

# Vzácná onemocnění

Ehler E., a kol.



Odhalte Pompeho nemoc včas.  
Objednejte si diagnostický set  
dříve, než bude pozdě.

[www.spravnaidiagnoza.cz](http://www.spravnaidiagnoza.cz)

**Zkrácená informace o přípravku. Název přípravku:** Myozyme 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Léčivá látka:** alglucosidasum alfa. **Indikace:** Přípravek Myozyme je indikován pro dlouhodobou enzymatickou substituční léčbu u pacientů s potvrzenou diagnózou Pompeho nemoci. Přípravek Myozyme je indikován u dospělých i dětských pacientů všech věkových kategorií. **Kontraindikace:** Život ohrožující hypersenzitivita (anafylaktická reakce) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, pokud opětovně nasazení přípravku znovu vyvolalo příslušnou reakci. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku alglucosidasum alfa je 20 mg/kg tělesné hmotnosti a aplikuje se jedenkrát za 2 týdny intravenózně. Doporučuje se začít podávat infuzi počáteční rychlostí 1 mg/kg/hod a postupně, pokud se neobjeví příznaky reakci souvisejících s infuzí, dávkování zvyšovat o 2 mg/kg/hod každých 30 minut, a to až do maximální rychlosti 7 mg/kg/hod. **Zvláštní upozornění a opatření pro užítí:** Závažné a život ohrožující anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku byly během infuze přípravku Myozyme hlášeny u pacientů s infantilní i pozdní formou nemoci. Při podávání přípravku Myozyme je z důvodu možnosti závažných reakcí souvisejících s infuzí nutné mít připravená vhodná lékařská podpůrná opatření, včetně přístroje pro kardiopulmonální resuscitaci. Jestliže se vyskytnou závažné hypersenzitivní/ anafylaktické reakce, okamžitě přerušte infuzi přípravku Myozyme a zahajte odpovídající léčbu za dodržení lékařských standardů. Pacienti s pokročilou Pompeho nemocí mohou mít zhoršenou srdeční a respirační funkci a tak vyšší riziko vzniku závažných komplikací způsobených reakcemi souvisejícími s infuzí a mají být proto během podávání přípravku Myozyme pečlivě monitorováni. Objevi-li se reakce imunitního systému, je třeba zvážit rizika a přínos opětovného zahájení podávání přípravku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Myozyme nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Při aplikaci přípravku Myozyme se doporučuje přerušit kojení. Neexistují žádné klinické údaje o účinku alglucosidazy alfa na fertilitu. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat vozidla:** Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. **Nežádoucí účinky: Infantilní forma Pompeho nemoci;** velmi časté: tachykardie, zrudnutí, tachypnoe, kašel, zvracení, kopřivka, vyrážka, pyrexie, snížená saturace kyslíkem. Časté: agitovanost, tremor, cyanóza, hypertenze, bledost, dýchání, nauzea, erytém, makulopapulózní vyrážka, makulózní vyrážka, papulózní vyrážka, pruritus, podrážděnost, zimnice, zvýšená srdeční frekvence, zvýšený krevní tlak, zvýšená tělesná teplota. **Pozdní forma Pompeho nemoci;** časté: přecitlivělost, závrať, parestezie, bolest hlavy, zrudnutí, pocit staženého hrdla, průjem, zvracení, nauzea, kopřivka, papulózní vyrážka, pruritus, hyperhidróza, svalové spazmy, svalové fascikulace, myalgie, pyrexie, hrudní diskomfort, periferní otok, lokální zduření, únava, pocit horka, zvýšený krevní tlak. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). **Balení:** 50 mg prášku v injekční lahvičce. **Registrační číslo:** EU/1/06/333/001-003. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Genzyme Europe BV, Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu:** 28. 11. 2019. Přípravek je vydáván na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznámete s úplnou informací o přípravku. **Další informace jsou k dispozici na adrese:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na [www.sanofi.cz](http://www.sanofi.cz).



sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6  
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222,  
e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com),  
MAT-CZ-2000035-1.0-06/2020  
Určeno pro odbornou veřejnost.

**SANOFI GENZYME**

# Obsah

- 4** doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.  
**Úvod**
- 6** MUDr. Věra Malinová  
**Morbus Gaucher**
- 22** prof. MUDr. Aleš Linhart, CSc., MUDr. Gabriela Dostálová, MUDr. Lubor Goláň  
**Anderson-Fabryho choroba**
- 48** doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.  
**Mukopolysacharidózy**
- 63** MUDr. Josef Kraus, CSc.  
**Choroba Niemann-Pick typu C (NPC)**
- 78** MUDr. Josef Kraus, CSc.  
**Tuberózní skleróza (tuberous sclerosis complex = TSC, historicky = morbus Bourneville-Pringle neboli epiloi)**
- 91** doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.  
**Pompeho choroba**

on-line verze

## **Vzácná onemocnění | 2., aktualizované vydání** *Ehler E., a kol*

Vydavatelství a nakladatelství:

Solen, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Redakce: Mgr. Zdeňka Bartáková, Solen, s. r. o.

Grafická úprava a sazba: Milan Matoušek, Lucie Šilberská

Foto na titulní straně: Foto poskytl Genzyme, a Sanofi company

Distribuce: on-line na [www.neurologiepropraxi.cz](http://www.neurologiepropraxi.cz)

Počet stran: 110

Vydavatel nese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Texty prošly recenzí.

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Nejnovější informace o našich publikacích naleznete v e-shopu na [www.solen.cz](http://www.solen.cz)

ISBN 978-80-7471-310-1



edice **MEDUCA**

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# Úvod

Nemoc se v Evropě považuje za ojedinělou či vzácnou, pokud postihuje méně než 5 osob z 10 000 obyvatel. Tato definice je na úrovni Evropské unie stále propracovávána, zabudovávají se výsledky nových výzkumů i současné vědecké přehledy, definice tak zahrnuje jak incidenci, tak i prevalenci onemocnění. Vzácná onemocnění se v 75 % vyskytují v dětském věku. Liší se svou závažností, ale obecně je průměrná délka života postižených osob podstatně snížena, některé ze vzácných onemocnění jsou příčinou smrti již při narození, další jsou degenerativní nebo život ohrožující. Asi třetina z postižených dětí se nedožije pěti let věku. U mnoha dalších nemocí neexistuje příčinná léčba. Vhodnou péčí je možno zvýšit kvalitu života a prodloužit střední délku života.

V současné době je známo již přes 7 000 nemocí, které splňují kritéria vzácného onemocnění (orphan disease). Podle základní definice se jedná o výskyt nemoci s horní hranicí 500 pacientů z 1 000 000 či 1 pacient ze 2 000 obyvatel. V Evropské unii, která má 460 milionů obyvatel, se každé vzácné onemocnění může vyskytovat až u 230 000 nemocných. Z evropských dokumentů (např. Zpráva WHO o lécích pro Evropu) vyplývá, že přibližně 30 milionů obyvatel EU trpí vzácným onemocněním, takže lze předpokládat, že je postiženo 6–8 % obyvatel.

Prevalence vzácných onemocnění se u různých chorob velmi liší. Většina vzácných onemocnění se vyskytuje u několika tisíc, několika set či dokonce jen u několika málo jedinců v Evropě. Taková „velmi vzácná onemocnění“ vedou k určité izolaci nemocných a nemocní i jejich rodiny se cítí vůči okolí velmi zranitelní.

Téměř 80 % vzácných onemocnění má zřejmé genetické příčiny, zahrnuje jeden či více genů nebo chromozomálních abnormalit. Příčinou jiných vzácných nemocí je kombinace genetických a vnějších faktorů, zatímco u jiných chorob vlastní příčina není dosud známá. Značná část těchto chorob patří do skupiny „jiné metabolické a endokrinní onemocnění“, proto je vedení přesných záznamů o osobách se vzácným onemocněním na národní a zejména mezinárodní úrovni velmi těžké. Mezi vzácná onemocnění patří metabolická, endokrinní, nervová, smyslová, svalová onemocnění, ale také většina druhů nádorů u dospělých a všechny druhy maligních nádorů u dětí.

Vzácné choroby se mohou objevit již při porodu (infantilní forma spinální svalové atrofie, osteogenesis imperfecta, lyzozomální choroby – např. m. Pompe), v raném dětství (Gaucherova či Fabryho choroba), ve školním věku (neurofibromatóza), v dospělosti (Huntingtonova chorea, hereditární neuropatie Charcot-Marie-Tooth, spinocerebelární ataxie, amyotrofická laterální skleróza). Některé choroby mají své projevy v raném dětství, ale správná diagnóza se stanoví až později (Rettův syndrom, syndrom fragilního chromozomu X). Vzácná onemocnění většinou postihují stejně často muže i ženy, avšak mohou být i výjimky (Duchennova dystrofinopatie postihuje výhradně a hemofilie převážně chlapce).



U vzácných chorob se setkáváme s typickými problémy. Diagnóza se stanoví opožděně, není dostatek vědeckých důkazů o charakteru onemocnění a chybí příčinná léčba, choroba má vážné sociální důsledky pro nemocné, nedostatek zdravotní péče odpovídající kvality, nemocní se setkávají s nerovností v přístupu k léčbě a péči. Na zlepšení této neradostné situace u vzácných onemocnění je zapotřebí několika kroků. Nejdůležitější je dostatek informací o nemoci, její diagnostice a terapii. Velmi vhodná jsou sdružení nemocných, kde je možno snadno obdržet informaci i vyměnit si zkušenosti s jinými nemocnými. Je účelné podporovat nejvíce izolované nemocné, jejich rodiče a rodiny, které směřují k vytvoření nových patientských společenství a sdružení.

Největší patientské organizace v Evropě – Eurordis ([www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)) sdružuje dohromady více než 300 organizací pro vzácná onemocnění ve více než 30 státech a zahrnují více než 1 000 vzácných onemocnění. Evropská odborná organizace Orphanet ([www.orphanet.eu](http://www.orphanet.eu)) zastřešuje evropskou spolupráci a získává vědecké poznatky o všech vzácných onemocněních, nejen o těch nejběžnějších. I Česká republika je navázána na Orphanet.

V publikaci „Vzácná onemocnění“ se věnujeme přednostně těm nemocem, u kterých již byla nalezena (a Evropskou organizací – EMEA – schválena k léčbě) příčinná léčba. Jedná se o glykogenózu II (m. Pompe), m. Fabry, m. Gaucher a mukopolysacharidózy. U dalších dvou vzácných nemocí – m. Niemann-Pick a tuberózní sklerózy – zatím není k dispozici příčinná terapie.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.  
editor publikace

**SANOFI GENZYME** 

Děkujeme hlavnímu partnerovi této odborné publikace  
za podporu jejího elektronického vydání.

# Morbus Gaucher

MUDr. Věra Malinová

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

## Definice

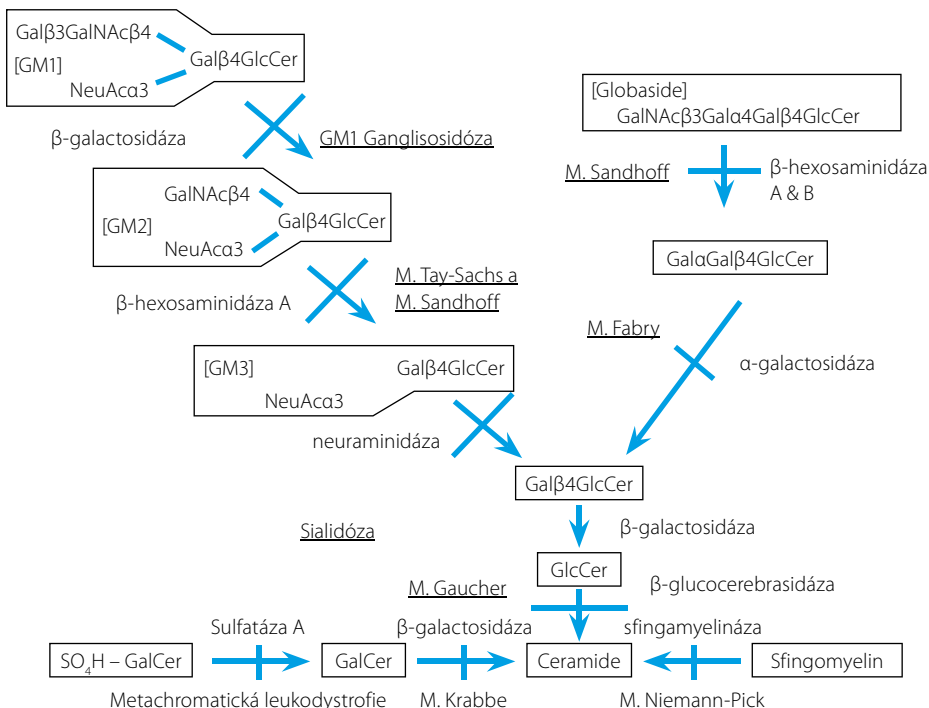
Gaucherova nemoc (GD – Gaucher disease) je vzácné lyzozomální střídaté onemocnění. Je dědičně podmíněné, dědičnost je autosomálně recesivní. V důsledku nedostatečné aktivity lyzozomálního enzymu glukocerebrosidázy dochází k nahromadění glukocerebrosidu v lyzosomech makrofágů v různých tkáních či orgánech. Většinou bývá postižena kostní dřeň, slezina, játra, skelet (GD typ 1), vzácněji CNS (GD typ 2, 3). Klinicky se onemocnění projevuje nejčastěji zvýšenou krvácaností, zvětšením sleziny, jater, bolestmi kostí či patologickými frakturami. V laboratoři nacházíme snížený počet trombocytů, nižší hemoglobin, častá je hyperimunoglobulinemie. K určení diagnózy napomáhá vyšetření biomarkerů – chitotriosidázy, Lyso-GL-1, ACP, ACE. Definitivně je diagnóza určena stanovením nízké aktivity glukocerebrosidázy v izolovaných leukocytech periferní krve a potvrzením specifické mutace. V poslední době je k dispozici screeningová diagnostika metodou suché krevní kapky. Vzorky jsou zatím zasílány do zahraničí, je možno určit aktivitu glukocerebrosidázy (Viedeň), biomakerů, v některých laboratořích i příslušnou mutaci (Rostock). Léčba je možná podáváním rekombinantního enzymu nitrožilně v intervalu dvou týdnů – enzymatická substituční terapie, nebo omezením tvorby substrátu, který je střídán – substrát redukční terapie. Rodinám pacientů nabízíme komplexní péči včetně genetického poradenství a prenatalní diagnostiky. Vzhledem k tomu, že se jedná o progresivní multisystémové onemocnění, je nutná spolupráce s mnoha specialisty různých oborů – kardiologie, neurologie, oční, ORL, ortopedie, revmatologie, RHB a další. Nezbytnou součástí péče o pacienty se střídatým onemocněním je symptomatická léčba a sociální poradenství.

## Epidemiologie

Vyskytuje se panethnicky s incidencí cca 1 : 60 000, v České republice byla prevalence určena na 1 : 89 000, s prevalencí heterozygotů 1 : 157 obyvatel (Poupětová, 2017). Vyšší výskyt byl popsán v uzavřených etnických populacích – v Ashkenázy židovské populaci byla zjištěna prevalence 1 : 1 000 s frekvencí heterozygotů 1 : 14 obyvatel.

## Etiologie a patogeneze

Gaucherova nemoc (GD, OMIM 230800) je jedna z nejčastějších poruch katabolizmu glykosfingolipidů. Nedostatečná tvorba či tvorba vadného lyzozomálního enzymu beta-glukocerebrosidázy (GC) způsobuje snížené štěpení glukocerebrosidu, obsaženého v buněčných stěnách zanikajících

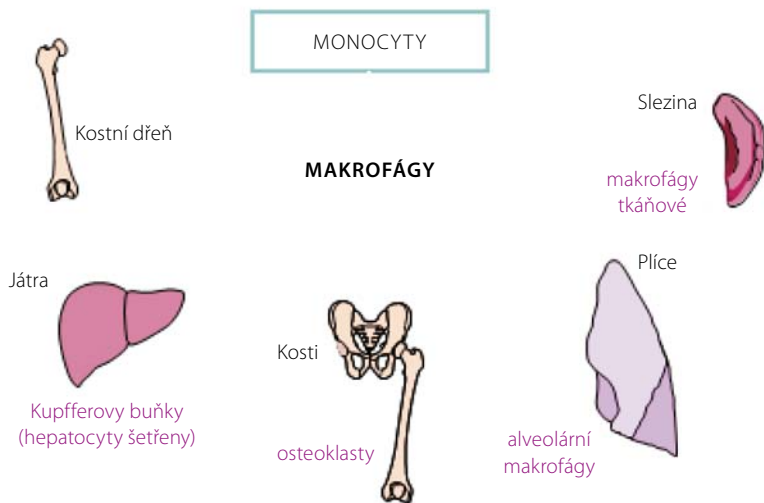


**Obrázek 1** Schéma katabolizmu glykosfingolipidů – modifikace (Fernandez, 2008)

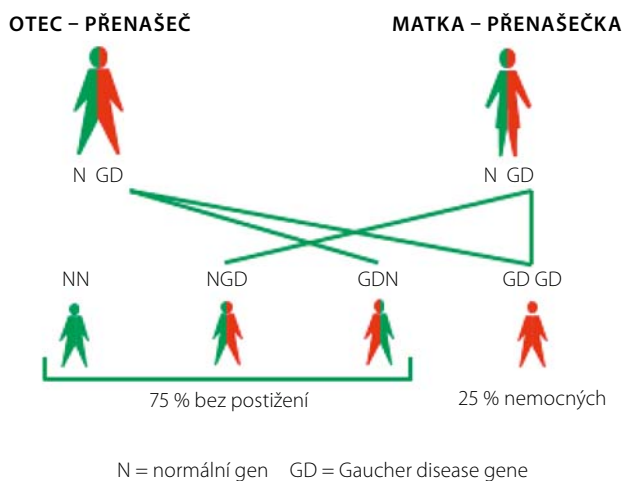
buněk. Za normálních okolností je glukocerebrosid štěpen na glukózu a ceramid, při nedostatečné aktivitě GC dochází k hromadění glukocerebrosidu nad enzymatickým blokem (obrázek 1).

Nedegradovaný substrát je vychytáván buňkami monocyto-makrofágového systému (obrázek 6) a hromadí se v lysosomech různých tkání či orgánů. Většinou se jedná o metabolicky aktivní orgány, nejdříve bývá postižena kostní dřeň, poté retikuloendotel sleziny, Kupfferovy buňky v játrech, osteoklasty (obrázek 2). Postižen může být kterýkoli orgán či tkáň, včetně CNS, plic, oka (sklivec).

Onemocnění je autosomálně recesivně dědičné (obrázek 3), gen pro glukocerebrosidázu je situován na 1. chromozomu (GBA, 1q21) a bylo v něm popsáno více než 400 mutací (obrázek 7). V ČR patří k nejčastějším mutacím N370S, která je v homozygotním stavu spojována spíše s lehčím průběhem onemocnění, a mutace L444P, která je naopak typická pro těžší průběh s postižením CNS. Korelace fenotypu s genotypem však není absolutní.




**Obrázek 2** Schéma – etiologie – postižené orgány



**Obrázek 3** Schéma AR dědičnosti – modifikace (Grabowski, 2008)





Původní mechanistická teorie předpokládala alteraci funkce postižené buňky v důsledku nahromadění glukocerebrosidu v lyzozomu. Pozdější poznatky prokázaly, že se jedná o komplexní proces s narušením buněčné homeostázy vedoucí až k plánované buněčné smrti – apoptóze. Kromě střádání se na poruše buněčné funkce uplatňuje toxický vliv vadného enzymu. Ten zůstává retinován v místě svého vzniku, tedy v endoplazmatickém retikulu (ER), a nemůže být v důsledku své vadné trojrozměrné struktury transportován do cílové destinace – lyzozomu, kde by měl za normálních okolností katalyzovat příslušnou reakci. Následně dochází k efluxu kalciových iontů z ER do cytosolu, endozomů, lyzozomů a mitochondrií. Mění se pH cytosolu i jednotlivých buněčných kompartmentů, permeabilita a elektrický potenciál membrán. V důsledku těchto změn se zvyšuje oxidativní stres buňky, uvolňují se signální proteiny včetně mitochondriálních apoptogenních faktorů (cytochrom c oxidáza, kaspázový systém) a dochází k zániku buňky (Rigat, 2009). Součástí patologických změn v buňce je ovlivnění schopnosti autofagie, tedy schopnost vývoje endosomu až po jeho splynutí s lyzozomem. Zvýšení pH v lyzosomech negativně ovlivňuje katalytickou účinnost všech zde situovaných kyselých hydroláz účastnících se metabolismu glykosfingolipidů.

Porucha autofagie, nahromadění glukocerebrosidu, narušení sfingolipidové struktury buněčné membrány a uvolnění alfa-synukleinu stejně jako aktivace ryanodinových receptorů s následným zvýšením intracelulární hladiny kalcia jsou mechanismy, kterými je vysvětlován vyšší výskyt tzv. synukleinopatií u pacientů s GBA mutací (Campbell, 2012).

Aktivované makrofágy vylučují zvýšené množství cytokinů (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), které se uplatňují při rozvoji zánětu. Současně dochází ke zvýšené expresi povrchových receptorů na buňkách imunitního systému včetně makrofágů, T, B, NK buněk. Aktivace makrofágů vede ke změně buněčné biologie včetně abnormálních inter- či intracelulárních signálů. Chronická stimulace imunitního systému může mít za následek klonální expanzi B buněk s častým rozvojem poly- či monoklonální gamapatie, MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance) a myelomu (Mehta, 2006).

## Klinický obraz

Podle orgánového postižení a věku pacienta v době rozvoje prvních příznaků onemocnění rozdělujeme Gaucherovu nemoc do tří základních typů.

### Typ 1 – *adultní, viscerální*


Je nejčastější, první příznaky se objevují většinou v pozdním dětství a kdykoli později v dospělosti. Nápadné je vyklenuté břicho způsobené zvětšením sleziny a jater. Pacienti si stěžují na únavu, snadnou tvorbu modřin, bolesti kostí či kloubů. Příznaky krvácivé diatézy mohou být i ve formě protrahovaného krvácení po menších chirurgických výkonech, extrakci zubu, u dívek může být silnější menstruace. Zvýšená krvácivost je způsobena útlakem červené kostní dřeně střádaným glukocerebrosidem s následným poklesem krvetvorby. První bývají postiženy trombocyty, poté



erythrocyty a leukocyty. Nejčastějším projevem anémie bývá únava. Pokles bílých krvinek by se měl teoreticky projevit zvýšenou nemocností, kterou však u našich pacientů nepozorujeme. Nárůst střádání působí remodelaci kosti a ztenčení kortikalis dlouhých kostí a žeber. Důsledkem jsou často intenzivní bolesti kostí, které mohou vyústit až v tzv. kostní krizi. Pacient trpí krutými bolestmi kostí, po několik dnů je neschopen aktivního pohybu. Tento stav bývá doprovázen celkovými příznaky včetně teploty, leukocytózy a vyšší zánětlivé aktivity. Kostní krize je často chybně diagnostikována jako akutní osteomyelitida, hemokultura je však opakovaně negativní. Postižení skeletu se může manifestovat patologickými frakturami dlouhých kostí, žeber či obratlů v důsledku osteoporózy (obrázek 10). Postižení kloubů působí předčasnou degenerativní změny až aseptickou nekrózou s následným rozpadem hlavice humeru či femuru (obrázek 9). Časté jsou infekční komplikace – septické artritidy, osteomyelitidy. Střádání ve slezině působí několikanásobné zvětšení jejího objemu (obrázek 11) s útlakem nitrobřišních orgánů. V parenchymu sleziny dochází k nodulární přestavbě v důsledku ložiskové akumulace Gaucherových buněk či následné přestavbě po proběhlém infarktu sleziny (obrázek 13). Jeho projevem bývá náhlá krutá bolest břicha, může však proběhnout i asymptomaticky. Důsledkem střádání v játrech je většinou spíše zhoršení průtoku krve játry s postupným rozvojem portální hypertenze a vznikem portokaválních zkratů. Střádání je vyjádřeno v Kupfferových buňkách, hepatocyty bývají ušetřeny, jaterní funkce je bez větší alterace. U pacientů s m. Gaucher bývá často zjištěna cholecystolitíáza (Taddei, 2009). V dětském věku je typickým příznakem hmotnostní neprospívání, nižší vzrůst, opožděný nástup puberty. Rizikovým obdobím u žen je gravidita – u neléčených pacientek je popsán vyšší počet spontánních abortů, více komplikací ve smyslu krvácení či septických stavů během porodu, v šestinedělí i v průběhu laktace (Simchen, 2011).

Adultní typ Gaucherovy nemoci byl dlouhodobě považován za selektivně viscerální postižení bez neurologických příznaků. Nevyskytuje se dysmorfie, mentální vývoj je bez patologie. V posledních letech byla věnována pozornost zvýšenému výskytu Parkinsonovy nemoci (PD) u pacientů s GD typu 1. Prevalence PD v běžné populaci je 0,3%, nad 60 let 1%, prevalence PD v přítomnosti GD mutace se zvyšuje na 9%, riziko je větší i pro heterozygoty. První příznaky PD se u pacientů s m. Gaucher rozvíjejí v mladším věku, častý je familiární výskyt, farmakorezistence a rychlý rozvoj demence (Mitsui, 2009). V mozkovém kmeni či kůře byla u těchto pacientů potvrzena přítomnost inkluzí alfa-synukleinu, charakteristických kromě PD i pro tzv. skupinu neurodegenerativních onemocnění s přítomností Lewyho tělísek (Sidransky, 2012). Častěji než v běžné populaci se u pacientů s GD vyskytují i další neurologické komplikace, např. periferní neuropatie (mono- či polyneuropatie), charakterizované paresteziemi, tremorem, svalovou slabostí, křečemi, ztrátou citlivosti, pocitu brnění, píchání či instabilitou (Beigstraaten, 2010).

U pacientů s m. Gaucher je popisován zvýšený výskyt maligních onemocnění, zvláště mnohočetného myelomu. Vyšší je i riziko rozvoje dalších lymfoproliferativních onemocnění či solidních tumorů (Shiran, 1993 – 14x vyšší riziko maligního onemocnění u GD). Údaje z longitudinálního



sledování pacientů v Gaucherově registru udávají pouze mírně zvýšené riziko pro rozvoj mnohočetného myelomu.

Další komplikací u pacientů s GD může být rozvoj plicní hypertenze. Většinou postihuje pacienty po splenektomii s těžkým průběhem onemocnění, výskyt bývá familiární (Elstein, 2009).

### *Typ 2 – akutní neuronopatický typ*

Je nejzávažnější formou GD. Příznaky se objevují již prenatálně či perinatálně, nejpozději v prvních měsících života. V nejzávažnějším případě se narodí mrtvý plod s příznaky hydrops fetalis. K typickým příznakům patří masivní hepatosplenomegalie, kachexie, retroflexe krku, rychle progredující neurologické postižení ve smyslu bulbárního syndromu, zástavy vývoje a myoklonické epilepsie či atypických očních pohybů. Kožní postižení má většinou charakter kongenitální ichtyózy až typu collodion-baby. Až ve 35 % mohou být přítomny dysmorfické rysy. K úmrtí dochází většinou do 2 let věku (Gupta, 2011).

### *Typ 3 – subakutní neuronopatický typ*

Je nejméně častý, většinou se jedná o kombinaci závažných viscerálních příznaků již v kojeneckém či batolecím věku s pozdějším pomalu progredujícím neurologickým postižením. V předškolním či školním věku se mohou objevit atypické pohyby hlavy a očí, strabismus, nystagmus, sekundární epilepsie, myoklonické křeče, tremor, dystonie, zpomalení vývoje až pomalu progredující demence. U některých pacientů se postupně rozvíjí deformita hrudníku a páteře až charakteru gibu, u dalších je dominantním příznakem postižení myokardu, chlopní a aorty, často s masivními kalcifikacemi (Sidranski, 2012).

## *Stanovení diagnózy*

Správné určení diagnózy je mnohdy obtížné. Nezbytnou součástí je podrobná anamnéza, která potvrdí postižení více orgánů či systému a jejich progresivní charakter. V klinickém nálezů se zaměříme na potvrzení hepatosplenomegalie, známek krvácivé diatézy či jiných výše popsaných změn. V krevním obraze je typický pokles počtu trombocytů, nižší hemoglobin, případně leukopenie. V koagulačním vyšetření nacházíme často prodloužený APTT, typické jsou vysoké hodnoty D-dimerů, mohou být odchylky v hodnotách proteinu C, S či faktoru VII. V biochemickém vyšetření může být patrná mírná elevace jaterních transamináz, typický je nález vysokých hladin ferritinu, odchylky v lipidovém metabolismu – vyšší celkový a LDL cholesterol, nižší HLD cholesterol (Stein, 2011). Dalším častým nálezem je hyperimmunoglobulinemie, odchylky v imunoELFO mohou mít charakter monoklonální či polyklonální gamapatie (Lo, 2010). Nespecificky podporuje diagnózu zjištění vysokých hladin biomarkerů. Jedná se o proteiny, jejichž aktivita se zvyšuje v případě aktivace monocyto-makrofágového systému. Hodnoty biomarkerů korelují s aktivitou nemoci, jsou význam-



nými pomocnými faktory při stanovení diagnózy střádavého onemocnění a pomáhají při kontrole efektivity terapie. Pro Gaucherovu nemoc jsou takovými biomarkery chitotriosidáza, Lyso-GI-1 (Lyso-Gb1, glukosylsfiningosine, Dekker N. 2011), protein CCL18, ACP – kyselá tartarát rezistentní fosfatáza a ACE – angiotenzin 1-converting enzym. Zvláště chitotriosidáza je citlivým markerem aktivity buněk makrofágového systému u morbus Gaucher. Zároveň je nutno připomenout, že normální nebo nízká aktivita některého z biomarkerů nevylučuje diagnózu střádavého onemocnění (zhruba 5% populace je deficitních pro chitotriosidázu).

Velmi nápomocné jsou zobrazovací metody – sonograficky lze prokázat zvětšení jater, sleziny (obrázek 11), hyperechogenitu parenchymu obou orgánů a zaoblení dolního úhlu jater při střádání, ložiskové změny při nodulární přestavbě či infarktech (obrázek 13). Pro nepřímé známky portální hypertenze svědčí dilatace a obrácení toku krve ve v. lienalis (obrázek 12), v. portae a v. mesenterica sup. Na magnetické rezonanci lze zobrazit změnu signálu kostní dřevě v důsledku nahromadění glukocerebrosidu v dlouhých kostech (obrázek 10), v tělech obratlů či pánevních kostech. Na rtg je možno hodnotit ztenčení kortikální kosti, přestavbu a remodelaci dlouhých kostí, případně dokumentovat patologické fraktury. Nižší kostní denzita je častým nálezem, není však typická pouze pro diagnózu Gaucherovy nemoci (Mistry, 2011).


Definitivním potvrzením diagnózy GD je průkaz snížení aktivity beta-glukocerebrosidázy v izolovaných leukocytech periferní krve. Enzymologické vyšetření lze provádět v suché krevní kapce, ve fibroblastech, bioptických vzorcích tkání, amniocytech či v buňkách choriových klků. Na molekulárně genetické úrovni pak diagnózu verifikujeme nálezem specifické mutace v GBA genu (obrázek 7).

## Diferenciální diagnostika

Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit jiná onemocnění charakterizovaná podobnými příznaky. Jedná se např. o lymfoproliferativní onemocnění (lymfom, leukemie, myelom), u kterých je vyjádřena splenomegalie a útlum dřevě.

Izolovaná splenomegalie může být způsobena chronickou infekcí jak bakteriální, tak virové (EBV, CMV) či protozoární etiologie (toxoplazmóza). Z hematologických příčin splenomegalie je možno zvažovat vrozenou či získanou hemolytickou anémii, případně extramedulární hematopoézu při talasémii, osteopetróze či myelofibróze. Slezina může být zvětšena v důsledku městnání krve při fibróze či cirhóze jater, obstrukci portální či lienální žíly nebo při městnavém srdečním selhání. V diferenciálně diagnostické rozvaze je nutno uvést další střádavá onemocnění – lipidózy – morbus Niemann Pick, mukopolysacharidózy či infiltraci sleziny při histiocytóze. Splenomegalie se vyskytuje i při systémových onemocněních – lupus erythematosus, sarkoidóza, revmatoidní artritida.

Izolovaná trombocytopenie bývá nejčastěji autoimunitní etiologie. Protilátky proti trombocytům jsou však často pozitivní i u pacientů s m. Gaucher, přítomnost antitrombocytárních protilátek proto



nevyklučuje diagnózu GD. Projevy krvácivé diatézy nacházíme u poruch hemokoagulace, hladiny jednotlivých koagulačních faktorů jsou u GD bez kritických odchylek.


Kostní krizi lze snadno zaměnit za akutní osteomyelitidu, aseptická nekróza hlavičky femuru pak může být v dětském věku mylně diagnostikována jako m. Perthes. Bolesti kostí u dětí jsou často hodnoceny jako růstové bolesti.

Hmotnostní neprospívání a menší vzrůst u dětí spolu s anémií jsou nejčastěji způsobeny malabsorpcí (celiakie). U dětí s GD je neprospívání způsobeno útlakem gastrointestinálního traktu při organomegalii a předčasným pocitem plnosti. Jejich kalorický příjem je celkově nižší. Stejně tak opožděný nástup puberty není u GD v souvislosti s odchylkami v endokrinním systému.

## Terapie

Zásadním přelomem v přístupu k léčbě pacientů se střádavými chorobami bylo popsání defektu na biochemické a DNA úrovni. První možnost substituovat deficitní enzym byla již r. 1991 v USA, r. 1995 byl léčen podáním aglucerázy (preparát Ceredase – Genzyme) první pacient v ČR. Tento enzymatický produkt byl získáván extrakcí z placent, následně byla jeho chemická struktura upravena tak, aby byl umožněn vstup do buněk makrofágového systému přes manózoový receptor. Léčba probíhala podáním krátkodobé nitrožilní infuze v intervalu 2 týdnů. Od r. 1998 byla agluceráza nahrazena rekombinantně připraveným enzymem imiglucerázou (preparát Cerezyme – Genzyme–Sanofi). V současnosti je k dispozici několik dalších preparátů (velagluceráza, taligluceráza). Doporučená dávka je cca 30 j./kg/2 týdny, úprava dávek je individuální dle tíže postižení, reakce na léčbu, klinického nálezu, laboratorních parametrů včetně biomarkerů. Vzhledem k tomu, že se jedná o aplikaci proteinového derivátu, je možno očekávat v rámci nežádoucích účinků alergickou reakci až anafylaktického typu. U našich pacientů jsme závažnější komplikace v průběhu **enzymatické substituční terapie (ERT – Enzyme Replacement Therapy)** dosud nezaznamenali. ERT je u Gaucherovy choroby 1. typu velice účinná. Dle literatury i našich vlastních zkušeností je možno pozorovat zhruba do 6 měsíců po zahájení léčby ústup subjektivních obtíží, úpravu hematologických parametrů, do 12 měsíců zástavu progresu střádání a postižení skeletu. U typu 2 a 3 upraví ERT viscerální příznaky, velká molekula enzymu však neproniká přes hematoencefalickou bariéru a neovlivní CNS postižení. Výhodou léčby je promptní efekt, minimální nežádoucí reakce, možnost podání u dětí, gravidních pacientek i v průběhu laktace. Nevýhodou je nutnost intravenózní aplikace, nemožnost ovlivnění CNS postižení a vysoká cena.

Další možností léčby je **substrát redukční terapie (SRT)**. Ta je založena na principu deprivace substrátu, takže snížené množství glukocerebrosidu je možno zpracovat i při snížené aktivitě daného enzymu (glukocerebrosidázy). Důsledkem je omezení střádání a navození rovnovážného stavu v buňce. Jedná se o malé molekuly, které mají schopnost pronikat do CNS a teoreticky ovlivnit i neurologické postižení. V ČR je registrován pro léčbu pacientů s m. Gaucher iminocukr



miglustat (preparát Zaveska – Actelion). Výhodou je možnost perorálního podání a nižší cena, nevýhodou pak nemožnost podat dětem a pacientům ve fertilním věku i časté nežádoucí účinky – průjemy, bolesti břicha, tremor, dyskineze, neuropatie. Nově je k dispozici perorální substrát redukční terapie eliglustatem (preparát Cerdelga), efekt je dle dosud provedených studií i našich zkušeností srovnatelný s podáváním rekombinantního enzymu s dobrým efektem na viscerální a hematologické postižení, nevýhodou jsou možné vedlejší účinky postihující oběhový systém a myokard včetně arytmií. Před ev. zahájením této léčby je nutno znát rychlost metabolizace – nutné je vyš. CYP2D6 receptoru.

Léčba **chaperony** je dosud aplikována pouze v rámci klinických studií. Jedná se o malé molekuly, které jsou schopny vazby na defektní enzym v endoplazmatickém retikulu. Tím modifikují jeho terciální strukturu a umožňují transport enzymu do lyzozomu, kde může uplatnit svoji enzymatickou aktivitu. Vazba chaperonu je reverzibilní, předpokladem je zachovaná částečná tvorba vlastního enzymu.

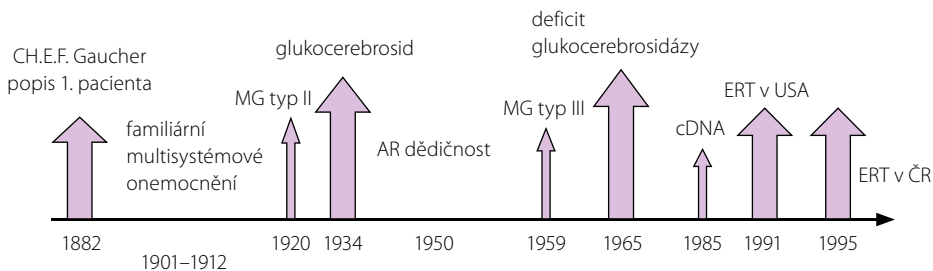
Další možnosti terapie jako transplantace kostní dřeně, kmenových buněk či genová terapie nejsou u m. Gaucher využívány pro nedostatečný efekt a množství závažných vedlejších účinků. Splenektomie byla dříve často indikována u pacientů s těžkou trombocytopenií, masivní splenomegalii s projevy hypersplenizmu a krvácivé diatézy. Častou komplikací u pacientů po splenektomii byla nezávládnutelná sepse či zhoršení skeletálního postižení při masivním střádání. V současné době je možné významně ovlivnit celkový stav pacienta pomocí ERT a splenektomie již není kromě výjimečných stavů doporučována.

Vzhledem k multisystémovému postižení a progresivnímu charakteru nemoci je nutno pacientům poskytnout komplexní péči včetně sociální a symptomatické terapie. Nezbytné je genetické poradenství v rodinách pacientů s m. Gaucher včetně vyšetření partnerů a zajištění prenatalní diagnostiky.

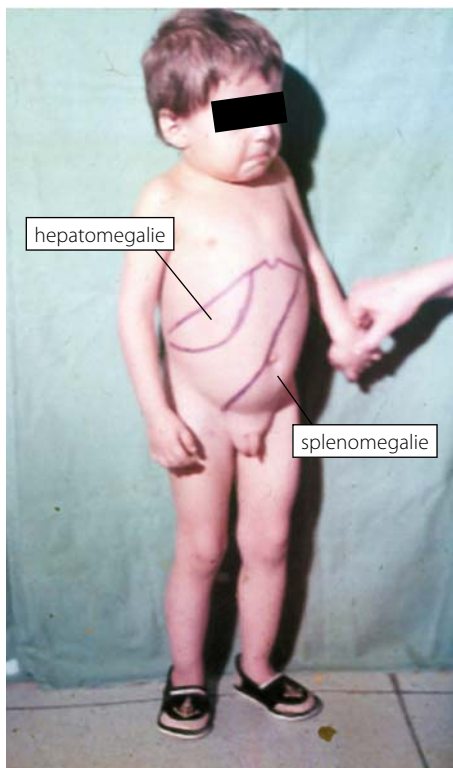
## Závěr

V ČR je v současné době sledováno 39 pacientů s prokázanou diagnózou GD, z toho má 1 pacient typ 3, ostatní typ 1. Celkem je léčeno 34 pacientů, z toho 25 pacientů enzymatickou terapií (21 imiglucerázou, 8 velaglucerázou), 5 pacientů substrát redukční terapií (4 eliglustatem, 1 miglustatem). Bez specifické terapie zůstává 5 pacientů bez subjektivních obtíží s minimálními projevy GD. Všichni pacienti jsou sledováni v našem Centru pro léčbu střádavých onemocnění na Klinice dětského a dorostového lékařství Všeobecné fakultní nemocnice Praha.

