

Glykogenóza II. typu (GSD II, m. Pompe)

Současné možnosti diagnostiky a terapie

Klinická kazuistika

MUDr. Věra Malinová

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN,
Stacionář pro léčbu poruch intermediálního metabolismu, Praha

Glykogenóza II. typu (GSD II, m. Pompe) je autozomálně recesivně dědičné onemocnění vyskytující se ve všech etnických skupinách s incidencí cca 1:60 000. Je způsobeno deficitem lysozomálního hydrolytického enzymu kyselé maltázy (alfa-glukosidázy) ve všech tkáních. Strukturální gen pro alfa-glukosidázu byl lokalizován na 17q23 (*GAA označení v mapě lidského genomu*). Podle klinických projevů a věku při rozvoji prvních příznaků rozlišujeme dva hlavní typy onemocnění. Při infantilní formě GSD II jsou děti v prvních měsících života výrazně hypotonické („floppy baby“), postiženy jsou i dýchací svaly, nápadná je masivní kardiomegalie, může být patrná i makroglosie a hepatomegalie. Onemocnění rychle progreduje, k úmrtí dochází většinou do 1 roku věku na kardiorepirační selhání. Naopak adultní forma začíná mezi 2.–6. dekadou postižením skeletálních svalů včetně dýchacích svalů a bránice, progresse je pomalá, myokard nebývá postižen. Termínem juvenilní forma je označována řada přechodných forem onemocnění s prvními projevy od 6 měsíců do 2 let věku s postižením skeletu a kardiomegalií, hypotonií, hypoventilací a úmrtím většinou koncem 2. dekády.

Laboratorně zjišťujeme elevaci CK, AST, ALT, LDH, nejsou odchylky v metabolismu glycidů, při svalovém ischemickém testu zaznamenáváme normální vzestup hodnot laktátu ve venózní krvi. Na EMG je typický myopatický záznam s komplexními repetitivními výboji, rychlost vedení motorickými i senzitivními nervy je v normě. Ve svalové biopsii potvrzujeme až 10× vyšší obsah glykogenu normální struktury, který je lokalizován intralysozomálně i intracelulárně. Sníženou aktivitu alfa-glukosidázy můžeme potvrdit v kultivovaných fibroblastech, lymfocytech, leukocytech, svalových buňkách. V současné době je k dispozici i vyšetření aktivity α -glukosidázy v kapce suché krve. Definitivně je diagnóza potvrzena verifikací specifické mutace. Enzymatické vyšetření v kultivovaných amniocytech, buňkách choriových klků a DNA vyšetření umožňují prenatální diagnostiku GSD II.

V posledních letech je k dispozici enzymatická substituční terapie, preparát Myozyme je rekombinantní purifikovaný humánní enzym, který je aplikován intravenózně v dávce 20 mg/kg/2 týdny. Jiné možnosti léčby, jako transplantace kostní dřeně, substrát redukční terapie, chaperony či genová terapie, nejsou pro tuto dg. vhodné pro nejednoznačné výsledky a vysoké procento závažných komplikací. Často je nutná podpůrná ventilace, další postupy, jako vysokobílkovinná dieta se sníženým obsahem cukrů ve stravě ke stimulaci glykogenolýzy, mají sporný efekt.

V kazuistice uvádíme zkušenosti s enzymovou substituční terapií u naší 37leté pacientky s GSD II. typu.

Klíčová slova: glykogenóza II. typu, morbus Pompe, kardiomyopatie, hypotonie, myopatie.

Glycogen storage disease type II (GSD II, Pompe disease). Current diagnostic and therapeutic options. Clinical case report

Glycogenesis type II (GSD II) is a lysosomal storage disorder caused by insufficient activity of acid α -glucosidase (acid maltase). This enzyme is responsible for the degradation of intralysosomal glycogen. Accumulation of glycogen in lysosomes leads to the cellular dysfunction and damage in many organs and tissues. GSD is inherited in autosomal recessive trait, the incidence is panethnic approximately 1:60 000 of live-born children, the gene for α -glucosidase is localised on chromosome 17 (17q23). We differentiate the classical infantile onset type with first symptoms within the first few months of life, with generalized muscle weakness and hypotonia (floppy baby), hepatomegaly, progressive cardiomyopathy and death in first two years and the late-onset form presenting anytime during childhood or adulthood with slow progression of muscle weakness of legs, arms, trunk and diaphragm, but without cardiac involvement.

In biochemical assessment we find elevation of creatine kinase, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, the glycide metabolism is normal, in clinical test with muscle ischemia we observe normal elevation of lactate in venous blood. Electromyography is with typical pseudomyotonic changes but with normal nerve conduction velocity. In muscle biopsy we see increased amount of structural normal glycogen in lysosomes and also intracellular.

