

Adultní forma Pompeho nemoci

MUDr. Radka Mišurová¹, MUDr. Věra Malinová²

¹Neurologické oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod

²Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Kazuistické sdělení popisuje případ pacientky s adultní formou Pompeho choroby (GSD II). Diagnóza pacientky byla stanovena ve věku 21 let a nemocná je nyní úspěšně léčena substituční terapií. Autorka přehledně shrnuje současný popis znalostí o etiopatogenezi, klasifikaci, diagnostických postupech a léčebných možnostech této vrozené choroby.

Pompeho nemoc (glykogenóza II. typu (GSD II) je autosomálně recesivní dědičné metabolické onemocnění, jehož podkladem je defekt lysosomální kyselé alfa glukosidázy vedoucí k hromadění – střádání lysosomálního glykogenu v buňkách a tkáních s následnou dysfunkcí především v myokardu a kosterních svalech. Strukturální gen pro alfa-glukosidázu (GAA) byl lokalizován na chromozomu 17q23. Průběh je velmi variabilní v závislosti na zbylé aktivitě alfa glukosidázy. Je-li štěpící enzym zcela nebo téměř nefunkční, vzniká tzv. klasická infantilní forma choroby. Potíže se rozvíjejí v prvních měsících života a mají charakter neprospívání, hypotonie, svalové slabosti, postiženy jsou i dýchací svaly, včetně bránice. U infantilní formy je i postižení myokardu – hypertrofická kardiomyopatie. Je i významná hepatomegalie a hepatopatie. Onemocnění rychle progreduje a k úmrtí dochází většinou do jednoho roku věku na kardiorespirační selhání. Adultní forma je charakterizována méně progresivním fenotypem při vzniku závažné mutace jedné alely a lehčí na druhé. Rozpětí manifestace nemoci je u této formy od první do šesté věkové dekády. Projevuje se postižením kosterních svalů včetně dýchacích svalů a bránice. Progrese je pomalá, myokard nebývá postížen. Základem pro diagnostiku je screeningové vyšetření pomocí testu suché kapky (DBS, Dried Blood Spot). Potvrzení diagnózy se provádí vyšetřením aktivity GAA v leukocytech. Přelomem v léčbě bylo zavedení enzymatické substituční terapie (ERT). K dispozici je preparát Myozyme (výrobce Genzyme Corp., Cambridge, MA, USA), což je rekombinantní purifikovaný humánní enzym. V článku je uváděna kazuistika ženy s postupnou progresí příznaků od dětství do dospělosti. Je prezentován efekt substituční terapie na zpomalení progrese klinických potíží.

Klíčová slova: Pompeho nemoc, deficit alfa-glukosidázy, lysosomální střádavé nemoci, pletencová svalová slabost, enzymová substituční terapie.

The late-onset form of Pompe disease

A case report is presented of a female patient with adult-onset Pompe disease (GSD II). The patient was diagnosed when 21 years old and is now being successfully treated with replacement therapy. The author provides an overview of the current knowledge on the aetiopathogenesis, classification, diagnostic procedures, and treatment options of this congenital disease. Pompe disease (glycogen storage disease type 2, deficiency of alpha-glucosidase enzyme) is a hereditary autosomal recessive metabolic disorder caused by the deficiency of the lysosomal acid alpha-glucosidase enzyme leading to the accumulation/storing of lysosome glycogen in cells and tissues followed by their dysfunction, especially in the heart and skeletal muscles. The structural gene of alpha-glucosidase has been found on chromosome 17q23. The pathogenesis is variable and dependent on the remaining activity of the alpha-glucosidase. If the cleaving enzyme is almost or completely non-functional, the infantile or classic onset form is usually developed. Symptoms usually develop in the first months of life in the form of general ill-development and muscle weakness, which affects even respiratory muscles, liver and heart. The disease progresses quickly and the death mostly occurs within the first year of age due to cardio-respiratory failure. The late-onset form is characterized by the less progressive phenotype during the emergence of serious mutation of one allele and less severe mutation on the other. The manifestation of this form of the disease occurs from the first decade of life to the sixth decade. Skeletal and respiratory muscles and diaphragm