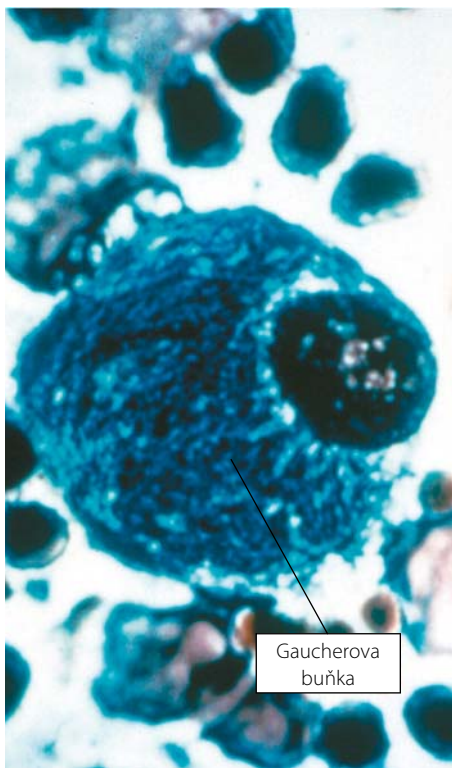
Gaucherova nemoc je jedním z nejčastějších střádavých onemocnění, které má bez léčby trvale progresivní charakter s ovlivněním kvality života a zkrácením doby dožití. U pacientů s m. Gaucher 1. typu pozorujeme v průběhu dlouhodobé ERT úpravu prakticky všech sledovaných parametrů, pacienti jsou schopni vykonávat své předchozí zaměstnání a vést plnohodnotný život.



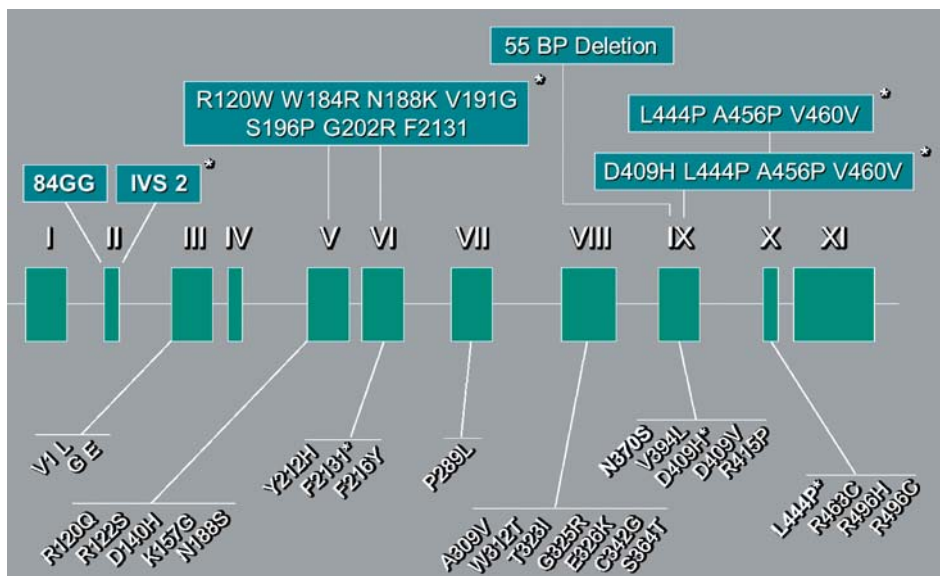
**Obrázek 4** Vývoj poznatků o m. Gaucher



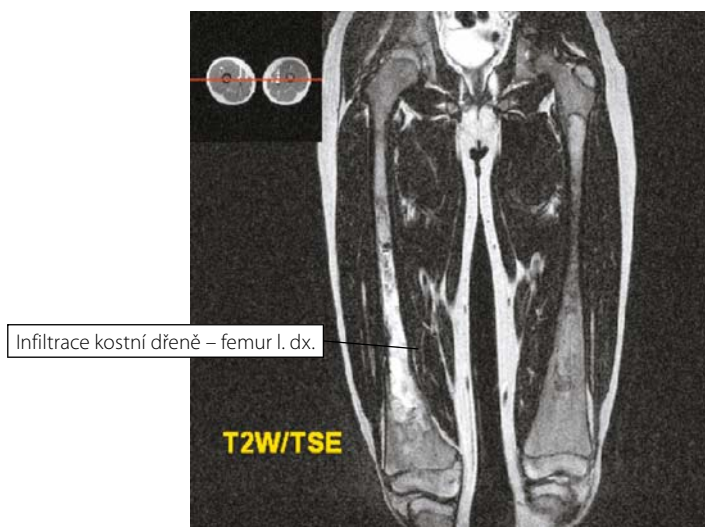
**Obrázek 5** Masivní splenomegalie, středně významná hepatomegalie u pacienta s m. Gaucher 3. typu



**Obrázek 6** Gaucherova buňka v kostní dřeni – zdroj – [www.ommbid](http://www.ommbid), *Lysosomal disorders, Gaucher disease*, str. 21

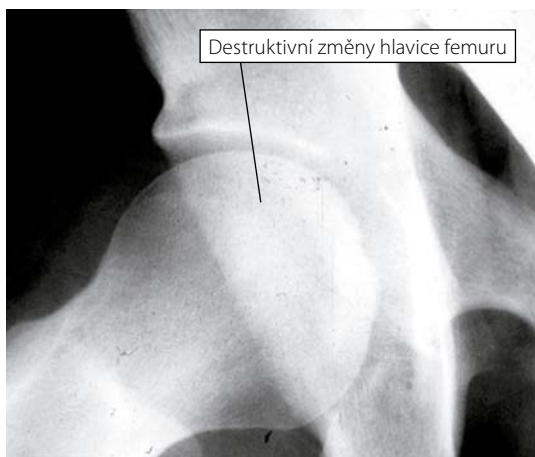


**Obrázek 7** Nejčastější mutace v genu pro glukocerebrosidázu – modifikace dle – [www.ommbid](http://www.ommbid.com), *Lyso-somal disorders, Gaucher disease*, str. 38



**Obrázek 8** MRI vyšetření – infiltrace kostní dřeně femoru glukocerebrosidem při m. Gaucher

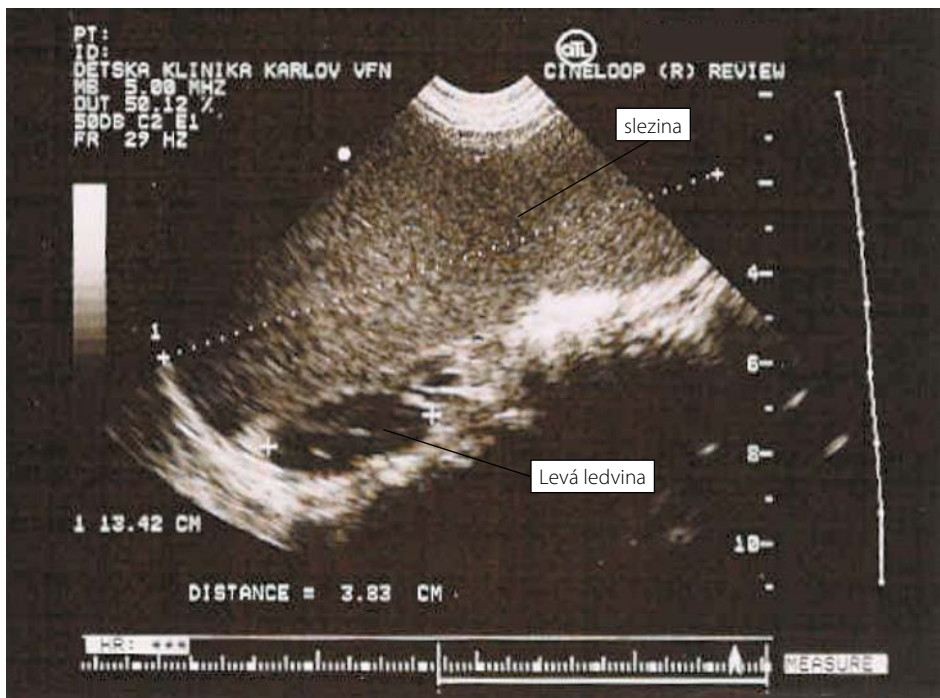




**Obrázek 9** Časná nekróza hlavičky femuru u m. Gaucher



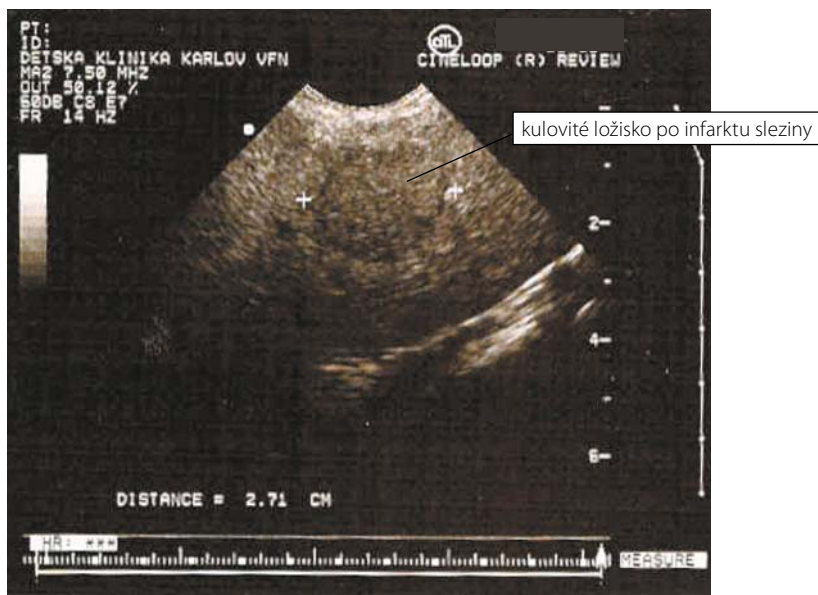
**Obrázek 10** Lytická léze tibie u m. Gaucher



**Obrázek 11** Střádání ve slezině u m. Gaucher

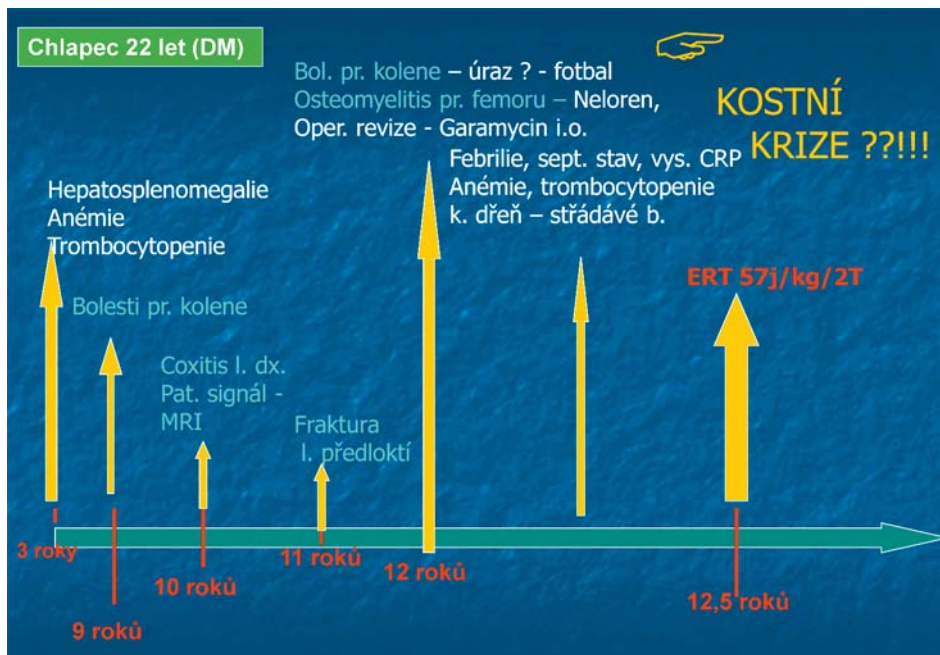


**Obrázek 12** Dilatace a zvlňný průběh v. lienalis – nepřímé známky počínající portální hypertenze u m. Gaucher



**Obrázek 13** Nodulární přestavba parenchymu po proběhlém infarktu sleziny u m. Gaucher

## Kazuistika



**Tabulka 1** Ovlivnění sledovaných parametrů u pacienta s GD – léčba zahájena ve 12 letech (r. 2004) – přerušení ERT na 6 měsíců (2009–2010)

Roky	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Chito	12446	4500	3670	2152	1899	1380	1445	1295	1070	863
ACP	243	100	90	90	80	60	60	60	40	50
ACE	214	77	68	88	69	37	35	33	26	40
Hb	99	120	135	130	140	146	150	145	150	150
PLT	125	190	240	200	200	180	150	150	180	170
Játra	1419	1248	1173	1342	1381	1553	1488	1435	1490	1466
Norma	875	1000	1075	1300	1400	1550	1675	1750	1700	1800
Slezina	839	354	272	329	330	331	387	323	332	282
Norma	70	80	86	104	112	124	134	140	136	144
ERT	57	52	45	40	35	32	30	28	30	28

**Legenda k tabulce:** Chito – chitotriosidáza (norma 4–195 nmol/ml/h), ACP – kyselá fosfatáza (norma 0–108 nkat/l), ACE – angiotenzin-1-converting enzym (norma 15–55), Hb – hemoglobin (norma 135–174 g/l), PLT – trombocyty (norma 142–327×10<sup>9</sup>/l), objemy jater a sleziny v ccm, ERT – dávka enzymu v jednotkách/kg tělesné hmotnosti à 2 týdny  
Od r. 2013 až do současnosti jsou nálezy stabilní.



**Tabulka 2** Možná neurologická symptomatologie u pacientů s GD

TYP GD	věk – první projevy	příznak
GD typ I	dospělost (30 a více let)	periferní neuropatie, Parkinsonova nemoc
GD typ II	prenatálně	hydrops fetalis
	0–3 roky	zástava vývoje, strabismus, atypické oční pohyby, retroflexe krku, křeče – myoklonická epilepsie – častá farmakorezistence, bulbární syndrom
GD typ III	dětství	sekundární epilepsie – často myoklonické křeče, atypické pohyby očí, okulomotorická apraxie, zpomalení horizontálních sakád, PM retardace, poruchy řeči, učení, nemoci autistického spektra, ADHD
	dospělost	tremor, dystonie, ataxie, demence, psychózy

### KLÍČOVÉ BODY

1. Splenomegalie, ev. hepatosplenomegalie
2. Projevy krvácivé diatézy
3. Skeletální manifestace – bolesti kostí, patologické fraktury, kostní krize
4. Není faciální dysmorfie ani porucha intelektu
5. Trombocytopenie, anémie

### Literatura

1. Biegstraaten M, Mengel E, Maródi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, Hughes D, Mrcic M, Mehta A, Hollak CE, van Schaik IN. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain* 2010; 133(10): 2909–2919.
2. Campbell TN, Choy FYM. Gaucher disease and the synucleinopathies: refining the relationship. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 12.
3. Elstein D, Benisty J, Klutsteina M, Hadas-Halpema I, Zimran A. Pulmonary arterial hypertension in Gaucher disease: Predictors of progression and effect of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2009; 96(2): S23.
4. Dekker N, Dussen L, Hollak C, Overkleef H, Scheij S, Gautharali K, Breenen M, Ferraz M, Groener J, Maas M, Wijburg F, Speijer D, Tylki-Szimanska A, Mistry P, Boot R, Aerts J. Elevated plasma glucosylsфинgосine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers and therapeutic response. *Blood* 2011: 118–127.
5. Fernandez J. Triton: Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. 2008; 38: 531–533.
6. de Fost M, Langeveld M, Franssen R, Hutten BA, Groener JEM, de Groot E, Mannens MM, Bikker H, Aerts JMFG, Kastelein JJP, Hollak CEM. Low HDL cholesterol levels in type 1 Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease, Artherosclerosis, 2008.08.027
7. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidranski E. Type 2 Gaucher Disease: Phenotypic variation and genotypic heterogeneity, *Bloods, Cells, Molecules, and Diseases* 2011; 46: 75–84.
8. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008; 372: 1263.
9. Hollak CEM, Hughes D, van Schaik IN, Schwierin B, Bembi B. Miglustat (Zavesca®) in type 1 Gaucher disease: 5-years results of a post-authorisation safety surveillance programme, *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2009: DOI: 10.1002/pds1779.
10. Lo SM, Stein P, Mullalxy S, Bar M, Jain D, Pastores GM, Mistry PK. Expanding spectrum of the association between Type 1 Gaucher disease and cancer. *American Journal of Haematology* 2010: 340–345.
11. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *European Journal of Internal Medicine* 2006; 17: S2–S5.

- 
12. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults; *Blood, Cells, Molecules and diseases* 2011; 46: 66–72.
  13. Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, Aschida R, Takahashi Y, Goto J, Fukuda Y, Date H, Iwata A, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T, Tsuji S. Mutation for Gaucher disease Confer High Susceptibility to Parkinson Disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66(5): 571–576.
  14. Poupětová H, Honzík J, Berná L, Kuchař L, Fialová M, Pešková K, Dvořáková L, Vlášková H, Jahnová H, Košťálová E, Hrubá E, Ješina P, Hřebíček M, Honzík T, Malinová V, Zeman J, Ledvinová J. Lysosomální onemocnění v ČR: přehled diagnostikovaných pacientů, předneseno na 32. pracovních dnech dědičných metabolických poruch; 17.–19. 5. 2017 – Nesuchyně.
  15. Sidranski E. Gaucher disease: insight from a rare Mendelian disorders. *Discov Med.* 2012; 14(77): 273–281.
  16. Rigat B, Mahuran D. Dilthiazem, a L-type Ca<sup>2+</sup> channel blocker, also acts as a pharmacological chaperone in Gaucher patients cells, *Molecular Genetics and Metabolism* 2009 doi 10.1016/j.ymgme. 2208 12.008.
  17. Rosenbloom B, Balwani M, Bronstein JM, Kolodny E, Sathe S, Gwosdow AR, Taylor JS, Cole JA, Zimran A, Weinreb JA. The incidence of Parkinsonism in patients with type 1 Gaucher disease: Data from the ICGG Gaucher Registry, *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2011; 46: 95–102.
  18. Simchen MJ, Oz R, Schenkman B, Zimran A, Elstein D, Kenet D. Impaired platelet function and peripartum bleeding in women with Gaucher disease, *Platelets and Blood cells, Trombosis and Haemostasis* 105.3/2011.
  19. Shiran A, Brenner B, Laor A. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer* 1993; 72: 219–224.
  20. Stein P, Yang R, Liu J, Pastores GM, Mistry PK. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *J. Inherit. Metab. Dis.* 03-FEB-2011 – DOI 10.1007/10545-010-9271-7.
  21. Taddei TGH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, Cohen DE, Pastores G, Mistry PK. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease, *SSSIEM and Springer* 2010, *J. Inherit. Met. Dis.* DOI 10.1007/s10545-010-9070-1.
  22. Weinreb N, Barbouth D, Adkins C, Lee R. Causes of death in 184 Type I Gaucher disease from the Unites States who were never treated with enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*, 2012; 105(2): S64.
  23. www.ommbid.com; Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. Part 16 – Lysosomal disorders, Chapter 146; 1–166.

MUDr. Věra Malinová  
Klinika dětského a dorostového lékařství  
1. LF UK a VFN v Praze  
Ke Karlovu 2, 128 08 Praha  
vera.malinova@vfn.cz

# Anderson-Fabryho choroba

prof. MUDr. Aleš Linhart, CSc., MUDr. Gabriela Dostálová,  
MUDr. Lubor Goláň


II. interní klinika kardiologie a angiologie I. LF UK a VFN v Praze

## Definice

Andersonova-Fabryho choroba (AFD) (OMIM 301500) je progresivní systémové lyzozomální onemocnění vázané na X chromozom. Příčinou choroby je defekt genu kódujícího enzym alfa-galaktosidázu A ( $\alpha$ Gal A, EC 3.2.1.22), který je lokalizován do oblasti Xq22. Defekt vede k intralyzozomálnímu střídání substrátů tohoto enzymu, zejména globotriaosylceramidu ( $Gb_3$ ) na úrovni mnoha tkání, zejména pak v endotelu a buňkách hladké svaloviny cév, v různých typech buněk ledvin, srdečního svalu, CNS, gastrointestinálního traktu a dalších (Brady, 1967; Garman et Garboczi, 2004).



**Obrázek 1** Angiokeratomata trupu – distribuce v oblasti pasu, boků a hýždí a detail  
(publikováno se svolením dr. L. Laciny, Dermatovenerologická klinika VFN a 1. LF UK Praha)



Choroba byla poprvé popsána nezávisle na sobě Johannesem Fabrym a Williamem Andersonem v roce 1898 a původně označována jako *angiokeratoma corporis diffusum*, a to díky typickým kožním projevům v podobě angiokeratomat trupu (Anderson, 1898; Fabry, 1898) (obrázek 1).

## Epidemiologie

Choroba je panetnická s incidencí, která byla do doby provedení screeningových studií odhadována na 1 : 40 000 mužů případně i podstatně méně (Meikle et al., 1999; Poupětová et al., 2010). Vyhledávání choroby pomocí metody suché kapky a genetické diagnostiky mutací genu pro  $\alpha$ Gal A provedená v Itálii, v Rakousku a na Taiwanu ukázala daleko vyšší incidenci až 1 : 1 600 – 1 : 4 600 nově narozených mužů (Spada et al., 2006; Mechtler et al., 2012; Lin et al., 2009). Význam nalezených mutací však není vždy jasný. Většina z nich byla označena jako mutace s pozdní manifestací choroby, případně s izolovaným orgánovým postižením.

Doposud bylo popsáno více než 600 mutací genu. Zpravidla jde tzv. o privátní mutace, vlastní jedné nebo několika málo nepříbuzným rodinám. Výjimkou je např. Nové Skotsko, kde byla nalezena rozsáhlá rodina a frekvence nemoci zde dosahuje 1 : 15 000, nebo tzv. „hot-spot“ intronická mutace (IVS4+919G→A) nalézaná u čínské populace na Taiwanu s frekvencí až 1 : 870 u mužů a 1 : 399 u žen (Chien et al., 2012). Většina mutací popsanych v počátcích výzkumu choroby byla spojena s těžkým enzymatickým defektem. Postupně se však začaly objevovat mutace (zejména missense typu), u nichž je jistá reziduální aktivita  $\alpha$ Gal A zachována a které vedou k onemocnění s variantním průběhem a pozdní manifestací, nejčastěji pod obrazem kardiomyopatie – tzv. kardiální varianta (Elleder, 1990; Linhart et Elliott, 2007; Lukas et al., 2013). Screeningové studie u nemocných v hemodialyzačním programu ukazují, že u řady nemocných může choroba probíhat s hlavní manifestací postižením ledvin (Merta et al., 2007; Kotanko et al., 2004; Nakao et al., 2003). V mnoha případech může být prvním projevem mozková cévní příhoda (Sims et al., 2009). Výsledky screeningových studií u nemocných s klinickými projevy ukázaly následující četnost AFD:

- ▶ Mezi nemocnými s diagnózou hypertrofické kardiomyopatie byla identifikována Fabryho nemoc v 1–3%. Procento může být vyšší, pokud se diagnóza objevila v pozdějším věku (až 6,3% u nemocných nad 40 let) a/nebo byly primárně vyloučeny jiné příčiny kardiomyopatie, včetně nejběžnějších sarkomerických mutací (až 5%) (Sachdev et al., 2002; Monserrat et al., 2007; Elliott et al., 2011; Havndrup et al., 2010).
- ▶ U nemocných v dialyzačním programu se četnost Fabryho choroby pohybuje kolem 0,1–0,7%, někteří z těchto pacientů mají jen minimální další projevy onemocnění (Merta et al., 2007; Kotanko et al., 2004; Nakao et al., 2003).
- ▶ U pacientů s předčasnou kryptogenní cévní mozkovou příhodou byla Fabryho choroba identifikována až u 4,9% mužů a 2,4% žen (Rolfs, 2005). Nejrozsáhlejší studie provedená u celkem 5 023

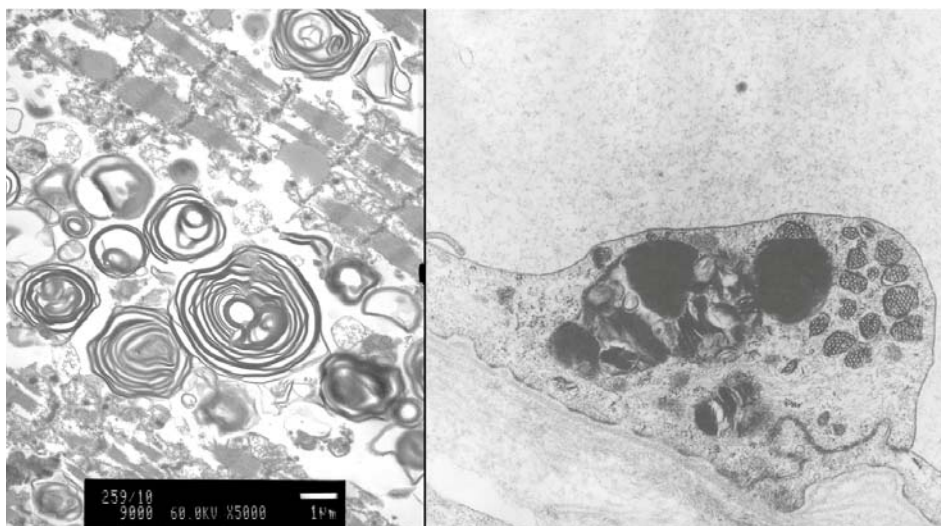
nemocných však prokázala četnost choroby nižší – celkově kolem nebo lehce pod 1 % (Dubuc et al., 2012; Rolfs et al., 2013).

## Patogeneze

Tezaurace Gb<sub>3</sub> v lysosomech je považována za hlavní příčinu orgánových komplikací, které se u Fabryho choroby vyskytují (obrázek 2). Část projevů choroby je pravděpodobně dána ischemickými změnami orgánů, které způsobuje střídání v endoteliálních buňkách vedoucí ke kapilární hypoperfuzi. Postižení však může být i přímé, jako v případě kardiomyocytů, podocytů glomerulů nebo u buněk nervové tkáně. Tezaurace není jen strukturální abnormalitou, ale vede k funkčnímu defektu buněk, který způsobuje jednak orgánovou dysfunkci, jednak iniciuje řadu kompenzačních dějů (hypertrofie myokardu) nebo vede k apoptóze či nekróze buněk a k jejich náhradě fibrotickou tkání (glomeruly ledvin, myokard). Kombinace těchto dějů je příčinou hlavních manifestací choroby v podobě neurologických projevů, kardiomyopatie a renálního poškození.

## Klinický obraz

Onemocnění se projevuje v závislosti na pohlaví, ženy jsou postiženy méně než muži nebo se u nich onemocnění objevuje později (Whybra et al., 2001; Mehta et al., 2004). Bylo by však chybou se



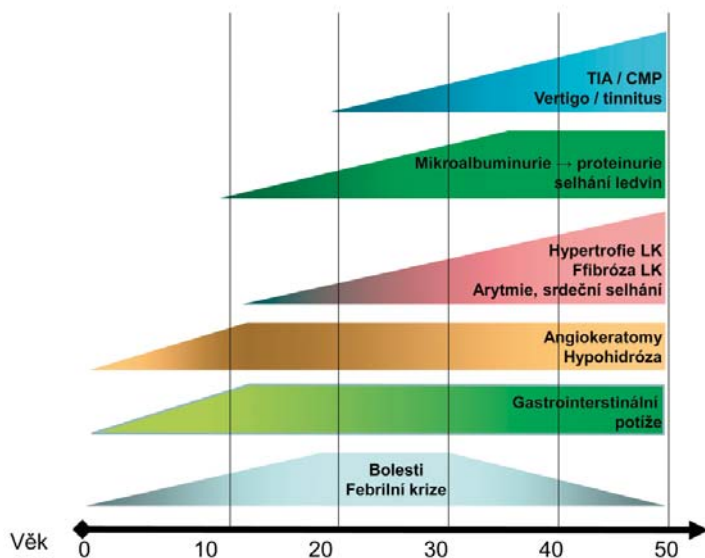
**Obrázek 2** Elektron-mikroskopický obraz zebrovitých inkluzí v lysosomech v buňkách myokardu (vpravo) a v endoteliální buňce (vlevo) (publikováno se svolením prof. M. Elledera, Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK, Praha)




domnívat, že ženy jsou pouhými přenašečkami choroby bez klinických projevů. Vzhledem k tomu, že jde o nitrobuňkový defekt, jsou buňky, u nichž došlo u žen k inaktivaci (fenomén Lyonizace) zdravého chromozomu X, postiženy (Lyon, 2002; Dobvolný et al., 2005). Zdravé buňky nejsou schopny svým vlivem korigovat defekt v buňkách s exprimovaným defektním genem. U části žen může být náhodná inaktivace posunuta výrazně na jednu nebo druhou stranu. Onemocnění tak může probíhat buď zcela benigně nebo naopak může vyústit v orgánové manifestace prakticky neodlišitelné od mužů, kteří coby hemizygoti jsou postiženi bez výjimky a onemocnění u nich propuká zpravidla časněji a s větší silou (Mac Dermott, Holmes et Miners, 2001a). Podle některých autorů nelze postižení u žen zcela vysvětlit fenoménem náhodné inaktivace chromozomu X a předpokládají vliv dosud nespécifikovaných epigenetických a genetických (promoting) faktorů (Elstein et al., 2012). Kromě samotného postižení buněk, v nichž je u postižených žen inaktivován chromozom s nemutovanou alelou, může být příčinou klinické manifestace u žen zvýšená koncentrace metabolitu Gb3 globotriaosylsfinosinu (lyso-Gb3), který má proliferativní účinky a pravděpodobně inhibuje aktivitu  $\alpha$ -Gal A (Aerts et al., 2008).

### Průběh onemocnění – klasický fenotyp

Klasický fenotyp Fabryho choroby (obrázek 3) se projevuje u hemizygotních mužů již v časném dětství, jako první se objevují neuropatické bolesti aker, označované jako akroparestezie (Ries et al.,



**Obrázek 3** Schéma průběhu onemocnění u klasického fenotypu Fabryho choroby



2005; Ramaswami et al., 2006). Tyto bolestivé projevy mohou mít záchvatovitý charakter doprovázený vzestupem teplot (febrilní krize). Bolesti však mohou být i setrvalé (Schiffmann et Scott, 2002). Dalším častým symptomem dětských nemocných je hypohidróza zhoršující dále toleranci námahy a stresu (Kang, Chung et Lee, 1987). V první a zejména ve druhé dekádě se dominantně u chlapců objevují kožní projevy, které stály u prvního popisu choroby – angiokeratomata (Orteu et al., 2007). Velmi častým projevem u dětí jsou gastrointestinální potíže připomínající syndrom dráždivého tračníku (Hoffmann et al., 2005).

Již od druhé dekády je možno zachytit klinické projevy renálního poškození, nejprve mikroalbuminurii, posléze i pokles renálních funkcí. Postižení ledvin, manifestní zejména u mužů, vede posléze k nutnosti hemodialýzy či transplantace ledvin (Mehta et al., 2004; Cybulla, 2005; Branton et al., 2002; Ortiz et al., 2010).

Zejména od třetí dekády výše se u obou pohlaví objevují i další neurologické projevy. Nejobávanější jsou mozkové cévní příhody (Sims et al., 2009). Nemocné také často obtěžuje vertigo, tinnitus, ztráta sluchu ve vyšších frekvencích či v úplném rozsahu (Mehta et al., 2005).

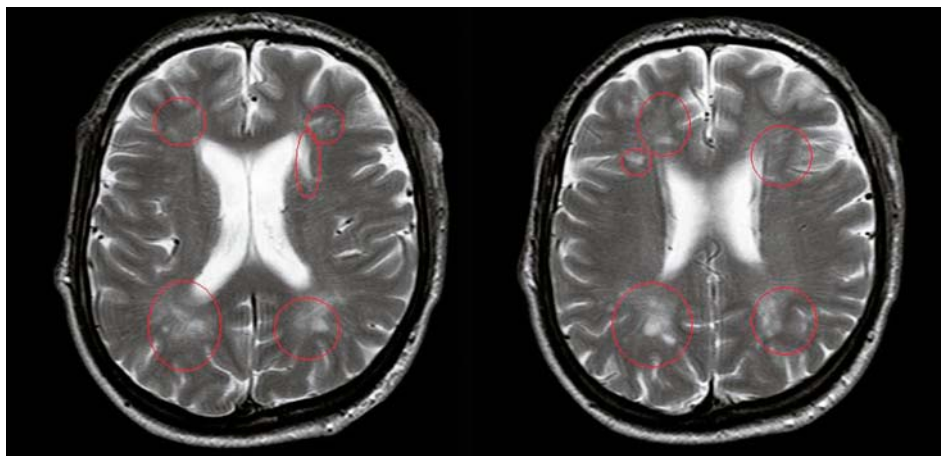
Kardiální postižení charakterizované hypertrofií komor se objevuje od třetí dekády u mužů a přibližně o deset let později u žen. Klinickými projevy jsou především dušnost (daná zejména poruchou plnění levé komory), arytmie (AV blokády, fibrilace síní, komorové arytmie), bolesti na hrudi (Linhart et al., 2001; O'Mahony, 2011; Shah et al., 2005).

Medián přežití před érou enzymatické substituční terapie byl u mužů odhadován na 50 let a u žen na 70 let věku (MacDermott, Holmes et Miners, 2001a; MacDermott, Holmes et Miners, 2001b).

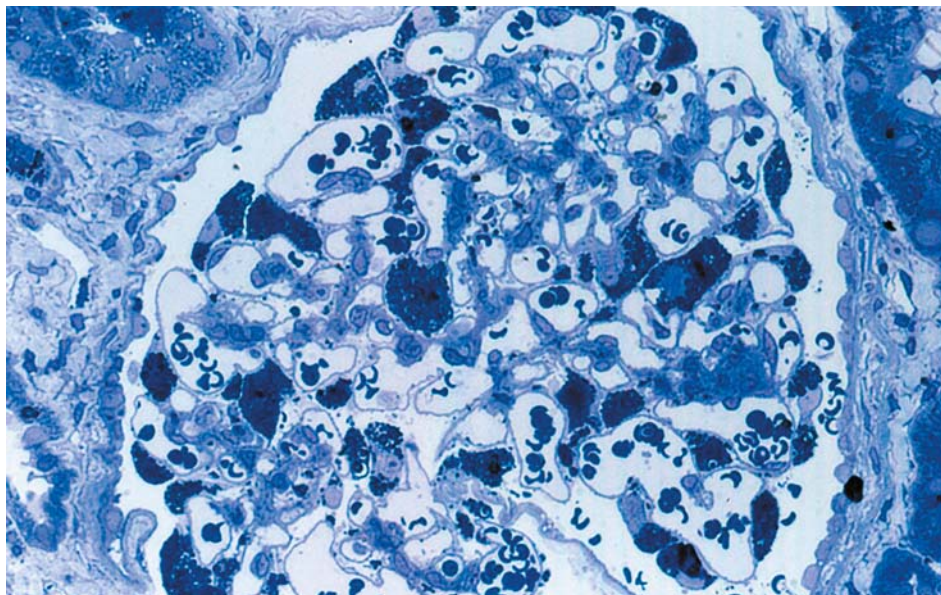
## Neurologické projevy

Příčinou bolestivých symptomů označovaných za akroparestezie je pravděpodobně především akumulace Gb<sub>3</sub> v periferních nervech, ve spinálních gangliích a výsledná atrofie tenkých myelinizovaných vláken (zejména A $\delta$  typu) a nemyelinizovaných vláken C typu odpovědných za vnímání bolesti a tepla (Burlina et al., 2011). Akrální distribuce potíží je vysvětlována tím, že postižení je přímo úměrné délce nervových vláken. Na progresi onemocnění se zřejmě mohou podílet i vaskulární změny *vasa nervorum* v důsledku endoteliálního střádání. Mechanismus postižení je komplexní a zahrnuje periferní změny jako axonální senzitivní hyperexcitabilitu, ektopické spontánní nervové výboje a změny na centrální úrovni – například centrální senzitivizaci pro vnímání bolesti (Burlina et al., 2011).

Ať již je přesný mechanismus jakýkoli, lze sumárně konstatovat, že u nemocných s AFD se ve skutečnosti jedná o neuropatické bolesti. Pro bolesti je typický jejich záchvatovitý charakter. Trvání záchvatů je variabilní od hodin až po několik dnů. Záchvaty bývají často provokované námahou nebo teplem. Bolestivé epizody mohou být spojeny se zvýšením teplot a bývají označovány jako febrilní krize. Tuto situaci umocňuje fakt, že se nemocní velmi málo potí (Mehta et al., 2003). Jen



**Obrázek 4** Léze bílé hmoty mozkové v T2 váženém zobrazení magnetickou rezonancí – muž, 50 let  
(publikováno se svolením dr. P. Rekové, Neurologická klinika VFN a 1. LF UK Praha)



**Obrázek 5** Obraz glomerulu s mohutným střeďáním – muž, 26 let (toluidinová modř, 100x)  
(publikováno se svolením prof. M. Elledera, Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK, Praha)



vzácně se místo hypo- až anhidrózy objevuje naopak hyperhidróza (Lidove et al., 2006). Bolesti jsou často mylně interpretovány jako jiná, zejména revmatologická onemocnění a správná diagnóza je stanovována až s velkým zpožděním. V pozdějším věku bolesti někdy ustupují, což bývá vysvětlováno degenerací nervových vláken.

Již v dětském věku lze kromě výše popsaných symptomů prokázat známky počínající autonomní dysfunkce, například sníženou variabilitu srdeční frekvence u chlapců.

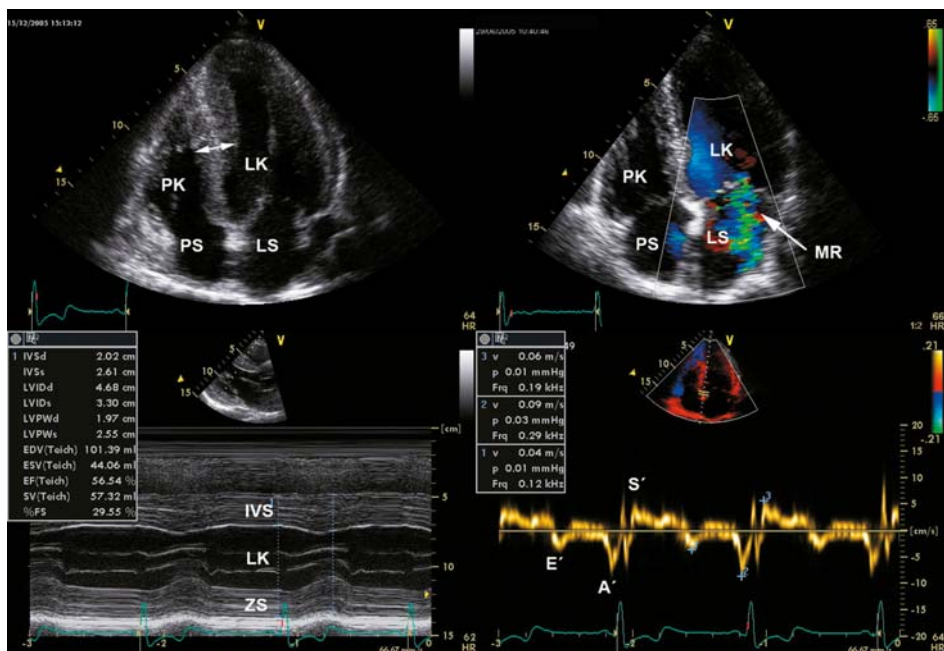
Kritickou oblastí je postižení CNS. Kromě přímého strádání v oblasti různých mozkových struktur lze u nemocných prokázat poruchy cévního zásobení (Tuttolomondo et al., 2013). Pro chorobu jsou typické megadolichoarterie v oblasti vertebrobasilárního povodí a různé poruchy mikrocirkulace (Nill et al., 2006). Byla popsána ložiska paradoxní hyperperfuze v mozku, která alespoň zčásti reagovala na podávání substituční léčby.