Diagnosis of Pompe disease is confirmed by low or absent acid α -glucosidase activity in cultured skin fibroblasts, purified lymphocytes, leucocytes or muscle cells. In last year we can also use a non-invasive acarbose-based assay performed on dried blood-spots. Mutation analysis can help in final verification of Pompe diagnosis. Prenatal diagnosis is possible due to DNA analysis or enzymologic assay in amniocytes or chorion villi samples.

The only effectual treatment is the enzyme replacement therapy (ERT). Myozyme (alglucosidase alfa) is purified recombinant enzyme administered biweekly in short intravenous infusion in recommended dose 20 mg/kg. Other treatment options, used in lysosomal storage disorders, like haemopoietic stem cell transplantation, substrate inhibition therapy, chaperons or gene therapy, are not suitable for GSD II.

Palliative care and symptomatic therapy like ventilation support and physical therapy can be effective in managing symptoms, but can not prevent the disease progression. The diet with low sugar for glycogenolysis stimulation and high protein intake are of questionable effect. In the case report we present our experience with ERT in 37-year old patient with confirmed GSD II diagnosis.

Key words: glycogen storage disease type II, Pompe disease, cardiomyopathy, hypotonia, myopathy.

Neurol. pro praxi 2010; 11(5): 331–335

Seznam zkratek

AST – aspartátaminotransferáza
ALT – alaninaminotransferáza
CK – kreatinináza
CNS – centrální nervový systém
DNA – deoxyribonukleová kyselina
EKG – elektrokardiografie
EMG – elektromyografie
GSD II – glykogenóza II. typu
PR – interval na elektrokardiografu
LDH – laktátdehydrogenáza
LVDEP – left ventricular end diastolic pressure
QRS komplex – komorový komplex
rtg – rentgen

Úvod

GSD II patří mezi tzv. lysozomální stádává onemocnění, způsobená sníženou aktivitou některého z lysozomálních enzymů, většinou kyselých hydroláz. V etiologii GSD II je klíčovým enzymem kyselá α -glukosidáza (kys. maltáza), která katalyzuje hydrolýzu α -1,4- a α -1,6 glykosidických vazeb glykogenu a umožňuje tak uvolnění glukózy dle potřeb organismu. Gen pro α -glukosidázu je lokalizován na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q23) a bylo v něm popsáno více jak 150 mutací. Někdy je možno podle typu mutace predikovat další vývoj onemocnění, např. jedna z mutací je typická pro adultní formu s pomalou progresí, vyskytující se převážně u kavkazské populace. Nízká aktivita enzymu způsobuje hromadění strukturálně normálního glykogenu v lysozomech a intracelulárně. U GSD II jsou postiženy převážně svalové buňky kosterního svalstva, myokardu, glykogen se hromadí i v játrech. Svalová vlákna ztrácejí schopnost kontraktility, zmenšuje se svalová síla i svalový tonus, je patrna hypoventilace, je postižena schopnost kontraktility myokardu. Metabolismus glycidů není postižen, nezastihneme hypoglykemii, rovněž mentální vývoj bývá bez poruch. Někdy děti nedosahují milníků psychomotorického vývoje v daném období, příčinou však nebývá postižení CNS, ale těžká hypotonie a svalová slabost, která dítěti neumožní např. udržet hlavu v poloze na břiše, přitáhnout se do sedu, přetočit se, udržet se ve stoje či chodit.

Formálně lze rozdělit onemocnění podle doby prvních příznaků, klinického obrazu a prů-

běhu do dvou skupin, tzv. časné formy – infantile onset a pozdní adultní formy – late onset. Existuje však plynulý přechod mezi těžkou infantilní formou a pomalu progredující pozdní formou onemocnění se širokou škálou klinických projevů. Obecně lze říci, že pro časnou formu je typické postižení jak myokardu, tak kosterního svalstva, zatímco u pozdějších forem nebývá myokard postižen. Čím dříve se objeví první symptomy onemocnění, tím rychlejší bývá progresie onemocnění a závažnější prognóza.

Při podezření na GSD II je nyní možno využít vyšetření tzv. suché kapky krve, kde je stanovena aktivita příslušného enzymu. Pro potvrzení diagnózy je nutno potvrdit tuto sníženou aktivitu ještě v leukocytech či lymfocytech periferní krve, event. verifikovat specifickou mutaci. Enzymologické a DNA vyšetření jsou důležitá i pro prenatální diagnostiku. Léčba je možná pomocí tzv. enzymatické substituční terapie, a to intravenózním podáváním rekombinantního enzymu alglukosidázy alfa ve dvoutýdenních intervalech. Pacienti s GSD II mají multisystémové postižení s tendencí k progresi. Důležitý je proto komplexní přístup, podpůrná terapie, rehabilitace, dostatečná výživa i sociální poradenství.