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Radka Mišurová, radka.misurova@onhb.cz

Neurologické oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod, Husova 2624, 580 22 Havlíčkův Brod

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(4): 325–330

Článek přijat redakcí: 20. 4. 2021

Článek přijat k publikaci: 26. 7. 2021

are first to be affected by this form of the disease. The progression is slow and the myocardium usually unaffected. The diagnosis of Pompe disease takes place in two levels. The first level is the screening testing of the dried blood spot (DBS). The diagnosis is then confirmed by determining the activity of acid alpha-glucosidase in white cells. The breakthrough in the field of treatment was the implementation of enzyme replacement therapy (ERT). The drug Myozyme (recombinant human enzyme) is available now. There is a case report of a woman with gradual symptomatic progression from childhood to adulthood in the article. The slowing of the progression and medical problems due to the substitution therapy is also shown.

Key words: Pompe disease, alpha-glucosidase deficiency, lysosomal storage diseases, limb-girdle muscular weakness, enzyme replacement therapy.

Úvod

Pompeho nemoc byla pojmenována po svém objeviteli, nizozemském patologovi Joannesu Cassianu Pompem (1901–1945), který první informoval o dívce, jež zemřela v sedmi měsících na selhání srdce. Pompeho choroba patří mezi vzácná onemocnění. Incidence je 1 : 60 000. Přesná prevalence choroby není vzhledem k vzácnosti a počtu nedidiagnostikovaných případů známa. Odhaduje se v širokém rozmezí 1 případ na 40 tis. až 1 případ na 300 tis. obyvatel. Choroba rovnoměrně postihuje obě pohlaví.

Biologická podstata choroby

GSD II patří mezi tzv. lysosomální střídava onemocnění (tezaurismózy) se snížením aktivity enzymu kyselý α -1,4-glukosidázy. Jedná se o enzym, který fyziologicky štěpí α -1,4 vazby glykogenu. V případě jeho deficitu nebo snížené aktivity dochází ke kumulaci lysosomálního glykogenu v mnoha tkáňových strukturách (Voháňka, 2011). Jde především o svalovou tkáň (kosterní svaly, myokard i hladké svaly), ale hromadí se také v játrech, endotelu, nervové tkáni (buňky předních rohů míšních, motorická jádra v kmeni, spinální ganglia, astrocyty), ledvinách a jinde. Taktéž ve Schwannových buňkách periferních nervů zemřelých pacientů byla nalezena depozita glykogenu. Gen pro GAA byl lokalizován na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q25.2–25.3), má 20 exonů, z toho 19 kódujících. Je známo kolem 300 mutací tohoto genu (substituce, malé delece a inserce či sestřihové mutace), pro vznik poruchy ale musí být přítomny relevantní mutace na obou alelách významně snižující aktivitu enzymu (autosomálně recesivní typ dědičnosti). Pro bezproblémovou funkci stačí jedna plně funkční alela, kritická hodnota aktivity enzymu je asi 25 %.

Formy onemocnění

- *Infantilní - klasická
- neklasická pozdní
- *pozdní - juvenilní
- adultní

Infantilní forma se rozvíjí během prvního roku života, spíše v jeho první třetině, a rychle progreduje. Vzhledem ke kompletní katalytické inaktivitě GAA dochází v mnoha tkáních k výrazné kumulaci glykogenu s maximem v kosterní svalovině a myokardu. Děti umírají do konce prvního roku života na kardiorepirační selhání (Van den Hout et al., 2003). Z příznaků vždy dominuje hypotonie a progredující svalová slabost („floppy infant“), vedoucí k problémům se sáním, polykáním a k hypoventilaci. Děti celkově neprosívají. Zjišťujeme hypertrofickou kardiomyopatii s kardiomegalií, mírnou hepatomegalií a makroglosii. Vzhledem ke slabosti dýchacích svalů včetně bránice pacienti trpí zvýšenou náchylností k plicním infekcím.

