

Pompeho choroba

MUDr. Eva Slouková¹, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.¹, MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA²,
MUDr. RNDr. Pavel Ješina, Ph.D.³

¹Klinika dětské neurologie, LF MU a FN, Brno

²Neurologická klinika, LF MU a FN, Brno

³Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

Pompeho choroba (GSD II. typu) je autosomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené deficitem lysozomálních enzymů a střádáním glykogenu v kosterní a srdeční svalovině. Dominujícím příznakem Pompeho nemoci je svalová hypotonie objevující se kdykoliv v průběhu života. Incidence je 1:40 000. Základní klasifikace dělí Pompeho nemoc na infantilní a pozdní typ. V podstatě se ale jedná o klinické kontinuum s různým začátkem projevů. Tíže symptomů je dána zbytkovou aktivitou enzymu kyselé α -1,4-glukosidázy. Diagnostika se liší dle typu onemocnění, všeobecně zahrnuje zejména klinické vyšetření, aktivitu deficitního enzymu a příslušné mutace v genu pro enzym. Od roku 2007 je dostupná enzymová substituční terapie pro pacienty trpící touto závažnou nemocí, díky které se zlepšuje kvalita života pacientů.

Klíčová slova: Pompeho choroba, glykogenóza, hypotonie, kyselá α -1,4-glukosidáza, floppy baby, enzymová substituční terapie.

Pompe disease

Pompe disease (Glycogenesis Type II) is an autosomal recessively inherited disorder. It is caused by deficiency of the lysosomal enzymes and thus storing of the glycogen in the skeletal muscles and myocard. The main clinical symptom is myopathy. The severity is predicted by a residual activity of acid α -1,4-glucosidase. The incidence is 1:40000. The classification divides this disorder into infantile and late forms. The diagnostic algorithm includes clinical examination and finding of residual activity of the deficient enzyme and the gene mutation. The enzyme replacement therapy which has been available since 2007, can improve the lifequality of patients with Pompe disease.

Key words: Pompe disease, glycogenesis, muscular hypothy, acid α -1,4-glucosidase, floppy baby syndrome, enzyme replacement therapy.

Pediatr. prax, 2009, 10 (5): 262–264

Seznam zkratek

ALT – alaninaminotransferáza

AST – aspartátaminotransferáza

CK – kreatinínáza

DMO – dětská mozková obrna

GAA – kyselá α -1,4-glukosidáza

GSD – onemocnění ze střezení glykogenu (glycogen storage disease)

LDH – laktát dehydrogenáza

SMA – spinální muskulární atrofie

Úvod

Pompeho choroba, glykogenóza typu II (GSD II), je autosomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené mutací genu pro lysozomální kyselou α -1,4-glukosidázu (GAA) (1, 2). Tento enzym štěpí α -1,4 vazby glykogenu. V případě deficitu nebo nedostatečné aktivity enzymu dochází k akumulaci lysozomálního glykogenu v mnoha tkáních, především v kosterních svalech a u kojenců i v myokardu, v menší míře také v endotelu cévního systému, v CNS především v astrocytech, v játrech a ledvinách. Gen pro GAA byl lokalizován na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q23). Dosud bylo popsáno přes 200 mutací a polymorfizmů v tomto ge-

nu. Vzhledem k takovému množství možných mutací je onemocnění značně klinicky heterogenní (3). Variabilita vyplývá zejména ze stupně reziduální katalytické aktivity GAA a tím množství střezeného glykogenu a rychlosti progresu onemocnění. Odlišujeme formy dle věku vzniku, průběhu onemocnění a tíže orgánového postižení. V roce 1932 popsal tuto chorobu holandský patolog dr. J. C. Pompe a od této doby prošla klasifikace velkou proměnou. Užívalo se velké množství názvů, pro klinickou praxi je výhodné dělit nemoc na infantilní formu s klasickou a non-klasickou variantou a pozdní formu, která zahrnuje juvenilní a adultní varianty (4).

Epidemiologie

Pompeho choroba je vzácné metabolické onemocnění a epidemiologických studií k porovnání incidence a prevalence je jen velice málo. Dědičnost je autosomálně recesivně vázaná, proto postihuje choroba rovnoměrně obě pohlaví. Obecně se celková incidence onemocnění udává 1:40 000, z toho klasická infantilní je popsána jako 1:138 000 a pozdní forma 1:57 000 (5, 6, 7). Dle statistiky by v České republice mělo být v současnosti diagnostikováno asi 70–250

pacientů, ale jsou to však pouze 4 pacienti. Vzhledem k nízké incidenci onemocnění dosud nebyla zavedena účinná novorozenecká screeningová metoda, což vysvětluje tak významné poddiagnostikování této choroby.