Historie (viz graf 1)

První popis onemocnění pochází z r. 1932, kdy nizozemský patolog J. C. Pompe popsal nahromadění glykogenu v různých tkáních u náhlého úmrtí 7měsíčního děvčete s idiopatickou kardiomegalií. V myokardu, ve svalcích a dalších

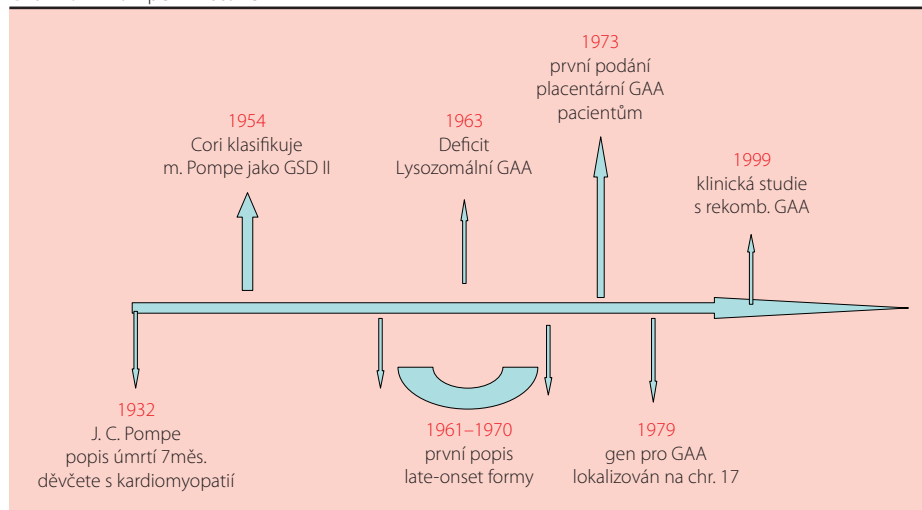
tkáních a orgánech popsal vakuolizované buňky s nahromaděním glykogenu. V pozdějších letech byly přiřazovány další klinické symptomy – kardiomegalie, svalová slabost, hypotonie, makroglosie, hepatomegalie. V r. 1963 byl popsán metabolismus glykogenu (Cori) a Pompeho onemocnění bylo zařazeno do poruch metabolismu glykogenu jako glykogenóza II. typu. Ve stejné době byla zveřejněna práce Herse, popisující katalytickou aktivitu hydroláz, jmenovitě kyselé maltázy (alfa-4 glukosidázy), schopné odštěpovat glukózu z glykogenu v kyselém prostředí lysozomu. Zároveň byla popsána absence této hydrolázy u pacientů s Pompeho onemocněním. Na podkladě těchto poznatků bylo možno vyvinout enzymatickou diagnostiku GSDII. V dalších letech byla popsána forma bez postižení myokardu s pozdějším nástupem symptomů – juvenilní a adultní forma GSD II. V 70. letech 20. století byla izolována cDNA a byl popsán strukturální gen pro humánní alfa glukosidázu. S poznáním enzymatického defektu bylo možno zahájit výzkum směřující k substituční léčbě – enzymatická substituční terapie rekombinantním enzymem (Myozyme – alglukosidase alfa) je komerčně dostupná od dubna 2006.

Klinické projevy

I. Infantilní forma GSD II

Klasický časný typ GSD II začíná většinou v prvních měsících života. Je patrna těžká celková hypotonie s progredující svalovou slabostí (tzv. obraz

Graf 1. M-Pompe – historie



„floppy baby“), vedoucí k problémům se sáním, polykáním a k hypoventilaci. V klinickém nálezu je dále mírná hepatomegalie a makroglosie. Při chabosti dýchacího svalstva včetně bránice a postižení jícnu s častým gastroezofageálním refluxem může být stav komplikován aspirací či infekcí v dolních dýchacích cestách. Na rtg můžeme zaznamenat rozšíření srdečního stínu na podkladě hypertrofické kardiomyopatie (obrázek 1), echokardiograficky zobrazíme hypertrofické septum, silnější jsou i stěny obou komor, progresivní jednostranná hypertrofie vede až k obstrukci levého výtokového traktu. Děti neprospívají, nedosahují milníků psychomotorického vývoje, proto bývají často vyšetřovány pro psychomotorickou retardaci. Opoždění hrubé motoriky však není dáno CNS postižením (mentální vývoj je bez poruch), ale svalovou slabostí a hypotonii, která neumožňuje udržet vzpřímeně hlavu v poloze na břiše, při přitahování do sedu, posadit se, udržet se v sedu, ve stoji či dokonce chodit.