Pozdní varianty onemocnění se dělí na juvenilní a adultní formu v závislosti na typu mutace v genu GAA a s tím spojenou reziduální aktivitou enzymu. Charakteristicky není postižen myokard.

Juvenilní forma je charakterizována počátkem příznaků po 6.–12. měsíci věku s postupně progredující svalovou slabostí a postupující hypotonií. K úmrtí obvykle dochází před koncem 3. dekády (Winkel et al., 2005).

Adultní forma má pomalu progredující charakter s různými fenotypy onemocnění, s rozvojem od dětství, přes adolescenci až do dospělosti (Di Iorio et al., 2011). Onemocnění se manifestuje především rozvojem svalové slabosti pánevního pletence a proximálních svalů končetin. Insuficience hlubokého zádového svalstva může způsobit patologická zakřivení páteře – hyperlordózu, skoliózu.

Zpočátku pacienti přestávají stačit motorické aktivitě svých vrstevníků a postupně dochází k regresi motorických schopností. Typické je tzv. Gowersovo znamení (šplhání), kdy si pacient ze dřepu do stoje pomáhá opřením rukou o dolní končetiny. Podobně se zvedá i ze sedu nebo z polohy vleže na lůžku. Vážně chůze do schodů. Postižení pletence ramenního se často projevuje odstávajícími lopatkami. Vzhledem k postižení respiračního svalstva, zvláště bránice, jsou pohybové aktivity provázeny námahovou dušností. Respirační insuficience se často nejprve manifestuje vleže (postižení bránice) a ve spánku, což vede k typickým příznakům po probuzení, jako jsou bolesti hlavy (Hagemans et al., 2004), tachykardie a pocitu neosvěžujícího spánku.

Vývoj choroby je velmi pozvolný a nenápadný, s často nezachytitelným začátkem. Svalové bolesti udává asi polovina pacientů, tento výskyt je ale přibližně stejný jako u jiných svalových chorob. Bez léčby vede choroba k těžké poruše hybnosti a relativně (na rozdíl od jiných svalových chorob) časně respirační insuficenci s nutností umělé plicní ventilace.

Asi 10–15 let od prvních příznaků svalové slabosti dochází k neschopnosti chodit, následuje imobilita. Zpočátku pomáhá chodítka, poté invalidní vozík a následně jsou upoutáni na lůžko. Zprvu je nutná neinvazivní a později invazivní ventilační podpora (Hagemans et al., 2006; Hagemans et al., 2004). Hlavní příčinou úmrtí je respirační či event. srdeční selhání.

Adultní forma Pompeho nemoci se tak fenotypově podobá skupině pletencových svalových dystrofií či kongenitálních myopatií nebo jiných nemocí s kořenovou svalovou slabostí, jako jsou zánětlivé anebo endokrinní myopatie, popř. spinální svalové atrofie. Stanovení správné diagnózy dále komplikuje fakt, že k manifestaci může dojít prakticky v jakém-

INZERCE

INZERCE

koliv věku. V posledních letech pozorujeme nárůst diagnostikovaných pacientů, což souvisí se zvýšeným zájmem o tuto chorobu, která je dána možnostmi účinné substituční terapie. Choroba je však stále zvláště v dospělém věku diagnostikována se značným zpožděním.