První morfologickou manifestací bývá vznik lézí bílé hmoty prokazatelný nejlépe pomocí magnetické rezonance (obrázek 4). Zajímavým a poměrně specifickým nálezem je obraz zvýšené denzity v oblasti pulvinaru prokazatelný CT nebo MRI, způsobený pravděpodobně kalcifikacemi (Fellgiebel et al., 2009). Tyto morfologické léze bývají zpočátku asymptomatické. Nejzávažnější komplikací je vznik malatické nebo hemoragické mozkové příhody (časté je postižení mozečku) někdy s fatálními důsledky (Feldt-Rasmussen, 2011). Mozková cévní příhoda se objevuje u AFD významně častěji než v obecné populaci a k jejímu vzniku nepochybně mohou přispívat kromě samotného vaskulárního postižení strádáním  $Gb_3$  v endoteliích i potenciální zdroje embolizace, zejména při fibrilaci síní (Rolfs et al., 2005; Rolfs et al., 2013).

U nemocných může docházet i k jiným neurologickým symptomům, jakými jsou poruchy rovnováhy, vertigo a již zmiňovaná ztráta sluchu ve vysokých frekvencích, až náhlá úplná ztráta sluchu (Hajioff et al., 2003).

## Renální postižení

Bioptické studie prokázaly poměrně extenzivní infiltrativní změny ledvin již v raném věku (Tøndel et al., 2008) (obrázek 6). Klinicky se typicky ve druhé až třetí dekádě začíná objevovat mikroalbuminurie progredující postupně do manifestní proteinurie. A ta nabývá jen vzácně charakteru nefrotického syndromu, avšak již hodnoty nad 1 g/24 h jsou spojeny s nepříznivou prognózou. Biopticky lze v těchto stadiích onemocnění prokázat značný stupeň fibrózy a nemocní s proteinurií nad 1 g a s výrazně sníženými renálními funkcemi špatně odpovídají na enzymatickou substituční léčbu (Germain et al., 2007). Posléze vede choroba k poklesu renálních funkcí a končí neodvratně v renálním selhání s nutností hemodialyzačního léčení nebo renální transplantace (Cybulla et al., 2005; Cybulla et al., 2009). Pokles renálních funkcí je již od stadia středně těžké renální insuficience velmi rychlý a bez léčby neodvratný (Branton et al., 2002).



**Obrázek 6** Echokardiografické nálezy u nemocného s *M. Fabry* (muž 42 let) – vlevo nahoře – apikální 4dutinová projekce ukazujícími mohutnou koncentrickou hypertrofií levé komory (LK), vlevo dole – záznam způsobem *M* s měření ukazujícím tloušťku stěn kolem 20 mm. Vpravo nahoře – středně významná mitrální regurgitace (MR) v barevném dopplerovském mapování daná strukturálním postižením chlopně. Vpravo dole – záznam tkáňovou dopplerovskou pulzní echokardiografií ukazující významné snížení vlny *S'* (ukazuje pokles longitudinální systolické funkce) a vlny *E'* (ukazuje na výraznou poruchu relaxace LK)

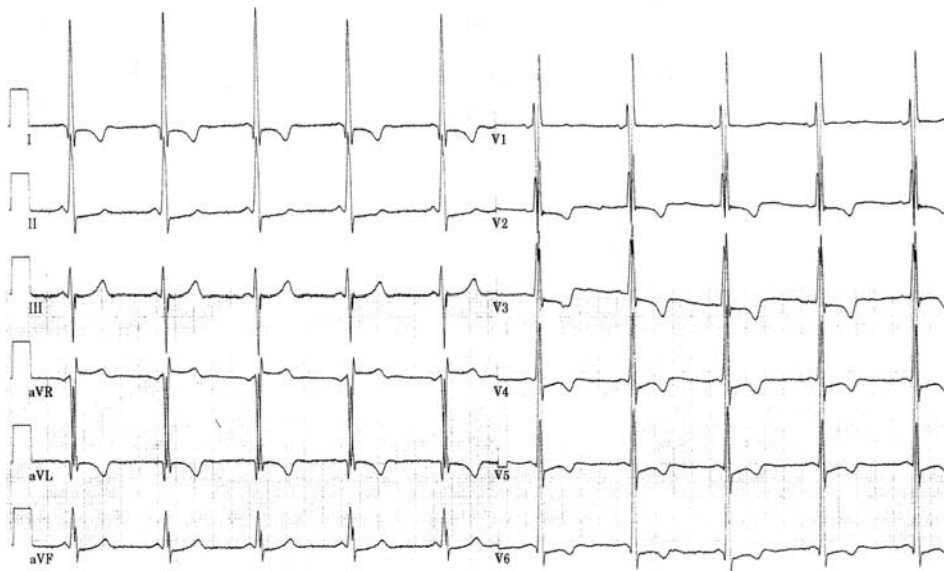
## Srdeční postižení

Od třetí dekády výše se začíná manifestovat postižení myokardu (Linhart et al., 2000; Linhart et al., 2001; Linhart et al., 2007; Paleček et al., 2008). Dochází ke vzniku hypertrofie levé, ale i pravé komory, postižena je diastolická funkce vedoucí k projevům srdečního selhání (dušnost) (Linhart et Elliott, 2007; Linhart et al., 2007) (obrázek 6). K průkazu těchto změn je nejběžněji využíváno echokardiografie. Stále větší roli však hraje vyšetření magnetickou rezonancí. Hypertrofie levé komory je často jedinou manifestací onemocnění u pacientů se zachovalou reziduální aktivitou enzymu. Choroba je diagnostikována ve srovnání s klasickými formami sarkomerické hypertrofické kardiomyopatie relativně pozdě (často až v 5. dekádě či později) (Linhart et al., 2007; Sachdev et al., 2002).


V pokročilých stádiích onemocnění se objevují ložiska fibrózy myokardu, nejlépe dokumentovaná pomocí NMR s podáním gadolinia (late enhancement – pozdní syčení) (Moon et al., 2003; Moon et al., 2006). Nemocní s ložisky fibrózy vykazují špatnou odpověď na enzymatickou léčbu a závažnou prognózu s vysokým rizikem arytmií a srdečního selhání (Beer et al., 2006; Weidemann et al., 2009).

U nemocných je dominantním problémem především diastolická dysfunkce – symptomatictí nemocní splňují kritéria srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (EF). Ta skutečně bývá snížena jen vzácně. K poklesu EF dochází pouze u nemocných s těžkým postižením komory fibrózou, ischemií nebo dyssynchronií (Linhart et Elliott, 2007).

EKG obraz u AFD je spojen asi ve 14% se zkrácením PQ intervalu, které není způsobeno přítomností akcesorních drah, ale akcelerací intraatriálního a atrioventrikulárního převodu (Namdar et al., 2010). Velmi časté jsou změny v repolarizaci charakteru ST depresí a inverzí vln T, případně s voltážovými známkami hypertrofie levé komory (Namdar et al., 2011) (obrázek 7). U nemocných později dochází k poruchám srdečního rytmu včetně chronotropní inkompetence se sinusovou bradykardií a poruch převodu AV uzlem s nutností implantace kardiostimulátoru (O'Mahony et al., 2011). Často se rovněž objevují epizody fibrilace a flutteru síní. V pokročilých stádiích může docházet i k závažným poruchám komorového rytmu, které nemocné ohrožují na životě (Shah et al., 2005).



**Obrázek 7** Typický EKG nálezu u pokročilé formy choroby – je patrné zkrácení intervalu PQ, porucha vedení pravým Tawarovým raménkem, voltážová kritéria hypertrofie LK a mohutné repolarizační změny téměř ve všech svodech



Kromě postižení myokardu je přítomno i snížení koronární rezervy, způsobené infiltrací cévní stěny a endoteliální výstelky. Nemocní tak mohou trpět stenokardiemi i bez významného postižení epikardiálních koronárních tepen stenózami (Linhart et al., 2001). Ty se však mohou objevit rovněž.

Další kardiální manifestací je postižení chlopenního aparátu ve smyslu zesílení zejména mitrální a aortální chlopně, častější je i prolaps mitrální chlopně. Regurgitace, které vznikají na podkladě tohoto chlopenního postižení, nebývají zpravidla příliš významné, avšak i zde existují možné výjimky. Pokročilejší stadia onemocnění jsou charakterizována rovněž dilatací aortálního kořene a ascendentní aorty (Linhart et al., 2001; Barbey et al., 2010).

## Gastrointestinální projevy

V dětství jsou dále časté dyspeptické potíže charakterizované pocity časné sytosti, častými stolicemi, postprandiálními bolestmi apod. Syndrom naléhavě upomíná na obraz dráždivého tračníku. Endoskopické nálezy bývají normální. Předpokládá se, že dominantní příčinou těchto potíží je postižení Meissnerova a Auerbachova plexu a obecně alterovaná autonomní inervace (Hoffmann et al., 2007).

## Angiokeratomata a kožní projevy

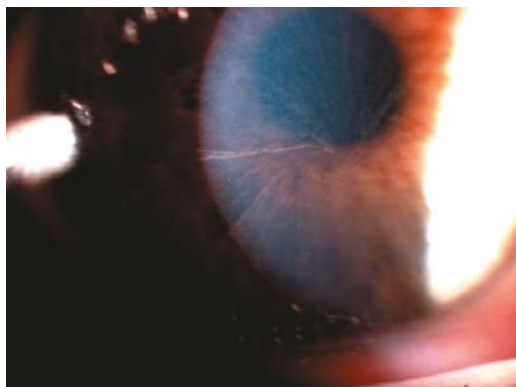
Již od dětství se může začít objevovat výsev angiokeratomat – tyto červené makulopapulární kožní léze se objevují typicky v oblastech boků, skrota, genitálií, umbiliku a na extenzorových hranách paží. Angiokeratomata mohou krváčet a své nositele obtěžují jak esteticky, tak mechanicky (Orteu et al., 2007) (obrázek 1). Kromě angiokeratomat jsou u nemocných prokazatelné i další kožní změny, z nichž největší pozornost zasluhují zhrubělé obličejové rysy, periorbitální otoky a otoky dolních končetin. Mezi projevy spojené s kůží pochopitelně lze počítat i již zmíněné poruchy pocení (Lidove et al., 2006; Mehta et al., 2004; Kang, Chung et Lee, 1987).

## Vedlejší projevy onemocnění

Vedlejšími projevy onemocnění jsou například oční manifestace v podobě *cornea verticillata* (obrázek 8), zadní katarakty, vinutých cév očního pozadí a spojivek (Sodi et al., 2007), dále pak postižení plicní, manifestující se především obstrukcí dechových cest (Magage et al., 2007), zpravidla mírná anémie a známky hypersplenizmu (Kleinert et al., 2005; Oliveira et al., 2008), osteopenie a další (Germain et al., 2005; Mersebach et al., 2007).

## Psychologické dopady

Fabryho choroba s sebou díky multiorgánovým projevům, progresivnímu charakteru a rodinné zátěži přináší značné psychosociální důsledky. U nemocných sice není přítomna prokazatelná kognitivní dysfunkce, ale bývá vysoká tendence k depresivním projevům, popsán byl vyšší sklon k suicidiím (Müller et al., 2005). Celkově je významně snížena kvalita života (Shabbeer et al., 2005).



**Obrázek 8** *Obraz cornea verticillata při vyšetření štěrbinovou lampou (publikováno se svolením doc. J. Beckové, Oční klinika VFN a 1. LF UK, Praha)*

## Diagnostika

### *Doporučení pro provedení diagnostického testu*

Diagnóza AFD se opírá u mužů o stanovení hladiny  $\alpha$ -Gal A v plazmě nebo v leukocytech (Desnick et al., 1973). U žen je diagnóza obtížnější, neboť hladiny  $\alpha$ -Gal A mohou dosahovat v některých případech hodnot na dolní hranici normálního rozmezí. Alternativně je možný průkaz přítomnosti Gb3 v moči, který je i u žen významně zvýšen (Kitagawa et al., 2005; Mills et al., 2005). Tento test naopak selhává v případě kardiální varianty, kde močová exkrece Gb3 zvýšena nebývá. Bioptické vyšetření (ledvin, srdce, apod.) je alternativou, kterou doporučujeme pouze, pokud by nebyla dostupná genetická diagnostika průkazem mutace v genu kódujícím  $\alpha$ -Gal A (Bishop et al., 1986; Shabbeerr et al., 2005).

V rámci prenatální diagnostiky lze měřit aktivitu  $\alpha$ -Gal A v pomnožených amniových buňkách nebo přímo v choriovém klku (Thurberg et Politei, 2012).

Pro screeningové účely je využíváno diagnostiky aktivity  $\alpha$ -Gal A v suché kapce krve (dry blood spot). Metoda je ovšem zatížena stejnou limitací jako průkaz aktivity v leukocytech nebo v plazmě, navíc má více falešně pozitivních výsledků (Chamoles, Blanco et Gaggioli, 2001). Novorozenecký screening touto metodou probíhá v řadě zemí. Jeho význam je však sporný, neboť vede k časté identifikaci nemocných s mutacemi spojenými s vysokou reziduální enzymatickou aktivitou a pravděpodobným mitigovaným či benigním průběhem onemocnění. U těchto pacientů není jasná ani jejich prognóza ani terapeutický postup. Mimo to je screening sporný i pro nejednoznačný přínos testu u žen (Spada et al., 2006; Lin et al., 2009; Mechtler et al., 2012; Chien et al., 2012).



### Diagnóza by měla být ověřena u těchto případů:


- ▶ U mužů v případě postižení matky a u žen v případě postižení otce nebo matky Fabryho chorobou.
- ▶ Progredující renální onemocnění s proteinurií bez jasné příčiny, zejména v přítomnosti vedlejších příznaků.
- ▶ Hypertrofie levé komory bez jasného vysvětlení (tj. bez hemodynamických vyvolávajících příčin a bez průkazu jiné etiologie hypertrofické kardiomyopatie).
- ▶ Obraz krátkého PQ intervalu a repolarizačních abnormalit v přítomnosti vedlejších příznaků.
- ▶ Předčasná mozková cévní příhoda bez jasné etiologie, zejména v přítomnosti vedlejších příznaků.
- ▶ Nález nejasných lézí bílé hmoty mozkové v MRI nebo CT obraze, zejména v přítomnosti vedlejších příznaků. Nález tzv. znamení pulvinaru (pulvinar sign) v CT nebo MRI obraze.
- ▶ Nález *cornea verticillata* u nemocných bez léčby amiodaronem.
- ▶ Akroparestezie nejasného původu u mladších nemocných, zejména v přítomnosti vedlejších příznaků.
- ▶ Výsev angiokeratomat v predilekčních lokalizacích, zejména v přítomnosti vedlejších příznaků.
- ▶ Asociace více vedlejších příznaků.

Vedlejší příznaky zahrnují akroparestezie, angiokeratomata, hypohidrózu/anhidrózu/hyperhidrózu, intoleranci tepla, febrilní krize u dětí, gastrointestinální příznaky bez průkazu organického podkladu, vertigo nejasné etiologie, epizody náhlé ztráty sluchu, výpadek sluchu ve vysokých frekvencích, výrazné vinutí cév očního pozadí, spojivek, vertebrálních a bazilárních tepen, zhrubělé obličejové rysy.

## Terapie

### Enzymatická substituční terapie

V posledních patnácti letech byla do klinické praxe uvedena enzymatická substituční terapie (Enzyme Replacement Therapy – ERT). Je založena na podávání rekombinantního enzymu intravenózní cestou. Enzym se dostává do buněk zpětným vychytáváním na membránách přes manózo-6-fosfátové receptory a je zpětně inkorporován i do buněčných lyzozomů. V pokusech *in vitro* bylo prokázáno takovéto zpětné vychytávání enzymu a zvýšená degradace substrátů v lyzosomech, *in vivo* byly prokázány biopticky významné dopady ve smyslu regrese infiltrativních změn endoteliálních buněk a většiny buněk ledvin s výjimkou podocytů (Thurberg et al., 2004). Malá regrese naopak byla prokázána v oblasti kardiomyocytů (Thurberg et al., 2009; Hughes et al., 2008). Je možné, že pro dosažení regrese střádání u některých typů tkáně je nutná velmi časná intervence již u dětí, kde byl prokázán benefit právě i na úrovni podocytů ledvinných glomerulů (Tøndel et al., 2013).



V Evropě jsou k dispozici dva schválené preparáty – agalsidáza alfa (REPLAGAL®) firmy SHIRE HGT a agalsidáza beta (FABRAZYME®) firmy GENZYME a Sanofi company Corp. V obou případech se jedná o rekombinantní lidský protein identického aminokyselinového složení. Avšak agalsidáza alfa je produkována v buňkách kultury lidských fibroblastů, zatímco agalsidáza beta v buňkách ovarií čínské křečka. Oba proteiny se proto liší svojí posttranslační úpravou, tedy především glykosylací. Ta je potenciálně významná jak z hlediska antigenity produktu, tak zejména s ohledem na účinek preparátu. Jak bylo uvedeno výše, enzym se z cirkulace dostává do buněk a posléze do lyzozomů prostřednictvím manózo-6-fosfátového receptoru na povrchu buněk, jeho vychytávání z cirkulace tedy na glykosylaci přímo závisí.


Oba enzymy jsou podávány empiricky ve 14denních intervalech v podobě krátké infuze (kratší u produktu Replagal®), podávána je dávka 0,2 mg/kg Replagalu® nebo 1,0 mg/kg Fabrazymu® (Schaefer, Tylki-Szymańska et Hilz, 2009).

Na základě dosud provedených studií nelze zcela jednoznačně říci, který z obou léčebných produktů je efektivnější. Existují nepochybně rozdíly v indukcii protilátkové odpovědi a v ovlivnění biomarkerů, jako je uptake do buněk in vitro, změny koncentrace lyzo-Gb<sub>3</sub> a Gb<sub>3</sub> u nemocných, avšak klinické rozdíly se zatím prokázat nepodařilo (Sakuraba et al., 2006; Mehta et al., 2008). V současné době probíhá velká kanadská iniciativa s cílem porovnat dlouhodobou účinnost (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00455104). Její výsledky, zatím prezentované v podobě ústních sdělení a abstrakt, dosud klinicky významnou diferencii v účinnosti obou produktů ne zjistily (Embrett et Mackinnon, 2012).

V letech 2009–2012 byla celosvětová dodávka preparátu Fabrazyme® postižena výpadkem v důsledku infekce buněčných kultur v bioreaktorech. V důsledku toho byla řada nemocných postupně převedena na Replagal® (buď přímo, nebo postupně přes počáteční redukci dávek). Dosud publikovaná data neprokázala, že by tento postup zhoršil osud takto léčených nemocných (Pisani et al. 2013; Smid et al., 2013; Tsuboi et Yamamoto, 2012).

Klíčovou z hlediska posouzení efektu ERT na klinické komplikace byla tzv. „Phase 4 study“ s agalsidázou beta (Banikazemi et al., 2007). Tato randomizovaná studie prokázala u 85 nemocných sledovaných až 35 měsíců redukci kombinovaného cílového ukazatele (renálního, kardiálního, neurologického a/nebo úmrtí) o 61 % oproti placebo. Hlavním výstupem studie je poznatek, že téměř veškerý klinický benefit byl prokazatelný u nemocných s lehčím stadiem onemocnění s glomerulární filtrací nad 55 ml/min a menší proteinurií. Studie tak ukázala nutnost časného zahájení terapie.

Zatím nejdelší sledování nemocných léčených ve studii agalsidázou beta publikovali Germain et al. (Germain et al., 2007). Během až 54 měsíců sledování prokázali stabilizaci renálních funkcí, a to zejména u nemocných, u nichž byla léčba započata s lepšími výchozími hodnotami glomerulární filtrace a menším procentem sklerozovaných glomerulů v bioptických vzorcích. Dlouhodobé příz-




nivé výsledky léčby prokázala i analýza registru nemocných léčených agalsidázou alfa (FOS – Fabry Outcome Survey) (Mehta et al., 2009).

Menší randomizované studie prokázaly redukci hmotnosti levé komory (Hughes et al., 2008). Další práce prokázaly i zlepšení funkce myokardu (Weidemann et al., 2007; Weidemann, 2009). Definitivní průkaz snížení klinických kardiálních komplikací, zejména poruch srdečního rytmu však chybí.

Publikovány byly i zkušenosti s aplikací enzymu u dětí – ukazují významným způsobem zlepšenou kvalitu života postižených, vymizení nebo zmenšení bolestí, zlepšení gastrointestinálních potíží a také vymizení nebo zabránění rozvoje zhrubění obličejových rysů, které je pro nemocné typické (Ramawami, 2008; Hoffmann et al., 2005).

Současné poznatky o efektech enzymatické substituční léčby lze sumarizovat následovně:

- ▶ ERT vede k eliminaci lyzozomálních inkluzí Gb<sub>3</sub> z řady tkání (endotel, ledviny), některé typy buněk na léčbu odpovídají málo nebo opožděně (kardiomyocyty, podocyty glomerulů) (Thurberg et al., 2004).
- ▶ ERT stabilizuje renální funkce, efektivněji u nemocných s mírnější proteinurií a pouze mírným poklesem glomerulární filtrace (proteinurie pod 1 g/24 hod, glomerulární filtrací nad 55 ml/min) a menším procentem sklerozovaných glomerulů v bioptickém vzorku (Banikazemi, 2007; Germain et al., 2007). Velmi pravděpodobně se významným způsobem oddaluje nebo zcela eliminuje nutnost zahájení hemodialyzační léčby. Vyčíslení počtu nemocných, které je nutno léčit, a relativní redukce rizika renálního selhání však na základě dostupných dat možné s jistotou není.
- ▶ ERT brání u méně postižených nemocných vzniku kombinovaného klinického ukazatele (kardiální, renální, neurologická komplikace nebo úmrtí) s vysokou efektivitou – (pouze s agalsidázou beta – Fabrazyme®) (Banikazemi et al., 2007).
- ▶ ERT brání progresi hypertrofie levé komory, případně navozuje její mírnou regresi, zejména u nemocných bez přítomnosti fibrózy myokardu v typických lokalizacích (Weidemann et al., 2009). U nemocných dochází i k funkčním zlepšením (Weidemann et al., 2003). Zda dochází k zabránění vzniku či recidiv poruch srdečního rytmu není dosud jasné.
- ▶ U nemocných po prodělané CMP není jisto, zda léčba brání recidivě.
- ▶ Nepřímé důkazy z registrů nasvědčují tomu, že celkové přežívání nemocných je ERT ovlivněno příznivě, mění se spektrum příčin úmrtí, kdy v minulosti dominovaly komplikace renálního poškození, zatímco v současné době začínají převažovat kardiovaskulární příčiny (Mehta et al., 2009).
- ▶ ERT zlepšuje neuropatické bolesti nemocných. Příznivě je ovlivněna i schopnost pocení (Hoffmann et al., 2005).
- ▶ ERT zlepšuje celkovou kvalitu života pacientů hodnocenou standardizovanými dotazníky (Hoffmann et al., 2005; Watt et al., 2010).


- 
- ▶ Efekty ERT mohou být do určité míry sníženy rozvojem neutralizujících protilátek (výlučně u mužů s nulovou aktivitou enzymu před léčbou). Dopad protilátek na klinické výsledky léčby není dosud jednoznačně objasněn (Rombach et al., 2012).
  - ▶ ERT u dětí zlepšuje symptomy (bolest, gastrointestinální potíže) a kvalitu života. Rutinní používání terapie u dětí již v některých zemích reálně přešlo do praxe (Velká Británie, Německo) (Ramaswami, 2008; Ries et al., 2007; Wraith et al., 2008; Riees et al., 2007).
  - ▶ ERT v těhotenství bylo prozatím podáváno pouze výjimečně, dosud nelze z publikovaných kazuistik určit, zda je zcela bezpečné pro matku i plod (Wendt et al., 2005).
  - ▶ Léčba ERT je dlouhodobá, doživotní. Studie s nižší udržovací dávkou byly provedeny v malém rozsahu. Práce s agalsidázou beta prokázala u většiny nemocných stabilní vývoj i při podávání redukované dávky, u některých pacientů se však objevily projevy zhoršení (Lubanda et al., 2009). Redukovaná dávka byla hojně podávána v době nedostatku léku na trhu. V tomto období byl hlášen zvýšený počet komplikací, který však nutně nemusí odrážet reálnou nedostatečnou účinnost. Šlo totiž o spontánní hlášení, která byla pravděpodobně čtenější v důsledku medializace problému nedostatku léku.

### *Indikace k enzymatické substituční terapii*

Stanovit definitivní univerzálně platná doporučení pro zahájení léčby ERT je obtížné, neboť názory na ni se neustále velmi rychle mění. Doporučení, jak provádět klinické sledování a kdy zahájit ERT u nemocných s Fabryho chorobou, jsou prozatím publikována v rámci jednotlivých center a/nebo jednotlivých zemí, další doporučení jsou publikována v souvislosti se sledováním nemocných v mezinárodních registrech (FOS – Fabry Outcome Survey, Fabry Registry) (Eng et al., 2006; Lidove et al., 2007; Ortiz et al., 2008). K léčbě jsou v současnosti indikováni muži i ženy s geneticky prokázaným onemocněním s následujícím typem postižení:

- ▶ nemocní s progredující mikroalbuminurií nebo proteinurií a/nebo poklesem renálních funkcí,
- ▶ nemocní s hypertrofií levé komory či jinými kardiálními manifestacemi onemocnění; průkaz fibrózy myokardu není kontraindikací k podávání léčby,
- ▶ nemocní s jinak nezvladatelnými neuropatickými bolestmi a opakovanými bolestivými krizemi,
- ▶ nemocní s neurologickými symptomy včetně TIA nebo dokonané cévní mozkové příhody, náhlými výpadky sluchu, nezišitelným vertigem, prokázanými lézemi bílé hmoty,
- ▶ nemocní s nezvladatelnými gastrointestinálními problémy.

Diagnostika a léčba AFD v České republice je v současné době soustředěna do Centra pro diagnostiku a léčbu Fabryho choroby na II. interní klinice kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze, kde je zajišťována týmem odborníků včetně kardiologa, nefrologa, očního lékaře, kožního lékaře, neurologa a laboratorním zázemím Ústavu dědičných metabolických chorob.



Léčba dětských nemocných je zde realizována v součinnosti s Klinikou dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN.

Za současného stavu poznání je léčba rezervována pro dospělé nemocné a podle posledních dat ji lze zvážit u významně symptomatických dětí nad tři roky věku. Léčba by měla být indikována především v časných stádiích postižení. U nemocných, u nichž došlo k ireverzibilnímu poškození CNS, není proto zahájení terapie na místě. U nemocných s těžkým renálním nebo kardiálním postižením není indikace léčby omezena. U pacientů nad 70 let věku by mělo být podávání léčby individuálně zvažováno.

Léčba je podávána většinou v centru v pravidelných čtrnáctidenních intervalech formou i. v. infuzí. U části nemocných je léčba administrována ve zdravotnických zařízeních v místě bydliště, výjimečně pak i formou doma podávaných infuzí. Posledně jmenovaný přístup vede k větší nezávislosti pacientů a menší psychosociální zátěži (Linthorst et al., 2007; Cousins et al., 2008).

Ačkoli je léčba zpravidla snášena dobře, u některých nemocných může docházet k infuzním reakcím. Nejčastěji se jedná o zimnici, třesavku, horečku nebo pocity horka, nevolnost a bolesti hlavy. Obtíže mohou být způsobeny příliš rychlou aplikací či vyšší koncentrací léku a zpravidla vymizí po zpomalení infuze nebo při jejím podání ve větším objemu fyziologického roztoku. U nemocných s infuzními reakcemi je v některých případech podávána profylaktická dávka paracetamolu, nesteroidních antiflogistik nebo i. v. hydrocortisonu. V případech těžkých infuzních reakcí je na místě stanovení protilátek proti enzymu, zejména ve třídě IgE.

## *Péče o přidružená onemocnění a symptomy*

### *Modifikace rizikových faktorů*

U nemocných s AFD jsou aplikována podobná preventivní opatření jako u nemocných s vysokým rizikem aterosklerotických komplikací. Kromě vyloučení kouření se snažíme o důslednou kontrolu krevního tlaku a lipidogramu. U nemocných s diabetem je na místě důsledná kontrola glykemie s důrazem na prevenci případných hypoglykemií.

### *Léčba neuropatické bolesti*

Léčba bolesti u nemocných s Fabryho chorobou představuje značný terapeutický problém. Je založena na preventivních režimových opatřeních vylučujících excesivní námahu a přehřátí. Z farmakoterapie jsou léky 1. volby antikonvulziva – pregabalin a gabapentin a tricyklická antidepressiva – amitriptylin. Pokud jde o NSA nebo běžná analgetika – jsou bez většího efektu, podobně jako difenylhydantoin, a nejsou doporučována. Zlepšení bylo zaznamenáno i přidáním SSRI (selektivními inhibitory re-uptake serotoninu). Místo SSRI se dnes doporučují SNRI (venlafaxin a duloxetin) – ty však nejsou pro léčbu Fabryho choroby schváleny. V extrémních případech je nutno sáhnout na minimálně nezbytnou dobu k využití opioidů a opiátů.

### *Ovlivnění proteinurie a prevence progresse renální insuficience*

U nemocných s AFD chybí sice jednoznačná data, která by potvrdila benefit blokády systému renin-angiotenzin-aldosteron v ovlivnění nefropatie, tyto léky jsou však indikovány analogicky jako u jiných etiologií renálního postižení. Kromě ACE inhibitorů nebo blokátorů AT1 receptorů pro angiotenzin II (sartanů) je někdy léčba kombinována s podáváním spironolaktону nebo eplerenonu v naději v jejich antifibrotický efekt jak na ledviny, tak na myokard (Schieppati et Remuzzi, 2003).

U nemocných s AFD není těžší arteriální hypertenze příliš častá, analýza registru FOS však ukázala, že řada nemocných nemá krevní tlak dobře kontrolován. Na místě je však opatrnost pro sklon některých nemocných k posturální hypotenzii. V léčbě hypertenze je vhodné se vyvarovat léků s negativně chronotropními účinky (betablokátory, verapamil) s ohledem na sklon nemocných k bradykardii a chronotropní insuficienci.


U nemocných s pokročilým renálním selháním je nutná dialyzační léčba a/nebo transplantace ledviny. Osud transplantované ledviny není u nemocných s AFD horší než u jiných příjemců a ve srovnání s nemocnými s diabetem je dokonce lepší (Ojo et al., 2000; Mignani et al., 2001; Cybulla et al., 2009). Transplantace ledviny není důvodem k přerušení enzymatické léčby, neboť k progresi onemocnění může stále docházet na kardiální a cerebrovaskulární úrovni.

### *Léčba anginy pectoris a srdečního selhání*

U nemocných s námahovými bolestmi na hrudi je nutno především vyloučit fixovanou stenózu koronárních tepen. Ta se může vyskytovat i přesto, že řada pacientů má bolesti podmíněné spíše mikrovaskulárním postižením. U nemocných je potenciálním diagnostickým problémem i infarkt myokardu. Zdá se sice, že původní představy o vysokém riziku infarktu uváděné v klasických učebnicových popisech choroby nejsou pravdivé, výskyt však rozhodně nebude menší než v obecné populaci. U nemocných s AFD je častou kombinací přítomnost bolestí na hrudi, patologického EKG a mírné elevace troponinů (dané přítomností významné hypertrofie levé komory). Tento nálezný však nelze bagatelizovat a je nutno jej hodnotit v celkovém klinickém kontextu. Chronická námahová angina pectoris u nemocných s AFD vcelku dobře odpovídá na léčbu blokátory kalciových kanálů i na nitráty. Betablokátory jsou používány pouze s velkou opatrností za průběžné monitorace AV převodu a chronotropní odpovědi na zátěž. Běžnou součástí léčby je antiagregační léčba kyselinou acetylsalicylovou, případně clopidogrelem. Použití nových antiagregancií (prasugrel, ticagrelor) je možné při respektování jejich aktuálních indikačních omezení.

U všech pacientů je snaha optimalizovat jejich lipidogramu podáváním statinů. Zda u AFD mají stejný benefit jako u nemocných bez AFD není však známo.

U nemocných s projevy srdečního selhání se jedná většinou o srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí neboli tzv. diastolické selhání. Specifická léčba není známa. K redukci symptomů jsou



podávána diuretika. ACE inhibitory, sartany ani betablokátoři k zásadnímu zlepšení nevedou. U nemocných s nezvladatelnými projevy selhávání je na místě zvážení srdeční transplantace.

### *Prevence tromboembolických komplikací*


Nemocní v pokročilejších stádiích kardiomyopatie mají významně zvýšené riziko vzniku poruch srdečního rytmu. Na místě je pravidelná monitorace 24hodinového EKG holterovského záznamu. V případě záchytu epizod fibrilace nebo flutteru sání je indikována antikoagulační léčba s možným využitím jak warfarinu, tak i nových antikoagulancií (přímé inhibitory trombinu a antagonisté faktoru Xa). Po prodělaných mozkových příhodách je podávána spíše antiagregační terapie kyselinou acetylsalicylovou, případně spolu s clopidogrelem, ovšem jen tehdy, není-li naléhavé podezření, že by mohla mít kardioembolickou etiologii. Použití dipyridamolu i v běžně podávaných malých dávkách v rámci sekundární prevence mozkových příhod se vzhledem k prokázané mikrovaskulární složce jejich anginy pectoris spíše vyhýbáme.

### *Léčba kardiomyopatie*

S výjimkou ERT nejsou specifická léčebná opatření k prevenci rozvoje kardiomyopatie u AFD známa. V naději přínosného vlivu analogicky jako u jiných typů hypertrofie levé komory jsou podávány ACE inhibitory nebo sartany, případně v kombinaci se spironolaktonem nebo eplerenonem. U všech nemocných je v dalších léčebných opatřeních postupováno analogicky s doporučeními pro léčbu hypertrofické kardiomyopatie. Vzhledem k vysokému riziku poruch AV převodu, supra-ventrikulárních a ventrikulárních arytmií je na místě pravidelné provedení 24hodinového EKG záznamu. U nemocných s fibrilací sání by měl být podáván amiodaron jen v minimální možné míře, neboť může interferovat s funkcí lyzozomů a blokádu manózo-6-fosfátových receptorů snižovat efekt ERT (Ikeda et al., 2008).

Část nemocných vyvine během života buď symptomatickou chronotropní inkompetenci (neschopnost akcelerace srdeční frekvence v odpovědi na námahu), nebo poruchu atrioventrikulárního převodu. Obě situace vyžadují implantaci kardiostimulátoru. U nemocných závislých na komorové stimulaci je třeba zvažovat biventrikulární stimulaci, neboť pravokomorová stimulace u nich může rychle vést k rozvoji srdečního selhání v důsledku komorové dyssynchronie (Chan et al., 2011).

Pokročilá stadia onemocnění ohrožují pacienty vznikem maligních komorových arytmií. Stále více nemocných je tak indikováno k implantaci kardioverterů – defibrilátoru (ICD). Běžná indikační kritéria u nemocných s AFD potenciálně selhávají. Proto je třeba velmi aktivně pátrat po arytmiích pomocí Holterova monitorování EKG a zohlednit případnou přítomnost fibrózy (pozdní syčení gadolinem při MRI), která riziko arytmií významně zvyšuje. ICD je nutno v každém případě implantovat u nemocných se symptomatickými komorovými tachyarytmiemi nebo po prodělané srdeční zástavě.



U nemocných s významnou septální hypertrofií a symptomatickou obstrukcí výtokového traktu se osvědčila septální alkoholová ablace (Magage et al., 2005). U nevhodné anatomie koronárního řečiště pak je zvažováno chirurgické řešení.

### *Léčba gastrointestinálních potíží*

Gastrointestinální potíže zpravidla odpovídají na ERT. Důležitá je modifikace diety s omezením mastných pokrmů a s rozdělením jídla do více menších porcí denně. Adjuvantní léčebné postupy zahrnují podávání pankreatických enzymů, probiotik a prokinetik. Tato terapie je čistě empirická a závisí na individuální odpovědi nemocných.

### *Léčba plicního postižení*

U nemocných s AFD je častý mírný až středně těžký stupeň obstrukce, v pokročilých stadiích onemocnění případně i restriktie. Léčba se řídí obecnými zásadami terapie chronické obstrukční choroby bronchopulmonální. Důležité je tento aspekt choroby nepodceňovat, neboť reakce některých nemocných na bronchodilatační léčbu bývá překvapivě dobrá.

### *Léčba angiokeratomat*

Angiokeratomata při ERT nemizí, jejich četnost se spíše jen stabilizuje. Lokální ošetření laserem je celkem efektivní a je na místě zejména u krvácejících a mechanicky obtěžujících keratomů.

### *Genetické poradenství, psychosociální intervence*

Nedílnou součástí péče je i genetické poradenství. Jako zásadní se v terapii jeví psychologická podpora nemocných a jejich edukace. Stále důležitější roli také hraje vzájemná podpora nemocných prostřednictvím patientských sdružení.

## *Závěr*

Fabryho-Andersonova choroba je vzácným multisystémovým onemocněním s dostupnou vysoce nákladnou enzymatickou substituční léčbou. Z tohoto důvodu je péče o tyto nemocné v České republice v současné době centralizována na II. interní klinice VFN a 1. LF UK ve spolupráci s Klinikou dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK a Ústavem dědičných a metabolických poruch 1. LF UK. Centrum je založeno na multidisciplinární spolupráci zahrnující specialisty různých oborů (nefrologie, neurologie, dermatologie, oftalmologie, ORL). Centralizace umožňuje stratifikaci nemocných dle jejich závažnosti a kontrolované nakládání s léčebnými prostředky. Dostupnost substituční léčby se postupně i v České republice dostává na úroveň evropského průměru. Dalšího zlepšení je možno dosáhnout zvýšením povědomí o této vzácné nemoci a jejím větším záchytem v časnějších stadiích.



