostupom CK dochádza v sére aj k vzostupu AST a ALT, ktoré sú enzýmami myogénneho pôvodu, čo môže viesť k mylnej diagnóze ochorenia pečene.

S touto situáciou sme boli na našom pracovisku konfrontovaní u viacerých pacientov, ktorí mali myozitídy, incipientné štádia muskulárnych dystrofií, myotonických dystrofií a adultnej formy spinálnej amyotrofie (Špalek et al., 2014; Urminska et al., 2015; Špalek, 2017).

Záver

Adultná forma Pompeho choroby je autozomálne recesívne hereditárne

Tabuľka 1. Adultná forma Pompeho choroby – diagnostika

Klinický obraz – svalová slabosť, myalgie, myopatický syndróm, hypotrofia svalstva, skolióza, odstavajúce lopatky, pozáťažové a/alebo pokojové dyspnoe

Zvýšená hladina kreatínkinázy v sére

Zvýšené hladiny AST, ALT v sére pri súčasne normálnych hladinách bilirubínu a GMT

Ihlové EMG vyšetrenie – myogénny záznam

Svalová biopsia – depozitá glykogénu vo svalových vláknach PAS+, degeneratívne zmeny svalových vlákien

Skrínigové vyšetrenie suchou kvapkou krvi – deficit aktivity alfa-glukozidázy

Enzymové vyšetrenie – nález chýbajúcej alebo nízkej aktivity alfa-glukozidázy

DNA diagnostika – identifikácia patogénnych mutácií v géne pre alfa-glukozidázu

Tabuľka 2. Adultná forma Pompeho choroby – diferenciálna diagnostika

Pletencové muskulárne dystrofie

Facio-skapulo-humorálna muskulárna dystrofia

Myotonická dystrofia – typ MD2

Metabolické myopatie

- iné glykogenózy
- lipidózy

Danonova choroba

Mitochondriálne myopatie

Chronické myozitídy

Hypotyrogénna myopatia

Tabuľka 3. Adultná forma Pompeho choroby

10 pacientov mylne diagnózy/ „Pompe disease mimics“

Pletencová svalová dystrofia (LGMD)	3 pac.
Myopatia bližšie neurčenej etiológie	3 pac.
Facio-skapulo-humorálna muskulárna dystrofia (FSHMD)	1 pac.
Chronická polymyozitída	1 pac.
Myotonická dystrofia	1 pac.
Hypotyrogénna myopatia	1 pac.

metabolické ochorenie, ktoré sa klinicky manifestuje myopatiou s variabilnými prejavmi a priebehom. Jeho príčinou sú patogénne mutácie v géne pre α -glukozidázu, ktoré spôsobujú jej deficit. V svalových vláknach nedochádza k štiepeniu glykogénu, dochádza k jeho akumulácii a celému radu patologických procesov, ktoré vyúsťujú do progredujúcej myopatie. Do konca 20. storočia bola Pompeho choroba neliečiteľným progredujúcim ochorením často s infaustnou prognózou. Enzymatická substitučná lieč-

ba s rekombinantnou α -glukozidázou, ktorá sa začala používať začiatkom 21. storočia, významne zlepšila prognostické vyhladky pacientov so všetkými formami Pompeho choroby. Včasné diagnostikovanie Pompeho choroby a včasné ordinovanie enzymatickej substitučnej liečby majú rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov.

Z klinického hľadiska je nutné myslieť na adultnú formu Pompeho choroby pri rôznych prejavoch svalovej slabosti, najmä v proximálnej a trupovej distribúcii. Pacienti s adultnou formou Pompeho choroby majú v sére obľátnu zvýšenú hladinu CK. Preto každá symptomatická aj asymptomatická hyperCKémia je indikáciou na skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi, ktorého senzitivita pre detekciu deficitu α -glukozidázy je veľmi vysoká (99 – 100 %). Potvrdenie diagnózy Pompeho choroby sa vykonáva enzymovým vyšetrením aktivity α -glukozidázy v leukocytoch. Diagnózu ochorenia definitívne potvrdzuje DNA vyšetrenie s nálezom patogénnych mutácií v GAA géne. DNA diagnostika má rozhodujúci diagnostický význam najmä v prípade hraničných výsledkov enzymového vyšetrenia.

Zásadné odporúčania pre klinickú prax z diagnostického a prognostického hľadiska

- Zvýšené hladiny AST a ALT pri normálnych hladinách GMT a bilirubínu sú myogénneho pôvodu. Pri zvýšených hodnotách AST a ALT v sére je vždy indikované vyšetrenie hladiny CK v sére.
- HyperCKémia je vždy indikáciou na skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi na posúdenie aktivity α -glukozidázy nielen u pacientov so svalovou slabosťou, ale aj u klinicky asymptomatických jedincov. Môže u nich ísť o presymptomatické štádium Pompeho choroby, ktoré sa manifestuje len perzistujúcou asymptomatickou hyperCKémiou.
- Dyspnoe v ľahu a v sede je prejavom dysfunkcie bránice. Vzácnym, ale špecifickým prejavom Pompeho choroby je dýchavičnosť pri plávaní a pri státi v hlbšej vode ako prejav antigravitačného pôsobenia vody na bránicu.

Ide o iniciálny a/alebo dominujúci prejav Pompeho choroby. Preto nielen námahová dýchavica, ale aj dyspnoe v pokojovom stave a dýchavičnosť v stojí v hlbšej vode je indikáciou na monitorovanie hodnôt vitálnej kapacity pľúc a realizáciu skriningového vyšetrenie suchou kvapkou krvi na zistenie aktivity α -glukozidázy.