Diagnostika

Klinická diagnostika: Kořenovou a trupovou slabost vždy pečlivě kvantifikujeme pomocí škály Britské Medical Research Council (MRC). Pátráme po skolióze a zjišťujeme celkovou fyzickou výkonnost v dlouhodobém horizontu. Vždy vyšetřujeme respirační funkce pomocí spirometrie. Základní vyšetření je usilovná vitální kapacita (FVC). Rozdíl o > 25 %, ve vertikální poloze oproti horizontální, ukazuje na významnou slabost bránice, což je jeden z významných projevů PN. Svalové enzymy: Hyper-CK-emií se myslí vzestup nad 1,5násobek horního limitu normy, kdy je vyšetření opakováno alespoň 2× a je vyloučen vliv cvičení (alespoň 72 hod.). CK je zvýšena u 3/4 nemocných, většinou nepřevyšuje 10 μ kat/l, i když jsou popsány i hodnoty přes 30 μ kat/l, které se blíží hodnotám obvyklým u svalových dystrofií s membránovým deficitem. Byly popsány i případy s elevací ALT a AST bez elevace CK. Pompeho nemoc byla shledána jako příčina hyper-CK-emie v 9 % dosud nediodagnostikovaných případů.

EMG vyšetření: EMG vyšetření prokazuje nespecifické myogenní změny: zmenšení teritoria potenciálů motorických jednotek, předčasný náběr a spontánní aktivitu charakteru fibrilací, pozitivních ostrých vln a komplexních repetitivních výbojů. Vzhledem k chronickému průběhu lze u některých nemocných nalézt i zvětšené amplitudy potenciálů motorických jednotek, méně často byly také zachyceny myotonické výboje. Stanovení hladiny klíčového enzymu alfa glukosidázy: Jde o rozhodující diagnostický proces, který má dvě úrovně. První je skriningové vyšetření pomocí testu suché kapky. K vyšetření stačí skutečně kapka kapilární nebo žilní krve, která se nechá zaschnout na speciálním filtračním papírku. Senzitivita i specifita metody se blíží ke 100 %. Potvrzení diagnózy se provádí vyšetřením aktivity GAA v leukocytech. Obě vyšetření se v ČR provádějí v diagnostických laboratořích Kliniky pediatrie a dědičných poruch metabolismu.

DNA diagnostika: DNA vyšetření je nutné pro schválení léčby zdrav. pojišťovnou – diagnóza musí být potvrzena dvěma nezávislými metodami – enzymologie nestačí.

Biopsie a MRI svalů se v současné době provádí až poté, není-li screeningovou metodou potvrzena diagnóza GSD II. Preferujeme ale nejprve méně zatěžující vyšetření.

Biopsie: Postiženy jsou svalové buňky kosterního svalstva, myokardu, ale i buňky hladké svaloviny cév či močového měchýře nebo jícnu. Nemocní s PN mají v bioptickém nálezu obraz vakuolární myopatie s akumulací glykogenu intralysosomálně i volně. Množství vakuol odpovídá tíži choroby. Samozřejmě jsou přítomny i obecné známky svalového postižení: kolísání kalibru svalových vláken, centrální jádra, štěpení vláken, zmnožení intersticia atd.

MR svalů: MR obraz se kromě distribuce změn intenzity, nijak neliší od jiných svalových dystrofií: zvýšení signálu (tuková degenerace) v T1 vážených obrazech bez známek objemové atrofie. U M. Pompe lze pomocí vyšetření dobře prokázat postižení respiračních svalů i časné postižení paravertebálních svalů i svalů jak na přední, tak zadní straně stehna s výrazným ušetřením rectus femoris.

Terapie

V současnosti je jedinou účinnou léčbou tzv. enzymatická substituční terapie podávání rekombinantního enzymu alglukosidázy. Registrace preparátu Myozyme® proběhla v roce 2007 (pro celou západní a střední Evropu). Terapie spočívá v podávání i. v. infuze rekombinantního enzymu alglukosidázy alfa. Dávkování enzymu je přizpůsobeno hmotnosti – 20 mg/kg/2 týdny. Indikace k zavedení terapie u infantilní formy je omezena stupněm ireverzibilního poškození svalů. Z četných studií vyplývá, že srdeční sval reaguje lépe na terapii než kosterní svalovina (Kishnani et al., 2006). Při včasné zahájení terapie se daří zabránit progresi onemocnění u časných forem GSD II a zmírnit symptomy u adultní formy. Léčba infantilní formy redukuje riziko smrti nebo nutnosti plicní ventilace o 60–90 %, nedochází ale k úplnému uzdravení a u mnoha dětí se vyvíjí nějaká forma „reziduálního“ pozdního onemocnění, dominuje především omezení pohybových schopností. U pozdní