## Souhrn

- 1) Andersonova-Fabryho choroba je progresivní systémové lyzozomální onemocnění vázané na X chromozom, způsobené defektem genu kódujícího enzym alfa-galaktosidázu A. Defekt vede k intralyzozomálnímu sthádání substrátů tohoto enzymu, zejména globotriaosylceramidu (Gb3), na úrovni mnoha tkání, zejména pak v endotelu a buňkách hladké svaloviny cév, v různých typech buněk ledvin, srdečního svalu, CNS, gastrointestinálního traktu a dalších.
- 2) Frekvence klasického fenotypu v populaci je odhadována na 1 : 40 000 mužů (u žen více než dvojnásobek). Novorozenecký skríníng prokázal i více než desetkrát vyšší četnost mutací, které jsou však díky vyšší reziduální aktivitě enzymu spojeny s mírnějšími projevy (např. jen s postižením jednoho orgánového systému, nejčastěji s kardiomyopatií – kardiální varianty onemocnění).
- 3) Hemizygotní muži jsou postiženi více a v mladším věku než heterozygotní ženy. Průměrné přežití bez terapie bylo odhadnuto u mužů na přibližně 50 let, u žen o 15–20 let více.
- 4) Klasické projevy choroby jsou multisystémové a zahrnují:
  - postižení kůže ve formě angikeratomat, častá je hypo- až anhidróza,
  - postižení periferního nervového systému, manifestující se zejména neuropatickými bolestmi, často ve formě tzv. febrilních krizí (bolesti jsou jedním z prvních projevů onemocnění u dětí),
  - gastrointestinální potíže (pravděpodobně na podkladě postižení nervových plexů), které připomínají syndrom dráždivého tračníku či jiné funkční poruchy,
  - postižení centrálního nervového systému, manifestující se zejména předčasnými cévními mozkovými příhodami (od 3. dekády života), tinnitem a částečným nebo úplným výpadkem sluchu,
  - hypertrofickou kardiomyopatií s projevy srdečního selhávání, poruchami srdečního rytmu a postižením chlopenního aparátu (klasicky se u mužů manifestuje až od 3. dekády, u žen ještě později),
  - postižení ledvin, projevující se nejprve mikroalbuminurií a následně i proteinurií a postupným poklesem glomerulární filtrace až do stádia těžké renální insuficience, vyžadující dialyzační léčbu nebo transplantaci ledvin (daleko častěji u mužů, typicky s projevy renálního selhání od 4. dekády výše).
- 5) Pro Anderson Fabryho chorobu byla vyvinuta enzym-substituční léčba rekombinantním nitrožilně podávaným enzymem. Na trhu jsou k dispozici dva preparáty, agalsidáza alfa a beta. Léčba je schopna oddálit klinické manifestace, zejména pak stabilizaci renálních funkcí.

## Literatura

1. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, van Roomen C, Mirzaian M, Wijburg FA, Linthorst GE, Vedder AC, Rombach SM, Cox-Brinkman J, Somerharju P, Boot RG, Hollak CE, Brady RO, Poorthuis BJ. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 26; 105 (8): 2812–2827.
2. Anderson WA. A case of «angio-keratoma». *Br J Dermatol*, 1898; 10: 113–117.
3. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ. Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007; 146(2): 77–86.
4. Barbey F, Qanadli SD, Juli C, Brakch N, Paleček T, Rizzo E, Jeanrenaud X, Eckhardt B, Linhart A. Aortic remodelling in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2010 Feb; 31(3): 347–353.
5. Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Koeppel S, Machann W, Hahn D, Wanner C, Strotmann J, Sandstedt J. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006 May 15; 97(10): 1515–1518.
6. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986; 83(13): 4859–4863.
7. Brady RO. Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism. *Clin Chem*, 1967; 13(7): 565–577.

- 
8. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin Iii HA, Kopp JB. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81(2): 122–138.
  9. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, Møller AT, Hilz MJ. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol*. 2011; 11: 61.
  10. Cousins A, Lee P, Rorman D, Raas-Rothschild A, Banikazemi M, Waldek S, Thompson L. Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. *Br J Nurs*. 2008; 17(10): 653–657.
  11. Cybulla M, Schaefer E, Wendt S, Ling H, Kröber SM, Hövelborn U, Schandelmaier S, Rohrbach R, Neumann HP. Chronic renal failure and proteinuria in adulthood: Fabry disease predominantly affecting the kidneys. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45(5): e82–89.
  12. Cybulla M, Walter KN, Schwarting A, Divito R, Feriozzi S, Sunder-Plassmann G; European FOS Investigators Group. Kidney transplantation in patients with Fabry disease *Transpl Int*. 2009; 22(4): 475–481.
  13. Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med*. 1973; 81(2): 157–171.
  14. Dobrovolný R, Dvořáková L, Ledvinová J, Magage S, Bultas J, Lubanda JC, Elleder M, Karetova D, Pavlíková M, Hřebíček M. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *J Mol Med (Berl)*. 2005; 83(8): 647–654.
  15. Dubuc V, Moore DF, Gioia LC, Saposnik G, Selchen D, Lanthier S. Prevalence of Fabry Disease in Young Patients with Cryptogenic Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012 Nov 17. doi: pii: S1052-3057 (12)00337-0. 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.005. [Epub ahead of print]
  16. Elleder M, Bradová V, Smíd F, Buděšínský M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, Ledvinová J, Bělohávek, Král V, Dorazilová V. Cardiac storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1990; 417(5): 449–455.
  17. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, Hughes DA; ACES study group. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart*. 2011; 97(23): 1957–1960.
  18. Elstein D, Schachamov E, Beerl R, Altarescu G. X-inactivation in Fabry disease. *Gene*. 2012; 505(2): 266–268.
  19. Embrett M, Mackinnon NJ. Qualitative evaluation of the Canadian Fabry Disease Initiative. *Can Pharm J (Ott)*. 2012; 145(3): 136–141.
  20. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006; 8(9): 539–548.
  21. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syph*. 1898; 43: 187–200.
  22. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syph*, 1898; 43: 187–200.
  23. Feldt-Rasmussen U. Fabry disease and early stroke. *Stroke Res Treat*. 2011; 615218.
  24. Fellgiebel A, Keller I, Marin D, Müller MJ, Schermuly I, Yakushev I, Albrecht J, Bellhäuser H, Kinateder M, Beck M, Stoeter P. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology*. 2009; 72(1): 63–68.
  25. Garman, SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol*, 2004; 337(2): 319–335.
  26. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet*, 2005; 68(1): 93–95.
  27. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18(5): 1547–1557.
  28. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inher Metab Dis*. 2003; 26(8): 787–794.

29. Havndrup O, Christiansen M, Stoevring B, Jensen M, Hoffman-Bang J, Andersen PS, Hasholt L, Nørremølle A, Feldt-Rasmussen U, Køber L, Bundgaard H. Fabry disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy: genetic screening needed for establishing the diagnosis in women. *Eur J Heart Fail.* 2010 Jun; 12(6): 535–540.
30. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R; FOS European Investigators. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet.* 2005; 42(3): 247–252.
31. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S; Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(12): 1447–1453.
32. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, Mehta AB. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart.* 2008; 94(2): 153–158.
33. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta.* 2001; 308(1–2): 195–196.
34. Chan JY, Fang F, Zhang Q, Fung JW, Razali O, Azlan H, Lam KH, Chan HC, Yu CM. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J.* 2011; 32(20): 2533.
35. Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Desnick RJ, Hwu WL. Fabry disease: incidence of the common later-onset  $\alpha$ -galactosidase A IVS4+919G→A mutation in Taiwanese newborns—superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations. *Mol Med.* 2012; 18: 780–784.
36. Ikeda K, Hirayama M, Hirota Y, Asa E, Seki J, Tanaka Y. -40. Drug-induced phospholipidosis is caused by blockade of mannose 6-phosphate receptor-mediated targeting of lysosomal enzymes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 377(1): 268–274.
37. Kang WH, Chun SI, Lee S. Generalized anhidrosis associated with Fabry's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17(5 Pt 2): 883–887.
38. Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, Owada M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Tanaka A, Mills K, Winchester B, Keutzer J. Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab.* 2005; 85(3): 196–202.
39. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, Beck M, Ramaswami U, Linhart A, Gal A, Houge G, Widmer U, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int.* 2005; 67(5): 1955–1960.
40. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtländer T, Auinger M, Pagliardini S, Spada M, Demmelbauer K, Lorenz M, Hauser AC, Kofler HJ, Lhotta K, Neyer U, Pronai W, Wallner M, Wieser C, Wiesholzer M, Zodi H, Födinger M, Sunder-Plassmann G. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(5): 1323–1329.
41. Lidove O, Bekri S, Goizet C, Khau Van Kien A, Aractingi S, Knebelmann B, Choukroun G, Tsimaratos M, Redonnet-Vernhet I, Lacombe D, Jaussaud R. Fabry disease: proposed guidelines from a French expert group for its diagnosis, treatment and follow-up. *Presse Med.* 2007; 36(7–8): 1084–1097.
42. Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, Barbey F, Maisonobe T, Caillaud C, Beck M, Sunder-Plassmann G, Linhart A, Mehta A; FOS European investigators. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(9): 1053–1059.
43. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, Lin SJ, Chen CH, Chiang CC, Ho HJ, Lee PC, Kao CH, Cheng KH, Hsueh C, Niu DM. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009; 2(5): 450–456.
44. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM; European FOS Investigators. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007; 28(10): 1228–1235.
45. Linhart A, Magage S, Paleček T, Bultas J. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24(Suppl 2): 75–83.
46. Linhart A, Paleček T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, Zeman J, Ledvinová J, Poupětová H, Elleder M, Aschermann M. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J.* 2000; 139(6): 1101–1108.
47. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart.* 2007; 93(4): 528–535.

48. Linthorst GE, Vedder AC, Ormel EE, Aerts JM, Hollak CE. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant*, 2006; 21(2): 355–360.
49. Lubanda JC, Anjalg E, Bzdúch V, Thurberg BL, Bénichou B, Tylki-Szymanska A. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genet Med*. 2009; 11(4): 256–264.
50. Lukas J, Giese AK, Markoff A, Grittner U, Kolodny E, Mascher H, Lackner KJ, Meyer W, Wree P, Saviouk V, Rolfs A. Functional characterisation of alpha-galactosidase a mutations as a basis for a new classification system in fabry disease. *PLoS Genet*. 2013; 9(8): e1003632.
51. Lyon MF. X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr Suppl*, 2002; 91(439): 107–112.
52. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*, 2001. 38 (11): p. 750-60.
53. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*, 2001; 38(11): 769–775.
54. Magage S, Linhart A, Bultas J, Vojacek J, Mateš M, Paleček T, Popelová J, Tintera J, Aschermann M, Goldman ME, Desnick RJ. Fabry disease: percutaneous transluminal septal myocardial ablation markedly improved symptomatic left ventricular hypertrophy and outflow tract obstruction in a classically affected male. *Echocardiography*. 2005; 22(4): 333–339.
55. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, Bultas J, Karetová D, Dobrovolný R, Hřebíček M, Germain DP, Linhart A. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30(5): 790–799.
56. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schifmann R, Barbey F, Ries M, Clarke J; on behalf of the Fabry Outcome Survey investigators. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet*. 2009; 374(9706): 1986–1996.
57. Mehta A, Beck M, Kampmann C, Frustaci A, Germain DP, Pastores GM, Sunder-Plassmann G. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: Comparison of agalsidase alfa and agalsidase beta. *Mol Genet Metab*, 2008.
58. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, Sunder-Plassmann G. FOS Investigators. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2009; 46(8): 548–552.
59. Mehta A, Ginsberg L; FOS Investigators. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2005; 94(447): 24–27.
60. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34(3): 236–242.
61. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, Herkner KR, Streubel B, Kasper DC. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012; 379(9813): 335–341.
62. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*, 1999; 281(3): 249–254.
63. Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK, Bengtsson BA, Rosenberg K, Hasholt L, Sørensen SA, Sørensen SS, Feldt-Rasmussen U. Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med*, 2007; 9(12): 812–818.
64. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, Poupetová H, Dobrovolny R, Rysavá R, Maixnerová D, Bultas J, Motán J, Slivkova J, Sobotova D, Smrzova J, Tesar V. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(1): 179–186.
65. Mignani R, Gerra D, Maldini L, Bignardi L, Casanova S, Cambi V, Cagnoli L. Long-term survival of patients with renal transplantation in Fabry's disease. *Contrib Nephrol*, 2001; 136: 229–233.
66. Mills K, Morris P, Lee P, Vellodi A, Waldek S, Young E, Winchester B. Measurement of urinary CDH and CTH by tandem mass spectrometry in patients hemizygous and heterozygous for Fabry disease. *J Inher Metab Dis*, 2005; 28(1): 35–48.
67. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I, Fernández X, de Nicolas R, de la Morena G, Payá E, Yagüe J, Egido J. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(25): 2399–2403.

68. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003; 24(23): 2151–2155.
69. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM, Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006; 8(3): 479–482.
70. Müller MJ, Müller KM, Dascalescu A, Whybra C, Baron K, Scheurich A, Mann K, Beck M, Schmidt LG, Fellgiebel A. Psychiatric and neuropsychological signs and symptoms in patients with fabry disease: literature review. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005; 73(11): 687–693.
71. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez AL, Eng CM, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype. *Kidney Int*. 2003; 64(3): 801–807.
72. Namdar M, Kampmann C, Steffel J, Walder D, Holzmeister J, Lüscher TF, Jenni R, Duru F. PQ interval in patients with Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2010; 105(5): 753–756.
73. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Lüscher TF, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart*. 2011; 97(6): 485–490.
74. Nill M, Müller MJ, Beck M, Stoeter P, Fellgiebel A. Pathophysiological aspects of brain structural disturbances in patients with Fabry disease: literature review. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2006; 74(12): 687–695.
75. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, Kaplan B. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation*. 2000; 69(11): 2337–2339.
76. Oliveira JP, Valbuena C, Baldaia Moreira A, Fonseca E, Soares C, Leão Teles E, Waldek S. Splenomegaly, hypersplenism and peripheral blood cytopaenias in patients with classical Anderson-Fabry disease. *Virchows Arch*. 2008; 453(3): 291–300.
77. O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Calcagnino M, Murphy E, Lachmann R, Mehta A, Hughes D, Elliott PM. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace*. 2011; 13(12): 1781–1788.
78. Ortel CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta AB; FOS Investigators. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol*. 2007; 157(2): 331–337.
79. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, Villalobos J, Vujkovic B, Waldek S, Wanner C, Warnock DG. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(3): 769–775.
80. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4(6): 327–336.
81. Paleček T, Dostalova G, Kuchynka P, Karetova D, Bultas J, Elleder M, Linhart A. Right ventricular involvement in Fabry disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21: 1265–1268.
82. Pisani A, Spinelli L, Visciano B, Capuano I, Sabbatini M, Riccio E, Messalli G, Imbriaco M. Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease. *JIMD Rep*. 2013; 9: 41–48.
83. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, Dvořáková L, Kožich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *JInher Metab Dis*. 2010; 33(4): 387–396.
84. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G. et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatrica*. 2006; 95: 86–92.
85. Ramaswami U. Fabry disease during childhood: clinical manifestations and treatment with agalsidase alfa. *Acta Paediatr Suppl*. 2008; 97(457): 38–40.
86. Ries M, Clarke JT, Whybra C, Mehta A, Loveday KS, Brady RO, Beck M, Schiffmann R. Enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetics and pharmacodynamics of agalsidase alpha in children and adolescents. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47(10): 1222–1230.
87. Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, Pastores G, Lien YH, Kampmann C, Brady RO, Beck M, Schiffmann R. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics*. 2006; 118(3): 924–932.
88. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ. et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics*. 2005; 115: e344–355.

89. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, Walter U, Mix E, Löhr M, Harzer K, Strauss U, Pahnke J, Grossmann A, Benecke R. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005; 366(9499): 1794–1796.
90. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, Böttcher T, Heuschmann PU, Tatlisumak T, Tanislav C, Jungehulsing GJ, Giese AK, Putaala J, Huber R, Bodechtel U, Lichy C, Enzinger C, Schmidt R, Hennerici MG, Kaps M, Kessler C, Lackner K, Paschke E, Meyer W, Mascher H, Riess O, Kolodny E, Norrving B; Stroke in Young Fabry Patients (sifap) Investigators. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. 2013; 44(2): 340–349.
91. Rombach SM, Aerts JM, Poorthuis BJ, Groener JE, Donker-Koopman W, Hendriks E, Mirzaian M, Kuiper S, Wijburg FA, Hollak CE, Linthorst GE. Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso) Gb3 reduction and treatment outcome. *PLoS One*. 2012; 7(10): e47805. doi: 10.1371/journal.pone.0047805
92. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwiderman AH, Wijburg FA, Kuiper S, Vd Bergh Weerman MA, Groener JE, Poorthuis BJ, Hollak CE, Aerts JM. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1802(9): 741–748.
93. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002; 105: 1407–1411.
94. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I, Tajima Y, Kotani M, Ohshima T, Chiba Y, Takashiba M, Jigami Y, Fukushima T, Kanzaki T, Itoh K. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet*. 2006; 51(3): 180–188.
95. Shabbeer J, Robinson M, Desnick RJ. Detection of alpha-galactosidase a mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography. *Hum Mutat*. 2005; 25(3): 299–305.
96. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB, Elliott PM. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005; 96(6): 842–846.
97. Schaefer RM, Tyłki-Szymańska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs*. 2009; 69(16): 2179–2205.
98. Schieppati A, Remuzzi G. Proteinuria and its consequences in renal disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2003; 92(443): 9–13.
99. Schiffmann R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2002. 91(439): 48–52.
100. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke*. 2009; 40(3): 788–794.
101. Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, Poorthuis BJ, Hollak CE, Groener JE, Linthorst GE. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 69.
102. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(2): 210–214.
103. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006; 79(1): 31–40.
104. Street NJ, Yi MS, Bailey LA, Hopkin RJ. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. *Genet Med*. 2006; 8: 346–353.
105. Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, Aretz T, Gordon RE, O'Callaghan MW. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. *Circulation*. 2009; 119(19): 2561–2567.
106. Thurberg BL, Politei JM. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature. *Hum Pathol*. 2012; 43(4): 610–614.
107. Thurberg BL, Randolph Byers H, Granter SR, Phelps RG, Gordon RE, O'Callaghan M. Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in fabry disease by repeated skin biopsies. *J Invest Dermatol*. 2004; 122: 900–908.
108. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(5): 767–776.
109. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, Svarstad E. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(1): 137–148.

- 110.** Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet Med.* 2012; 14(9): 779–786.
- 111.** Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Arnao V, Licata G, Pinto A. Neurological complications of anderson-fabry disease. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(33): 6014–6030.
- 112.** Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, Schönfeld D, Banikazemi M, Hopkin RJ, Martins AM, Sims K, Beitner-Johnson D, O'Brien F, Feldt-Rasmussen U. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2010; 12(11): 703–712.
- 113.** Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation.* 2003; 108(11): 1299–1301.
- 114.** Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009; 119(4): 524–529.
- 115.** Wendt S, Whybra C, Kampmann C, Teichmann E, Beck M. Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *J Inher Metab Dis.* 2005; 28(5): 787–788.
- 116.** Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J. et al. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis.* 2001; 24: 715–724.
- 117.** Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, Germain DP. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr.* 2008; 152(4): 563–570.

prof. MUDr. Aleš Linhart, CSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN v Praze  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha  
alinh@lf1.cuni.cz

# Mukopolysacharidózy

doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.

Metabolické centrum KDDL 1. LF UK a VFN v Praze

Mukopolysacharidózy (MPS) patří mezi dědičná metabolická onemocnění ze skupiny lyzomálních střádatvých nemocí. MPS jsou obecně charakterizovány jako chronická progresivní onemocnění s širokou variabilitou klinických příznaků. Příčinou MPS jsou deficity specifických enzymů (kyselých hydroláz v lyzosomech), které katalyzují odbourávání glykosaminoglykanů (GAG), což vede k jejich hromadění v tkáních. Glykosaminoglykany (dříve označované jako mukopolysacharidy) se podílejí na stavbě pojivové tkáně a představují důležitou složku extracelulární matrix. Skládají se z dlouhých polysacharidových řetězců, které jsou navázány na specifické proteoglykany. Podle složení se rozlišuje několik typů GAG, například dermatansulfátu, heparansulfátu nebo keratansulfát. Odbourávání GAG zajišťuje 10 popsaných enzymů a jejich deficity vedou k 7 různým typům MPS. Jednotlivé typy MPS jsou označovány podle pořadí, v jakém byly objeveny, podle jmen lékařek a lékařů, kteří daný typ popsali, a samozřejmě podle enzymologické a molekulárně genetické podstaty (tabulka 1). I přestože MPS patří mezi tzv. vzácná onemocnění, je v ČR každý rok diagnostikováno několik pacientů s různým typem MPS. Vyhodnocením dat z let 1975–2008 byla v ČR stanovena celková prevalence všech MPS 1 : 27 000 (Poupětová et al., 2010).

## Mukopolysacharidóza I (MPS I)

Pacienti s MPS I mají deficit enzymu  $\alpha$ -L-iduronidázy (IDUA). Dědičnost MPS I je autosomálně recesivní a pro všechny její podtypy je společné hromadění 2 různých GAG, a to dermatan- a heparansulfátu. Díky velmi široké fenotypové variabilitě byly historicky definovány tři podtypy, a to těžký Hurlerův syndrom, intermediální Hurlerův-Scheieův syndrom a mírná forma – Scheieův syndrom. Nicméně je lepší chápat MPS I spíše jako kontinuální spektrum od nejtěžší po nejlehčí klinické formy (tabulka 2). Frekvence výskytu MPS I v České republice je přibližně 1 : 140 000 (Poupětová et al., 2010). Gen se nachází na 4. chromozomu a bylo již popsáno více než 100 různých mutací, ale zatím nebyla jednoznačně prokázána souvislost mezi genotypem a fenotypem onemocnění (tabulka 1).

Pro nejtěžší formu, dříve Hurlerův syndrom, je typická kraniofaciální dysmorfie, postižení skeletu charakteru dysostosis multiplex, hepatosplenomegalie, zákal rohovky a psychomotorická retardace. Novorozenci a malí kojenci jsou klinicky většinou zcela bez příznaků, ale již během prvního roku života dochází k manifestaci prvních symptomů, které se pozvolna zhoršují. Často je popisována makrocefalie, mírná hypotonie, hepatosplenomegalie, umbilikální a inguinální hernie. Později v batolecím věku se prohlubuje kraniofaciální dysmorfie s prominujícím čelem, sedlovitým nosem a makroglosií, gingivální hyperplazií, zašpičatělými zuby s vrozenou mezerou mezi předními řezáky



**Tabulka 1** Mukopolysacharidózy – dědičnost, prevalence v ČR, biochemická/enzymologická/genetická charakteristika

typ	eponym	dědičnost	gen (lokus)	enzym	GAG	prevalence v ČR	
I	Hurler; Scheie	AR	4p16.3	alfa-L-iduronidáza	DS; (HS)	1 : 140 000	
II	Hunter	GR	Xq28	iduronát-2-sulfatáza	DS; (HS)	1 : 120 000	
III	Sanfilippo	A	AR	17q25.3	A: heparan N-sulfatáza	HS	1 : 110 000
		B	AR	17q21.2	B: alfa-N-acetylglukosaminidáza	HS	
		C	AR	8p11.21	C: acetyl-CoA:alfa-glukosamid acetyl-transferáza	HS	
		D	AR	12q14.3	D: N-acetylglukosamin-6-sulfatáza	HS	
IV	Morquio	A	AR	16q24.3	A: N-acetylgalaktosamin-6-sulfatáza	KS; (ChS)	1 : 140 000
		B	AR	3p21.33	B: beta-galaktosidáza	KS; (ChS)	
VI	Maroteaux-Lamy	AR	5q11-q13	N-acetylgalaktosamin-4-sulfatáza	DS	< 1 : 1 000 000	
VII	Sly	AR	7q21.11	beta-glukuronidázy	(DS; HS; ChS)	< 1 : 1 000 000	
IX	Natowitz	AR	3p21.31	hyaluronidáza	KH	pouze 4 případy na světě	

AR – autosomálně recesivní; GR – gonosomálně recesivní; DS – dermatansulfát; HS – heparansulfát; ChS – chondroitinsulfát; KS – keratansulfát; KH – kyselina hyaluronová

(diastema) (obrázky 1 a 2). Dochází ke zpomalení růstu, objevuje se disproporce těla s krátkým krkem a protruzí sternu a obvyklou hyperkyfózou v oblasti hrudní páteře. Jsou popisovány strukturální remodelace rostoucích kostí charakterizované jako dysostosis multiplex, zahrnující deformity dlouhých kostí, zašpičatělé metakarpální kůstky, dysplastické hlavice stehenních kostí, ovoidní těla obratlů (obrázek 5 a 6). K akutním komplikacím patří míšní poranění v důsledku spondylolýstézy a nestabilita atlanto-okcipitálního skloubení způsobená dysplazií čepu 2. cervikálního obratle. Progresivní artropatie, projevující se kontrakturami, může být patrná již ve věku 2 let. Jemná motorika ruky je zhoršená a vyvíjí se tzv. „drápovitá ruka“ (obrázek 3).

Mezi časté obtíže patří četné infekty jak horních, tak i dolních dýchacích cest. Mechanická obstrukce dýchacích cest způsobená hromaděním GAG ve stěně dýchacích cest vede ke spánkové apnoe-hypopnoe. Hypoventilační syndrom s dyspnoí může následně způsobit plicní hypertenzi

**Tabulka 2** Klinické příznaky mukopolysacharidóz

Typ	Kraniofaciální dysmorfie	Malý vzrůst	Dysostosis multiplex	Kloubní kontraktury	Hepato/spleno-megalie	Mentální retardace	Zákal rohovky	Postižení srdce	Makroglosie
I-H	++	++	++	++	++	++	++	+	++
I-HS	+	(+)	+	+	+	+	+	+	(+)
I-S	(+)	-	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	-
II	++	+	+	++	++	++	-	+	++
III	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	++	-	-	(+)
IV A	+	++	+	++	(+)	-	(+)	(+)	-
IV B	(+)	+	(+)	+	+	+	(+)	(+)	-
VI	+	++	+	++	+	-	++	+	++
VII	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+

**Míra postižení:** ++ výrazné změny; + mírné změny, (+) není vždy přítomno, - není přítomno, I-H MPS I – Hurler, I-HS MPS I – Hurler-Scheie, I-S MPS I – Scheie

a cor pulmonale. Hypertrofie adenoidní tkáně je řešena i opakovanou adenotomií. Strádání GAG v oblasti orofaryngu, dysostóza ušních kůstek, poškození sluchového nervu a opakované mezotitidy způsobují částečnou nebo úplnou ztrátu sluchu. U většiny pacientů s MPS I dochází k postižení srdce, které zahrnuje kardiomyopatii spojenou s endokardiální fibroelastózou a velmi často s postižením chlopní, zejména aortální a mitrální. U některých pacientů je kardiomyopatie přítomna již v prvním roce života a právě kardiovaskulární obtíže představují i u mírnějších forem MPS I výrazné komplikace.

Mezi nejčastější oční nálezy patří zákal rohovky, méně často glaukom (obrázek 4). U těžce postižených dětí může v důsledku dlouhodobého edému n. opticus dojít až k jeho atrofii. Degenerace pigmentového epitelu sítnice je doprovázena zhoršeným periferním viděním a noční slepotou. U neléčených pacientů s nejtěžší formou MPS I se v kojeneckém věku zpomaluje vývoj kognitivních a motorických funkcí a celkový psychomotorický vývoj se v batolecím věku zastavuje a dochází i k regresi. Hromadění GAG v meningách vede k jejich ztlustění a následně dochází k rozvoji progresivní cervikální myelopatie. Častým nálezem je komunikující hydrocefalus (Ješina et al., 2011).

Na druhé straně stojí Scheiův syndrom, který byl dříve označován jako samostatný typ, tzv. MPS V. Následně se zjistilo, že je zapříčiněn deficitem stejného enzymu jako u MPS I. Tíže klinických příznaků je výrazně mírnější. Patří mezi ně drobné změny na skeletu, pojivové tkáni, charakterizované tzv.



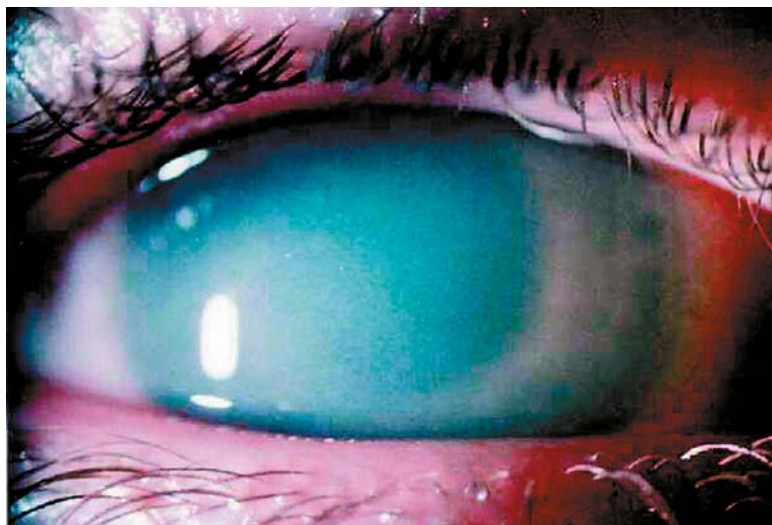
**Obrázek 1** *Kraniofaciální dysmorfie u dívky s MPS I*



**Obrázek 2** *Celkový fenotyp u dívky s MPS I*



**Obrázek 3** *Drápvitá ruka u pacientů s MPS*




**Obrázek 4** Zákal rohovky u pacienta s MPS I



**Obrázek 5** Rentgenové nálezy ruky u pacientů s MPS



**Obrázek 6** Rentgenové nálezy ovoidních obratlů u pacientů s MPS




drápovitou rukou. Postižení srdce, pokud je popsáno, se omezuje na postižení chlopní, nejčastěji aortální a mitrální. Respirační obtíže jsou často spojovány se spánkovou apnoí. Pacienti s tímto typem MPS I mají normální psychomotorický vývoj a zachován intelekt.

Tzv. Hurlerův-Scheiův syndrom je jakousi intermediální formou charakterizovanou obdobnými obtížemi jako nejtěžší forma, ale s výrazně mírnějším průběhem a pozdějším nástupem.

## Mukopolysacharidóza II (MPS II)

Mukopolysacharidóza II (Hunterův syndrom) má jako jediná z mukopolysacharidóz X-vázanou dědičnost. Výskyt MPS II je uváděn 1 : 120 000 chlapců (Poupětová et al., 2010). Velmi ojediněle jsou popisovány i případy postižení dívek, jako tzv. manifestních heterozygotek, s mírnějším průběhem nemoci. Charakteristické je hromadění heparan- a dermatansulfátu v tkáních a laboratorní nález jejich zvýšené exkrece močí, což je způsobeno deficitem enzymu iduronát-2-sulfatázy (tabulka 1). Obdobně jako u MPS I je popsáno více forem, těžká a mírná, které jsou však způsobené nedostatečnou funkcí stejného enzymu. A proto i MPS II je spíše charakterizována jako onemocnění s různou fenotypovou tíží od nejtěžší po nejmírnější, kde neexistuje přesná hranice. Klinické příznaky jsou velmi podobné MPS I (tabulka 2). U chlapců s těžší formou MPS II se objevuje typická kraniofaciální dysmorfie, dysostotické změny na skeletu, hepatosplenomegalie a psychomotorická retardace. Je přítomna porucha růstu, makrocefalie, kontraktury na rukou, četné hernie. Nápadná je makroglosie a husté obočí, které může ve střední čáře splývat. Vlasy jsou husté, vlasová hranice bývá položena nízko. Kořen nosu je vpadlý, nostrily obrácené směrem dopředu, rty jsou silné a ztlustělé. Projevem střádání v kůži a podkoží bývají někdy drobné i větší noduly, které u některých chlapců tvoří jakoby hrbolatou kůži zejména na ramenou a zádech. Rentgenové vyšetření prokazuje přítomnost typických dysostotických projevů především na páteři, kyčli a dlouhých kostech končetin (obrázky 5 a 6).

Na rozdíl od MPS I se u pacientů s MPS II prakticky nevyskytuje primární hypertrofická kardiomyopatie. Naopak dochází ve zvýšené míře ke střádání GAG na srdečních chlopních, což se projevuje jejich vadami, které následně vedou až k srdečnímu selhání. Časté jsou chronická rýma, adenoidní vegetace a obstruktivní spánková apnoe, obdobně jako u pacientů s MPS I. Asi dvě třetiny chlapců s MPS II mají kognitivní a mentální deficit s poruchou vývoje řeči. V předškolním a mladším školním věku bývají popisovány výrazné změny chování ve smyslu hyperkinetického syndromu. Následně dochází ke zhoršení motorických schopností a u neléčených pacientů v terminálním stadiu i k rozvoji kvadruspasticity s poruchou polykání a nakonec i ventilace. Obdobně jako u MPS I, tak i zde může dojít k rozvoji hydrocefalu a kompresi krční míchy s myelopatií a následnou periferní polyneuropatií. Dolní i horní končetiny jsou mírně pokrčené pro kontraktury v loketních a kolenních kloubech. Častý je i syndrom karpálního tunelu s omezenou hybností prstů. Postižení zraku nebývá dominantní a změny na rohovce jsou oproti MPS I pouze mikroskopické. Může být přítomen glaukom. Naopak




časté jsou díky změněným anatomickým poměrům a střádání GAG mezotitidy s převodní poruchou sluchu a může se rozvinout i progresivní senzorická ztráta sluchu (Wraith et al., 2008).

## Mukopolysacharidóza III (MPS III)

MPS III, neboli Sanfilippo syndrom, zahrnuje 4 podtypy, podle různých deficitních enzymů – pro subtyp MPS IIIA enzym heparan-N-sulfatázy, pro MPS IIIB  $\alpha$ -N-acetylglukosaminidázy, MPS IIIC acetylCoA:  $\alpha$ -glukosaminid acetyltransferázy a pro MPS IIID N-acetylglukosamin-6-sulfatázy. Všechny 4 enzymy se podílejí na odbourávání heparansulfátu, který se tak hromadí a je v nadbytku vylučován do moče. V souhrnu se MPS III vyskytují přibližně u jednoho dítěte z 100 000, což je vedle MPS I a II řadí k častějším MPS. Ve střední Evropě je nejvíce zastoupen podtypu MPS III A. Naopak pacienti s podtypem MPS III D jsou velmi raritní a v ČR zatím nebyl diagnostikován žádný pacient (Poupětová et al., 2010). Dědičnost u všech podtypů MPS III je autosomálně recesivní (tabulka 1).

I přestože mají jednotlivé podtypy MPS III jinou genetickou a biochemickou příčinu, tak klinické projevy jsou velmi podobné až stejné (tabulka 2). Hlavním projevem MPS III je progredující postižení centrální nervové soustavy, zatímco somatické projevy jsou, zejména zpočátku, jen mírně vyjádřeny. První příznaky spojené se změnou chování a hyperaktivitou se obvykle objevují mezi 2. až 6. rokem života, těžké neurologické symptomy nastupují do 10. roku života. Neléčení pacienti s MPS III umírají většinou mezi 10.–20. rokem života. Pro MPS III je typická těžká psychomotorická retardace a charakteristické neurologické příznaky, mezi které patří výrazná hyperaktivita, která se stává až nevladatelnou. Dále markantní změny chování, poruchy pozornosti, porucha spánku, které leckdy končí až insomnií. Jsou popisovány i prvky agresivity, a to jak vůči okolí, tak sobě samotným. Dítě je obtížně zvladatelné, složitý bývá pobyt dítěte v předškolních zařízeních. Mentální retardace je značná a některé děti dosáhnou pouze úrovně dvouletého dítěte. U pacientů se zachovanou zbytkovou aktivitou enzymu je vývoj kognitivních funkcí velmi nerovnoměrný a mohou dosáhnout i úrovně předškolního dítěte. Nicméně nemoc velmi často progreduje a zaznamenáváme regres ve vývoji. Opakované mezotitidy mohou vést k převodní poruše sluchu. U některých dětí je popisována sekundární epilepsie. Dochází ke zhoršení hrubé i jemné motoriky, ztráta koordinace pohybů doprovázená častými pády. Pacient může být nakonec i vázán na invalidní vozík. Stav progreduje do stavu letargie. Na CT či NMR mozku jsou popisovány atrofické změny. Mnohé děti vyžadují pro rozvoj dysfagie a následné kachektizace gastrostomii.

Na rozdíl od pacientů s MPS I nebo MPS II nejsou poruchy růstu a kraniofaciální dysmorfie na začátku onemocnění vůbec vyjádřeny. V průběhu dospívání některých pacientů jsou popisovány diskrétní změny, které zahrnují drsné vlasy, husté obočí, často spojené ve střední čáře, relativní makrocefalie, menší nos s více zanořeným kořenem. Často nacházíme makroglosii a kariézní chrup. Růst není u většiny pacientů tak výrazně ovlivněn. Rentgenové vyšetření ukazuje jen diskrétní projevy dysostosis multiplex a kloubní kontraktury nejsou zpočátku nápadné a objevují se až v pozdějším



věku. U některých pacientů byla popsána hepatosplenomegalie a umbilikální hernie. Ve většině případů není popisován zákal rohovky, či změny na srdečních chlopních, které jsou typické pro MPS I (Valstar et al., 2010).

Subtypy MPS III B, C i D mají velmi podobné klinické projevy jako MPS III A.

## Mukopolysacharidóza IV (MPS IV)

U pacientů s MPS IV, neboli syndromem Morquio, bylo prokázáno hromadění keratansulfátu na základě deficitu jednoho ze dvou enzymů – N-acetylglukosamin-6-sulfatázy – způsobující podtyp MPS IV A nebo  $\beta$ -galaktosidázy vedoucí k MPS IV B. Oba podtypy zahrnují velmi široké spektrum klinických příznaků, přesto mají několik společných znaků – typickou poruchu růstu, nízkou postavu, progredující kostní dysplazii a postižení rohovky (tabulka 2). Oba podtypy MPS IV mají autosomálně recesivní typ dědičnosti, postihuje obě pohlaví rovnoměrně a vyskytuje se panetnicky. Podtyp MPS IV A je častější než MPS IV B, který byl dosud popsán u malého počtu pacientů. Výskyt MPS IV je udáván v rozmezí od 1 : 75 000 (Severní Irsko) až po 1 : 265 000 (Německo). V České republice byla stanovena incidence přibližně 1 : 140 000 (Poupětová et al., 2010) (tabulka 1). V novorozeneckém a kojeneckém věku jsou kostní změny nenápadné, ojediněle se objevuje omezení abdukce v kyčlích. Obvykle se první příznaky onemocnění objevují v batolecím věku. Děti s MPS IV mají krátký trup, vyklenutý hrudník s protruzí sternu, hyperlordózu a/nebo kyfózu páteře v oblasti torako-lumbální páteře, skolióza je méně častá. Pro postižení krční páteře drží pacienti hlavu v záklonu. Velmi časté je flekční postavení v kyčlích nebo kolenních kloubech. Postavení kolen je značně valgózní, což ještě více zhoršuje chůzi. Uvolněná vazivová tkáň zapříčiňuje hypermobilitu některých kloubů, hybnost jiných kloubů bývá omezená, zejména ramenního, kyčelního a kolenního. Výška dětí i dospělých s MPS IV je obtížně měřitelná pro nemožnost postavit se vzpřímeně, ale konečná výška v dospělosti obvykle nepřesahuje 110–120 cm. Jedinci s MPS IV B jsou obvykle vyšší než osoby s MPS IV A a dosahují výšky až 140 cm, ojediněle mohou mít i normální výšku postavy. Kyfóza je zvláště patrná v oblasti torako-lumbální páteře, naopak skolióza je mnohem méně častá. Na hrudníku je charakteristickým nálezem extrémní protruze sternu, ale hrudník může být i nálevkovitý a sternum vpáčené. Typické zkrácení trupu může být natolik značné, že dolní žebra mohou dosahovat až k hřebeni kosti kyčelní. Lokty, ruce, kolena i kotníky jsou tedy proporcionálně větší. V batolecím věku je jako první příznak popisován gibbus, který je viditelný v sedu. Chůze bývá obtížná, obvykle velmi pomalá a kolébavá. Progredující porucha chůze může vyústit v potřebu invalidního vozíku, ale klesá i svalová síla na horních končetinách. Rentgenologické nálezy s postižením páteře, pánve a ruce jsou přítomny od kojeneckého věku a dále progredují. Žebra jsou široká a připomínají tvar vesel. Těla obratlů jsou ovoidní, později se objevuje platyspondylie. Na kyčlích je subluxační až luxační postavení hlavic kostí stehenních, rozšíření kyčelních lopat a hypoplastické změny na dolních částech pánve. Metakarpální kůstky jsou zkrácené, distální části kostí předloketních připomínají tvar písmene V. Hlava má normální




velikost obvodu, ale pro nízkou postavu se zdá proporcionálně větší. Prominuje faciální část, zejména brada, zatímco ostatní části obličeje jsou spíše ploché s krátkým nosem a mírně vpáčeným kořenem nosu. Zuby mají tenkou sklovinu, zvýšená predispozice ke kazivosti zubů vede k jejich časné ztrátě.