Není postižen glycidový metabolismus – nezastihneme hypoglykémii. K úmrtí dochází většinou do 1–2 let věku na kardiorepirační selhání.

Méně často je popisována pouze muskulární varianta GSDII s postižením kosterního svalstva, bránice, hepatomegalii, ale bez kardiomyopatie. První příznaky se objevují většinou do 6 měsíců věku, děti se dožívají cca 2 let.

II. Juvenilní forma GSD II

Jedná se o variantu GSD II s počátkem prvních příznaků po 6.–12. měsíci věku bez postižení myokardu. Objevuje se svalová slabost a postupující hypotonie, progresse je však pomalejší. Obecně lze říci, že čím později se objeví první příznaky onemocnění, tím méně pravděpodobné je postižení myokardu, tím pomalejší je progresse svalového postižení, lepší prognóza a delší doba dožití. U této juvenilní formy dochází k úmrtí většinou před koncem 3. dekády.

III. Adultní forma GSD II

Pro tento typ GSD II je typická pomalá progresse postižení zejména proximálního pletence svalstva, svalstva trupu a bránice s příznaky prohlubující se respirační insuficience. Problémy se objevují většinou po 15. roce věku, nejprve bývají postiženy proximální svaly dolních končetin. Pacienti mají problém zvednout se ze sedu na židli bez podpory rukama, vyjít do schodů, objevují se abnormální stereotypy chůze, časté pády. Při vztyku ze dřepu vidíme tzv. Gowersovo znamení (šplhání), kdy si pacient pomáhá oporou rukou o dolní končetiny. Chabost zádového svalstva může rezultovat

v patologické zakřivení páteře – hyperlordózu, skoliózu, nápadným příznakem bývají scapulae alatae. Činnost dýchacích svalů a bránice je ztížena v horizontální poloze, v noci je častá hypoventilace s následnou ranní bolestí hlavy či somnolencí. Můžeme pozorovat dušnost při cvičení či zaujímání ortopnoické polohy. Častou stížností bývají bolesti ve svaích, pacienti mohou mít problémy s polykáním, bývá gastroezofageální reflux. V rozsáhlé retrospektivní studii byl popsán jako jeden z prvních a poměrně častých příznaků rozvoj unilaterální ptózy (výskyt v běžné populaci nad 50 let 2,4 %, u GSD II 31 %). Opakovaně byla zaznamenána porucha sluchu, dokonce i náhlá ztráta sluchu u pacientů s adultní formou GSD II po proběhlém infekčním onemocnění s jinak nekomplikovaným průběhem.

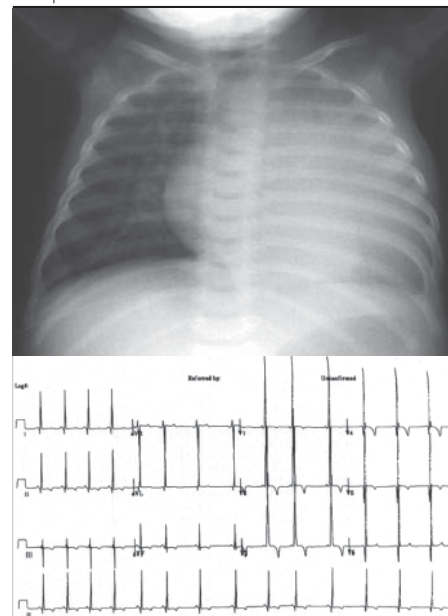
První příznaky mohou být velmi diskrétní, např. obstruktivní spánková apnoe, jindy je naopak prvním a vedoucím příznakem porucha dýchání vedoucí poměrně rychle až k respirační insuficienci s nutností umělé plicní ventilace. Při progresi onemocnění se zhoršuje mobilita pacienta, postupně není schopen chůze, problémem se stávají základní úkony nutné k sebeobsluze. Po různě dlouhé době od počátku prvních příznaků (dle retrospektivních studií cca 10–15 let od prvních příznaků svalové slabosti) je pacient imobilní, pohybuje se pomocí chodítek, kolečkového křesla, později je upoután na lůžko.

Příčinou úmrtí bývá respirační selhání, kterému může předcházet plicní hypertenze, event. srdeční selhání.