formy choroby nejsou výsledky substituční terapie tak výrazné pro omezené regenerační schopnosti svalové tkáně. Podpurná terapie zahrnuje rehabilitaci (k zabránění dekondice a kontraktur, včetně dechové rehabilitace), použití ortopedických pomůcek (korzet, chodítka, kolečkové křeslo, polohovací postel), respirátory, kašlacího asistenta, výživové poradenství, a pokud to situace vyžaduje, tak i neinvazivní, event. invazivní umělou plicní ventilaci.

Důležité je genetické poradenství v postižených rodinách, detekce heterozygotů a plánované rodičovství. Nezbytná je koordinovaná péče mnoha odborných ambulancí a sociální pomoc.

Pompe registr

Údaje o prvních příznacích, klinických projevech, rychlosti progresu, laboratorních nálezech, komplikacích onemocnění i o léčbě, jejím efektu či nežádoucích reakcích spojených s enzymatickou terapií jsou shromažďovány v mezinárodním Pompe registru. V České republice je v současné době v Centru pro léčbu a diagnostiku lysosomálních stádivých onemocnění VFN Praha sledováno 21 pacientů s prokázanou dg. GSD II (4 pacienti s formou infantilní, 17 pacientů s formou adultní). Léčeno je 20 pacientů, jeden je dosud neléčen (sportuje, bez problémů, infuze každé 2 týdny by ho omezovaly). Jedna pacientka je léčena v rámci klinické studie s avalglugosidázou (studie COMET).

Kazuistika

Pacientka se narodila v termínu, gravidita byla bez komplikací. Má dva sourozence, u nichž nebyla prokázána dg. GSD II. Psychomotorický vývoj pacientky byl do jednoho roku v normě. Okolo jednoho roku života se u pacientky objevily první známky svalové slabosti dolních končetin, často zakopávala, padala. Naučila se jezdit na kole, ale ve čtyřech letech toho již nebyla schopna, postupně v běhu přestala stačit vrstevníkům, od deseti let schopna běhu nebyla. V průběhu dospívání se zhoršuje schopnost zvednout se z dřepu, pak i ze sedu bez opory. Obtížná je i chůze do schodů, která je postupně nemožná bez užití zábradlí. Objektivně v neurologickém vyšetření již od jednoho roku pozorována hy-