U pacientů s MPS IV nedochází k postižení centrální nervové soustavy a mají oproti MPS I, II a III zcela normální intelekt. Pokud se objeví zákal rohovky, obvykle je jen diskrétní a k postižení sluchu dochází jen vzácně. Mezi závažné klinické komplikace onemocnění patří těžká forma atlanto-okcipitální instability a následná myelopatie v oblasti krční míchy, která vede k progredující svalové slabosti. Někdy je popisována inkontinence. V krajním případě může dojít až k úplné tetraplegii. Proto jsou u pacientů s MPS IV nutná pravidelná neurofyziologická vyšetření a vyšetření krční páteře a míchy pomocí MR, která umožní včasnou indikaci neurochirurgických a ortopedických zákroků. Deformity hrudníku snižují plicní ventilaci, což se projevuje především v průběhu akutních respiračních infekcí. Rozvoj plicní hypertenze způsobuje hypertrofii pravého srdce a cor pulmonale. K postižení srdečních chlopní s nutností prevence infekční endokarditis dochází jen sporadicky. Na rozdíl od jiných MPS se u jedinců s MPS IV takřka nevyskytuje hepatomegalie a/nebo splenomegalie. Délka života u pacientů s mírnějším průběhem nemoci nemusí být významně zkrácena a mohou se dožít 7. dekády. Pacienti s těžkým fenotypem obvykle umírají v druhé až třetí dekádě života (Montano et al., 2007).

## Mukopolysacharidóza VI (MPS VI)

MPS VI (syndrom Maroteaux-Lamy) byla popsána až v roce 1963 a její podstatou je porucha enzymu N-acetyl-galaktosamin-4-sulfatázy (arylsulfatázy B), který je potřeba k degradaci dermatansulfátu. Dědičnost MPS VI je autosomálně recesivní a s incidencí nižší než 1 : 1 000 000 se řadí mezi raritnější MPS (tabulka 1). Obdobně jako předchozí MPS, tak je i MPS VI prezentována jako velmi variabilní spektrum klinických příznaků (tabulka 2). Závažnost onemocnění často koreluje se zbytkovou aktivitou enzymu. V průběhu dětství nebo dokonce během dospívání se mohou objevovat první příznaky u mírné formy MPS VI. U pacientů s nulovou nebo s nízkou zbytkovou enzymovou aktivitou je popisována těžká forma, která progreduje již od kojeneckého věku. Je charakterizována makrocefalií, kraniofaciální dysmorfii zahrnující hypoplazii kostí střední části obličeje, klenuté čelo, silné obočí, ztlustění ušních lalůčků, makroglosie a hyperplastické gingivy. Vývoj dentice je opožděn, zuby malé, nepravidelné s mezerou mezi předními řezáky, sklovina bývá poškozená se sklonem ke kazivosti, jazyk prominuje a dásně jsou hyperplastické. U pacientů nacházíme hrudní kyfózu s protruzí sternu, v torakolumbálním spojení může dojít ke vzniku gibbu. Významná je bederní hyperlordóza. Při rentgenových vyšetřeních nacházíme klasické dysostotické změny na kostech (obrázky 5 a 6). U pacientů s mírnější formou MPS VI, kteří nemají výraznou kraniofaciální dysmorfii, může být porucha růstu prvním příznakem s nástupem okolo 3. roku života a dosahují výšky až 160 cm. Konečná výška postavy u pacientů s těžkou formou MPS VI je zhruba mezi 105 až 140 cm.






Postižení srdečních chlopní, rozvoj hypertrofické kardiomyopatie nebo fibroelastózy endokardu jsou zapříčiněny střádáním GAG. Často je popisován šelest zejména při mitrální a aortální insuficienci. V těžších případech může dojít k neovladatelným arytmiím a srdečnímu selhání. Postižení břišní aorty a renálních arterií vede k rozvoji systémové hypertenze. V důsledku deformit hrudníku a současně progredující obstrukci dýchacích cest dochází k námahové dušnosti a snížení vitální kapacity plic. Komplikací MPS VI je výskyt spánkové apnoe a recidivující infekty horních i dolních dýchacích cest. Hypoventilační syndrom s dyspnoí a častými infekcemi může nakonec způsobit plicní hypertenzi a cor pulmonale. Časté otitidy vedou k nedoslýchavosti při poškození převodního systému. Může se vyskytnout i senzorká nedoslýchavost, která je způsobena poškozením jemných nervových vláken ve vnitřním uchu.

Splenomegalie je přítomna u cca poloviny pacientů, běžně je zjištěna i hepatomegalie, a to v předškolním věku. Obvyklým projevem nemoci jsou umbilikální a inguinální hernie, které vznikají v důsledku oslabení břišní stěny a zvýšeného nitrobřišního tlaku při hepatosplenomegalii. Primární postižení intelektu obvykle nepatří do obrazu MPS VI. K poruchám funkce CNS však může dojít sekundárně při nedoslýchavosti až hluchotě, postižením zraku nebo ischemickým postižením mozku při spánkových apnoích. U těžkých případů dochází k rozvoji komunikujícího hydrocefalu s nutností zavedení ventrikulo-peritoneálního shuntu. Postižení zraku je ve spojitosti s ukládáním GAG do rohovky (obrázek 4) nebo v důsledku poškození retiny nebo zřakového nervu. Myelopatie vzniká následkem míšní komprese v místě zúžení míšního kanálu při zbytnění mening a dysostotických změnách na obratlích. Časté je postižení periferních nervů – tzv. útlakový syndrom, zejména syndrom karpálního tunelu (Coutinho et al., 2012).

## Mukopolysacharidóza VII (MPS VII)

MPS VII, označovaná jako Slyův syndrom, patří mezi velmi raritní MPS. V ČR byl popsán zatím pouze jeden pacient (Poupětová et al., 2010). MPS VI je zapříčiněna defektním enzymem  $\beta$ -glukuronidázou, která odštěpuje kyselinu glukoronovou od dermatan-, heparan- nebo chondroitinsulfátu (tabulka 1). Klinické příznaky mají velkou variabilitu od těžkého fenotypu (např. fetálního hydropsu) k mírným formám, kdy pacienti přežívají do dospělosti (tabulka 2). U postižených jedinců se podle stupně závažnosti onemocnění v průběhu kojeneckého, batolecího nebo až předškolního věku prohlubuje v důsledku progredujícího lyzozomálního střádání zákal rohovky, hepatosplenomegalie, porucha růstu, kraniofaciální dysmorfie a deformity hrudníku s protruzí sternu. V torakolumbálním spojení může dojít ke vzniku gibbu. Hybnost velkých kloubů bývá omezená. Časté jsou umbilikální a inguinální hernie. Intelekt nemusí být postižen u všech pacientů, ale mohou se objevit komplikace v důsledku progredující poruchy sluchu nebo zraku. Střádání GAG vede k postižení srdečních chlopní a rozvoji hypertrofické kardiomyopatie. V důsledku deformity hrudníku je snižena vitální plicní kapacita. Rtg nález je typický ve smyslu „dysostosis multiplex“. Postižena je pánev i hlavice femurů, tvar



žeber připomíná vesla. Obratle jsou hypoplastické, ovoidní, přední strany těl obratlů jsou zobcovitě zakončené až do tvaru rybího obratle (Coutinho et al., 2012).

## Mukopolysacharidóza IX (MPS IX)

MPS IX, známá jako syndrom Natowitz, je způsoben deficitem enzymu hyaluronidázy. Byla popsána v 90. letech minulého století a dosud byly publikovány pouze 4 případy na světě. Klinické projevy zahrnují změny na pojivové tkáni, synovitidy, Bakerovy cysty, mikrofraktury pately a/nebo idiopatickou artritidu. Zcela chybí viscerální, neurologické či oční projevy typické pro jiné MPS. V moči nacházíme zvýšené vylučování kyseliny hyaluronové.

## Diagnostika MPS

Diagnóza MPS je založena na klinickém podezření, laboratorním průkazu zvýšeného vylučování GAG v moči, enzymologické vyšetření daného enzymu v leukocytech nebo fibroblastech a na molekulárně genetickém vyšetření genu.

Vyšetření GAG v moči je prováděno jak kvantitativně, tak kvalitativně. Nejlépe ve sběru moči nebo v ranní porci je stanoveno celkové množství GAG. Následným elektroforetickým vyšetřením dovedeme typizovat GAG, a tím dle profilu zastoupení jednotlivých GAG více zacílit na specifické enzymologické vyšetření. Vylučování GAG do moče závisí na věku vyšetřovaného a se zvyšujícím se věkem dochází ke snížení exkrece, což u starších pacientů může vést k falešně negativnímu výsledku. Je-li vysloveno podezření na základě klinickým příznaků, zvýšeného vylučování GAG močí a jeho patologického elektroforetického profilu, následuje cílené enzymologické vyšetření. To nám umožní určit defektní enzym a jeho zbytkovou enzymatickou aktivitu. Nejčastěji je enzymologické vyšetření prováděno v leukocytech a kultivovaných kožních fibroblastech. Nově je zaváděna metoda vyšetření enzymové aktivity v suché krevní kapce, což řeší mnohé problémy s transportem, uskladněním a zpracováním vyšetřovaného materiálu. Pro účely prenatální diagnostiky a jednoznačné confirmace diagnózy slouží molekulárně genetické vyšetření, při kterém je stanovena patogenní mutace v genu. Pro určité MPS jsou v České republice známé prevalentní mutace.

Prenatální diagnostika MPS je v České republice běžně dostupná na enzymologické i molekulárně genetické úrovni vyšetřením v buňkách nativních nebo kultivovaných kfků, eventuálně kultivovaných amniocytů. Novorozenecký laboratorní screening MPS zatím není v České republice dostupný.

V současné době není znám dostatečně specifický a senzitivní biomarker pro hodnocení klinické tíže, dynamiky progresu onemocnění či účinnosti léčby. Stanovení hladiny GAG v moči se ukázalo jako nedostatečný biomarker. Probíhá studium různých metabolitů, jakožto potenciálních biomarkerů (komplexu heparin kofaktoru II a trombinu v séru, poměry dermatansulfátu ku chondroitinsulfátu v moči nebo dipeptidyl peptidázy IV v plazmě) (Lehman et al., 2011).

## Diferenciální diagnostika

Diagnostika MPS nečiní v současné době obtíže, pokud jsou klinické příznaky plně vyjádřeny – typická kraniofaciální dysmorfie, dysostotické změny na skeletu, organomegalie a/nebo psychomotorická retardace. Avšak zpočátku onemocnění anebo u mírnějších forem MPS však tyto projevy můžou chybět, a pak se diagnóza MPS může opozdit. Mezi chybné diagnózy u pacientů s MPS I, II, IV či VI patří různé revmatologické choroby – (juvenilní) revmatoidní artritida, sklerodermie, artrogrypóza, dermato-/polymyozitida, osteogenesis imperfecta i některá nervosvalová onemocnění (svalové dystrofie) a autoimunitní choroby. Změny na skeletu či určité dysmorfické změny nacházíme i u některých genetických syndromů (např. Williams-Beurenova syndromu nebo Coffin-Lowryho syndromu) a u dalších dědičných metabolických poruch (mukopolidóza, sialidóza, galaktosialidóza, GM<sub>1</sub>-gangliosidóza, α-mannosidóza). Makroglosie, hepatosplenomegalie, umbilikální hernie a další deformity jsou popisovány u pacientů s Beckwith-Wiedemannovým syndromem (EMG syndrom). Pacienti s MPS III jsou často sledováni v psychologických poradnách jako děti s poruchami autistického spektra nebo poruchou pozornosti (např. ADHD).


## Léčba MPS

Léčba pacientů s MPS představuje komplexní terapeutický přístup, který zahrnuje multidisciplinární péči odborníků zahrnující ortopedy, kardiology, neurochirurgy, pneumology, oční a ORL specialisty a další. Tito odborníci zajišťují symptomatickou léčbu, která představuje ortopedické korekce kostních změn, oční zákroky (transplantace rohovky, operace glaukomu), prevenci infekční endokarditidy a v případě potřeby transplantace srdečních chlopní, otorinolaryngologické výkony (adenotomie, tonzilektomie, zavedení gromet do středouší, kochleární implantáty, naslouchadla), neurochirurgické výkony na krční páteři (při progresivní cervikální myelopatii), stomatologickou péči, rehabilitaci a dechovou rehabilitaci, v případě potřeby i podporu dýchání (tracheotomie a léčby trvalým přetlakem v dýchacích cestách).

V současné době jsou dostupné hlavní léčebné přístupy pomocí tzv. enzymoterapie a/nebo transplantaci hematopoietických kmenových buněk. Podstatou je dodání, resp. zajištění produkce chybějícího funkčního enzymu. Jednotlivé přístupy se volí podle typu MPS, věku pacienta, tíží a druhu klinických obtíží. Hlavní rozdíl mezi ERT a HSCT představuje fakt, že pomocí HSCT lze léčit pacienty s postižením centrální nervové soustavy, kdy se kmenové buňky mohou diferencovat až v CNS. Zatímco rekombinantní enzym dodaný při ERT je natolik veliký, že neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Další terapeutický postup je pomocí tzv. „substrát redukující léčby“.

## Enzymoterapie – ERT

Léčba pomocí ERT zahrnuje intravenózní podávání infuzí s rekombinantním lidským enzymem, a to buď v týdenní, nebo 14denní periodě. ERT je doživotní léčba, která s sebou nese několik možných



komplikací. Mezi nejzávažnější patří život ohrožující anafylaktická reakce na dodávaný enzym, která je však velmi vzácná. Mezi častější nežádoucí účinky patří kožní reakce, cefalea nebo (sub)febrilie. U většiny pacientů je pozorována tvorba protilátek proti podávanému enzymu, nicméně nebylo prokázáno snížení účinnosti enzymu.

U MPS I je aplikována rekombinantní  $\alpha$ -L-iduronidáza a byla to první ERT aplikována u MPS pacientů, a to již v roce 2003. U pacientů je popisováno zlepšení pohybových schopností, ústup hepatosplenomegalie, vylepšení plicních funkcí a ústup hypertrofie levého srdce a v neposlední řadě i zlepšení samotné kvality života. V laboratorních nálezech pokles vylučování GAG v moči (Ješina et al., 2011). U pacientů s MPS II je od roku 2006 dostupná léčba rekombinantní formou enzymu, idursulfatázy, a dochází ke zlepšení plicních funkcí, pohybu, ústupu organomegalie, ale nejsou popisovány pozitivní změny kognitivních funkcí, které bývají často postiženy. ERT je taktéž dostupná pro pacienty s MPS VI, a to od roku 2005. Výsledky léčby ukazují vylepšení růstu, snížení exkrece GAG močí, zlepšení pohybových vlastností a plicních funkcí (Wraith et al., 2008). Nově je dostupná i enzymoterapie u pacientů s MPS IV.

## Transplantace hematopoietických kmenových buněk (HSCT)

První úspěšná transplantace kostní dřeně u pacienta s MPS byla provedena již v roce 1980, a to u typu MPS I. Od té doby již byly na celém světě úspěšně transplantovány stovky pacientů. V České republice podstoupilo transplantaci již deset dětí, a to s MPS I a MPS VI. Mezi komplikace transplantace patří vysoká morbidita a mortalita, které v posledních letech výrazně klesají díky vylepšením transplantačních technik, které chrání tkáň, zlepšené profylaxi proti reakci proti štěpu, ... Nyní se upřednostňuje podání hematopoietických kmenových buněk z pupečnickové krve před kostní dření, pro jejich bezpečnější a účinnější efekt. HSCT je doporučováno u těžších forem MPS I (tzv. Hurlerův syndrom) u pacientů do 2–3 let věku. Mezi další doporučovaná kritéria patří zachovaný intelekt s IQ nad 70. Je-li transplantace úspěšná, tak dochází k výraznému prodloužení života pacientů oproti neléčeným. Mezi nejvýznamnější pozitiva HSCT patří zamezení poškození CNS, a to více u časněji transplantovaných pacientů. Zlepšení somatických příznaků zahrnuje ústup hepatosplenomegalie, vymizení spánkové apnoe, zlepšení plicních funkcí a vyšší mobilitu zejména horních končetin. Taktéž dochází k poklesu vylučování GAG do moče. Není pozorováno zlepšení zákalu rohovky, postižení srdce a postižení kostních deformit, ale dochází aspoň ke stabilizaci stavu (Ješina et al., 2011). U pacientů s MPS VI dosahují výsledky HSCT obdobných úspěchů jako enzymoterapie. U ostatních typů MPS jsou zkušenosti s HSCT limitované a výsledky velmi odlišné. Ve světě již několik pacientů s MPS II a MPS III podstoupilo HSCT, ale výsledky nebyly uspokojivé, aby převážily rizika.

Velmi často je kombinována ERT s HSCT, a to zejména v případech, kdy se čeká na vhodné dárce kmenových buněk a než dojde k přijetí transplantovaných buněk. Tento kombinovaný přístup je volen u pacientů s MPS I (Ješina et al., 2011).

V případě MPS III je dostupná léčba pomocí genisteinu, což je 3-hydroxyisoflavon, který inhibuje aktivitu kináz receptoru epidermálního růstového faktoru. Ten je nutný pro plnou expresi genů kódujících enzymy účastnící se syntézy GAG. Léčba je proto označována jako „gene expression-targeted isoflavone therapy“. Nově se zkouší u některých typů MPS léčebné přístupy pomocí tzv. „malých molekul“, které by mohly řešit nevýhody obou výše uvedených „klasických“ terapií. V případě MPS jsou zkoušeny metody léčby pomocí chaperonů a tzv. substrát-redukční terapie. Chaperony jsou molekuly, které mohou zlepšit funkční vlastnosti postižených enzymů, a tím docílit aspoň částečně k odbourávání daných GAG. Probíhají klinické studie na podávání deoxynojirimycinu u pacientů s MPS I a MPS VI. Cílem tzv. substrát redukující léčby je ovlivnění tvorby GAG. Zcela ve fázi klinických studií je genová terapie. V různých fázích preklinického a klinického výzkumu jsou intratékální nebo intracysternální aplikace enzymů (Valaynopoulos et al., 2011).

V neposlední řadě je nutná i sociální terapie a psychologická péče reflektující situaci kvality života nejen pacientů, tak i pečující rodiny (Michalík et al., 2012). V České republice existuje občanské sdružení Společnost pro mukopolysacharidózu ([www.mukopoly.cz](http://www.mukopoly.cz)), které se právě věnuje podpoře rodin s dětmi s MPS. S jejich spoluprací jsou organizovány vzdělávací akce a připravovány edukační materiály (Michalík et al., 2010).

Poděkování: Práce byla vytvořena za podpory výzkumného záměru Ministerstva zdravotnictví ČR RVO VFN64165.

## KLÍČOVÉ BODY

1. Mukopolysacharidózy jsou dědičná metabolická onemocnění patřící mezi lyzozomální stádné nemoci.
2. Mukopolysacharidózy představují chronická progresivní onemocnění s velkou variabilitou klinických příznaků, jejich tíží a s různým věkem nástupu obtíží.
3. Mezi typické příznaky u různých typů MPS patří kraniofaciální dysmorfie, dysostotické změny skeletu, organomegalie, psychomotorická retardace a/nebo zákal rohovky.
4. Diagnostika MPS spočívá ve zvýšeném vylučování glykosaminoglykanů (mukopolysacharidů) v moči, s následnou konfirmací na úrovni enzymu a genu.
5. Léčba je u některých typů MPS založena na transplantaci hematopoietických kmenových buněk a/nebo pomocí tzv. enzymoterapie.

## Citace

1. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan Storage Disorders: A Review. *Biochem Res Int.* 2012; 471325. doi: 10.1155/2012/471325.
2. Ješina P, Magner M, Poupětová H, Honzíkova J, Dvořáková L, Malinová V, Hrubá E, Hlavatá A, Honzík T, Veselá K, Sedláček P, Starý J, Zeman J. Mukopolysacharidóza I – klinické projevy u 24 dětí z České republiky a Slovenska. *Čes-slov Pediatr.* 2011; 66(4): 60–11.
3. Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011; 50: 41–48.
4. Michalík J, Valenta M, Honzík T, Magner M, Zeman J, Hůlková M, Ješina P. Kvalita života osob pečujících o dítě s dědičným metabolickým onemocněním. *Čes-slov Pediatr.* 2012; 67(6): 384–392.

- 
5. Michalík J, Zeman J, Vitnerová L, Ješina P, Honzík T, Magner M, Staníková M. Mukopolysacharidóza. Olomouc: Společnost pro MPS. 2010. ISBN 978-80-86417-11-0.
  6. Montañó AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 165–174.
  7. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, Dvorská L, Kozich V, Elleder T. The birth prevalence of lysosomal disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 387–396.
  8. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011; 50: 49–59.
  9. Valstar MJ, Neijs S, Bruggenwirth HT, Olmer R, Ruijter GJ, Wevers RA, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Halley DJ, Wijburg FA. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol* 2010; 68: 876–887.
  10. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, Meldgaard Lund A, Malm G, Van der Ploeg AT, Zeman J. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 267–277.

doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.  
vedoucí lékař Metabolického centra KDDL 1. LF UK a VFN v Praze  
Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2  
pavel.jesina@vfn.cz

# Choroba Niemann-Pick typu C (NPC)

MUDr. Josef Kraus, CSc.

Klinika dětské neurologie UK 2. LF a FN Motol, Praha

**Choroba Niemann-Pick typu C (NPC)** je vzácné dědičné lyzozomální, neuroviscerální onemocnění. Charakterizuje ji věkově specifická symptomatika s možností manifestace od novorozeneckého věku do pozdní dospělosti. Je progresivní, s těžkým neurologickým postižením a se zkrácenou průměrnou délkou života. Má panetnický, většinou sporadický výskyt s incidencí 1 na 120–150 000 (Vanier, 2010; Patterson et al., 2013).

**Kategorizace** pacientů podle začátku onemocnění rozlišuje formu: pre/perinatální – (neonatální cholestatickou) – (před 2. měsícem věku), časnou (od 2 měsíců do 2 let) a pozdní infantilní (od 2 do 6 let), juvenilní (6–15 let) a adolescentní nebo adultní (nad 15 let). Uváděná „klasická NPC“ zahrnuje pacienty s pozdní infantilní a juvenilní formou (60–70 % případů). Kategorizace se uplatňuje při hodnocení průběhu nemoci a odpovědi na léčbu; je pomůckou pro klinickou péči a genetické poradenství.

## Etiologie a patogeneze

Primární defekt při NPC spočívá v poruše intracelulárního transportu LDL-derivovaného cholesterolu v endocytech. Důsledkem je hromadění neesterifikovaného cholesterolu v endosomálním/lyzozomálním systému, prodloužení homeostatických procesů a změna metabolismu sfingolipidů.

**Dědičnost** je autosomálně recesivní s mutací genu NPC1 nebo genu NPC2. NPC1 kóduje velký membránový glykoprotein s pozdně endosomální lokalizací. NPC2 kóduje malý solubilní lyzozomální protein vázající s vysokou afinitou cholesterol.

Odlišná je choroba Niemann-Pick typu A nebo B. Při nich je primárním defektem deficit kyselé sfingomyelinázy (ASM). Mutace je v genu SMPD1. Pro NP-A a NP-B spolu s intermediálním typem se nyní používá termín ASM-deficient Niemann-Pick disease.

V minulosti se používaly pro NPC rozmanité termíny: juvenilní dystonická lipidóza, syndrom DAF (downgaze paralysis, ataxia, foam cells), neurovisceral storage disease with supranuclear gaze palsy, nemoc Neville-Lake a nemoc Niemann-Pick typ II, typ E nebo typ F. Ukázalo se, že typ NP-D, původně izolát v oblasti Nova Scotia, má mutaci s efektem zakladatele v NPC1 genu.

Recentně se objevil termín dětské AD ('childhood Alzheimer's disease'). Je ale zavádějící. NPC je sice sekundární tauopatie a některé patologické nálezy se s AD překrývají. Nicméně při NPC se jedná o klinicky, patologicky a geneticky odlišnou jednotku.



## Klinický náález

Klinické projevy nemoci jsou značně heterogenní. Jedná se o **neuroviscerální** léze. Patří k nim celé spektrum systémových, neurologických a psychiatrických příznaků. Většina z nich je nespecifická. Objevují se v různém věku a mají rozmanitou rychlost progresu. Důsledkem je nesnadná a opožděná diagnostika.

Typická je manifestace jednoho nebo více neurologických příznaků v dětství. Pouze u pacientů s velmi časným začátkem se diagnóza často stanoví z izolované systémové manifestace. Počet případů zjištěných a diagnostikovaných v dospělosti se stále zvyšuje. Mají neurologické příznaky s pozdějším začátkem a psychiatrické projevy.

Obrázek 1 ilustruje klinickou manifestaci v souvislosti s věkem. Znázorňuje viscerální a neurologické projevy NPC se zvláštním důrazem na věk nástupu neurologických příznaků. Jejich počátek tvoří kontinuum spektra. Současně se jednotlivé věkové skupiny překrývají. U sourozenců se často klinický průběh významně liší. Přestože mají obdobný genotyp a biochemický fenotyp.

**Neurologické příznaky.** Věk počátku neurologických příznaků má zásadní vliv na progresi a prognózu nemoci. U pacientů s raným začátkem je deteriorace dřívejší a rychlejší.

Nástup neurologických příznaků je často zastřený. Například u pozdní infantilní formy bývá jen mírná centrální hypotonie nebo časté pády a neobratnost.

Vývojová dysfázie s celkovým psychickým nebo motorickým opožděním bývá při časně či pozdní infantilní formě.

Mozečkové příznaky se často objevují u pozdní infantilní a následných forem. K typickým příznakům patří porucha chůze, ataxie, dysmetrie, dysdiadochokineze, dysartrie a dysfagie. Souvisí se ztrátou Purkyňových buněk. Pro adultní formu je charakteristická ataxie.

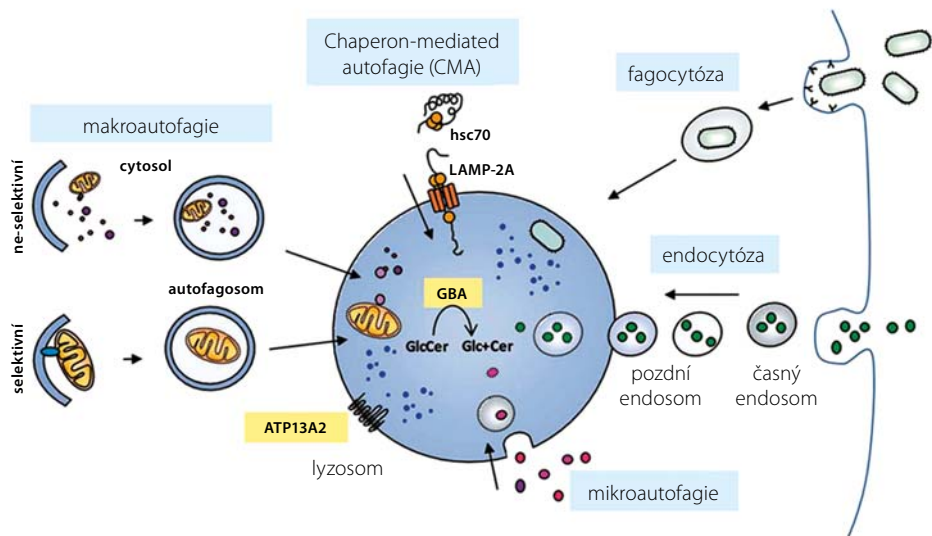
Dystonie má vztah k lézi striata. Často postihuje fokálně ruku nebo obličej. Může také rušit chůzi. Myoklonie nebo tremor se připojí s progresí choroby. Mohou se ale objevit i v rané fázi nemoci. Jsou kortikálního původu s podílem subkortikálních generátorů.

Dysfagie může být již v časně fázi nemoci. Ale může vzniknout i později. Značně znesnadňuje klinickou péči. V pozdějších stádiích choroby těžce poškozuje příjem stravy. Zvyšuje riziko aspirace a infekce plic. Začíná kašlem při jídle, zejména při pití. Aspirace může ukázat videofluoroskopie.

Abnormity **očních pohybů** bývají uvádějícím příznakem NPC. Vyskytují se u 81 % pacientů. Obvykle začínají v pozdním infantilním období poruchou očních sakád (saccadic eye movement – SEM). Je však třeba pohledové sakády vyšetřovat. Testuje se rychlý přesun pohledu mezi dvěma předměty. První léze je u vertikálních sakád. Souvisí s progresivní kmenovou degenerací. S progresí nastupuje supranukleární vertikální pohledová obrna (vertical supranuclear gaze palsy – VSGP) až úplná paréza sakád. Vestibulo-okulární reflex zůstává výbavný. Svědčí tak pro supranukleární lézi.

**Kataplexie** je relativně specifickým příznakem NPC. Objevuje u více než poloviny pacientů při emočním rozrušení. Může být i úvodním symptomem. U časně infantilní formy je vzácná. Četná je však u pozdní infantilní a juvenilní formy. Náhlá ztráta svalového tonu postihuje dolní





**Obrázek 1** Degradace v lysosomu, do kterého konvergují cesty endocytózy, fagocytózy a autofagie (podle Dehay, et al. *Movement Disorders* 2013; 28: 725–732)

končetiny, jsou i poklesy brady nebo hlavy. Spouštěčem jsou většinou emoce vyvolávající smích (gelastická kataplexie).

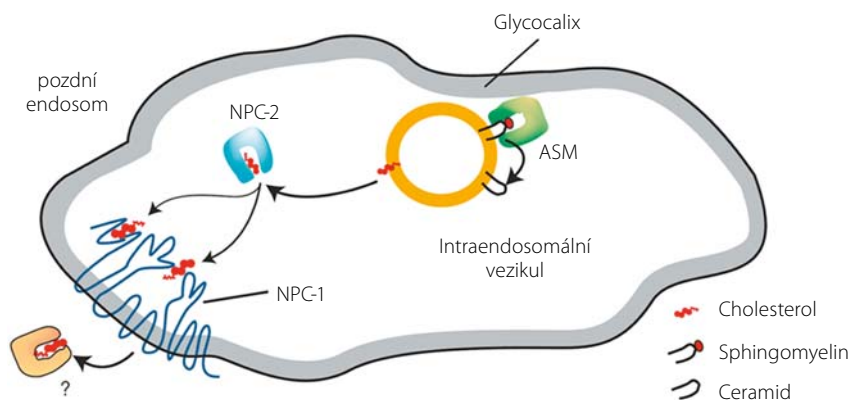
**Epileptické záchvaty** jsou méně časté u časných infantilních a adultních forem. Četné jsou naproti tomu u pozdních infantilních a juvenilních forem. Objevují se všechny typy záchvatů: parciální, fokální, generalizované, myoklonické nebo tonicko-klonické či absence. Jejich intenzita i frekvence jsou různé.

Častá je senzorieurální porucha sluchu. Periferní neuropatie se vyskytuje u infantilních forem. Není u juvenilních ani adultních forem.

**Kognitivní poruchy.** Porucha kognitivních funkcí se projevuje téměř u všech pacientů s adolescentní nebo adultní formou. Je méně častá u forem začínajících v raném dětství. Specifické poruchy učení jsou u pozdních infantilních a juvenilních forem.

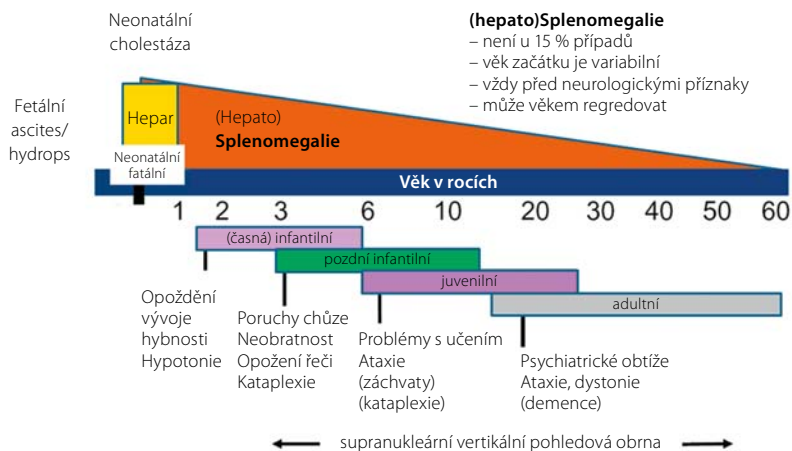
Kognitivní poruchy při NPC začínají frontálně-subkortikálním deficitem. Charakterizuje je porucha exekutivních funkcí. Je snížena rychlost zpracování a porušená verbální paměť. S progresí NPC se kognitivní funkce zhoršují. Projevuje se presenilní kognitivní deteriorace, demence a porucha exekutivních funkcí s poruchami paměti.

**Psychiatrické příznaky.** Bývají prvním příznakem při začátku onemocnění v adolescenci nebo v dospělosti. Anamnéza při juvenilním začátku většinou zmiňuje poruchy chování. Psychiatrické



**Obrázek 2** Metabolismus lipidů v pozdním endosomu. Kyselá sfingomyelináza na povrchu intraendosomálních vezikulů degraduje sfingomyelin na ceramid. NPC2 transferuje cholesterol k NPC1 (podle Schulze et al. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3)

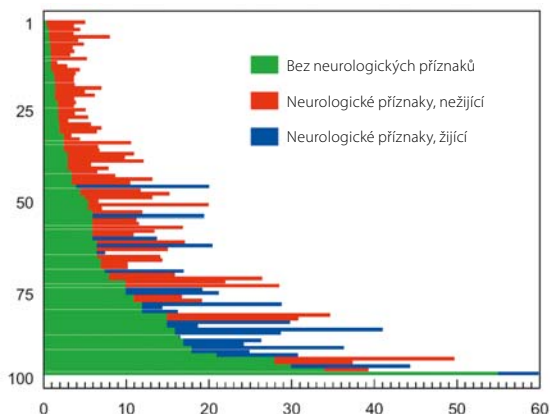
### Systémové léze



### Neurologické postižení

**Obrázek 3** Choroba Niemann-Pick typu C (NPC) je neuroviscerální onemocnění. Schematické znázornění hlavních forem nemoci se zdůrazněním charakteru a věku začátku prvních neurologických příznaků (podle Vanier MT. *Niemann-Pick disease type C. Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5: 16)

**Obrázek 4** Věk začátku neurologických příznaků a délka života pacientů s chorobou Niemann-Pick typu C. Zeleňá úšečka představuje asymptomatické období (podle Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010; 5: 16)



Viscerální příznaky		Neurologické příznaky		Psychiatrické příznaky	
Velmi silný prediktor 40 bodů za položku		Supranukleární vertikální pohledová obrna <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
		Gelastická kataplexie <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
Silný prediktor 20 bodů za položku		Protrahovaná neobjasněná novorozenecká žloutenka nebo cholestáza <input type="checkbox"/>		Přesilní kognitivní deteriorace a/nebo demence <input type="checkbox"/>	
		Izolovaná neobjasněná splenomegalie (anamnesticky nebo klinicky přítomná) s nebo bez hepatomegalie <input type="checkbox"/>			
Středně silný 10 bodů za položku		Ataxie, neobratnost nebo časté pády Dysartrie nebo dysfagie Dystonie <input type="checkbox"/>		Psychotické symptomy (halucinace, paranoidní bludy nebo jiné poruchy myšlení) <input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
Slabý 5 bodů za položku		Získaná a progresivní spasticita <input type="checkbox"/>		Farmakorezistent. psychiatrické projevy Ostatní psychiatrické choroby <input type="checkbox"/>	
Vedlejší 1 bod za položku		Hydrops fetalis <input type="checkbox"/>		Nevhodné nebo agresivní chování adolescentů a dětí <input type="checkbox"/>	
		Sourozenci s fetálním ascitem <input type="checkbox"/>			
		Hypotonie Opoždění psychomotorického vývoje Záchvaty (parciální nebo generalisované) Myoklonus <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
<b>Body kategorií:</b>		+ <input type="text"/>		+ <input type="text"/>	
<b>Kombinace kategorií:</b>		Viscerální a psychiatrické <input type="text"/>		+ Viscerální a neurologické <input type="text"/>	
40 bodů: viscerální a psychiatrické				+ Psychiatrické a neurologické <input type="text"/>	
40 bodů: viscerální a neurologické					
20 bodů: psychiatrické a neurologické					
<b>Rodinná anamnéza:</b>		Rodiče nebo sourozenec s NPC <input type="text"/>		+ Bratr/aneček/sestřenic/e s NPC <input type="text"/>	
40 bodů: rodiče nebo sourozenec s NPC					
10 bodů: bratr/aneček/sestřenic/e s NPC					
<b>Součet bodů predikující riziko =</b>				<input type="text"/>	

**Obrázek 5** Index klinického podezření na NPC. Při výpočtu skóru predikujícího riziko diagnózy NPC se hodnotí přítomnost systémových, neurologických a psychiatrických příznaků, které jsou charakteristické pro NPC. Vliv mají i kombinace těchto příznaků a rodinná anamnéza (podle Patterson, et al. Molecular Genetics and Metabolism 2012; 106: 330–344)



poruchy se připojují později. Při juvenilní formě jsou kromě poruch chování často také poruchy učení, projevy ADHD a fatické poruchy.

Psychóza podobná schizofrenii se zjišťuje u 25 % NPC pacientů s adolescentní či adultní formou. Klinicky se schizofrenii podobá. Jsou typické sluchové halucinace, deziluze, poruchy myšlení a chování. Nicméně mohou být i známky organické psychózy včetně zrakových halucinací, kognitivních poruch a rezistence na léčbu.

Lze pozorovat i katatonii, nejčastěji při začátku v mladším věku. Často je rezistentní na terapii a patří k projevům organického postižení. Uvádí se i výskyt deprese, bipolární a obsedantně kompulzivní poruchy. Od 30. roku věku se u dospělých většinou neobjevuje psychóza. Spíše se projevuje porucha exekutivních funkcí s poruchou inhibice, plánování a organizace nebo snížení introspekce či kognitivní flexibility. Přecházejí rozvoji poruch paměti a kognice.

**Systémové symptomy.** Patří k nim především hepatosplenomegalie. Plicní infiltrace pěnovitými buňkami je spíše u případů s raným začátkem a se závažnými NPC2 mutacemi.

U novorozenců s těžkou pre/perinatální formou bývá fetální hydrops, ascites, neonatální cholestáza, ikterus, hepatosplenomegalie nebo jaterní selhání. U druhých kojenců, tvořících většinu, ikterus spontánně vymizí a zůstává pouze hepatosplenomegalie. U některých se rozvine těžká respirační insuficience. U dětí bez anamnézy cholestatického ikteru je hepatosplenomegalie často prvním symptomem. Může také zůstat jediným příznakem po mnoho let až do začátku neurologických symptomů.

Anamnéza neonatálního ikteru, perzistující hepatosplenomegalie nebo izolované splenomegalie jsou frekventní při časně a pozdní infantilní formě. Hepatosplenomegalie u pacientů s pozdějším začátkem je obvykle asymptomatická, bez klinických projevů. Obvykle je mírná až středně významná. Má tendenci se časem zmiřňovat. Není vždy přítomna u pacientů s juvenilní nebo adultní formou s neurologickými příznaky.


Splenomegalie je přítomna téměř pravidelně. Mnohdy ji odhalí až sonografie (až u 90 % případů; včetně pacientů se začátkem v dospělosti). Izolovaná splenomegalie, bez známek jaterní choroby u pacientů s neurodegenerativním nebo psychiatrickým onemocněním, budí suspekci na NPC.

Pokud se vyskytnou systémové projevy, vždy předchází neurologickým příznakům. Není však vazba mezi vznikem systémových a neurologických symptomů. Neurologické se mohou projevit mnoho let i dekad po systémových.

Abnormity pigmentu retiny, známé u druhých lyzosomálních chorob, se u NPC nevyskytují. Ale halo makuly a třesňová skvrna se mohou objevit při nemoci Niemann-Pick s ASM-deficitem.