Komplikace anestezie

Intubace může být obtížná při makroglosii. Při kardiomyopatii je snížený srdeční výdej pro zvýšený tlak v levé komoře na konci diastoly (LVEDP), je omezen průtok koronárními arteriemi a náchylnost k rozvoji subendokardiálních ischemických změn. Při obstrukci levého výtokového traktu je nebezpečná hypovolemie, naopak podání bolusu při volumexpanzi s následnou hypervolemií může způsobit plicní edém. Inhalační anestetika a thiopental je možno použít při anestezii u pacientů s méně vyjádřenou kardiomyopatií, u pokročilejších stavů je doporučován ketamin. Pro nebezpečí ischemie myokardu je u GSD II kontraindikováno podání Propofolu, pro větší senzitivitu k neuromuskulární blokádě u GSD II není vhodný sukcynylcholin – zde je nutno zvážit i riziko rhabdomyolýzy a hyperkalemie. Po anestezii je nutno počítat i s možným rozvojem maligní hypertermie.

Obrázek 1. Rtg hrudníku – hypertrofická kardiomyopatie a EKG záznam s vysokou voltáží komorových komplexů



Laboratorní nálezy

V séru nacházíme většinou elevaci AST, ALT, LDH, CK, při postižení myokardu i CK-MB. U malého množství pacientů mohou být hodnoty CK i transamináz v normě. Není porucha metabolismu glycidů, nezastihneme hypoglykémii, odpověď na epinefrin a glukagon je bez poruch. Při ischemickém svalovém testu dochází k fyziologickému zestupu laktátu. Na rtg hrudníku je při klasické infantilní formě patrné rozšíření srdečního stínu. Na EKG můžeme zaznamenat zkrácení PR intervalu a vysoké QRS komplexy v důsledku hypertrofie komor (obrázek 1), kterou potvrdíme i echokardiografickým vyšetřením. Zde je patrné zesílení svaloviny septa obou komor, je redukována velikost dutin srdečních komor. Progresivní zbytnění svaloviny vede až k obstrukci levého výtokového traktu. Při neurologickém vyšetření nejsou vybitelné hluboké šlachové reflexy, svaly mohou být atrofové, ale i na pohmat pevné (dáno nahromaděním glykogenu). Na EMG vidíme vysoké komplexy připomínající myotonii, komplexní repetitivní výboje, mohou se objevit známky spontánní aktivity jako fibrilace a pozitivní ostré vlny, vše bez klinických příznaků myotonie. Rychlost vedení motorickými i senzitivními nervy je v normě. Časným příznakem může být atrofie paraspinálních svalů patrná při CT vyšetření u adultní formy. Spirometrie prokazuje snížení vitální kapacity i maximální výdechové rychlosti, výrazný rozdíl je v důsledku postižení bránice mezi vyšetřením prováděným vleže a vsedě, u pokročilých forem GSD II může být vitální kapacita vleže nižší až o 30 %. Spánková studie

může zachytit spánkovou apnoei a hypoventilaci s následnou hypoxií a hyperkapnií.

Svalová biopsie může potvrdit nahromadění glykogenu v myocytech. Obsah glykogenu ve svaích bývá u GSD II až 10x vyšší. Buňky jsou vakuolizované, barvení na glykogen a lysozomální enzym kyselou fosfatázu bývá pozitivní. Někdy je patrné periferní postižení vláken I. typu. Postižení jednotlivých svalů je nerovnoměrné, normální náález ve svalové biopsii nevylučuje diagnózu GSD II.

Diagnostika

Verifikace diagnózy GSD II je možná enzymologicky nebo potvrzením specifické mutace. Snížená aktivita kyselá alfa 1,4-glukosidázy je u této diagnózy prokazatelná v kultivovaných fibroblastech, izolovaných leukocytech, lymfocytech periferní krve, v biotických vzorcích svalové či jaterní tkáně. V současné době je k dispozici i vyšetření metodou tzv. suché kapky krve, které využíváme pro cílené vyhledávání pacientů s GSDII u progredujících hypotonií nejasné etiologie. Při vyšetření je měřena hydrolýza glykogenu za použití inhibitoru neutrálních izoenzymů alfa-glukosidázy – akarbózy. Zbytková aktivita alfa glukosidázy bývá kolem 1 % u infantilní formy, 10–40 % u juvenilní a adultní formy, u heterozygotů se naměřená aktivita pohybuje kolem 50 %. Enzymologické vyšetření umožňuje i prenatální diagnostiku, je možno provést enzymovou analýzu plodové vody, amniocytů, event. buněk choriových klků.