Obr. 1. Myopatické držení těla



Obr. 2. Gowersův příznak



potone proximálních svalů DKK, postupně slabost i pletence pažního, zádočných svalů, prohloubení bederní lordózy (obr. 1). Stejně jako u jiných myopatických onemocnění je u pacientky pozitivní Gowersův příznak (obr. 2). Diagnóza u pacientky byla určena v jejích 21 letech, v roce 2008. Stěžejním parametrem pro diagnostiku byl výsledek enzymologického vyšetření v kultivovaných kožních fibroblastech, kde aktivita alfa-1-4 glukosidázy dosahovala jen 7,8 nmol/mg/hod (kontroly 124–226 nmol/mg/h). Z ostatních laboratorních výsledků byla u pacientky při stanovení diagnózy patrná elevace CK v séru (27,7 μ kat/l, CK-MB 0,51 μ kat/l), myoglobinu (681 μ g/l), dále lehká elevace jaterních testů při mírné hepatosplenomegalii verifikované ultrazukovým vyšetřením. V molekulárně-genetickém vyšetření DNA je pacientka složeným heterozygotem pro dvě popsané patogenní varianty: pro GAA: c.-32–13T>G (varianta v nekódující oblasti před 1. exonem) způsobující chybné sestřih, a pro GAA: c.307T>G způsobující záměnu cysteinového zbytku za glycinový na 103. pozici v proteinu – p.C103G. Histologické vyšetření ze svalové biopsie m. gastrocnemius sin. ukazuje na vakuolární myopatii, tedy podporuje diagnózu M. Pompe. Doplněná spirometrie byla s normálními ventilačními parametry, kardiologické vyšetření bylo také v normě. Od roku 2008 je pacientka sledována v Centru pro léčbu střeďadých onemocnění ve stacionáři KDDL VFN v Praze. Tentýž rok byla zahájena enzymatická substituční terapie Myozymem (obr. 3). T. č. jí bylo aplikováno přes 250 dávek. Klinický stav pacientky progreduje jen velmi zvolna, naopak po aplikaci dochází vždy přechodně ke zvýšení svalové síly a zmírnění celkové únavy. Přechodné zhoršení klinického stavu je pozorováno pouze v průběhu respiračních infekcí či v důsledku psychické rozlady. V roce 2017 pacientka porodila zdravého chlapce. Těhotenství i

Obr. 3. Podávání enzymatické substituční terapie



porod (sekcí) proběhly bez komplikací. Chlapec je zdravý, jeho psychomotorický vývoj je v normě, nejví příznaky svalového onemocnění. Pacientka má v současné době invalidní důchod 3. stupně. Není schopna delší chůze. Chůze je kolébavá s bederní hyperlordózou a předsunutým postavením pánve. Není schopna chůze do schodů, do autobusu nastoupí jen pokud je nízkopodlažní, s pomocí. Běhu schopna není. Má průkaz osoby se zdravotním postižením (ZTP).

Závěr

Pompeho choroba je autosomálně recesivní dědičné metabolické onemocnění, podmíněné deficitem α -glukosidázy. Manifestuje se podle tíže deficitu enzymu v různém věku a projevuje se postižením kosterní a srdeční svaloviny. Při včasné diagnóze a substituční terapii je možné progresi onemocnění výrazně zpomalit, což autorka ukazuje v případě nemocné s adultní formou Pompeho choroby, u které substituční léčba Myozymem vedla ke stabilizaci klinického stavu a významně zvýšila její kvalitu života.

LITERATURA

1. Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, Lachmann RH, Logan S. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inheret Metab Dis* 2014; 37(6): 945–952.
2. Di Iorio G, Cipullo F, Stromillo L, Sodano L, Capone E, Farina O. Adult onset Pompe disease. *Acta Myol* 2011; 30: 200–202.
3. Fukuda T, Roberts A, Plotz PH, Raben N. Acid Alpha-Glukosidase Deficiency (Pompe Disease). *Current Neurology and Neuro science Reports* 2007; 7: 71–77.
4. Hagemans MLC, Hop WJC, Van Doorn PA, Reuser AJJ. Cour-

se of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology* 2006; 66: 581–583.

5. Hagemans MLC, Janssens ACJW, Winkel LPE, Sieradzan KA, Reuser AJJ, Van Doorn PA, van der Ploeg AT. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. *Neurology* 2004; 63: 1688–1692.
6. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148(5): 671–676.
7. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeilik JAM,

Smit GPA, Poll-The BTT, Bakker HD, Loone MCHB, Klerk JBC, Reuser AJJ, Ploeg AT. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from literature. *Pediatrics* 2003; 112: 332–340.

8. Vohanka S, Oslejskova H, Hlavata J, Lukacs Z. Screening program for adult Pompe disease in Czech Republic. *Neuromuscul Disord* 2011; 20: 673.
9. Winkel LPE, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MCHB, Hop JCW, Reuser AJJ, Ploeg AT. The natural course of non classic Pompe's disease: a review of 225 cases. *J Neurol* 2005; 252: 875–884.