## Diagnostika

Pacienti s NPC mohou navštívit ambulanci praktického lékaře i neurologa. Je třeba mít vždy na paměti, že začátek NPC je nespecifický. Mnohdy jsou pouze mírné příznaky – neobratnost, špatná školní výkonnost i psychologické obtíže.



Interval mezi prvním nástupem neurologické symptomatiky, dalších vyšetření a kontaktem s pracovištěm metabolického centra však má být co nejkratší. Identifikovat suspektní pacienty a odeslat je do specializovaného centra pomáhá nenáročný test.

### *Index klinického podezření na NPC*

NPC-SI test (SI – suspicion index) je jednoduchá screeningová pomůcka. Slouží zejména pracovištím bez předchozí zkušenosti s diagnostikou NPC.

Při výpočtu skóru predikujícího riziko diagnózy NPC se hodnotí přítomnost systémových, neurologických a psychiatrických příznaků, které jsou charakteristické pro NPC. Vliv mají i kombinace těchto příznaků a rodinná anamnéza.

Hodnota skóru nad 70 znamená neodkladnou potřebu provést u pacienta diagnostické testy. Interval od 40 do 69 indikuje další sledování s kontrolami za určitý čas nebo při zhoršení stavu a konzultaci s centrem. Při hodnotě pod 39 je malá pravděpodobnost diagnózy NPC; prověřují se jiné možné etiologie. Index klinického podezření je méně senzitivní u novorozenců a kojenců.

### *Metody detekce*

Laboratorní diagnostické testy jsou komplexní a jejich interpretace může být nesnadná. Příčinou je rozmanitost metodologických činitelů. Z tohoto důvodu je třeba provádět diagnostické testy v centru. Například aktivita chitotriosidázy v séru je středně zvýšená.

### *Genetická vyšetření*

NPC má autosomálně recesivní dědičnost s mutacemi genu NPC1 na chromozomu 18q11-12 nebo genu NPC2 na chromozomu 14q24.3. Patologickou mutaci NPC1 má 95% a NPC2 kolem 4% pacientů. Ostatní pacienti mají nejspíše dosud neidentifikované mutace.

Potvrzení klinického podezření na NPC se v současnosti provádí přímým sekvenováním DNA. V genu NPC1 je známo více než 200 mutací a 60 polymorfizmů. Nejčastější mutace jsou I106T a P1007A.

Vyšetření DNA umožňuje: prenatální diagnostiku; identifikaci postižených sourozenců; detekci přenašečů v pokrevním příbuzenstvu; identifikovat pacienty NPC2 s možností transplantace hematopoetických kmenových buněk.

### *Biochemické testy*

Recentně se ukázala citlivost několika plazmatických metabolitů, které slouží jako specifické diagnostické biomarkery pro NPC. Patří k nim: oxysteroly (cholestan-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -triol), isoformy lyso-sfingomyelinu (lyso-SM a lyso-SM 509) a metabolity žlučových kyselin.



Diagnóza vyžaduje základní diagnostický test. Je jím průkaz poruchy intracelulárního transportu cholesterolu. Provádí se v kultuře fibroblastů získaných kožní biopsií. Patognomonické hromadění cholesterolu v lysosomech je vizualizováno ve fluorescenčním mikroskopu po barvení filipinem.

### *Další diagnostické testy*

Patří k nim vyšetření kostní dřeně. Nález pěnovitých histiocytů v aspirátu barvicích se pozitivně filipinem podporuje diagnózu NPC. Infiltrace těmito buňkami je měřítkem rozvoje nemoci. Tuto souvislost je třeba mít na paměti. Znamená, že nález bývá v raných fázích nemoci pouze minimální.

Prenatální diagnostiku lze nabídnout rodičům s postiženým dítětem. Náběr choriových klků se provádí v 10.–12. týdnu gestace. Následuje molekulárně genetické vyšetření. K tomu je třeba znát obě mutace probanda v rodině a mít je potvrzené vyšetřením obou rodičů.

### *Diferenciální diagnostika*

Systémové symptomy (neonatální ikterus, izolovaná spleno- či hepatomegalie) a neurologické příznaky (ztráta nebo opoždění vývoje motorických dovedností, mozečkové příznaky) se vyskytují i u druhých dědičných metabolických poruch: chorobě Sandhoffově, Gaucherově typu 3 (GD3) či nemoci Niemann-Pick s ASM-deficitem.

Jaterní cirhóza s možnou později začínající neurodegenerací bývá při Wilsonově chorobě a u druhých poruch metabolismu minerálů s ukládáním kovů. Není však splenomegalie; objevuje se až s portální hypertenzí. Etiologií systémových příznaků u novorozenců a malých dětí může být také idiopatická neonatální hepatitis nebo i jiná příčina cholestatického ikteru.

Raně začínající formy NPC se podobají ASM-deficitu. Zejména ASM-deficit typu B má ranou spleno/hepatosplenomegalii. Diagnózu stanoví analýza aktivity enzymů v leukocytech.

V adolescenci a časně dospělosti jsou prvním příznakem často psychóza, bipolární porucha, deprese, atypická schizofreniformní porucha a další psychiatrické projevy: poruchy pozornosti, obraz podobný Aspergerově syndromu či poruše exekutivních funkcí.

Organomegalie, pomalu nastupující dystonie, ataxie nebo dysartrie jsou charakteristické příznaky, které u starších pacientů mohou budít suspekci na NPC. Je třeba mít na paměti, že příznaky NPC se mění s věkem začátku nemoci.

Pokles kognice, ataxii, poruchy hybnosti a VGSP lze pozorovat u mnoha neurodegenerací se začátkem v dospělosti, např. při Huntingtonově nemoci (HD), syndromu Gerstmann-Sträussler-Scheinkker (GSS) nebo progresivní supranukleární poruše pohledu (PSP). Avšak HD a GSS mají autosomálně dominantní přenos. PSP obvykle začíná v páté až sedmé dekádě. U žádné není organomegalie.

## Léčba

Progresivní charakter neurologických projevů NPC má významný účinek na kvalitu života pacienta i jeho rodičů a pečovatелů. Správná a včasná diagnostika a vhodná aplikace symptomatické i pro nemoc specifické terapie mohou značně zlepšit kvalitu života všech takto postižených osob.

V současnosti není žádná kurativní léčba NPC (neexistuje žádná možnost vyléčení). Proto kvalita života představuje zásadní cíl pro péči. Situaci lze řešit: 1) důslednou symptomatickou léčbou a 2) u stávajících neurologických projevů využít terapii miglustatem. V případech použití farmakoterapie je třeba postupovat v souladu se schválenými indikacemi pro jednotlivá léčiva.

## Symptomatické terapie neurologických projevů

### Záchvaty

Po podrobném klinickém zhodnocení semiologie záchvatů, podpořeném EEG nálezem, se volí podle zjištěného typu záchvatů nevhodnější lék. Dávka léku se zvyšuje, dokud se nedosáhne kontroly záchvatů nebo dokud se neobjeví nežádoucí účinky.

Je přitom třeba mít na paměti, že období bez záchvatů by mohlo signalizovat změny související s onemocněním (např. ztrátu neuronů generujících záchvaty). Léčba antiepileptiky by proto měla být revidována, pokud je pacient po dlouhou dobu bez záchvatů.

Jsou-li dva nebo více léků používané po adekvátní období v příslušných dávkách, avšak nejsou-li účinné v kontrole záchvatů, je pravděpodobnost dosažení kompenzace záchvatů špatná. Pacienti s těžkou epilepsií mají obecně horší prognózu a kratší délku života v porovnání s jinak podobnými pacienty, kteří jsou bez záchvatů.

### Kataplexie

Zlepší ji podávání tricyklických antidepresiv nebo stimulací CNS.


### Dystonie a třes

Dobry účinek mají anticholinergika; u některých pacientů přinejmenším s přechodným efektem. Další léky, které mohou mít účinek, jsou trihexyfenidyl, benzodiazepiny a ve vybraných případech botulotoxin. Deriváty kyseliny gama-aminomáselné mohou pomoci u pacientů s pokročilou dystonií.

U pacientů užívajících psychofarmaka je výhodné používat atypická antipsychotika s mírnějším účinkem, aby se zabránilo zhoršení dystonie. Podle potřeby je lze doplnit valproátem sodným.

### Dysfagie

Funkci polykání je třeba pečlivě sledovat. Zejména u pacientů s rizikem aspirace. Případy se sekundárním postižením plic při aspiraci vyžadují monitoraci. Péči o stravu nebo dysfagii je třeba



řešit co nejdříve, jak je to možné. Známá opatření zahrnují mixování nebo naopak zahuštění stravy, perkutánní endoskopickou gastrostomii (PEG) – k udržení dostatečného příjmu tekutin a potravy.

### *Sialorea*

Může být pro pacienty stresující. Řešením je ústní aplikace atropinu, příušní/podčelistních injekce botulotoxinu, náplasti s hyoscinem nebo glykopyron. Záměrem je snížení objemu salivace.

### *Poruchy spánku*

Narkolepsie, spánkové inverze nebo obstrukční spánková apnoe se mohou objevit spolu s kataplexií. K léčbě lze použít melatonin nebo pozitivní přetlak v dýchacích cestách.

### *Kognitivní poruchy*

Po důkladném posouzení příslušných neuropsychologických škál lze pro pacienty s kognitivní poruchou využívat vhodné podpůrné služby poskytované různými organizacemi. Neexistuje žádný důkaz, že kognitiva mohou zlepšit kognitivní poruchu při NPC. Nicméně, léčba miglustatem může vést ke stabilizaci úbytku kognitivních funkcí.

### *Psychiatrické onemocnění*

Psychóza často pozitivně reaguje na psychofarmaka. Naproti tomu někteří NPC pacienti jsou na léčbu rezistentní nebo dokonce vykazují paradoxní zhoršení. Doporučují se atypická antipsychotika a pravidelné neurologické sledování, aby se minimalizovalo riziko zhoršení již dříve existující dystonie. Elektrokonvulzivní terapie (ECT) se úspěšně používá u pacientů s katatonii. Stabilizátory nálady, jako je sodná sůl valproátu, byly popsány jako účinné při léčbě bipolární poruchy. Deprese obecně reaguje na selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

Plánování činnosti rodiny, plán paliativní péče a celková podpora by měly být poskytnuty u všech pacientů po stanovení diagnózy.

### *Systémové projevy*


Gastrointestinální obtíže jsou časté. Diarea lze zmírnit ovlivněním peristaltiky loperamidem. K prevenci obstrukce slouží monitorovací programy.

Primární onemocnění plic přímo související s NPC je vzácné. V léčbě se používají bronchodilatacia a dechová fyzioterapie.

Ortopedické vyšetření posuzuje potřebu chirurgické korekce těžké skoliózy, kontraktur, léčby spasticity a decentrace kyčlí.

Úvahy o **potenciální budoucí terapii** vychází z řady experimentálních strategií. Posuzuje se hledisko jejich případného použití v léčbě NPC. Patří k nim například léčiva snižující cholesterol





s redukcí jaterní a plazmatické hladiny cholesterolu. Dalšími jsou nesteroidní antiflogistika (NSAID) v experimentu zpomalující nástup neurologických příznaků; 2-hydroxy- $\beta$ -cyclodextrin redukující patogenní substance; kurkumin s příznivým vlivem na intracelulární homeostázu kalcia a metabolismus lipidů; nebo over-exprese enzymu GTPázy – Rab9 – snižující akumulaci lipidů.

Protein NPC2 se, na rozdíl od proteinu NPC1, vylučuje a zpětně vychytává. Transplantace kostní dřeně proto může mít klinický přínos u pacientů s NPC2 mutací. Dosavadní klinické zkušenosti jsou však velmi omezené. Transplantace kostní dřeně anebo jater u pacientů s mutací NPC1 dosud neměla léčebný účinek.

### *Specifická léčba nemoci*

Miglustat (N-butyldeoxyojirimycin, NB-DNJ, Zavesca®, Actelion Pharmaceuticals Ltd) je imino-sacharid s malou molekulou. Působí jako kompetitivní inhibitor enzymu – glukosylceramid syntázy. Ta katalyzuje první krok v syntéze glykosfingolipidů (GSL). Miglustat přechází přes hemato-cefalickou bariéru. Pre-klinické studie prokázaly snížení akumulace GSL, zmírnění patologických nálezů v mozku, zpoždění nástupu neurologických příznaků a prodloužení přežití (Patterson et al., 2004; Patterson et al., 2012).

Miglustat byl schválen pro léčbu progresivních neurologických projevů u pediatrických i dospělých pacientů s NPC v EU v roce 2009. Základem pro schválení byly údaje z randomizované klinické studie, dlouhodobé rozšíření studie a retrospektivní observační kohortové studie. Výsledky studií i další klinické zkušenosti dokázaly účinnou stabilizaci hlavních neurologických projevů (Fecarotta et al., 2011; Heron et al., 2012; Chien et al., 2012; Pineda et al., 2010).

Bezpečnost a snášenlivost miglustatu při NPC je obdobná jako při GD1. Neliší se ani mezi dětskými, mladistvými a dospělými pacienty. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou mírné až středně závažné. Patří k nim: průjem, nadýmání, ztráta hmotnosti a třes. Gastrointestinální nežádoucí účinky a mírná až středně těžká ztráta hmotnosti (50% pacientů) mají tendenci ke zmírnění v průběhu pokračující léčby (Belmatoug et al., 2011).

Doporučená dávka miglustatu pro dospělé a dospívající je 200 mg 3x denně. Dávkování u dětí ve věku od 4. do 12. roku se mění podle tělesného povrchu (tabulka).

### *Cíle léčby miglustatem při NPC*

Vzhledem k neurodegenerativní povaze NPC je pro dlouhodobou specifickou léčbu pravděpodobně nejlepší dosažitelný cíl: stabilizace onemocnění nebo snížení míry progresu. Všem pacientům s neurologickými, psychiatrickými nebo kognitivními příznaky v době stanovení diagnózy by měla být nabídnuta léčba miglustatem s možností zlepšit nebo udržet kvalitu života. Léčbu lze zahájit u pacientů ve věku nad 4 roky, s potvrzenou diagnózou NPC a s neurologickými příznaky.

Po zahájení léčby může trvat interval, než jsou patrné zřetelné klinické účinky, i 6 měsíců až 1 rok. U případů s pomalu progredující formou onemocnění (např. u dospělých) může být tato doba ještě větší.



Léčebné účinky miglustatu na neurologické projevy by měly být hodnoceny v pravidelných intervalech (např. každých 6 měsíců) a pokračování léčby by mělo být znovu posouzeno jednoručně. Účinky na gastrointestinální systém, primární problém snášenlivosti miglustatu, lze účinně zmírnit ovlivněním peristaltiky loperamidem a dietním opatřením. U některých pacientů může pomoci dočasné snížení dávky.

Léčba by měla být ukončena, pokud závažné gastrointestinální obtíže přetrvávají i přes snížení dávky, provedené dietní modifikace a symptomatickou léčbu. Ukončení by mělo být také zváženo, pokud progresivní neurologické zhoršení vedlo k nepřijatelné kvalitě života.

## Průběh

### Sledování pacientů s NPC

Podrobná objektivní vyšetření by měla být prováděna každých 6–12 měsíců a měla by zahrnovat měření výšky a u dětí a dospívajících i obvodu hlavy. Změny v chůzi lze posoudit ze standardního videozáznamu. Další možností je jednoduchá zkouška 10metrové chůze nebo formální klinické posouzení, například Hauserův index standardní chůze. Pro sledování kognitivních funkcí je k dispozici řada zavedených testů, včetně MMSE. Vývojové škály lze použít u kojenců a malých dětí.

### Systémové projevy

Organomegalie sice nekoreluje s progresí onemocnění. Přesto se provádí, u pacientů s anamnézou předchozích systémových projevů nebo se splenomegalií či hepatosplenomegalií, každoročně ultrazvuk břicha.

### Laboratorní hodnocení

V současnosti není dostatek důkazů pro korelaci hodnot laboratorních testů a progresu neurologických projevů. Platí to pro sledování plazmatické chitotriosidázy i pro profil oxysterolů.

### Zobrazovací metody

V některých případech mohou nálezy zobrazení mozku pomoci při stanovení přítomnosti nebo progresu neurologického postižení, jakož i odpovědi na léčbu.

Magnetická rezonance (MRI) u pacientů s pozdním začátkem onemocnění často ukazuje: atrofii mozkových hemisfér nebo mozečku. U pacientů s časně infantilní formou jsou hyperintenzity bílé hmoty. Dále se zjišťují změny na hippokampech, talamu a striatu. Kromě toho je často atrofie corpus callosum. U některých pacientů je na sagitální projekci atrofie kmene.

Protonová magnetická rezonanční spektroskopie (H-MRS) se v současnosti využívá také v diagnostice a sledování některých dědičných poruch metabolismu. Při NPC pomáhají sledovat progresi a také odezvu léčby na základě stanovení poměrů N-acetyl aspartát (NAA)/kreatin a cholin/kreatin.

**Tabulka 1** Doporučená dávka Miglustatu podle tělesného povrchu

Tělesný povrch (m <sup>2</sup> )	Doporučená dávka
> 1,25	200 mg třikrát denně
> 0,88–1,25	200 mg dvakrát denně
> 0,73–0,88	100 mg třikrát denně
> 0,47–0,73	100 mg dvakrát denně
< 0,47	100 mg jednou denně

Zobrazení tenzorů difuze magnetickou rezonancí (diffusion tensor imaging – DTI) měří integritu bílé hmoty v souvislosti s detekcí změn difuzivity molekul vody v mozku. Tím mohou pomoci při sledování přeměn v bílé hmotě. Ty jsou při NPC difuzní a postihují především většinu velkých komisur, asociační, kortikofugální i kortikopetální dráhy.

Pozitronová emisní tomografie (PET) je nákladné vyšetření. Není proto pravděpodobné, že se bude používat pro klinické sledování. Nicméně PET prokázala schopnost kvantifikace progresivního mozkového hypometabolizmu u pacientů s NPC.

## Prognóza

Rychlost progresu nemoci a očekávaná délka života je u NPC velmi rozmanitá. U všech je ale průměrná délka život zkrácená – nejčastěji na 10 až 25 let. Velmi vzácně se pacienti dožijí šesté nebo sedmé dekády. Přitom ale mohou být i bez neurologických příznaků. Pokud začínají neurologické příznaky v raném dětství, je deteriorace rychlejší a délka života kratší – při porovnání s juvenilní a dalšími formami.

U všech pacientů se postupně rozvine progresivní neurologické onemocnění s fatální prognózou. Výjimkou jsou dvě malé skupiny pacientů: a) kojenci s hepatálním a respiračním selháním a s úmrtím do 6. měsíce věku; b) výjimečné případy několika dospělých se splenomegalií. Příčinou úmrtí je u většiny bronchopneumonie, nejspíše z opakovaných aspirací při progresivní dysfagii.

## Zjednodušený protokol standardního videozáznamu pro klinické vyšetření:

### 1) Řeč (30–45 s):

- ▶ Vyslovte větu, například „Dobrý den, dnes je krásný den“ (třikrát)

### 2) Pohyby rukou:

- ▶ Otevírání a zavírání rukou (5–10× každý)

- ▶ Opozice pohyb palce s každým prstem
- ▶ Nos – zkouška prstem, s otevřenýma očima (5–10× každý)

### 3) Stoj a chůze naboso:

- ▶ Postavte se s nohama u sebe (15 s)
- ▶ Stoj s nohama v tandemu (15 s)
- ▶ Chůze a normální půl otáčka (15 s)
- ▶ Chůze s nohama v tandemu (15 s)

### 4) Psaní/kreslení (dominantní rukou):

- ▶ Napište větu, například „Dnes je krásný den.“ Mladší děti nakreslí obraz nebo spirálu
- ▶ Zaznamenat obrázek

### 5) Oční pohyby:

- ▶ Sakády volných očních pohybů: nahoru, dolů, vpravo, doleva (dva cykly)
- ▶ Sledování pohledem (prst): nahoru, dolů, vpravo, vlevo (dvakrát, posoudit rychlost)

Poznámka: Velmi mladí pacienti pravděpodobně nebudou moci dokončit některé z uvedených zkoušek. Video-záznam provádět pouze se souhlasem rodiče, zákonného zástupce u dětí nebo se souhlasem pacienta, pokud je dospělý.

#### Klíčové body

- 1) Choroba Niemann-Pick typu C (NPC) je vzácné dědičné lyzozomální, většinou sporadické a progresivní, neuroviscerální onemocnění s frekvencí výskytu 1 na 120–150 000.
- 2) Má autosomálně recesivní dědičnost s mutací genu NPC1 nebo genu NPC2. Primární defekt při NPC spočívá v poruše intracelulárního transportu LDL-derivovaného cholesterolu v endocytech.
- 3) Klinicky ji charakterizuje věkově specifická symptomatika s celým spektrem systémových, neurologických a psychiatrických příznaků, s možností manifestace od novorozeneckého věku do pozdní dospělosti a se zkrácenou průměrnou délkou života.
- 4) Identifikovat suspektní pacienty pomáhá nenáročný test [Index klinického podezření na NPC; NPC-SI test (SI – suspicion index)]. Laboratorní diagnostické testy jsou komplexní a jejich interpretace může být nesnadná. Základní diagnostickým testem je průkaz poruchy intracelulárního transportu cholesterolu. Dalším testem je vyšetření punktátu kostní dřeně s nálezem pěnovitých histiocyty, kterých přibývá s rozvojem nemoci. Potvrzení klinického podezření na NPC se v současnosti provádí přímým sekvenováním DNA.
- 5) V současnosti není žádná kurativní léčba NPC. Proto lze zlepšit kvalitu života pacientů pouze důslednou symptomatickou léčbou a při stávající neurologické symptomatice využitím terapie miglustatem.

## Literatura

1. Belmatoug N, Burlina A, Giraldo P, Hendriksz CJ, Kuter DJ, Mengel E, Pastores GM. Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat treated patients. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34: 991–1001.
2. Fecarotta S, Amitrano M, Romano A, Della Casa R, Bruschini D, Astarita L, et al. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with miglustat. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 540–547.
3. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Marfa MP, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 50. Doi: 10.1186/s13023-018-0785-7.
4. Heron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, Chabrol B, Ogier H, Latour P, et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with niemann-pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 36.
5. Chien YH, Peng SF, Yang CC, Lee NC, Tsai LK, Huang AC, et al. Long-term efficacy of miglustat in paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis* 2012; [Epub ahead of print]. Doi: 10.1007/s10545-012-9479-9.
6. Patterson MC, Platt F. Therapy of Niemann-Pick disease, type C. *Biochim Biophys Acta* 2004, 1685: 77–82
7. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, Muller A, Schwierin B, Drevon H, et al. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; 8: 12
8. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, Vilaseca MA, Pocovi M, Domingo R, et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 358–366.
9. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5: 16.

MUDr. Josef Kraus, CSc.  
Klinika dětské neurologie UK 2. LF a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 18 Praha  
josef.kraus@lfmotol.cuni.cz



# **Tuberózní skleróza (tuberous sclerosis complex = TSC, historicky = morbus Bourneville-Pringle neboli epiloa)**

*MUDr. Josef Kraus, CSc.*

*Klinika dětské neurologie UK 2. LF a FN Motol, Praha*

Je velmi variabilní multisystémové dědičné onemocnění. Patří do skupiny častých neurokutáních chorob. Klinicky se projevuje především mentální retardací, epilepsií a kožními lézemi, ale také postižením různých orgánů. Mnohočetné hamartomy a benigní tumory mohou být v mozku, srdci, ledvinách, játrech a plicích. TS se vyskytuje s frekvencí 1 : 6 000–10 000 (Osborne et al., 1991). Má autosomálně dominantní dědičnost, s rozdílnou penetrací a heterogenním fenotypem. Přibližně jedna třetina případů je hereditární. Zbytek kolem 70 % sporadických případů vzniká na podkladě nových mutací.

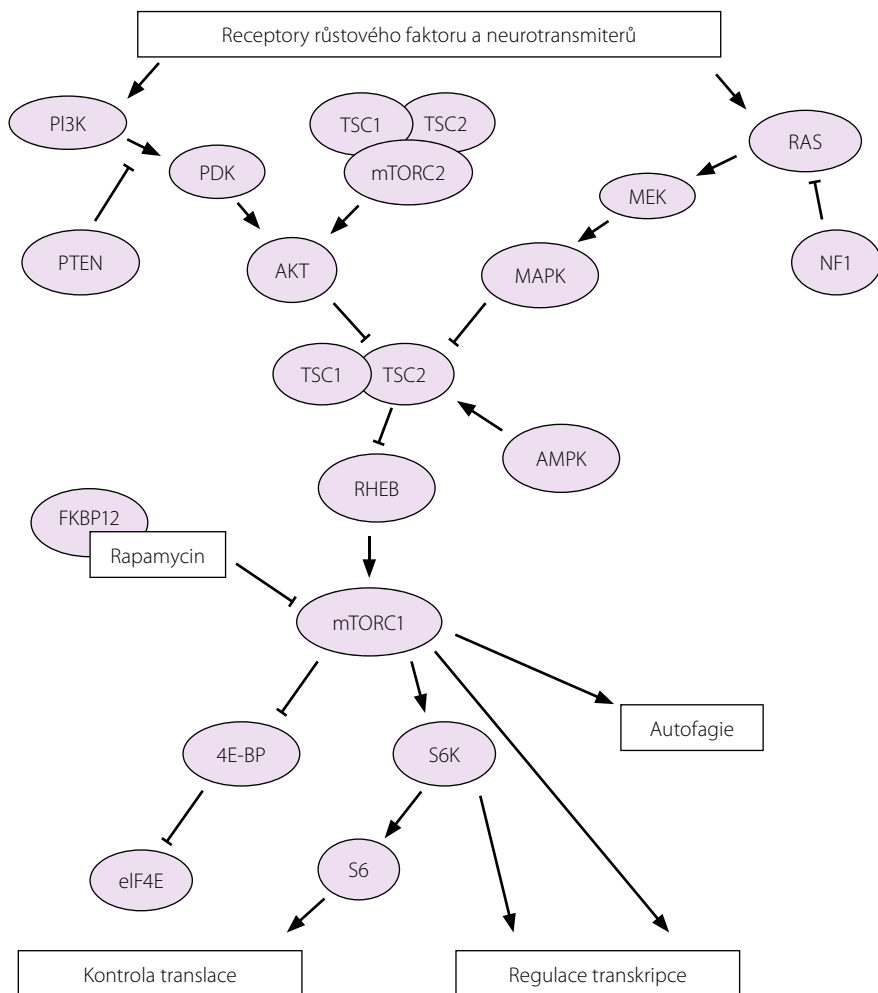
První popsal novorozence s tumory srdce a mozku Friedrich Daniel von Recklinghausen v roce 1862. Nicméně kompletní popis, ačkoli převážně z patologicko-anatomického hlediska, sepsal a prvně vyslovil název tuberózní skleróza (TS) Désiré-Magliore Bourneville v roce 1880. V roce 1908 Heinrich Vogt popsal diagnostickou triádu epilepsie, defektu intelektu a faciální angiofibromatózy (epilepsie, idiocie a adenoma sebaceum).

## ***Etiologie a patogeneze***

TS je geneticky heterogenní onemocnění s inaktivačními mutacemi genu TSC1 nebo TSC2. Jedná se o tumor supresory. Gen TSC1 na chromozomu 9q34.3 kóduje hamartin – hydrofilní protein o velikosti 130 kDa. Gen TSC 2 na 16p13.3 kóduje tuberin – protein s velikostí 180 kDa. Proteiny TSC1/hamartin a TSC2/tuberin tvoří heterodimerní komplex. Má inhibiční účinek na kinázu mTOR (mammalian target of rapamycin) – hlavní příčinu vzniku astrocytomů (Crino et al., 2006). Kináza mTOR se vyskytuje ve dvou proteinových komplexech – mTORC1 a mTORC2.

Při mutaci jednoho z TSC1 nebo TSC2 genů nastane nadměrná aktivita mTORC1. Selhává kontrola růstu (obrázek 1). Důsledkem je relativně nekontrolovaný abnormální růst buněk. V některých tkáňích se velmi účinně urychluje proliferační aktivita, zejména proliferace astrocytů. Také je ovlivněna morfogeneze a migrace buněk.

Dosud je známo téměř 1 000 mutací. Více pacientů má mutace v genu TSC2 než v TSC1 (2:1). Mutace genu pro TSC2 jsou také mnohem častější u sporadických případů než při familiárním výskytu. Každý lokus vysvětluje přibližně 50 % rodinných výskytů TS. Fenotyp obou je velmi podobný.



**Obrázek 1** Schéma znázorňující kaskádu signalizace, která je ovlivněná při TS. Proteiny TSC1/hamartin a TSC2/tuberin tvoří heterodimerní komplex s inhibičním účinkem na kinázu mTOR. Kináza mTOR se vyskytuje ve dvou proteinových komplexech – mTORC1 a mTORC2. Při mutaci jednoho z TSC1 nebo TSC2 genů nastane nadměrná aktivita mTORC1. Selhává kontrola růstu. Cílem rapamycinu je intracelulární receptor proteinu FKBP12 a inhibice mTOR kinázy v komplexu mTORC1, a tím i následné kaskády. Podle Ehningera *Neuropharmacology* 2013; 68: 97–105

Rozdíl je v četnějším výskytu neurologických obtíží při TSC2. Gen pro TSC2 je v blízkosti genu pro polycystické onemocnění ledvin (APKD1).

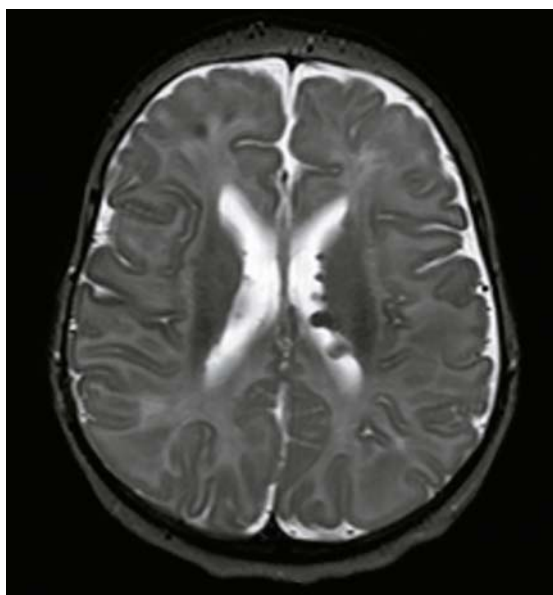
## Patologie

Abnormality mohou být v různých systémech – v mozku, na oku, kůži, ledvinách, srdci a plicích. V mozku je možno nalézt tyto typy změn: kortiko-subkortikální tubery, subependymální noduly (SEN) nebo subependymální obrovskobuněčné astrocytomy (SEGA) a patologické změny myelinizace.

Nejvíce charakteristické jsou rozsáhlé změny v podobě **tuberů**. Jedná se o vícečetná tuhá ložiska gliálně změněné tkáně různé velikosti. Představují vývojovou – dysplastickou změnu mozkové kůry a přilehlé části podkoří. Jsou důsledkem abnormální migrace neuronů během vývoje mozku. Podle nich bylo onemocnění pojmenováno. Tubery mohou být lokalizovány v závitech kterékoli části mozkových hemisfér. Nejčastější výskyt tuberů je ve frontálních lalocích, ale nejvyšší hustota je v parietálních oblastech.

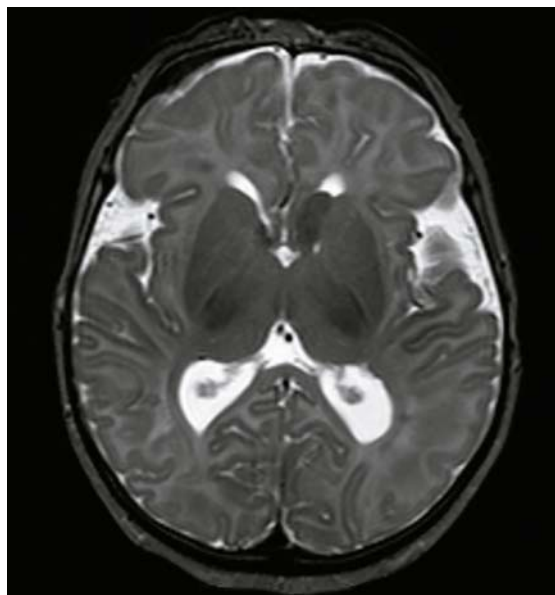
**Subependymální noduly (SEN)** jsou mnohočetné malé uzlíky nádorového charakteru. Nalézají se ve stěně postranních komor až do oblasti foramen Monroi. V těchto subependymálních nodulech je běžný nálezní kalcifikací. Jsou bez klinické manifestace. Jejich počet stoupá s věkem (obrázek 2).

**Obrovskobuněčné subependymální astrocytomy (SEGA)** vznikají ze subependymálních nodulů zejména v prostoru okolí foramen Monroi. Vykazují změny charakteru přechodného období

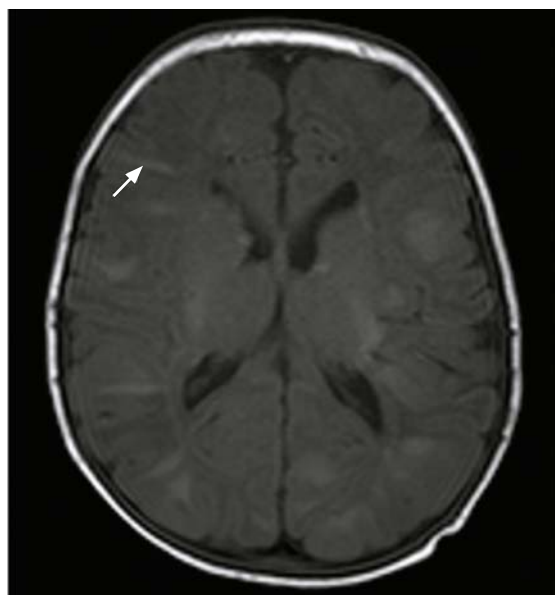


**Obrázek 2** Ve stěně postranních komor se až do oblasti foramen Monroi nalézají subependymální noduly (SEN), v nich je běžný nálezní kalcifikací





**Obrázek 3** Zejména v prostoru okolí foramen Monroi vznikají ze subependymálních nodulů obrovskobuněčné subependymální astrocytomy (SEGA)



**Obrázek 4** Kortikosubkortikálně v obou mozkových hemisférách jsou četná hyperintenzní ložiska v T1W – odpovídají subkortikálním tuberům; detekovatelné jsou rovněž migrační linie (šipka), hyperintenzní v T1W, zasahující periventrikulárně a sledující normální migrační cestu primitivních neuronů mezi oblastí komor a povrchem kortexu; suspektní dysplazie kortexu



od gliózy k astrocytomu. Vyskytují se přibližně u 10 až 15% případů. Primárně se objevují v prvních dvou dekádách; vyvíjejí se obvykle 1–3 roky. Mohou být ale i u novorozenců. Od SEN se liší schopností růstu. Jeho rychlost je však pomalá v průměru kolem 0,5 cm/rok; jen výjimečně je větší. Zprvu jsou asymptomatické, avšak pokud růstem blokují foramen Monroi, vedou k syndromu nitrolební hypertenze a hydrocefalu. Jen raritně se mění maligně (obrázek 3).

**Myelinizace** je zredukována v oblastech gliózy a v okolí kortikálních tuberů. Navíc se vyskytují ostrůvky heterotopních buněk v bílé hmotě. Tvoří **linie**, které sledují normální migrační cestu primitivních neuronů mezi germinálními lištami v oblasti komor a povrchem kortexu (obrázek 4). Nádory mohou také vznikat v různých vnitřních orgánech.

## Diagnostika

Diagnóza TSC se stanoví podle nálezu diagnostických kritérií čili příznaků. V současné době se používají diagnostická kritéria stanovená v roce 2012 (Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurol* 2013; 49: 243–254). V tom roce byla původní kritéria z roku 1998 (Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J. Child Neurol.* 1998; 13: 624–628) doplněna o genetickou část (A), klinická část (B) byla upřesněna z hlediska skupiny hlavních diagnostických příznaků (11) a byla redukována ze zřetele vedlejších příznaků (6) (tabulka 1). Za jistou diagnózu TSC se považuje nález alespoň dvou hlavních nebo jednoho hlavního a dvou vedlejších příznaků. Třebaže byla diagnostická kritéria TSC v roce 2012 doplněna o genetickou část a molekulárně-genetickým průkazem mutace v TSC1 nebo TSC2 genu lze diagnózu TSC plně potvrdit, je použití klinických kritérií nadále hlavním diagnostickým nástrojem.

**MRI vyšetření** je nejsnadnější cesta k potvrzení diagnózy TS. Alespoň jednu supratentoriálně lokalizovanou mozkovou lézi lze zobrazit u 90% osob s TS (kortikální tubery, SEN, SEGA, lineární migrační linie bílé hmoty). Infratentoriální léze mozku jsou u méně než 2% pacientů.

**CT vyšetření** zobrazuje rozptýlená mnohočetná ložiska kalcifikací o velikosti až do několika centimetrů. Jsou lokalizovaná ve stěně postranních komor a třetí komory v blízkosti foramen Monroi. Dále se nalézají ložiska kalcifikací také v kortexu a v bílé hmotě. Bývá atrofie mozkové kůry a dilatace mozkových komor. CT vyšetření ale nezobrazí kortikální tubery bez přítomnosti kalcifikací. Pouze 5% pacientů s klinickým obrazem TS má nález CT mozku normální. Množství kalcifikací přibývá s věkem.

MRI je méně senzitivní pro nález kalcifikací. Nicméně se mu dává přednost vzhledem k zobrazení kortikálních tuberů, různých lézí bílé hmoty, ložisek heterotopie a hamartomů. Kortikální tubery se nalézají u 95 až 100% pacientů s TS. Jeví se jako zesílení šedé hmoty kůry. Jsou hyperintenzní v T2 vážených obrazech a představují nejasné oddělení šedé a bílé hmoty mozku. Na MRI sekvenci FLAIR (fluid attenuated inversion recovery – s potlačením signálu mozkomíšního moku) lze lokalizovat i menší tubery.

**Tabulka 1** Diagnostická kritéria tuberózní sklerózy (2012)

### Genetická diagnostická kritéria TSC

Pro stanovení jisté diagnózy tuberózní sklerózy (TSC) dostačuje identifikovat patologickou mutaci buď v TSC1 anebo v TSC2 genu z DNA izolované z běžné typické tkáně. Patologická mutace je definována jako mutace, která jasně vyřadí z činnosti protein TSC1 nebo TSC2 (např. INDEL mutace s posunem čtecího rámce nebo nonsense mutace), brání syntéze proteinů (např. velká delece) nebo je missence mutací, jejíž porušující vliv na funkci proteinů byl stanoven funkčním vyšetřením ([www.lovd.nl/TSC1](http://www.lovd.nl/TSC1), [www.lovd.nl/TSC2](http://www.lovd.nl/TSC2)). Ostatní varianty TSC1 nebo TSC2 genu, jejichž vliv na funkci genu je méně jistý, nemají povahu diagnostického kritéria pro stanovení diagnózy TSC. Současně je třeba počítat s tím, že 10 % až 25 % pacientů s TSC nemá běžně užívanými genetickými testy prokázanou mutaci TSC genu. Tento negativní nález však nevylučuje možnost diagnózy TSC a nemá žádný vliv na užití klinických diagnostických kritérií pro diagnostiku TSC.

### Klinická diagnostická kritéria TSC

#### Hlavní příznaky

1. Hypomelanotické makuly na kůži (3 a více, o velikosti nejméně 5 mm v jednom rozměru)
2. Angiofibromy (3 a více) nebo frontální fibrózní ložisko/plaka na hlavě
3. Fibromy kolem nehtů (2 a více)
4. Šagrénová kůže (shagreen patch)
5. Mnohočetné retinální hamartomy
6. Kortikální dysplazie (zahrnuje tubery a radiální migrační linie v bílé hmotě hemisfér mozku)
7. Subependymální noduly (SEN)
8. Subependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA)
9. Rhabdomyom srdce (CR)
10. Lymfangioleiomyomatóza plic (LAM)\*
11. Angiomyolipomy (2 a více)\*

\*Kombinace dvou hlavních klinických příznaků (LAM a angiomyolipomů) bez přítomnosti dalších diagnostických příznaků nedostačuje pro definitivní stanovení diagnózy TSC.