Diagnostika na molekulárně biologické úrovni je možná potvrzením specifické mutace, v současné době je v genu pro humánní alfa glukosidázu popsáno více než 150 mutací. Strukturální gen pro GAA je lokalizován v distální části dlouhého raménka 17. chromozomu, má cca 20 kb a obsahuje 20 exonů. DNA diagnostika je důležitá i pro prenatální diagnostiku a detekci heterozygotů.

Patologicko-anatomické nálezy

Nahromadění glykogenu v buňkách různých tkání a orgánů je typickým nálezem pro GSD II. Glykogen nacházíme intralysozomálně i intracelulárně, u časné infantilní formy jsou postiženy kosterní svaly, myokard, játra, hladké svaly, endoteliální buňky, ledviny (tubuly), oko (kromě buněk sítnice a duhovky), fibroblasty. v CNS je nejvíce postižena mícha a mozkový kmen, dále oligodendroglie, Schwannovy buňky, astrocyty, pericyty, bas. ganglia, kochlea, méně jsou zasaženy kortikální neurony. Zvýšený obsah glykogenu byl prokázán i v myenterických plexech.

U adultní formy je postiženo nahromaděním glykogenu výhradně kosterní svalstvo a bránice.

Diferenciální diagnostika

U časné infantilní formy GSD II je vedoucím příznakem svalová slabost, hypotonie, kardiomyopatie, neprospívání a opoždění v hrubé motorice. Diferenciálně diagnosticky je nutno zahrnout veškerá onemocnění s touto symptomatologií, hlavně **spinální muskulární atrofii (m. Werdnig-Hoffman)** s těžkou hypotonií, progredujícím postižením proximálního svalstva, nevýbavnými reflexy a problémy s výživou. U postižení myokardu je nutno odlišit **morbus Danon**, pro které je typická hypertrofická kardiomyopatie, postižení skeletálního svalstva a přítomnost intracytoplazmatických vakuol obsahujících glykogen v kosterním svalstvu i myokardu. Etiologicky se podílí deficit lysozomálního strukturálního proteinu (LAMP2). U pacientů s časnou formou m. Danon může být mentální postižení, není organomegalie. Byla popsána i pomalu progredující forma tohoto onemocnění s prvními příznaky v dětském věku a dospělosti. Dále musíme odlišit **fibroelastózu myokardu** s progredující levostrannou hypertrofií srdce. Hypertrofická kardiomyopatie provází i **systémový deficit karnitinu**, pro který je typická svalová slabost a hypoketotická hypoglykemie. Z dalších diagnóz je nutno pomýšlet na **mitochondriální onemocnění** (laktátová acidóza, psychomotorická retardace s postižením intelektu, hypotonie, neprospívání, epilepsie), jiné typy glykogenóz – **GSD III a IV** s hepatomegalií, hypotonií, kardiomegalií, svalovou slabostí a elevací CK, dále na **idiopatickou hypertrofickou kardiomyopatii či myokarditidu**.

U pozdní formy GSD II je nutno odlišit celou řadu onemocnění s příznaky hypotonie a svalové slabosti, např. tzv. **pletencovou svalovou dystrofii** (limb girdle muscular dystrophy), progredující svalovou slabost svalů pánve, končetin, ramenního pletence, **Beckerovu-Duchenneovu muskulární dystrofii** s progredující slabostí proximálního svalstva, problémy s chůzí, dýcháním, **polymyositidu** s progredujícím, většinou symetrickým postižením svalů, někdy kombinovanou se systémovým autoimunitním onemocněním či **revmatoidní artritidu** s typickým postižením svalstva, kloubů a skeletu. Postižení svalů nacházíme i u jiných typů glykogenóz – pro **GSD III** (deficit glykogen debranching enzymu) je kromě mírnějšího svalového postižení typická hepatomegalie, hypoglykemie, růstová retardace a kardiomyopatie. **GSD V** je způsobena

na deficitem svalové fosforylázy, k nejčastějším příznakům patří intolerance cvičení s křečmi svalů a zvýšením hodnot CK po zátěži. **GSD VI-m. Hers** je způsobena sníženou aktivitou jaterní fosforylázy, v časném dětství se objevuje hepatomegalie, zaostávání v růstu, není postižení svalstva ani myokardu. Příznaky se většinou s věkem zmírňují a ustupují až vymizí v období puberty.