- Včasné určenie správnej diagnózy Pompeho choroby a včasná ordinácia enzymatickej substitučnej liečby majú rozhodujúci význam pre prognózu pacientov s Pompeho chorobou.

Literatúra

1. Alandy J, Wencil M, Hall K, Simon J, Chen Y, Valenti E, et al. Variable clinical features and genotype-phenotype correlations in 18 patients with late onset Pompe disease. *Ann Transl Med.* 2019; 7(13): 276. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.06.48>
2. Desnuelle C, Salviati L. Challenges in diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24: 443–448.
3. Guimarães MJ, Winck JC, Conde B, Mineiro A, Raposo M, Moita J, et al. Prevalence of late-onset Pompe disease in Portuguese patients with diaphragmatic paralysis – DIPPER study. *Rev Port Pneumol.* 2017; 23: 208–215.
4. Gúngor D, deVries JM, Hop WCJ, Lonnen MCB, Reuser AJJ, 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.
5. Hagemans ML, Winkel LP, van Doorn PA, Hop WCJ, Lonnen MCB, Reuser AJJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain.* 2005; 128: 671–677.
6. Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendation in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008; 9: 421–431.
7. Kishnani PS, Amartino HM, Linberg C, Miller TH, Wilson Am Keutzer J. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2014; 113: 2431–2443.
8. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe disease: from basic science to therapy. *Neurotherapeutics.* 2018; 15: 928–942.
9. Lagler FB, Moder A, Rohrbach M, Hennermann J, Mengel E, Gökse S, et al. Extent, impact, and predictors of diagnostic delay in Pompe disease: A combined survey approach to unveil the diagnostic odyssey. *JIMD Rep.* 2019; 49(1): 89–95.
10. Lamartine SMM, Rémiche G. Late-onset Pompe disease associated with polyneuropathy. *Neuromusc Disord.* 2019; 29(12): 968–972.
11. Löscher WN, Humer M, Stulnig TM, Simeonova P, Iglseider S, Eggers C, et al. Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. *J Neurol.* 2018; 265: 159–164.
12. Mattosova S, Hlavata A, Spalek P, Kotysova L, Macekova D, Chandoga J. Late onset form of Pompe disease. *Bratislav Med J.* 2015; 115: 502–505.
13. Musumeci O, Toscano A. Diagnostic tools in late onset Pompe disease (LOPED). *Ann Transl Med.* 2019; 7(13): 286. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.06.60>
14. Nuñez-Peralta C, Alonso-Perez J, Lauger J, Segovia S, Montesinos P, Belmonte I, et al. Follow-up of late-onset Pompe disease patients with muscle magnetic resonance imaging reveals increase in fat replacement in skeletal muscles.

J Cachexia Sarkopenia Muscle. 2020 Mar 4. Doi: 10.1002/jcsm.12555. (Epub ahead of print).

15. Preisler N, Lukacs Z, Vinge L, Madsen KL, Husu E, Hansen RS, et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab.* 2013; 110: 287–289.
16. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamd A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017; 264: 621–630.
17. Schoser B. Pompe disease: what are we missing? *Ann Transl Med.* 2019; 7(13): 292. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.05.29>
18. Špalek P. Projekt vyhľadávania chorých s Pompeho chorobou v SR. *Ces Slov Neurol Neurochir.* 2009; 72/105(Suppl 2): 28.
19. Špalek P. Pompeho choroba (glykogenóza II. typu) – patogenéza, klinický obraz a aktuálne trendy v diagnostike a liečbe. *Neurológia.* 2013; 8(3): 153–159.
20. Špalek P, Martinka I, Mattošová S, Mečiarová I, Urminská I, Sosková M, et al. Adultná forma Pompeho choroby v SR – diagnostické úskalia a omyly. *Neurológia.* 2014; 9: 157–164.
21. Špalek P, Martinka I, Mattošová S, Kucháriková L, Hanáčková E, Chandoga J, et al. Chronická hepatopatia ako mylná diagnóza adultnej formy Pompeho choroby. *Via practica.* 2017; 14: 254–258.
22. Špalek P. 10 rokov projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v SR. *Neurológia.* 2017; 12: 135–139.
23. Špalek P. HyperCKémia – etiológia a diferenciálna diagnostika. *Neurológia.* 2016; 1: 7–12.
24. Špalek P, Chandoga J. Projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou skriningovým vyšetrením suchou kvapkou krvi – nové inštrukcie a nové odporúčania pre klinickú prax. *Neurol prax.* 2020; 21(4): 270–272.
25. Urminská 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: S34–35.
26. Than M, Henderson R, Kornberg A, Kairaitis K, Fuller M, Davis M, et al. Is it Pompe Disease? Australian diagnostic considerations. *Neuromuscular Disorders.* 2020; 30: 389–399.
27. Toscano A, Rodolico C, Musumeco O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med.* 2019; 7(13): 284. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.07.24>
28. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Geert JG, et al. A randomized study of glucosidase-alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1396–1406.
29. Voháňka S. Adultná forma Pompeho nemoci. *Cesk Slov Neurol N.* 2014; 77/110(6): 667–676.

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB Nemocnica Ružinov Ružinovská 6, 826 06 Bratislava peter.spalek@seznam.cz