#### Vedlejší příznaky

1. Kožní léze charakteru „confetti“ (hypomelanotické makuly velikosti 1 až 2 mm)
2. Mnohočetné náhodně rozmístěné důlky/prohlubně v zubní sklovině (více než 3)
3. Fibromy v dutině ústní (2 a více)
4. Achromatické skvrny na retině
5. Mnohočetné cysty ledvin
6. Hamartomy lokalizované mimo ledviny

Stanovení jasné diagnózy: nález dvou hlavních příznaků nebo jednoho hlavního příznaku spolu s dvěma nebo více vedlejšími příznaky.

Možná diagnóza: nález jednoho hlavního příznaku nebo 2 či více příznaků vedlejších.

Podle Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243

Subependymální noduly (SEN) jsou hypointenzní na T1 vážených obrazech. Má je zhruba 95 % jedinců s TS. MRI vyšetření s podáním kontrastní látky – gadolinia může být nápomocné pro odlišení



SEGA od SEN, protože SEGA vykazuje po podání kontrastu sycení, SEN nikoliv. Z toho důvodu je kombinace CT a MRI vyšetření vhodná pro úplnou diagnostiku dětí s TS. Zvláště se uplatní při určení lokalizace heterotopii, které jsou podle našich zkušeností generátory epileptické aktivity.

Pro TS jsou diagnosticky významné také **cysty**, připomínající ložiska na člancích prstů. Jsou asi u dvou třetin jedinců. Tato ložiska nejsou u novorozenců, ale rozvíjí se v období kolem puberty.

**Fibromy** kolem nehtů nebo pod nehty v nehtovém lůžku (tzv. Koenenovy tumory) jsou také charakteristické. Objevují se po pubertě a jsou pro TS jasně diagnostické. Obdobná situace je u retinálních hamartomů, které nalézáme přibližně u jedné poloviny pacientů.

Elektroencefalografie a vyšetření likvoru mají jen malý diagnostický význam. Pozorují se fokální i multifokální záchvatové projevy a difuzní zpomalení. Abnormality charakteru pomalých vln jsou často příznakem rozsáhlých nitrolebních kalcifikací nebo tuberů. Množství bílkoviny v likvoru může být zvýšené. Je to zejména u pacientů, u nichž se intraventrikulární noduly zvětšují a zasahují do průtoku mozkomíšního moku.


U mnoha pacientů je TS neúplně vyjádřena. Diagnózu u nich lze potvrdit až dle závěru genetických testů. Tito pacienti mohou mít izolovaně vyjádřené angiofibromy, retinální hamartomy, angiofibromy nebo fibrózní plaku v obličeji či ve vlasaté části hlavy, s intrakraniálními nádory. Ale jsou bez epileptických záchvatů a s bez postižení intelektu. Mají i nádory vnitřních orgánů bez postižení mozku.

Pokud se vyšetřují zcela asymptomaticí rodiče dětí s TS, pouze 0,8% má nález typický pro TS. Pečlivé klinické vyšetření rodičů je proto téměř tak citlivé jako nákladnější zobrazovací studie. Neúplně postižení jedinci mohou mít děti s plně vyjádřenou diagnózou TS. Na tuto skutečnost je třeba pamatovat při genetickém poradenství. Když se oba rodiče jeví jako zdraví (bez nálezu onemocnění), je riziko opakování diagnózy TS u druhého dítěte 1 : 22. V případě dvou nemocných sourozenců je riziko opakování TS u dalšího dítěte 1 : 3. V případě, že jeden z rodičů má diagnózu TS, je riziko 1 : 1.

Diagnózu TS potvrdí **molekulárně genetická vyšetření** mutací genu TSC1 a TSC2. Jsou dostupná od roku 2002. Pomáhají zejména u jedinců, u nichž se nedaří nelézt diagnostická kritéria pro jednoznačné potvrzení diagnózy. Tím i zlepšují možnosti genetického poradenství. V případě, že je ve vyšetřované rodině nalezena TS mutace, je možné provést prenatální diagnostiku TS, případně i preimplantační genetickou diagnostiku. Nepoužívá se však rutinně. Ale genetická diagnostika TS má také určitá omezení ve smyslu falešně negativních nálezů, které se vyskytují u 15 až 20% vyšetření. Dvě třetiny případů je sporadických. Navíc značná část, dokonce těch nejtěžších případů, může vzniknout na základě mozaiky. Proto nemusí být diagnosticky prokázána při vyšetření DNA z krevních leukocytů.

## Klinické nálezy

Projevy TS se mohou značně lišit s ohledem na věk při začátku projevů onemocnění, s ohledem na závažnost průběhu onemocnění a rychlost jeho progresu. K hlavním klinickým projevům patří mentální retardace, křeče, kožní léze a nádory různých orgánů, včetně mozku.



Stupeň **mentální retardace** výrazně kolísá a představuje významnou součást vývoje autistických rysů v dospívání. Přibližně jedna třetina pacientů má normální inteligenci a kolem poloviny pacientů má IQ vyšší než 70, zatímco jedna třetina má IQ menší než 21. Jedinci s normálními intelektuálními schopnostmi mají normální distribuci IQ, ale v průměru o 12 bodů nižší, než jejich sourozenci bez postižení. Dokonce i normální jedinci s TS bez anamnézy křečí mají průměrnou hodnotu IQ nižší než jejich sourozenci bez TS.

Ve vývoji **řeči** se zpomaluje expresivní i percepční složka. Není pevný vztah mezi inteligencí a počtem tuberů a mentální retardací a časným začátkem křečí. K tomu se připojuje vyšší prevalence vývojových problémů, psychiatrická onemocnění, poruchy učení a specifické neuropsychologické deficity. Vzhledem k rizikům regrese vývoje a kognitivních funkcí se doporučuje u dětí s TS provést neuropsychologické vyšetření na počátku školní docházky, ve čtvrté třídě a potom opět v deváté třídě školy.


Nejčastěji se vyskytující obtíží jsou u pacientů s TS epileptické záchvaty (až u 90 %). U 2/3 se objeví do 1 roku života, ale mohou se objevit již v prvním týdnu života; u naprosté většiny jsou patrné již do věku 3 let. Můžeme pozorovat téměř všechny typy. V kojeneckém období se objevují infantilní spazmy (10–15 %), ale převládají i fokální epileptické záchvaty (90 %). Později se mohou připojit generalizované epileptické záchvaty; často má pacient více typů záchvatů (50 %).

Při časnějším začátku epileptických záchvatů a při výskytu spazmů je pravděpodobnější, že dítě bude mít kognitivní deficit (40–80 %). Bez rozvoje záchvatů tento deficit nenastane. Z tohoto důvodu se předpokládá přítomnost epileptogenních faktorů, které usnadňují časný začátek křečí a postupně omezí a poškodí normální vývoj CNS. Dalšími riziky je výskyt infantilních spazmů a farmakorezistentní epilepsie. Tato rizika lze ovlivnit. Naproti tomu druhá rizika – mutaci TSC2 a vyšší počet tuberů ovlivnit nelze.

**Autizmus** nebo pervazivní vývojové poruchy jsou významným rysem TS. Klinický obraz autizmu je u 30 % pacientů a dalších téměř 15 % splňuje kritéria pro pervazivní vývojovou chorobu. V jiných studiích, zaměřených na pacienty s TS, byla incidence nemocí autistického spektra dokonce ještě vyšší.

**Hypomelanotické makuly** (depigmentované névy, podobající se vitiligu) tvoří ložiska oválného tvaru s nepravidelnými okraji. Běžně se vyskytují především na trupu a na končetinách a obecně vznikají dříve než angiofibromy. Mohou být patrné již po porodu. U více než jedné poloviny jedinců s TS jsou hypomelanotické makuly již před druhým rokem života. V ultrafialovém světle Woodovy lampy jsou ložiska vidět mnohem zřetelněji. Depigmentované névy je třeba odlišit od vitiliga či od jizvy. Ve vitiligu chybí melanocyty, zatímco v depigmentovaných makulách jsou melanocyty normální, ale melanosomy jsou redukovány a obsahují méně melaninu. Hypopigmentované makuly jsou pozorovány maximálně u 0,8 % zdravých novorozenců. Aby byly hypomelanotické makuly diagnostickým kritériem TS, musí být nalezeny v počtu 3 a více.

**Angiofibrom** (dříve adenoma sebaceum) je typickou kožní lézí TS. Tyto léze se skládají z červených papul na nose, bradě, tvářích, v lících oblastech. Objevují se mezi 1. rokem a 5 lety věku. Od 1. roku se rozvíjejí kožní léze u 12 % postižených dětí a od 3 let věku u 40 %. Současně s angiofibromy se přidávají



jako společné diagnostické kritérium ohraničená ložiska charakteru plochých fibromů, nazývaná **fibrózní plaky**. Tato ložiska mohou být solitární nebo mnohočetná, jsou většinou lokalizována frontálně, ale také v oblasti očních víček, podél hranice vlasů nebo obočí a/nebo ve vlasaté části hlavy.

Další zvláštní, ale méně častou, kožní lézí je **šagrénová kůže**. Je to nestejnoměrně silná nerovná kůže, šedozelené nebo světle hnědé barvy. Vyskytuje se nejčastěji v ohraničených oblastech lumbosakrálně na zádech a má charakter epidermálního névu.

Poslední kožní abnormalitou jsou **fibromy** kolem nehtů nebo v nehtovém lůžku, jsou spojeny se zhoršenou kvalitou nehtů, jejich třepením, praskáním až destrukcí nehtu. Někdy je takový proces zaměňován za onychomykózu. Skvrny café au lait se nalézají u 7 až 16% jedinců, ale nepatří mezi diagnostická kritéria TS, protože jejich incidence není o mnoho častější než v běžné populaci. Významné procento osob má ve vlasech šedivé nebo bílé okrsky (peliosis). Jejich nález může předcházet depigmentované névy. Jsou tak jedním z nejčasnějších klinických příznaků TS. Tyto abnormality jsou však pozorovány také u 0,3% dětí bez TS.


**Intrakraniální nádory** jsou u pacientů s TS při porovnání s neurofibromatózou méně časté. Třebaže mnoho intraventrikulárních nodulů jsou formálně nádory, obvykle nerostou a nezvyšují nitrolební tlak. Nádory, které jsou v sousedství foramen Monro, vyrůstají z jedné ze stěn postranních komor nebo z přední části třetí komory. Histologicky se jedná o obrovskobuněčné astrocytomy (SEGA).

Obvyklé příznaky, ukazující na přítomnost expanzivních procesů, jsou bolesti hlavy, zvracení, porucha zraku a psychiky (iritace či útlum). Měšnání na očním pozadí je běžné. Příležitostně se rozvíjejí známky lateralizace neurologického nálezu (například hemiparéza).

U téměř 50% pacientů jsou nádory v oblasti retiny. Obvykle vyrůstají z oblasti očního fundu. Dalšími častými retinálními anomáliemi jsou hyalinní nebo cystické noduly. Mezi další tkáně, kde mohou vzniknout nádory, patří kůže, plíce, ledviny, kosti, játra a slezina. Nejčastějšími příčinami úmrtí je u TS epileptický status, onemocnění ledvin, nádory mozku a plicní lymfangiomyomatóza.

Klinické příznaky TS, které nemají neurologický charakter, se často objevují až v dospělosti. Po neurologických příčinách je nejčastějším důvodem morbidity a mortality u TS renální postižení. Rozeznáváme dva typy. **Polycystické ledviny** se objevují u 3 až 5% jedinců s TS. Jsou vyjádřením vztahu mezi genem APKD1 a genem pro TSC2 na chromozomu 16. U některých pacientů může dojít k rychlému zhoršování postižení ledvin až do stavu selhávání, které vyžaduje až léčbu transplantací. Častější je při TS výskyt jedné nebo vícečetné renální cisty ve spojení s **angiomyolipomy**.

K onemocnění plic u TS patří **plicní lymfangiomyomatóza**. Je to progresivní a převážně smrtelné onemocnění. Nacházíme je téměř výhradně u žen s TSC typ 2. Z tohoto důvodu se u dospělých žen s TSC (resp. TSC2) doporučuje provést screeningové CT vyšetření hrudníku s vysokým rozlišením. TS pacienti mohou mít také plicní onemocnění s multifokální mikronodulární hyperplazii pneumocytů a plicní nádor z jasných buněk. Obě tyto benigní jednotky se nalézají při radiologickém



vyšetření. Onemocnění **srdce** postihuje 50 % všech jedinců s TS. Na rozdíl od lymfangiomyomatózy a angiomyolipomů jsou srdeční léze klinicky nejvýznamnější v intrauterinním období nebo v časném kojeneckém věku. Jsou bohaté na glykogen a obvykle spontánně ustupují v průběhu 2 až 3 let. U pacientů s TS vznikají fibromy **gingivy** a otvůrky a prohlubně v zubech.

## Léčba a prognóza

Epileptický záchvat má za život 70–92 % pacientů s TSC. U poloviny z nich jsou záchvaty obtížně kompenzovatelné, vyžadují kombinaci antiepileptik, příp. je indikován epileptochirurgický výkon. **Záchvaty** se léčí symptomaticky antiepileptiky. Lékem volby je u dětí (ale i dospělých) s diagnózou TS a epilepsií vigabatrin (Sabril tbl). Je neobyčejně účinný. Podává se (dle doporučení různých pracovišť) iniciálně v dávce 25–50 mg/kg/den. Po 1–3 týdnech je dávka zvýšena na 100–150 mg/kg/den. Maximální dávka je 150–200 mg/kg/den. Určitou nevýhodou terapie vigabatrinem je jeho toxický účinek na retinu a riziko rozvoje poruchy zorného pole (vigabatrin-associated visual field loss – VA-VFL). Pro jeho redukci se podává suplementum – aminokyselina taurin v dávce 250–500 mg/den. Interakcí vigabatrinu je redukce hladiny fenytoinu. Při neúčinnosti vigabatrinu přichází do úvahy druhá léčebná linie – zahájení kůry ACTH. U pacientů obtížně kompenzovatelných a rezistentních na terapii je možné uvažovat o modifikované nebo tradiční ketogenní dietě. Mnoha pacientům s TS a epilepsií mnohdy nestačí monoterapie. Antiepileptika je pak třeba kombinovat (lamotrigin, topiramát, oxcarbazepin a levetiracetam). Při multifokálních farmakorezistentních záchvatech může být účinná implantace vagového stimulatoru.

Při selhání léčby dvěma antiepileptiky je podle recentního doporučení indikovaná časná **epileptochirurgická** rozvaha. U těchto pacientů s farmakorezistentní epilepsií je možným řešením resekce epileptogenního tuberu, kortikální resekce, lobektomie či multilobární diskonekce. Přístup je otevřenou kraniotomií. Lze tak dosáhnout významného omezení frekvence křečí a velmi často i plné kompenzace záchvatů (60 %). Tuto metodu však podmiňuje velmi pečlivá příprava a identifikace epileptogenně aktivní tkáně. Plánování není snadné, zejména pokud jsou kortikální tubery mnohočetné, je více typů záchvatů a na EEG je multifokální epileptická aktivita. V detekci ložisek se uplatňují metody: stereoEEG s identifikací epileptogenní sítě, serotoninový PET, MEG – FDG-PET, SISCOm a MR zobrazení. Hlavní MR faktory pro lokalizaci jsou: tubery, zesílení kortexu a abnormální gyrifikace, kalcifikace, rané hypointenzity vT2w, oblasti FCD a transmantle změny.

Ve vztahu TS a očkování je významná otázka, zda očkování proti pertussi vyvolává u jedinců s diagnózou TS rozvoj infantilních spasmů. Bleskové křeče se totiž mohou objevit u dětí s TS i za méně než 24 hodin po tomto očkování. Z tohoto důvodu je nutné neprovádět očkování proti pertussi s klasickou buněčnou vakcínou, ale je třeba podat vakcínu acelulární.

Léčebná péče o **SEGA** spočívá v kontrolách s pravidelným zobrazením a v neurochirurgické resekci při nadměrném růstu a klinických známkách syndromu nitrolební hypertenze. Pooperační



recidivy a komplikace však jsou časté. **Operace** nádorů v oblasti mozkových komor je proto vyhrazena pro pacienty, u kterých vznikla obstrukce mokových cest. Dle výsledků dlouhodobého sledování pacientů, u kterých nebyl zbytek nádoru léčen radioterapií, není užití radioterapie jako doplňku chirurgického výkonu přínosné.


Recentní klinický výzkum našel možnost specifické farmakoterapie SEGA. TS je tak prvním onemocněním ze skupiny neurokutánních syndromů, u kterých byla objevena tato možnost (de Vries, 2010). Od 90. let 20. století je zkoumán vliv negativního regulátoru – rapamycinu – na kinázu mTOR. Ta má významné místo v metabolické cestě TSC1 i TSC2 a částečně možná i u dalších neurokutánních syndromů (např. NF1). Analogy rapamycinu (např. sirolimus, everolimus), mající oproti původní látce méně nežádoucích účinků, se nyní začínají užívat k ovlivnění angiomyolipomů (AML) ledvin, SEGA a je zvažován jejich efekt na angiofibromy.

**Everolimus** (RAD-001) je analog rapamycinu, ale s lepší biologickou dostupností při srovnání se sirolimem. Jeho cílem je intracelulární receptor proteinu FKB12 a inhibice mTOR kinázy v komplexu mTORC1, a tím i následné kaskády. Dávka se počítá podle tělesného povrchu. Úvodní dávka je 4,5 mg/m<sup>2</sup>/den. Je indikován od 3 let věku pacientům, kteří vyžadují terapeutickou intervenci. Klinicky významně redukuje objem astrocytomů (Franz et al., 2013). Ale u pacientů s mutací TSC2 je redukce SEGA menší, neboť symptomy jsou při této mutaci závažnější. Everolimus také zlepšuje komorbidity – kožní léze i tumory ledvin. Četnost epileptických záchvatů však zůstává bez ovlivnění. Everolimus se nepodává pacientům s anamnézou hepatitis C a imunosuprese. Metabolizuje se v játrech s CYP3A4, a proto inhibitory a induktory mění jeho sérové hladiny. Nežádoucí účinky má mírné až středně závažné. Patří k nim gastrointestinální obtíže, aftózní stomatitida, infekce dýchacích cest, otitida, pubertas praecox, leukopenie a elevace cholesterolu. Pravidelně se každé tři měsíce kontrolují jaterní testy, moč, krevní obraz, lipidy a sérová hladina léčiva. Při chirurgických výkonech se léčba na 2–4 týdny přerušuje.

Předmětem diskuze je otázka, zda pacienti s TS mají mít pravidelné zobrazení mozku k detekci růstu SEGA. Jistě jsou nezbytné pravidelné neurologické kontroly po celý život, s cílem včasného záchytu možných život ohrožujících změn. Při nálezů SEGA se MRI opakuje do věku 20 let každé dva až tři roky. V pozdějším věku se kontrolují rostoucí SEGA. U tumorů o průměru nad 1 cm se zobrazení opakuje po půl roce (Jóźwiak et al., 2013). Sonografie ledvin se kontroluje v intervalu jednoho až tří roků.

U dětí s prenatálně nebo perinatálně nalezeným **rabdomyomem** srdce (CR), zejména vícečetným, je 80–90% riziko výskytu TS. Proto je třeba tyto děti již od novorozeneckého věku dlouhodobě sledovat. Cílem je rané stanovení diagnózy TS a velmi časně podchycení rozvoje epilepsie. Některá pracoviště (Jóźwiak et al., 2011) doporučují nasazení preventivní antiepileptické terapie již v případě nálezů epileptiformních grafoelementů na EEG; bez manifestace epileptického záchvatu.





V současné době na našem pracovišti preferujeme klinické sledování pacienta v krátkých časových intervalech (nejlépe jednou měsíčně i s EEG vyšetřením) do prvního epileptického záchvatu (Petrák et al., 2013). Po něm bezodkladně nasazujeme terapii a odstupy EEG kontrol jsou podle stavu pacienta.

Pacienta bez manifestace epilepsie sledujeme s vysokou frekvencí vyšetření až do 1 roku života a následně jednou za 3 měsíce. Po dovršení 3. roku věku se odstupy neurologických a EEG kontrol dále dle klinického stavu prodlužují – na 6 až 12 měsíců. U dětí s prenatálním kardiálním nálezem (CR) lze provést MRI mozku již intrauterinně a i postnatálně je nezbytné jejich další vyšetření a sledování.

## Závěr

Před příchodem moderních zobrazovacích metod a molekulárně genetických testů byla tuberózní skleróza (tuberous sclerosis complex – TSC) spíše výzvou pro diagnostiku než pro léčbu. Podstata TS byla neúplně známa a specifická léčba neexistovala.

V současné době je diagnostika mnohem jednodušší, avšak terapeutická péče je naopak mnohem více spletitá. Projevy onemocnění se liší podle věku, závažnosti a podle postiženého orgánového systému. Léčebná péče se v prvních měsících života, včetně neurologické, velmi odlišuje od postupů v pozdním dětství, dospívání a dospělosti.

Narůstá počet pacientů, u kterých je diagnóza TS stanovena prenatálně nebo krátce po narození. V důsledku toho se objevuje možnost léčebných zásahů, které mohou předcházet nástupu neurologických klinických symptomů a ovlivnit poruchy vývoje i rozvoj epilepsie.

Zásadní jsou znalost a očekávání neurologických komplikací a rychlý zásah při jejich vzniku. Standardem současné péče je pravidelné sledování obrazu rozvoje subependymálních obřích astrocytomů (SEGA). Každé 1–3 roky se kontroluje stav pacienta magnetickou rezonancí. Včasná detekce SEGA umožňuje, pokud je to vhodné, včasné zahájení farmakologické léčby everolimem. Tím se omezí potřeba invazivní chirurgické terapie.

Rutiní elektroencefalografické kontroly (EEG) u asymptomatických dětí během prvního roku nebo dvou let života jsou nyní také standardem. Na některých pracovištích EEG nálezy rozhodují o zahájení léčby vigabatrinem – nečeká se až na nástup klinických záchvatů, jak určoval tradiční přístup.

Pro klinického neurologa, který se podílí na léčebné péči o pacienty s TS, zůstává účinná léčba SEGA a optimální kontrola záchvatů hlavním úkolem pro několik prvních desetiletí života pacienta. Ve stejném období a následující dospělosti – je třeba zaměřit pozornost na léčbu neuropsychiatrickým poruch, které provázejí TS (TSC-associated neuropsychiatric disorder – TAND). Taková komplexní péče je klíčem k nejlepšímu klinickému výsledku a ke zlepšení kvality života postižených jedinců, jejich rodiny, okolí i pečovateli.

## Klíčové body

- 1) Tuberózní skleróza je velmi variabilní neurokutánní multisystémové dědičné onemocnění s frekvencí výskytu s 1 : 6000–10000.
- 2) Má autosomálně dominantní dědičnost, s rozdílnou penetrací a heterogenním fenotypem; přibližně jedna třetina případů je hereditární. Inaktivační mutace jsou v tumor supresor genech TSC1 nebo TSC2. Komplex jejich produktů má inhibiční účinek na kinázu mTOR.
- 3) Klinicky se projevuje především mentální retardací, epilepsií a kožními lézemi, ale také postižením různých orgánů; mnohočetné hamartomy a benigní tumory mohou být v mozku, srdci, ledvinách, játrech a plicích.
- 4) Pro stanovení diagnózy slouží diagnostická kritéria rozdělená do dvou skupin. Diagnózu potvrdí MRI vyšetření mozku a molekulárně genetické vyšetření.
- 5) Epileptické záchvaty se léčí symptomaticky antiepileptiky – lékem volby je vigabatrin. Při farmakorezistenci je indikována časná epileptochirurgická rozvaha. Inhibitory kinázy mTOR se mohou uplatnit při léčbě renálních angiomyolipomů (AML), plicní lymfangiomyomatózy a subependymálních astrocytomů (SEGA).

## Literatura

1. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 1345–1356.
2. de Vries PJ. Target treatment for cognitive and neurodevelopmental disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 275–283.
3. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 125–132.
4. Józwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, Łojaszczyk B, Syczewska M, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 424–431.
5. Józwiak S, Nabbout R, Curatolo P. On behalf of the participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 348–352.
6. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 255–65; full-text, editorial can be found in *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 223.
7. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 243–54; full-text, editorial can be found in *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 223.
8. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 125–127.
9. Petrák B, Gabera A, Filipová H, Tomek V, Puchmajerová A, Mrázková L, et al. Tuberózní skleróza u dětí sledovaných od narozenického věku pro prenatální nález rhabdomyomů srdce – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N*. 2013; 76/109: 763–768.

MUDr. Josef Kraus, CSc.

Klinika dětské neurologie UK 2. LF a FN Motol

V Úvalu 84, 150 18 Praha

josef.kraus@lfmotol.cuni.cz

# Pompeho choroba

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika, KN Pardubice

## Definice

Glykogenóza typ II (Pompeho choroba, PC) je generalizovaná glykogenóza s poruchou autofagie a lyzozomálním střádáním glykogenu způsobená deficitem aktivity kyselé alfa-1,4-glukosidázy (kyselá maltáza) ve tkáních. Postižení je multisystémové s trvalou progresí obtíží a postižením metabolicky aktivních tkání – kostní dřev, játra, kosti, kosterní svaly, myokard, CNS (Malinová et Honzík, 2013). Má autosomálně recesivní dědičnost a odpovědný gen (GAA – kyselá glukosidáza alfa) je lokalizován na krátkém raménku chromozomu 17 (Horký, 2003).

## Historie

V roce 1932 popsal glykogenózu typu II nizozemský patolog J. C. Pompe (Pompe, 1932). Pompe a ve stejném roce také Purtschar (1932) podali popis fatální infantilní formy a kladli důraz zejména na výrazné střádání glykogenu v myokardu. O 30 let později Hers (1963) odhalil defekt kyselé maltázy v játrech, srdci a v kosterních svalech a společně s Lejeunem prokázali, že se jedná o lyzozomální enzym (Bednařík et al., 2001). V roce 1973 se uskutečnil první pokus o léčbu enzymem získaným z placent, první léčba pomocí rekombinantního enzymu v roce 1979 a prvnímu pacientovi byl v České republice podán rekombinantní enzym v roce 2005 (Malinová, 2010).

## Epidemiologie

Přesné údaje o výskytu jednotlivých forem Pompeho choroby v různých zemích nejsou dostupné. V některých státech (Taivan, USA, Rakousko) již po několik let probíhá skríninkový projekt u novorozenců. Incidence rychle progredující infantilní formy PC se odhaduje na 1 : 138 000 (Kavkazská populace), 1 : 50 000 (Číňané) a 1 : 14 000 (osoby afrického původu). Na podkladě frekvence nosičství tří nejčastějších mutací byla v nizozemské populaci vypočtena četnost výskytu pozdní formy PC 1 : 57 000. Vzhledem k zavedení novorozeneckého skríninku v Rakousku byla získána incidence m. Pompe 1 : 8 684 novorozenců (Chien, Hwu et Lee, 2013).

Incidence PC v USA není známa, avšak v etnicky různorodém New Yorku dosáhl výskyt všech forem PC 1 : 40 000. Srovnání s výskytem jiných chorob (důležitých v diferenciální diagnostice PC) – myopatie s inkluzními tělísky (IBM) 1 : 111 000 a s myastenii od 1 : 5 000 až 1 : 10 000 (v rozvinutých zemích).

V České republice je v současné době diagnostikováno 22 nemocných s PC, z nichž je léčeno 18 ERT.



## Etiologie a patogeneze

PC je vzácná, progredující a často fatální autosomálně recesivní neuromuskulární porucha způsobená mutací v genu kyselé alfa-glukosidázy (GAA). Deficit enzymu GAA vede k akumulaci glykogenu v lyzosomech, což způsobuje poškození tkání, a to zejména kosterních, srdečních a hladkých svalů (Vissing, Lukacz et Straub, 2013). Progredující intralyzozomální hromadění glykogenu bylo dříve považováno za primární poruchu u PC. Postupně však nabývá na důležitosti dysregulace autofágie lyzosomů, která vede k poruše homeostázy buňky s jejím následným zánikem (retence dysfunkčního enzymu v endoplazmatickém retikulu, porucha vnitřního prostředí, úloha signálních proteinů, změny pH v jednotlivých subcelulárních kompartmentech, porucha funkce mitochondrií). Funkce svalových buněk může být narušena několika způsoby. Obecně se uznává, že k ireverzibilní poruše dochází nadměrným hromaděním glykogenu a autofagických vakuol vedoucím až k ruptuře lyzozomu. To vede k vylití glykogenu a hydrolytického materiálu do cytoplazmy a dále k dysfunkci kontraktilních elementů. Autofagie v lyzosomech je za fyziologických podmínek proces, kterým lyzosomy degradují a také recyklují bílkoviny a poškozené organely. Tímto mechanismem udržují rovnováhu mezi anabolickými a katabolickými procesy buňky. Recentní výzkumy prokázaly, že u nemocných s Pompeho chorobou dochází k poruše autofágie, což vede k masivnímu autofagickému poškození svalových buněk (AANEM, 2009). Porucha kosterních svalů se u dospělých projevuje většinou v oblasti pletenců a proximálních segmentů končetin. Proto i diferenciální diagnostika je zaměřena na neuromuskulární poruchy s klinicky přítomnou pletencovou distribucí postižení.

## Klinický obraz

**Infantilní forma Pompeho choroby** je nejtěžší formou a projevuje se již při porodu – dítě je chabé (floppy infant) – či do 6 měsíců po porodu. Dochází k nahromadění glykogenu ve většině tkání. Následkem toho jsou hypertrofické svaly, je přítomna kardiomegalie, hepatomegalie, makroglosie (tabulka 1). Kardiální potíže jsou přítomny u více než 90 % nemocných. Projevují se městnavým srdečním selháním, výskytem arytmií. Na EKG se objevují nespecifické změny jako deviace osy srdeční doleva, krátký PR interval, dlouhé QRS komplexy, inverze T vln, deprese ST úseků, sinusová tachykardie a rovněž WPW syndrom (Wolffe-Parkinson-White) (Amato et Russel, 2008). Vzácně existují i formy bez kardiálního postižení. Postižení plic je druhotné, a to na podkladě dysfágie s aspirací a manifestuje se většinou pneumonií. Porucha kosterních svalů se manifestuje hypotonií (v 88 %), dechovou tísní (distress; 80 %) a svalovou slabostí (60 %). Choroba se projevuje progredujícím respiračním selháváním, hypotonií a svalovou slabostí, kardiálními potížemi, poruchou psychomotorického vývoje a problémy s příjmem potravy (Kishnani et al., 2006). Z hlediska anesteziologa mají nemocní velké riziko vzniku komplikací (arytmie, hyperkalemie, rabdomyolýzy) po podání periferních myorelaxancií (zejména succinylcholinu), snad i propofol může vyvolat nežádoucí reakce. Bezpečnými anestetiky jsou ketamin a etomidát. Do 1 roku umírá 80–95 % nemocných s infantilní formou, medián přežití

**Tabulka 1** Výskyt příznaků infantilní formy PC (volně dle van den Hout et al., 2003)

Příznaky	Výskyt (v %)
Hypotonie, slabost svalů	52–96
Kardiomegalie	92–100
Hepatomegalie	29–90
Hypertrofie levé srdeční komory	83–100
Kardiomyopatie	88
Respirační úzkost (distress)	41–78
Makroglosie	29–62
Poruchy krmení	57
Neprospívání	53
Chybění šlachových reflexů	33–35
Normální kognice	95

je 6–8 měsíců. Kratší přežití je spojeno s časným začátkem onemocnění. Existují atypické případy s manifestací mezi 6.–12. měsícem a úmrtím až do 10 let věku (Byrne et al., 2011).

Tíže postižení i věk prvních projevů nemoci se odvíjí od zachované aktivity GAA a ta je zase determinována genotypem. U novorozenecké formy Pompeho choroby je bez výjimky neměřitelná hladina GAA (1 % < normální hodnoty) a odpovídá mutaci s dysfunkčním proteinem či chyběním exprese proteinu. Naopak u dětské či dospělé formy dosahuje reziduální aktivita GAA 3 % až 30 %. V 75 % je spojena s poruchou messenger RNA splicingu – exon 2 je vystřihnut asi v 90 % těchto případů. U dětí i dospělých je kardiomyopatie velmi vzácná a výrazně převažují příznaky postižení kosterních svalů. Choroba je progredující a většina nemocných je pak odkázána na vozík a ventilační podporu. Pompeho choroba vede také i u starších dětí a dospělých k předčasnému úmrtí, a to na podkladě respiračního selhání. Se zavedením terapie humánní rekombinantní GAA se výrazně zpomalil průběh infantilní formy Pompeho choroby a značná část dětí dosáhne pátého roku věku (van den Hout et al., 2003).


V retrospektivní studii zabývající se fenotypem nemocných, který predikuje dlouhé přežití, hodnotili Prater et al. (2012) celou řadu parametrů. Nemocní, kteří přežili 5 let věku – 11 ze 17 zavzatých do studie, vykazovali při léčbě zlepšení kardiálních funkcí i hrubého motorického skóre. U všech 11 nemocných nedošlo k použití ventilátoru, 7 z nich bylo schopno samostatné chůze a 4 chodili s použitím holí či chodítka. U všech se v různém stupni vyskytovala reziduální svalová slabost, porucha sluchu, vyskytovaly se arytmie, názolalie, dysfágie s možností aspirace a osteopenie.

**Juvenilní forma** začíná v časném dětství a její průběh je mírnější a pomalejší. Glykogen se hromadí převážně ve svalech, které jsou pak hypertroffické. Svalová slabost pomalu progreduje



a postihuje více proximální než distální svaly nohou i rukou. Děti mívají kolébavou chůzi, výraznou bederní lordózu a někdy se vyvíjí i Gowersův manévr při vstávání. U těchto dětí bývá často chybně diagnostikována Duchennova dystrofinopatie (DMD) či pletencová forma svalové dystrofie. Zřídka se choroba projeví rigiditou páteře. Kardiomegalie, hepatomegalie a makroglosie jsou u juvenilní formy neobvyklé (Amato et Russel, 2008). Hypertrofie lýtkových svalů u chlapců může vzbudit podezření na DMD. Postiženy jsou obzvláště respirační svaly a celkem symetricky i svaly trupu a pletenců. Juvenilní forma se nejčastěji projevuje svalovou hypotonií a slabostí s proximální distribucí, slabostí respiračního svalstva (zejména bránice), zvýšenou hladinou kreatinkinázy a respiračním selháním (Dubrovsky et al., 2012). Ve svalectech se prokazuje zvýšený obsah glykogenu a ve tkáních nízká, ale průkazná hladina kyselé maltázy. U neléčených dětí bylo respirační selhání příčinou úmrtí ve 2.–3. dekadě (Bednařík et al., 2001).

**Adultní forma** se nejčastěji manifestuje ve 3. a 4. dekadě, avšak prvé příznaky se mohou objevit až v 6. deceniu. Jistý stupeň únavnosti a slabosti svalu však lze u nemocných zjistit již ve 2. deceniu. U mladších nemocných převládá únavnost, u starších slabost, a to zejména trupu a nohou (při běhu a sportu). Značná část nemocných si stěžuje na křeče svalů. V typických případech se projevuje svalovou slabostí a únavností s asymetrickou proximální distribucí postižených svalů napodobující polymyozitidu či pletencovou formu svalové dystrofie (Mowzoon et Flemming, 2007). Někteří nemocní mají skapuloperoneální distribuci svalové slabosti. Slabosti bývají asymetrické, mohou zahrnovat obličej i jazyk. Asi polovina nemocných si stěžuje na bolesti svalů, často stehenních, a to zejména po zátěži (Amato et Russel, 2008). Slabost respiračních svalů se v 5–30 % projevuje respiračním selháním jako úvodním příznakem choroby. Selhání je provázáno dušností, s provokací fyzickou zátěží, pak i polohou vleže při spánku, následně i ranními bolestmi hlavy i dysforií. Z respiračních svalů je postižena zejména bránice, takže dušnost se zhoršuje při ulehnutí. Typická ortopnoe s nemožností přiměřené ventilace vleže se však objevuje pouze výjimečně. Při spirometrickém vyšetření je významný rozdíl mezi vitální kapacitou (FVC) vsedě a vleže na zádech. Rozdíl FVC větší než 20 % znamená již výrazné postižení dýchacích svalů – zvláště bránice. Exspirace však bývá u nemocných s PC více postižena než inspirace. Respirační insuficience se nakonec vyvine u všech nemocných s PC. Výrazněji bývají postiženy proximální svaly končetin a více DK než HK. Charakteristické pro Pompeho chorobu jsou asymetrické odstávající lopatky, větší slabost sternální než klavikulární porce velkých prsních svalů a slabost adduktorů stehien. Autoři nizozemské studie v souboru 94 nemocných ve věku 25–75 let popsali řadu příznaků, které jsou pro Pompeho chorobu necharakteristické. Ptóza se objevila u 23 % nemocných souboru, bulbární slabost v 28 % a odstávající lopatky ve 33 %. Při longitudinálním sledování kosterní svaly ztrácely 1,3 % síly za 1 rok, při hodnocení síly stisku dynamometrem to bylo 2,6 % za rok, usilovná vitální kapacita plic se v poloze na zádech snižovala o 1,3 %. Vzhledem k progresi choroby mohli nizozemští autoři rozdělit své nemocné do skupin. Skupina s nejrychlejší progresí dosáhla asi 10% ztráty síly kosterních svalů za rok. Delší trvání choroby (> 15 let) a nižší usilovná



vitální kapacita plic (< 80 %) byly predikátory rychlé progresy (van der Beek et al., 2012). U dospělých nedochází ke střádání glykogenu ve vnitřních orgánech, ale pouze ve svalech. Možným důsledkem kumulace glykogenu v hladkých svalech stěny mozkových arterií se u nemocných s Pompeho chorobou vytvářejí aneuryzmata, a to zvláště ve vertebrobazilárním řečišti (Kretschmar et al., 1990). Ektázie karotických i vertebrálních arterií mohou být provázeny tranzientními ischemickými atakami či rozvojem léze III. mozkového nervu (Sacconi et al., 2010). Byla popsána dilatace vzestupné aorty.

V průběhu let dochází k progresi slabosti svalů, respirační slabosti s dechovou tísní. Závislost je na délce trvání choroby a nikoliv na kalendářním věku nemocného. Značná část nemocných je v pokročilém stadiu odkázána na chodítka či invalidní vozík. Někteří nemocní jsou i po mnoha letech samostatní a schopni výdělečné činnosti (AANEM, 2009).

## Diagnóza (pomocná vyšetření)

Skrínink Pompeho choroby je technicky velmi jednoduchý za použití metody suché kapky krve se stanovením aktivity GAA. Dalším krokem je vyšetření aktivity GAA v lymfocytech či fibroblastech. Pak následuje buď stanovení aktivity GAA v lymfocytech či ve fibroblastech nebo genetická analýza mutací (Chien, Whu et Lee, 2013) (tabulka 2).

U nemocných s PC se zjišťuje zvýšená **hladina kreatinkinázy** – CK (více než 10x nad hranici normy), a to vždy a ve vyšších hodnotách u infantilní formy. Jsou však dospělí nemocní pouze s mírně zvýšenou hladinou CK a asi u 5 % adultní formy je hladina CK v normě (Fernandez et al., 2006; Vohánka, 2012). Z dalších svalových enzymů jsou zvýšeny transaminázy, laktátdehydrogenáza i volný myoglobin. Nebývá hypoglykemie, hyperurikemie ani dyslipidemie. Zvýšená hladina kyseliny mléčné se zjišťuje pouze při hypoxemii (Horký, 2003) (tabulka 3).