Klinická manifestace infantilních forem Pompeho choroby

Nejlépe popsaným klinickým fenotypem Pompeho nemoci je klasická infantilní forma. Rozvíjí se během prvního roku života, přesněji v jeho první třetině a rychle progreduje. Díky kompletní katalytické inaktivitě GAA se enormně akumuluje glykogen v mnoha tkáních, nejvíce v kosterní svalovině a myokardu. Z příznaků dominuje hypotonie („floppy infant“), pacienti nedosahují vývojových milníků kojeneckého věku, mají obtíže s příjmem potravy a neprospívají. Dále je popisována hypertrofická kardiomyopatie, kardiomegalie a mírná hepatomegalie, makroglosie. V souvislosti se zvýšenou dechovou frekvencí, oslabením respiračního svalstva a zapojením auxiliárního dýchacího svalstva se vyskytuje enormní náchylnost k infektům dýchacích cest a spánkové apnoe (1, 8). Pacienti umírají na kardiorepirační selhání

do konce prvního roku života (4, 9). U non-klasické varianty infantilní formy Pompeho nemoci je zbytková aktivita GAA < 5 %. Příznaky jsou obdobné jako u klasické varianty, ale jejich nástup je patrný později během prvního roku života a progresse je pomalejší, smrt v důsledku kardiorepiračního selhání nastává mezi prvním a druhým rokem života (4, 10).

Klinické vyšetření infantilní formy Pompeho choroby

Algoritmus klinického vyšetření pacientů s Pompeho nemocí zahrnuje anamnézu obtíží, věk rozvoje prvních příznaků i možnou rodinnou zátěž svalovým onemocněním a vyšetření u specialistů (dětský neurolog, pneumolog a kardiolog). Diferenciálně diagnosticky musíme vyloučit jiné příčiny hypotonie, jako hypotonická forma DMO, SMA, kongenitální muskulární dystrofie a chromozomální abnormality. V osobní anamnéze pacienta zjišťujeme informace o obtížích při příjmu potravy, např. porucha koordinace sání-polykání, vytékání slin z úst, vyčerpání a pocení při sání, ojediněle se objevuje i gastroezofageální reflux a dále informace o dosažených motorických milnících. Věnujeme zvýšenou pozornost srdečnímu šelestu, gallopu, arytmiím a častým infektům dolních cest dýchacích a užívání auxiliárního respiračního svalstva. V objektivním neurologickém nálezů popisujeme chudou spontánní motoriku, těžkou hypotonii („floppy infant“) a psychomotorickou retardaci. V trakčním testu chybí kontrola držení hlavičky, v závěsu dle Landaua pacient chabě visí, šlachookosticové reflexy jsou spíše nižší, stejně jako reflex sací a dávivý. Bývá popisována i mírná kraniofaciální dysmorfie, např. makroglosie, široce rozevřené oční štěrby a nízký tonus obličejového svalstva (9). V EKG jsou patrné vysokovoltážní R kmity, krátký P-R interval, invertované T vlny a zrychlené AV vedení. Echokardiografie vykazuje signifikantně zvýšený (nad 95. percentil) index levé komory (9). Vyšetřením rtg hrudníku je zjištělá kardiomegalie a hypotrofie nebo atelektáza distální části levého plicního laloku vlivem útlaku levého hlavního bronchu hypertrofickou komorou (4, 9). V laboratoriu nacházíme většinou elevaci jaterních a svalových enzymů (CK, LDH, AST, ALT) a v moči přítomnost oligosacharidů (1, 2, 5, 11). Výše zmíněné symptomy se rozvíjejí po prvním měsíci věku a postupně progredují. Komplexní diagnostiku uzavírá enzymatické vyšetření aktivity GAA a ultrastrukturální vyšetření přítomnosti akumulovaného materiálu v leukocytech nebo biopťovaném svalu (12).