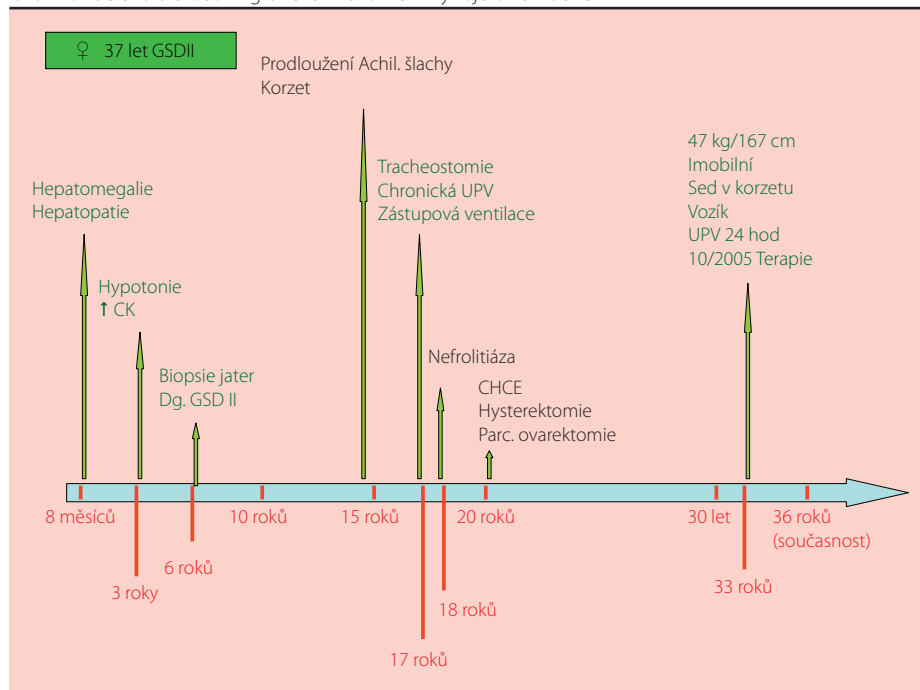
Terapie

V současnosti je jedinou účinnou léčbou tzv. enzymatická substituční terapie. Podáváním rekombinantního enzymu alglukosidázy (preparát Myozyme) v dávce 20 mg/kg v krátkých nitrožilních infuzích v intervalu 2 týdnů se při včasné zahájení terapie daří zabránit progresi onemocnění u časných forem GSD II a zmírnit symptomy u adultní formy. Jiné formy léčby užívané u ostatních střádavých chorob t.č. nejsou dostupné. Ve stadiu klinických studií je léčba chaperony (malé molekuly, naváží se na aktivní místo defektního enzymu, upraví jeho terciální strukturu tak, že je schopen transportu z endoplazmatického retikula do lysozomu, kde uplatní svou katalytickou aktivitu), výhledově může být vhodným řešením genová terapie.

Podpurná terapie zahrnuje rehabilitaci, použití ortopedických pomůcek (korzet, chodítko, kolečkové křeslo, polohovací postel), respirátory, výživové poradenství. Důležité je genetické poradenství v postižených rodinách, detekce heterozygotů a plánované rodičovství. Nezbytná je koordinovaná péče mnoha odborných ambulancí a sociální pomoc.

Závěr

Glykogenóza II. typu je multisystémové postižení s různě rychlou progresí, vedoucí k imobilitě a úmrtí na kardiorepirační selhání v různém věku. U časné formy dochází k úmrtí do 2 let věku, u forem s pozdějším nástupem prvních příznaků je dožití možné až do dospělosti. Možnost podávat enzymovou substituční terapii zásadně mění prognózu tohoto onemocnění. Dle klinických studií přežívá při zahájení terapie u časné formy GSD II do 6 měsíců věku 100 % pacientů ve věku 18 měsíců, z toho je 83 % bez nutnosti podpory ventilace, u 100 % byla pozorována úprava kardiomegalie, vývoj hrubé motoriky je téměř v normě. Je-li terapie zahájena pozdě, je samozřejmě její účinnost menší. Lze zabránit další progresi onemocnění, ale není možno odstranit ireverzibilní poškození, jako např. náhradu svalové tkáně vazivem. Dle údajů v celosvětovém Pompe registru je interval mezi manifestací prvních symptomů a dobou stanovení diagnózy

Graf 2. Pacientka s GSD – grafické znázornění vývoje onemocnění

u časné formy několik měsíců, u pozdní formy GSD II cca 5–10 let. Za tuto dobu může dojít k nezvratnému poškození tkání a orgánů. Velkým přínosem pro zpřesnění a urychlení diagnostiky je vyšetření metodou suché kapky krve, které je neinvazivní, transport materiálu není omezen časem, pro odběr není nutné speciální laboratorní vybavení. Největší limitací tak zůstává vysoká cena enzymatické substituční terapie (1 amp. Myozymu a 50 mg stojí cca 14 820 Kč, při doporučené dávce 20 mg/1 kg/2 týdny je pak cena léčby na 1 kalendářní rok u dítěte s hmotností 10 kg cca 1,5 mil. Kč, u dospělého s hmotností 60 kg 9,2 mil. Kč).