Dalším krokem je **elektromyografické vyšetření**. V popředí je nález změněných potenciálů motorické jednotky (MUP), které mají kratší trvání, nižší amplitudu a je zvýšena jejich polyfázie. Jedná se o „myogenní změny“ MUP. Při kontrakci svalu dochází k rychlé aktivaci MUP – k plnému náboru. Přitom frekvence pálení motorických jednotek není zvýšena. Při jehlové EMG se prokazuje i patologická klidová aktivita, a to ve formě fibrilací, pozitivních ostrých vln a repetitivních polyfázických výbojů. Ty jsou korelátorem zvýšené excitability membrány svalových vláken na mechanické podněty – pohyb hrotu jehly. Dále se v nevelkém procentu nemocných nacházejí pravé myotonické výboje, zejména v paravertebrálním svalstvu (Bednařík et al., 2001). Nález myotonických výbojů v EMG bez klinických projevů myotonie je typické pro PC (Bertorini, 2008).

**Svalová biopsie** – u těžších infantilních a juvenilních forem je obraz dramatický s intracytoplazmatickou přítomností vakuol, které jsou extrémně veliké a mohou zabírat i většinu vlákna. Vakuoly jsou buď opticky prázdné, nebo obsahují jemně bazofilní granula. Vakuoly reagují intenzivně v reakci na průkaz kyselé fosfatázy (ACP), což svědčí pro jejich původ z lyzozomů, a v reakci PAS na průkaz glykogenu. Na elektronmikroskopické úrovni odpovídají vakuoly membránou obklopeným

**Tabulka 2** Nález svědčící pro Pompeho chorobu (volně dle AANEM, 2009)

Wyšetření	Nález
Neurologické vyšetření (včetně svalového testu)	Svalová slabost výraznější proximálně než distálně (trup, pletence, dýchací svaly)
Jehlová EMG	Výrazně zvýšená dráždivost svalové membrány Myotonické výboje (typické či atypické), často přítomny pouze v paraspinálních svalech MUP (potenciály motorické jednotky) jsou nízké amplitudy, krátkého trvání, polyfázické
Motorická a senzitivní neurografie	Normální nález
Spirometrie (FVC – usilovná vitální kapacita plic – vsedě a vleže)	Více než 10% pokles FVC vleže na zádech proti hodnotám získaným vsedě
Laboratorní hodnoty (zejména CK – kreatinkináza)	Rozpětí od normálních hodnot (v 5 % adultní formy) až po 15násobek (zejména infantilní formy)

**Tabulka 3** Klinické příznaky u jednotlivých forem Pompeho nemoci (volně dle Byrne et al., 2011)

Parametr (v %)	Začátek do 12 měsíců, s kardiomyopatií (n = 124)	Začátek do 12 měsíců, bez kardiomyopatie (n = 25)	Začátek po 12 měsících života (n = 517)
Neschopen běhu	88,7 %	56 %	70,8 %
Hypotonie	84,7 %	80,0 %	37,9 %
Neschopen chůze	83,9 %	0	16,6 %
Proximální slabost DK	72,6 %	88,0 %	89,2 %
Poruchy polykání	71,0 %	32,0 %	13,5 %
Bez respirační podpory	70,2 %	64,0 %	50,3 %
Proximální slabost HK	66,1 %	68,0 %	72,9 %
Slabost svalstva trupu	66,1 %	76,0 %	65,2 %
Opožděný vývoj (díky svalové slabosti zaostává vývoj hrubé motoriky)	64,5 %	40,0 %	4,6 %
Opožděné motorické milníky vývoje	62,9 %	60,0 %	5,0 %
Hepatomegalie	60,5 %	24,0 %	7,5 %
Pneumonie	57,3 %	48,0 %	24,6 %
Dechová tíseň	54,8 %	24,0 %	29,0 %
Makroglosie	53,2 %	36, %	3,7 %
Vždy nutriční podpora	51,6 %	44,0 %	22,6 %



autofagickým vakuolám s heterogenním obsahem – některé obsahují jen glykogen, v jiných bývají přítomny různé cytoplazmatické degradační produkty. Zmnožený glykogen bývá pozorován i intracytoplazmaticky (Fernandes et al., 2008).

U late-onset formy může být ale obraz necharakteristický až minimální. Intracytoplazmatická vakuolizace prakticky nemusí být patrná a v těchto případech téměř **normální náleze ve svalové biopsii diagnózu Pompeho choroby nevyklučuje**. Navíc metodika současné enzymové histochemie neumožňuje prokázat  $\alpha$ -glukosidázu v tkáňovém řezu. Nemůžeme tak, na rozdíl např. od glykogenózy V. typu (m. McArdle; enzym prokazovaný ve svalové biopsii: myofosforiláza), enzymatický deficit prokázat už v biopsii. Jednoduchý a neinvazivní test suché krevní kapky krve (DBS, Dry Blood Spot test) by měl podle našeho názoru a po zkušenostech vždy předcházet indikaci svalové biopsie (Zámečník et Dahmen, 2013).

U adultní formy můžeme rozlišit **čtyři různé stupně postižení** (tabulka 4) (Alejaldre et al., 2012). U nemocných s lehčím postižením je vhodné vyšetřit svaly pomocí MRI (1.5 T), a to za účelem průkazu postižení trupového a paravertebrálního svalstva. Progredující postižení trupového svalstva s přechodem na končetiny je typickým projevem Pompeho choroby. Průkaz změněného signálu břišních i paravertebrálních svalů predikuje rychlý rozvoj choroby, a je proto rovněž indikátorem zahájení terapie, i když klinické příznaky jsou dosud málo vyjádřené.

**Magnetická rezonance svalů (MRI)** v časném stadiu prokáže změny (změny signálu v T2 – edém či atrofie) v m. adductor magnus či m. semimembranosus. Později se prokazují změny v mm. biceps femoris (dlouhá hlava), semitendinosus, psoas i v paraspinálních svalech. Ušetřeny jsou však mm. sartorius, gracilis, rectus femoris.

Na prostém **skiagramu hrudníku** lze dobře rozpoznat kardiomegalii, sníženou transparenenci plic, atelektázy, případný výpotek v pleurální dutině.

Na **elektrokardiogramu** bývají známky hypertrofie levé srdeční komory (obou komor u infantilní formy), různé arytmie (zkrácení intervalu PR, Wolff-Parkinson-White syndrom).

**Tabulka 4** Rozdělení nemocných dle poruchy funkce (volně dle Alejaldre et al., 2012)

Forma m. Pompe	Charakteristika
Asymptomatická	Nejsou klinické známky svalové slabosti či únavnosti, nejsou poruchy respirace, pouze hyperCKémie
Lehká	Nemocní jsou schopni chůze, do schodů vystoupí bez pomoci, klinicky zřetelná slabost svalů
Střední	Výrazná slabost svalů, do schodů již vyžadují pomoc – hole, mají potíže se vstáváním ze sedačky, vyžadují neinvazivní ventilační podporu na noc
Těžká	Ujde nejvýše 10 metrů s dopomocí, nezbytná neinvazivní ventilace v průběhu dne



**Echokardiografie** může kvantifikovat hypertrofie levé komory či jiných oddílů srdce (hypertrofická kardiomyopatie), obstrukci ústí levé komory. V pozdějších stadiích se prokazuje dilatační kardiomyopatie.

**Spirometrie** a další funkční vyšetření plic u infantilní formy může upřesnit stav poruchy ventilace. U infantilní formy je nutno sledovat funkční parametry respirační i ve vztahu ke krmení, zívání, kašli. Funkční vyšetření plic je nutno u infantilní i adultní formy hodnotit i vzhledem k poloze (sed – leh na zádech), kašli, zívání, dušnosti, se zřetelem k energetickému výdeji, k intoleranci tělesné zátěže (i cvičení), k únavnosti i spánku. Slabost bránice vede ke snížení parametrů (FVC, FEV1) vleže při porovnání s výsledky vsedě. Pulzní oxymetrie, dechová frekvence či analýza krevních plynů (Astrup) se využívá ke stanovení alveolární hypoventilace.

**Polysomnografie a noční oxymetrie** se využívá u nemocných, u nichž dosud není zřetelná svalová slabost, ale kteří jsou v riziku noční hypoxie pro insuficienci respiračních svalů. Nebezpečná noční hypoventilace a rozvoj syndromu spánkové apnoe poměrně dlouho předchází rozvoji poruch ventilace v průběhu dne. Při použití noční neinvazivní ventilace se normalizuje saturace krve kyslíkem, což vede u nemocných s adultní formou PC k úpravě potíží – poruch spánku, denní spavosti, únavnosti i dušnosti (AANEM, 2009).


**Vyšetření polykání** – včetně videofluoroskopie – je důležité u infantilní formy a u pozdějších forem při rozvoji příznaků – kašel, dysfagie, opakující se pneumonie, atelektázy, úbytek hmotnosti. Klinická kvantifikace poruch polykání je možná pomocí škál – např. penetrační/aspirační škála.

Děti by měly být vyšetřeny pro možnost **gastroezofageálního refluxu**.

**Audiologie a tympanometrie** jsou cíleny jak na dětskou, tak i na dospělou populaci Pompeho choroby. U infantilní formy se potvrdil výskyt sensorineurální poruchy sluchu s průkazným efektem naslouchadla. U dospělých může kompletní audiologické vyšetření odlišit poruchu sluchu způsobenou věkem a hypakusis v rámci Pompeho choroby.

## Genetické vyšetření

Gen pro GAA je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 17, 17q25.2-q25.3. Je vysoce polymorfní a bylo prokázáno více než 200 mutací (inzerce/delece, které se projeví jako missence, nonsense mutace nebo mutace sestřihového místa). Fenotyp má autosomálně recesivní typ dědičnosti a nemocní s Pompeho chorobou mají mutaci v obou kopiích GAA genu, přičemž na každém párovém chromozomu se může objevit mutace jiného typu. Hlavním mechanismem vzniku PC je tedy omezení/zastavení produkce kyselé glykosidázy alfa. Většina mutací jsou mutace v jedné rodině, ale existují mutace, které jsou běžné v určitých etnických skupinách. Delece a nonsense mutace se nacházejí u infantilní formy (Bertorini, 2008). Leaky splice site mutace IVS1 (-13T! G) (T–G tranverze na pozici -13 na 3' konci sestřihového místa prvního intronu, kdy dochází k expresi alternativního 3' sestřihového místa a k prodloužení postiženého intronu, a tím ke zkrácení následujícího exonu – většinou ztrátě celého exonu 2) je nejběžnější mutací u dospělé formy



bělošské populace a prokazuje se alespoň v jedné alele u více než 50 % nemocných. Rizikové skupiny nemocných s podezřením na Pompeho chorobu lze vyšetřit screeningovým vyšetřením krve pomocí „suché krevní kapky“.

## Diferenciální diagnostika

U **infantilní formy**, u které je v popředí kardiomyopatie, hepatopatie, makroglosie, problémy s krmením, respirační selhávání a rovněž svalová slabost a únavnost, jsou v diferenciální diagnostice nejen choroby postihující svalstvo, ale také nemoci postihující srdce, metabolické poruchy i systémové choroby. Jedná se o různá kardiální onemocnění (idiopatická kardiomyopatie, endokardiální fibroelastóza, myokarditis), další lyzozomální poruchy (Danonova choroba), jiné glykogenózy, mitochondriální poruchy, poruchy vstřebávání karnitinu či spinální svalová dystrofie I.

U **juvenilní i adultní formy** jsou v diferenciální diagnostice zejména nemoci kosterního svalstva s postižením trupových a pleťencových svalů (pletencová forma svalové dystrofie, dystrofinopatie, polymyozitis), další glykogenózy (V-McArdle, VI) (tabulka 5).

MRI svalstva břicha, paravertebrálních i pleťencových svalů s progresí postižení na končetiny je typické PC. Rozdíly mezi PC a svalovými dystrofiemi nám vydatně pomáhá v diferenciální diagnostice (např. PC proti různým myopatiím, které na rozdíl od PC nemají kombinaci postižení paravertebrálních svalů a svalstva břišní stěny) (Alejaldre et al., 2012).

## Terapie

### Kauzální terapie

V roce 2006 byla do terapie Pompeho choroby zavedena léčba humánní rekombinantní kyselou alfa-glukosidázou. Jedná se podání chybějícího enzymu v lyzosomech – Enzyme Replacement Therapy (ERT). Kyselá alfa-glukosidáza je podávána v intravenózních infuzích, a to jednou za dva týdny, vždy v dávce 20 mg/kg váhy.

Vzhledem k různým formám onemocnění, různorodé populaci, zbytkové aktivitě vlastní kyselé alfa-glukosidázy a dalším faktorům, které by mohly ovlivnit efekt této ERT, byla publikována řada studií zabývajících se různými aspekty této příčinné léčby (Schiffmann et Brady, 2002).

Efekt terapie – Enzyme Replacement Therapy (ERT) u infantilní formy (6 měsíců až 5 let) byl významný na kardiomyopatii (ovlivnění funkční parametrů) a na hrubé motorické funkce (Špalek, 2009). Přes ERT však nemocní měli určitou reziduální slabost svalů, poruchu sluchu, riziko arytmií, nazální řeč, dysfágií s určitým rizikem aspirace i osteopenii (Prater et al., 2012).

Není dosažena jednoznačná odpověď na zahájení terapie. U pokročilých případech s poruchou respirace, slabostí bránice, lopatkových svalů, s provázejícími bolestmi svalů či funkčním omeze-




**Tabulka 5** Neuromuskulární poruchy v diferenciální diagnostice Pompeho choroby (volně dle Dubrovsky et al., 2013)

Skupina chorob	Diagnóza
Dystrofie	Pletencová svalová dystrofie (Limb-girdle MD) Dystrófinopatie (Duchennova či Beckerova svalová dystrofie) Myofibrilární myopatie Myotonická dystrofie typ II Skapuloperoneální svalová dystofie Danonova choroba Faciaskapulohumerální svalová dystrofie (FSHD)
Zánětlivé myopatie	Polymyozitida Myopatie s inkluzními tělísky (IBM)
Kongenitální myopatie	Nemalinová myopatie Central core and multicore myopathy Centronukleární myopatie Hyaline body myopathy Myotubulární myopatie
Metabolické myopatie	Další glykogenózy (McArdleova choroba) Mitochondriální myopatie Myopatie při poruchách lipidového metabolismu
Poruchy periferního motoneuronu (motor neuron disorders)	Spinální svalové atrofie – typ II a III Amyotrofická laterální skleróza Bulbospinální svalová atrofie (Kennedyho choroba)
Poruchy neuromuskulárního přenosu	Myastenia gravis Kongenitální myastenické syndromy Myastenický syndrom (Lambert-Eaton, LEMS)
Periferní neuropatie	Hereditární neuropatie Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP) Amyloidní neuropatie

ním je zahájení terapie zcela odůvodněno. Terapie má být zahájena časně, a to i u nemocných s nevelkým klinickým nálezem (de Vries et al., 2012). Pokud je pouze lehký klinický nález, pak průkaz postižení trupových svalů, a to i lehkého stupně, je důvodem zahájení ERT (Alejaldre et al., 2012).

ERT zlepší nejen aktuální sílu postižených svalů, ale rovněž zvýší také výdrž svalů a zlepší toleranci zátěže (Marzoratti et al., 2012). V rozsáhlé mezinárodní Erasmus koordinované studii s 283 nemocnými s PC bylo prokázáno statisticky významné prodloužení života u nemocných léčených ERT (Güngör et al., 2013). V této nejvýznamnější recentní práci v oblasti PC bylo v průběhu deseti let hodnoceno 283 nemocných, z nichž 72 % bylo léčeno ERT. V průběhu sledovaného období (medián 6 let) zemřelo 61 % nemocných, kterým nebyla poskytnuta ERT a pouze 16 % z léčené



skupiny. Efekt ERT byl prokázán i při hodnocení tíže choroby (včetně umělé ventilace či nutnosti invalidního vozíku).

Dlouhodobý efekt ERT u adultní formy PC byl sledován ve velkém centru v Nizozemí (de Vries et al., 2012). Celkem 69 nemocných průměrného věku 52,1 let bylo sledováno po dobu 2 let (medián 23 měsíců). Svalová síla ruky se za tuto dobu zlepšila o 1,2 % (manuální testy), stisk ruky o 4 % (vigorimetrem). Vitální kapacita plic (FVC) ve vzpřímené poloze zůstala stejná, vleže na zádech se snížila o 1,1 %. Svalová síla se však nezlepšila u všech nemocných. K výraznému zlepšení došlo u lehkých a středně výrazných i u těch nemocných, kteří již byli na invalidním vozíku. Příznivým prognostickým faktorem pro zlepšení po ERT byl mladší věk a lepší celkový klinický stav pro FVC vleže a svalová síla se výrazněji zlepšila u žen.

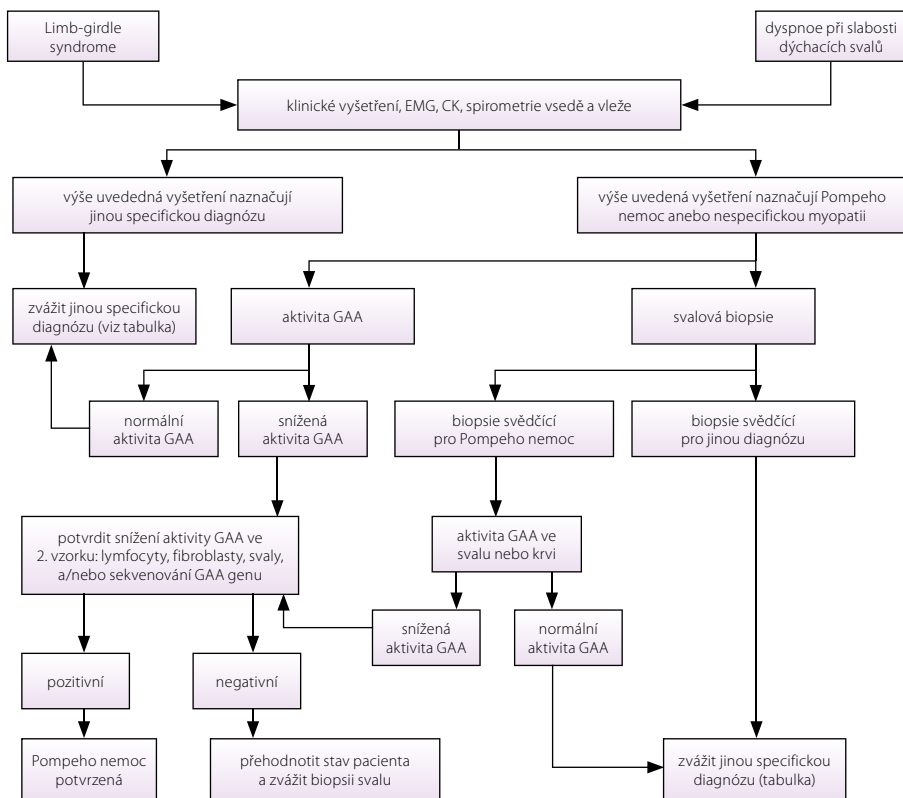
V současné době jsou k dispozici již další léky v rámci ERT – např. avaglucoosidasa, která má významný efekt na svalovou sílu (včetně dýchacích svalů) a dobře se snáší (Pena et al., 201). Probíhají zkoušky také s genovou terapií (Kohler, Puertollano et Raben, 2018).

### *Symptomatická terapie*

Značná část parametrů svědčících pro **kardiomyopatii** se po ERT zlepší, přesto má být kardiální léčba směřována na dané jedince individuálně. Některé léky jsou u PC z důvodu kardiomyopatie kontraindikovány – digoxin, další inotropní léky, diuretika, léky snižující afterload – ty mohou vést ke zhoršení obstrukce výtokové části levé komory. Vzhledem k výskytu arytmií (kratší PR interval, tachykardie, W-P-W syndrom) je indikováno 24hodinové monitorování EKG (Holter). Je nutno se vyvarovat hypotenze, hypovolemie, infekce jako možných provokačních momentů arytmiie či kardiální dysfunkce. V prevenci respiračních komplikací je indikována aktivní imunizace a včasné nasazení antibiotik při podezření na infekci dýchacího traktu (Kishnani et al., 2006).

Porucha **respiračních svalů** vede ke snížení vitální kapacity i dechového volumu, a to více vleže. Nemocní jsou ohroženi rozvojem atelektáz i plicních infekcí na podkladě aspirace. Pokles FVC vleže o 30 % proti nálezu ve vzpřímené poloze je již projevem těžké respirační insuficience. Při zhodnocení funkčních spirometrických parametrů je nutno kalkulovat také energetickou náročnost i únavnost respirace. Při oslabení břišních svalů dochází k poruše kašle, čištění dýchacích cest s možností aspirace. Progresivní respirační insuficience (saturace kyslíkem, Astrup) se nejprve objevuje v noci a později i v průběhu dne. Vzhledem k poruše kašle a čištění dýchacích cest se používají bronchodilatancia i různé manévry zlepšující čištění bronchů a trachey, včetně další medikamentózní podpory (kortikoidy, pokud je současně přítomna kardiomyopatie pak beta-blokátory). V dalším průběhu je nezbytné podávání kyslíku, při výskytu noční apnoe přichází v úvahu non-invasivní respirační podpora (CPAP – zvýšení inspiračního tlaku) či BIPAP (noční pozitivní ventilační podpora).

Porucha **příjmu potravy** je v popředí potíží u infantilní formy – krmení. U novorozenců hypotonie obličejových svalů, slabost jazyku (tlak proti patru) i makroglosie vedou k poruše polykání – orální



**Tabulka 6** Diagnostický algoritmus Pompeho nemoci (AANEM, 2009)

transportní fáze i uzavření úst (slabost rtů – kruhového svěrače úst). Po krmení je hlas (pláč dítěte) s vlhkým přízvukem, což bývá projev průniku tekutiny do laryngu s možností aspirace a následně rozvoje atelektáz i zánětů plic. V léčbě se užívá orální stimulace, nácvik polykání a změna konzistence stravy (např. zahušťování). V pokročilých případech je nutno zavést nazogastrickou sondu či následně i perkutánní endoskopickou gastrostomii (PEG).

**Muskuloskeletální projev** – slabost, kontraktury svalů a kloubních pouzder, deformity či osteoporóza – lze zčásti ovlivnit cvičením, posilováním, využitím náhradních pohybů, polohováním (tabulka 6).

## Kazuistika

Muž, 32 let, byl pro bolesti v ramenních kloubech s asymetricky odstávajícími lopatkami poslán do EMG laboratoře s diagnózou – progredující svalová slabost v oblasti pažních pletenců nejasného původu. Nemocný udává asi pět let progredující úbytek svalové síly i svalstva v oblasti pažních pletenců, dva roky má výrazné bolesti oslabených svalů. Je pravák, pracuje jako truhlář, větší potíže má na pravé straně a bolesti jsou výrazně větší po námaze. V předchorobí udává palpítace, které vyvrcholily kolapsovým stavem (před šesti lety) s následnou krátkou hospitalizací na kardiologii. Od té doby neměl žádné kardiální potíže (výskyt arytmií popírá) a byl bez cílené terapie.

V laboratorních odběrech zjištěna zvýšená hladina kreatinkinázy – CK – 13,6 (0,35–3,58  $\mu\text{kat/l}$ ) a volného myoglobinu v séru – 238 (28,0–72,0  $\mu\text{g/l}$ ).

V klinickém nálezů jsou nápadné výrazné atrofie trapézových svalů, fixátorů lopatek, dolní porce prsních svalů, méně svalstva paží, obtížně zvedne vleže hlavu nad podložku, horší fixace pánve vstoje na jedné noze, svede dřep. Má tišší hlas. Nejsou poruchy čítí (obrázek 1, 2).

Motorická i senzitivní neurografie s normálními parametry, jehlovou EMG zjištěna v m. biceps brachii a m. deltoideus spontánní klidová aktivita (pozitivní vlny, ojedinělé fibrilace, výjimečně i myotonické výboje), při hodnocení souboru MUP (akčních potenciálů motorických jednotek) prokázány nižší a užší MUP, s rychlým náborem. Nález svědčil pro myogenní poruchu (mm. deltoideus, vastus lateralis, rhomboideus, biceps brachii, trapezius).

Kardiologické vyšetření včetně echokardiografie s normálním nálezem.

Vzhledem ke klinickému syndromu a EMG nálezů provedeno genetické vyšetření – myotonická dystrofie I a II s negativními nálezem. Proto následovalo vyšetření na dystrofinopatii (Becker), facioskapulo-humerální svalovou dystrofií, pletencovou formu svalové dystrofie (calpain) – vše s negativním nálezem.

Proto následovala svalová biopsie (z m. biceps brachii vpravo), kde byl prokázán mírný myopatický vzorec s dystrofickými změnami ve smyslu floridní nekrotizace svalových vláken. Ačkoli nebyly



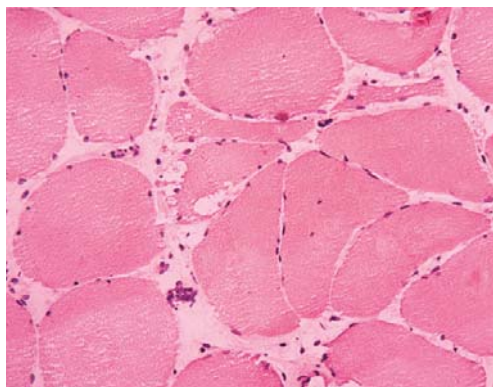
**Obrázek 1** Odstávající lopatky, více vpravo



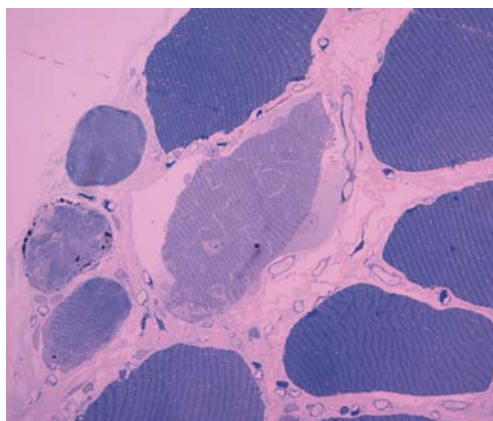
**Obrázek 2** Atrofie střední a dolní části prsních svalů oboustranně a m. latissimus dorsi vpravo



**Obrázek 3** V přehledném barvení hematoxylinem a eozinem nebyl nález charakteristický. Přítomny byly jen známky myopatického vzorce s kolísáním velikosti svalových vláken a se zmnožením vnitřních jader




**Obrázek 4** Až při prokrajování vzorku a cíleném pátrání bylo zastiženo několik ojedinělých vakuol vyplněných glykogenem v cytoplasmě svalových vláken



**Obrázek 5** Zmnožení glykogenu ve formě subsarkolemálních jezírek bylo patrné i v polotenkých řezech barvených toluidinovou modří před vyšetřením elektronovým mikroskopem





v biopsii nalezeny autofagické vakuoly, v ultrastrukturálním vyšetření bylo nalezeno zmnožení intracytoplazmatického glykogenu. Patolog (doc. Zámečník) vyslovil podezření a doporučil vyloučení glykogenózy typu II – m. Pompe (obrázek 3, 4, 5).

Následovalo skříninkové vyšetření na m. Pompe – metoda suché kapky krve. Aktivita kyselé alfa-glukosidázy byla 0,05 pmol/punch/20 hodin (nemocní s m. Pompe: 0,00–0,66), poměr aktivit s akarbózou a bez akarbózy byl 0,01 (nemocní s m. Pompe 0,00–0,12).

I když tímto skříninkovým vyšetřením bylo vysloveno jednoznačné podezření na m. Pompe, bylo provedeno ještě molekulárně genetické vyšetření (Centrum molekulární biologie a genové terapie FN Brno), kde byla sekvenční analýzou nalezena patogenní mutace ve 2. exonu GAA genu. Ta vede ke změně sestřihu GAA genu a je spojena s mírnou formou glykogenózy typu II. Na druhé alele byla nalezena dosud nepopsaná sekvenční varianta, a to v intronu mezi 10. a 11. exonem. Tato sekvenční varianta má vliv na sestřih exonu a v kombinaci s již detekovanou prevalentní mutací ve 2. exonu GAA vede pravděpodobně k adultní formě Pompeho choroby.

V enzymologické laboratoři Ústavu dědičných a metabolických poruch VFN v Praze bylo provedeno stanovení aktivity kyselé alfa-glukosidázy (s akarbózou i bez akarbózy). Výsledky enzymologického vyšetření v leukocytech svědčí pro m. Pompe s vyšší reziduální aktivitou kyselé alfa-glukosidázy.

Spirometrické vyšetření – FVC vstojě 4,75 l (88 %), vleže 3,8 l (70 %), FEV1 vstojě 4,13 l (93 %), vleže 3,45 l (77 %).

V rodinné anamnéze je otec zdravý (pouze vertebrogenní potíže), matka je 16 let sledována pro onkologické onemocnění. Dědeček z matčiny strany a bratřenci z otcovy strany zemřeli do čtyřiceti let na kardiální selhání. Má o dva roky staršího bratra, u kterého bylo následně provedeno vyšetření na glykogenózu II a prokázán rovněž m. Pompe. Jeho syn má diabetes mellitus typu 1 a další syn je zdravý.

Terapie – po vyřazení z fyzicky namáhavé práce (truhlář) se v průběhu dvou týdnů zmírnila bolest. Pacient byl předán k další léčbě do Ústavu dědičných a metabolických poruch VFN a 1. LF UK, kde byly ambulantně podávány infuze s kyselou alfa-glukosidázou.

Prokázána adultní forma glykogenózy typu II (m. Pompe), s klinicky přítomnou asymetrickou formou s postižením pažních pletenců a trupu, bez jasného postižení srdce, s laboratorními nálezy (myogenní léze, enzymový defekt, genetický korelát v obou alelách genu pro GAA). Nemocný příznivě reaguje na terapii (ERT). V rodině byla prokázána Pompeho choroba u bratra a je podezření na výskyt PC u dědečka z matčiny strany či bratřenců z otcovy strany.

### Klíčové body

1. Pompeho choroba je generalizovaná glykogenóza s lyzozomálním střídáním glykogenu.
2. Příčinou je deficit kyselé alfa-glukosidázy s autosomálně recesivní dědičností.
3. Klinický náleží je charakterizován kardiomyopatií, poruchou kosterních svalů, plic a dalších orgánů.
4. Ve skříninku se využívá metody „suché kapky“ a potvrzením je nález mutace v genu alfa-glukosidázy.
5. Léčba (Enzyme Replacement Therapy) – dvakrát týdně i. v. infuze humánní alfa-glukosidázy.

## Literatura

1. Alejaldre A, Díaz-Manera J, Ravaglia S, Tibaldi EC, D'Amore F, Moris G, Muelas N, Vilchez JJ, García-Medina A, Usón M, Martínez García FA, Illa I, Pichiecchio A. Trunk muscle involvement in late-onset Pompe disease: study of thirty patients. *Neuromuscul Disord* 2012; 22(Suppl 2): S148–154.
2. Amato AA, Russel JA. *Neuromuscular disorders*. New York: McGraw Hill Medical 2008.
3. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM). Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009; 40(1): 149–160.
4. Bednařík J a kol. *Nemoci kosterního svalstva*. Praha: Triton, 2001.
5. Bertonini TE. *Neuromuscular case studies*. Philadelphia: Butterworth Heinemann Elsevier, 2008.
6. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Müller-Felber W, Prasad S, van der Ploeg A. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011; 103(1): 1–11.
7. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, Karstens FP, Wokke JH, de Visser M, van Engelen BG, Kuks JB, van der Kooij AJ, Notermans NC, Faber CG, Verschuuren JJ, Kruijshaar ME, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 73.
8. Dubrovsky A, Corderi J, Karasrides T, Taratuto AL. Pompe disease, the must-not-miss diagnosis: A report of 3 patients. *Muscle Nerve* 2013; 47(4): 594–600.
9. Fernandez C, de Paula AM, Figarella-Branger D, Krahn M, Giorgi R, Chabrol B, Monfort MF, Pouget J, Pellissier JF. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006 May 23; 66(10): 1585–1587.
10. Fernandes J, Saudubray JM, van der Berghe G, Walter JH. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. 4. vydání. Praha: Triton, 2008.
11. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB Sr, Hagemans ML, van Doorn PA, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8(1): 49.
12. Horký K. *Lékařské repetitorium*. Praha: Galén, 2003.
13. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol* 2013; 54(4): 219–227.
14. Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC. *Disorders of voluntary muscle*. 8<sup>th</sup> edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
15. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tiff CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8(5): 267–288.
16. Kretzschmar HA, Wagner H, Hübner G, Danek A, Witt TN, Mehraein P. Aneurysms and vacuolar degeneration of cerebral arteries in late-onset acid maltase deficiency. *J Neurol Sci* 1990; 98(2–3): 169–183.
17. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe disease: From basic science to therapy. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 928–942.
18. Malinová V, Honzík T. Lysosomální onemocnění – současné možnosti diagnostiky a terapie. *Pediatr. praxi* 2013; 14 (2): 99–103.
19. Malinová V. Glykogenóza II. typu (GSD II, m. Pompe). Současné možnosti diagnostiky a terapie. *Klinická kazuistika. Neurol. praxi* 2010; 11(5): 331–335.
20. Marzorati M, Porcelli S, Bellistri G, Morandi L, Grassi B. Exercise testing in late-onset glycogen storage disease type II patients undergoing enzyme replacement therapy. *Neuromuscul Disord* 2012; 22(Suppl. 3): S230–234.
21. Mowzoon N, Flemming KD. *Neurology board review: An illustrated study guide*. Mayo Scientific Press, 2007.
22. Pena LDM, Barohn RJ, Byrne RJ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment naive and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational ascending dose study. *Neuromuscular Disorders* 2019; 29: 167–186.

23. Pompe JC. Over idiopathische hypertrophie van het hart. Ned Tijdschr Geneesk 1932; 76: 304–312.
24. Poupetová H, Ledvinová J, Berná L, Dvoráková L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inher Metab Dis 2010; 33(4): 387–396.
25. Prater SN, Banugaria SG, DeArmedy SM, Botha EG, Stege EM, Case LE, Jones HN, Phornphutkul C, Wang RY, Young SP, Kishnani PS. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. Genet Med 2012; 14(9): 800–810.
26. Sacconi S, Bocquet JD, Chanalet S, Tanant V, Salviati L, Desnuelle C. Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe disease. J Neurol 2010; 257(10): 1730–1733.
27. Schiffmann R, Brady RO. New prospects for the treatment of lysosomal diseases. Drugs 2002; 62(5): 733–742.
28. Špalek P. Pompeho choroba – patogenéza, klinický obraz, diagnostika a enzymatická substituční léčba. Neurol. praxi 2009; 10(1): 44–48.
29. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, Bakker HD, Loonen MC, de Klerk JB, Reuser AJ, van der Ploeg AT. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics 2003; 112(2): 332–340.
30. van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, Wokke JH, de Visser M, van Engelen BG, Kuks JB, van der Kooi AJ, Notermans NC, Faber KG, Verschuuren JJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT, van Doorn PA. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis. 2012; 7: 88.
31. Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe disease: muscle biopsy vs blood-based assays. JAMA Neurol 2013; 70(7): 923–927.
32. Vohánka S. Zvýšená hladina kreatinkinázy. Interní Med 2012; 14 (8 a 9): 322–326.
33. Yin-Hsiu Chieng, Wuh-Linang Whu, Ni-Chung Lee. Pompe disease: Early diagnosis and early treatment make a difference. Pediatrics and Neonatology 2013; 54: 219–227.
34. Zámečník J, Dahmen RA. Autofagické vakuolární myopatie – aneb co nás naučila diferenciální diagnostika vakuol ve svaluové biopsii. Česk Patol 2013; 49(1): 39–45.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.  
Neurologická klinika KN Pardubice  
Kyjevská 44, 530 00 Pardubice  
edvard.ehler@nemocnice-pardubice.cz





**HONZÍK** je osmiletý kluk. Jednoho dne zjistil, že některé běžné činnosti začaly být pro něj vysilující. Začal mít problémy se vstáváním anebo s lezením po žebříku...

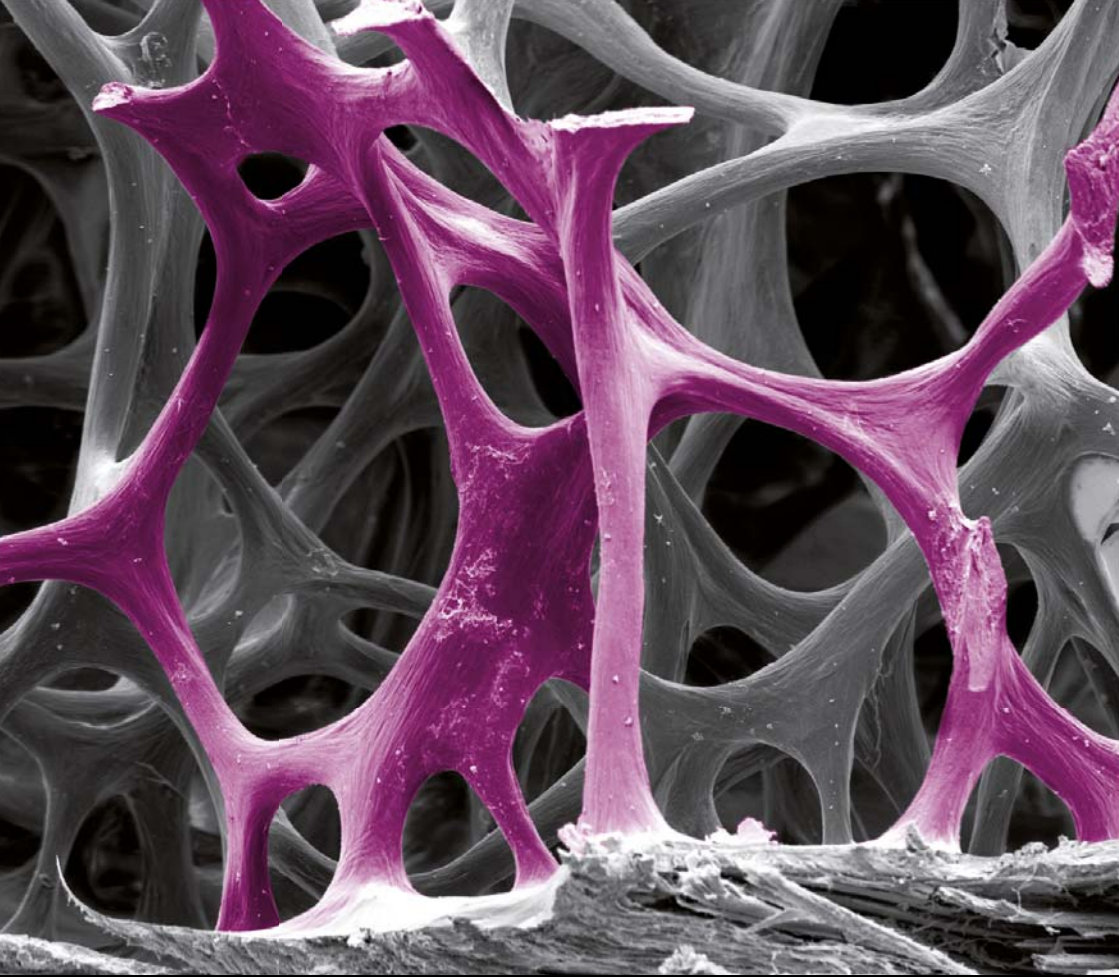
CHTĚLI BYSTE VĚDĚT,  
JAKÉ BUDE MÍT TENTO  
PŘÍBĚH ROZUZLENÍ?



Objednejte si brožurku  
Honzíka a Pompeho nemoc  
na adrese **[cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com)**.

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6  
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222  
e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com)  
Datum přípravy: březen 2019. Kód materiálu: GZCS.PD.19.03.0086.  
Určeno pro širokou veřejnost.

SANOFI GENZYME 



**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

**edice MEDUCA**