Klinická manifestace a vyšetření pozdní formy Pompeho choroby

Pozdní varianty onemocnění, které se vyskytují v dětství a dospělosti, mají pomalu progredující charakter. Progrese onemocnění není vázaná na věkové skupiny, ale na typ mutace v genu pro GAA a s tím spojenou reziduální aktivitu enzymu. Minimální aktivita GAA se udává 23–25 % (1, 2). Mezi hlavní příznaky se řadí svalová slabost pánevního pletence, proximálních svalů končetin a faryngeálního svalstva. Zpočátku se zhoršuje motorická aktivita a postupně dochází k regresi motorických schopností, kdy se pacient hůře zvedá ze dřepu, ze sedu nebo z polohy vleže, vážne chůze do schodů a je postižena i sebeobsluha. Každá aktivita je prováděna námahovou dušností. Ve spánku se často vyskytují apnoické pauzy, které narušují saturaci CNS kyslíkem a pacienti poté trpí ranními bolestmi hlavy (9, 13) a spavostí během dne. Slabost faryngeálních svalů je spojena jak s apnoickými pauzami, tak s obtížemi při příjmu potravy. Velmi častá je i skolióza, bolesti dolní části páteře, odstávající lopatky. Chybí organomegalie a postižení myokardu. Pacienti jsou postupně odkázáni na pomoc rodiny, invalidní vozík a na ventilační podporu (13, 14). Hlavní příčinou úmrtí je respirační selhání. Vyšetření pozdní formy se liší od vyšetření infantilní formy větším zaměřením na kosterní svalovinu a vynecháním kardiologické problematiky. EMG u většiny pacientů vykazuje nález myopatických změn. Diagnózu potvrzuje ultrastrukturální průkaz depozitů glykogenu v biopťovaném svalu, enzymologická analýza aktivity GAA v leukocytech nebo fibroblastech a molekulárně biologický průkaz mutace genu pro GAA (3).

Prognóza a terapeutické možnosti

Pompeho choroba je onemocnění s nepříznivou prognózou. Pacienti s klasickou infantilní formou jsou odkázáni na arteficiální podporu dýchání a umírají do konce prvního roku života. Progrese klinického nálezů u pozdní formy Pompeho choroby zhoršuje kvalitu života pacientů nejprve v postižení sebeobsluhy, postupně upoutá pacienta na invalidní vozík, lůžko a je nutná taktéž podpora ventilace. V 90. letech 20. století se začaly testovat nové preparáty k substituční enzymové terapii Pompeho choroby. První klinické studie začaly v roce 1999 a registrace preparátu Myozyme® pro celou západní a střední Evropu proběhla v roce 2007. Terapie spočívá v podávání intravenózní infuze prekurzoru GAA alglukosidázy alfa jednou za dva týdny. Enzym je transportován do lysozomů pomocí endozomů, zde je upravován kyselým pH do konečné aktivní formy. Dávkování enzymu je

přizpůsobeno hmotnosti pacienta 15–20 mg/kg. Indikace k zavedení terapie u infantilní formy je omezena stupněm irreverzibilního poškození svalů. Z četných studií vyplývá, že srdeční sval reaguje na terapii lépe než kosterní svalovina (10, 15, 16). Většina pacientů vykazuje zlepšení kardiálních funkcí, které bylo sledováno i u pacientů, u kterých se neprojevil pokles množství akumulovaného glykogenu v kosterní svalovině nebo zlepšení svalových funkcí (9, 10). Parciální odpověď kosterních svalů k substituční terapii je oproti myokardu způsobena sníženou expresí důležitých intracelulárních transportních systémů (17) a také stupněm poškození svalových buněk před zavedením terapie (4). Enzymová substituční terapie zpomalí progresi, prodlouží možnost pacientů podílet se na běžných denních činnostech a oddálí dependenci na invalidní vozík a ventilační podporu. Další možnosti terapie Pompeho choroby, ale zatím stále na úrovni laboratorních výzkumů, je využití virového vektoru enzymu do svalů. Transplantace kostní dřeně a jater nemá u Pompeho choroby větší efekt. Pacienti využívají i symptomatické terapie, jako balneoterapie, rehabilitace, podpůrné medikace a popřípadě terapie komplikací onemocnění.

Projekt testování pacientů rizikových na Pompeho chorobu

V předchozím textu jsme rekapitulovali patofyziologii, epidemiologii a klinické obrazy Pompeho choroby. Víme, že existuje substituční enzymová terapie, kterou je možno zlepšit kvalitu života pacientů. Vzhledem k epidemiologickým údajům je vysoce pravděpodobné, že onemocnění je často lékaři poddiagnostikováno. Pacienti jsou nejspíše vedeni pod jinou diagnózu, jako například hypotonický syndrom nebo psychomotorická retardace nejasné etiologie. Bez včasného a přesného stanovení správné diagnózy však nemají šanci na správnou terapii. Proto byl vypsán projekt na aktivní vyhledávání pacientů rizikových na Pompeho chorobu. Na projektu spolupracuje Neurologická klinika LF MU a FN Brno, Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN Praha a Metabolické centrum Hamburk v Německu. Iniciálně byli osloveni ambulantní neurologové pro děti i dospělé, neurologické kliniky v celé ČR a některá dětská oddělení okresních nemocnic. Vzhledem k široké klinické manifestaci onemocnění je ale nutná spolupráce i s praktickými lékaři, kardiology a otorinolaryngology. Cílem projektu je zachytit co nejvíce suspektních pacientů s rizikovými

symptomy charakteristickými pro tuto chorobu; odebrať vzorky krvi na špeciálny filtračný papier k vyšetreniu aktivity GAA. V prípade pozitívneho výsledku bude pacient odeslaný na metabolické oddelenie Kliniky detského a dorostového lekárství 1. LF UK a VFN Praha k zavedeniu substituční enzymové terapie Myozymem®. Projekt bude trvať dva roky, teda od roku 2008 do 2010. Vedľa diagnostiky a terapie pacientů bude naša snahou zistiť aktuálnu incidenciu ochorenia v ČR a určiť falešné negatívne diagnózy, pod ktorými sú pacienti v našich ambulanciách vedení. Toto môže v budúcnosti významne napomôcť k časnej diagnostike a zavedeniu pacientů na terapiu.

Záver

Pompeho choroba je vzácné metabolické ochorenie, ktoré sa prejavuje dle typu deficitu enzýmu GAA v rôznom veku. Príznaky často jednoznačne na ochorenie neukazujú, diagnostický algoritmus je interdisciplinárny, a preto je veľmi často ochorenie poddiagnostikované. Cieľom tejto práce bolo zrekapitulovať dôležité aspekty tohto ochorenia a poukázať vzhľadom k nepriaznivej prognóze a novej možnosti enzymovej substituční terapie na dôležitosť aktívneho prístupu k diagnostike a vyhľadávaniu pacientů s Pompeho nemocou.

Literatura

- Menkes JH, Sarnatt HB, Maria BL. Child Neurology, 7th Edition. Inherited Metabolic Diseases of the Nervous System. Type II Glycogenosis (Pompe Disease). 2006 Lippincott Williams & Wilkins: 68–70.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/Institut of genetic medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD: MIM #232300 glycogen storage disease](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/Institut%20of%20genetic%20medicine,%20Johns%20Hopkins%20University,%20Baltimore,%20MD%20MIM%20232300%20glycogen%20storage%20disease).
- Hermans MMP, van Leenen D, Kroos MA, et al. Twenty-Two Novel Mutations in the Lysosomal α -Glucosidase Gene (GAA) Underline the Genotype-Phenotype Correlation in Glycogen Storage Disease Type II. Human Mutation 2004; 23: 47–56.
- Fukuda T, Roberts A, Plotz PH, et al. Acid Alpha-Glucosidase Deficiency (Pompe Disease). Current Neurology and Neuroscience Reports 2007; 7: 71–77.
- Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counseling. Eur J Hum Genet 1999; 7: 713–716.
- Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II; acid-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D. (eds.) The metabolic and molecular base of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 3389–3420.
- Martiniuk F, Chen A, Mack A, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet 1998; 79: 69–72.
- Mellies U, Ragette R, Schwake C, et al. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. Neurology 2001; 57: 1290–1295.
- Howell RR, Byrne B, Darras BT, et al. Diagnostic challenges for Pompe disease: An under-recognized cause of floppy baby syndrome. Genet Med 2006; 8 (5): 289–296.

- Van der Beek NAME, Hagemans MLC, van der Ploeg AT, et al. Pompe disease (glycogen storage disease type II): clinical features and enzyme replacement therapy. Acta neurol. Belg. 2006; 106: 82–86.
- Di Fiore MT, Manfredi R, Marri L, et al. Elevation of transaminases as an early sign of late-onset glycogenosis type II. Eur J Pediatr 1993; 9: 784.
- Amartino H, Paineira D, Pomponio RJ, et al. Two clinical forms of glycogen-storage disease type II in two generations of the same family. Clin Genet. 2006; 69: 187–188.
- Hagemans MLC, Janssens ACJW, Winkel LPF, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. Neurology 2004; 63: 1688–1692.
- Hagemans MLC, Hop WJC, Van Doorn PA, et al. Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. Neurology 2006; 66: 581–583.
- Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant Human acid α -glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology 2006; 68: 99–109.
- Raben N, Roberts A, Plotz PH. Role of autophagy in the pathogenesis of Pompe disease. Acta Myologica 2007; 26: 45–48.
- Raben N, Fukuda T, Gilbert AL, et al. Replacing Acid α -Glucosidase in Pompe Disease: Recombinant and Transgenic Enzymes are Equipotent, but neither Completely Clears Glycogen from Type II Muscle Fibers. Molecular Therapy 2005; 11: 48–56.

MUDr. Eva Slouková

Klinika detskej neurologie LF MU a FN
Černopolní 9, 613 00 Brno
esloukova@yahoo.com

Komentár k článku MUDr. Evy Sloukovéj a kol.: Pompeho choroba

MUDr. Anna Hlavatá, PhD.

2. detská klinika LF UK a DFNSP a Centrum dedičných metabolických porúch DFNSP, Bratislava

Posledné desaťročia priniesli významný pokrok v liečbe dedičných metabolických porúch najmä na úrovni lyzozómov. Dnes poznáme viac ako 40 rôznych lyzozómových chorôb. Okrem najčastejšieho, geneticky podmieneného deficitu aktivity lyzozómového enzýmu môže ochorenie vzniknúť aj v dôsledku poruchy syntézy, zlyhania lyzozómového transportu alebo predčasnej proteolýzy lyzozómového enzýmu. Každá z týchto porúch vedie k hromadeniu (tezurácii) substrátu v lyzozóme s jeho následným zväčšovaním a poruchou jeho funkcie. Medzi najviac postihnuté orgánové systémy patrí nervový systém, viscerálne orgány a spojivové tkanivá v rôznych kombináciách, ktoré sú špecifické pre jednotlivé poruchy. V klinickom prejave postihnutého je zväčša nápadné fyzické a často i mentálne postihnutie už v detskom alebo včasnom dospelom veku. Tie lyzozómové choroby, u ktorých sú známe aj oneskorené formy klinickej manifestácie, sú charakteristické chronickými ťažkosťami s veľmi pestrou symptomatológiou. Tá ich často mylné radí k atypickým formám niektorých známejších a frekventovanejších chorôb.

Dnes je registrovaná liečba spočívajúca v substitúcii chýbajúceho enzýmu u šiestich lyzozómových chorôb: Morbus Gaucher, Morbus Fabry, Morbus Pompe, Mukopolysacharidóza typ I (Morbus Hurler), Mukopolysacharidóza typ II (Morbus Hunter) a Mukopolysacharidóza typ VI (Morbus Maroteaux-Lamy). Navyše, u dvoch lyzozómových chorôb je možné podávať aj liečbu zabraňujúcu tvorbe substrátu, ktorého degradácia je porušená (substrát redukujúca terapia): Morbus Niemann – Pick typ C a Morbus Gaucher.

Na 2. detskej klinike Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave máme už 5-ročné skúsenosti s týmto typmi liečby u 16 pacientov so všetkými typmi v súčasnosti liečiteľných

lyzozómových chorôb. Účinnosť terapie vo veľkej miere závisí od veku pri začatí terapie. Inak povedané, úspech liečby vo veľkej miere závisí od včasného vyslovenia klinického podozrenia na chorobu a neodkladného poukázania pacienta do Centra dedičných metabolických porúch, ktoré je poverené zo zákona určovaním definitívnej diagnózy a indikáciou špecifickej liečby. Zdá sa, že v tejto oblasti sú ešte rezervy. Podľa literárnych údajov až tretina prípadov Gaucherovej choroby sa diagnostikuje s viacročným oneskorením, mnohokrát až v dospelosti, a skoro v polovici prípadov Fabryho choroby sa určí správna diagnóza až v štádiu pokročilých zmien, teda s 10- až 15-ročným odstupom od manifestácie jej prvých typických klinických príznakov. Podľa udávanej prevalencie mutácie by na Slovensku malo byť asi 130 pacientov s Pompeho chorobou, donedávna však boli u nás diagnostikovaní iba 2 pacienti s infantilnou formou. Výrazné zlepšenie očakávame od spolupráce s neurológmi a detskými neurológmi v rámci **skriningového programu metódou suchej kvapky krvi** u pacientov s prejavmi myopatie (svalová slabosť, svalové atrofie, respiračná slabosť, spánkové apnoe). Program realizuje 2. detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detská fakultná nemocnica s poliklinikou v Bratislave v spolupráci s Centrom pre neuromuskulárne ochorenia FNSP Bratislava – Ružinov Genzyme Europe BV. V rámci programu boli lekárom odoslané balíčky obsahujúce diagnostický papierik pre odber kvapky krvi a návratná obálka. Pozitívne nálezy tohto skriningového vyšetrenia sú potom overené enzymologicky. Zo skriningových vyšetrení bol zatiaľ zachytený jeden pacient s Pompeho chorobou, ktorého diagnóza bola potvrdená aj kompletným klinickým a enzymologickým vyšetrením a bola mu indikovaná enzymová substituční terapia.