Údaje o prvních příznacích, klinických projevech, rychlosti progresu, laboratorních nálezech, komplikacích onemocnění i o léčbě, jejím efektu či nežádoucích reakcích spojených s enzymatickou terapií jsou shromažďovány v mezinárodním Pompe registru. V roce 2009 zde bylo registrováno 788 pacientů z 28 zemí včetně Evropy, Severní a Jižní Ameriky a Austrálie, u 70 % pacientů byl počátek prvních příznaků zaznamenán po 1 roce věku. Léčeno je 75 % registrovaných pacientů.

Situace v ČR

V současné době jsou léčeni dva pacienti s infantilní formou GSD II, 2 pacientky s juvenilní formou a pět pacientů s pozdní adultní formou. Pacienti s časnou formou jsou léčeni 12 resp. 18 měsíců, u obou dětí pozorujeme zlepšení svalového tonu, úpravu prospívání, zlepšení vývoje v oblasti hrubé motoriky. Léčba pacientky s pozdní juvenilní formou probíhá

již 20 měsíců, pozorujeme zvýšení svalové síly, zlepšení stereotypu chůze, významné zlepšení je pozorováno i v pohybových testech (6 min. chůze, vzdálenost, kterou ujde za 10 sec., čas nutný k vystoupení 4 schodů). Další pacientka byla v době zahájení léčby zcela imobilní, na 24hodinové umělé plicní ventilaci. Během cca 4 let terapie se podařilo zastavit progresi onemocnění a zlepšit celkový stav pacientky, zmírnit nároky na zástupovou plicní ventilaci, je schopna sedu s oporou a práce na počítači.

V posledních měsících byla díky cílenému screeningu v neurologických ambulancích potvrzena diagnóza GSD II u dalších 5 dospělých pacientů. Tito pacienti s pozdní adultní formou jsou léčeni v průměru cca 5 měsíců, pozorujeme zvýšení svalové síly, u pacienta s projevy respirační insuficience a nutností 24 hodinové umělé plicní ventilace před zahájením ERT je možno postupně přecházet na zástupnou ventilaci.

Kazuistika (graf 2)

Pacientka se narodila v termínu z fyziologické gravidity zdravým rodičům. V 8 měsících věku byla diagnostikována hepatomegalie a hepatopatie, ve 3 letech věku se objevila hypotonie proximálního svalstva, byla zjištěna elevace kreatininy. V 6 letech byla provedena biopsie jater, ve vzorku tkáně byla potvrzena akumulace glykogenu. Diagnóza GSD II byla verifikována sníženou aktivitou kyselé alfa glukosidázy v kultivovaných fibroblastech (7,8 nmol/mg/h, kontroly 124–226 nmol/mg/h), později i molekulárně biologickým vyšetřením s verifikací

specifické mutace (genotyp: c. – 32-13 T>G/c. 214 G>C). Progredovala svalová slabost, porucha chůze, pro skoliózu byla trvale v korzetu cca od 15 let. Prohlubovala se respirační insuficience, v 17 letech již byla nezbytná umělá plicní ventilace přes tracheostomii. Ve 33 letech byla imobilní, byla nutná 24hodinová zástupová ventilace, hmotnost pacientky byla 47 kg při výšce cca 167 cm (měřeno vleže). V té době byla zahájena enzymatická substituční terapie alglukosidázou v běžné dávce. Pro alergickou reakci s otokem obličeje bylo nutno přechodně snížit dávku a rychlost infuze, byla zajištěna antihistaminiky a kortikoidy. Stav se postupně upravil, bylo možno pokračovat v běžném dávkování i intervalech infuzí. Postupně se zvýšila svalová síla, je možno klesat s ventilačním režimem, je schopna sedu s oporou, práce na počítači. Je zjevné, že se podařilo zastavit progresi onemocnění a mírně zlepšit celkový stav. Terapie však byla dostupná až v době ireverzibilních změn, proto nelze očekávat naprostou úpravu stavu.

Literatura

1. Scriver CHR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Hirschhorn R. Glycogen Storage Disease Type II. The metabolic and molecular bases of inherited disease 7. edit., 2: 2443–2458.
2. Amalfitano A, Resai Bengur A, Morse R, Majure J, Case L, Mackey J, Kishnani P, Smith W, McVie-Wylie A, Sullivan JA, Hoganson GE, Phillips JA 3rd, Schaefer GB, Charrow J, Ware RE, Bossen EH, Chen YT. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of phase I/II clinical trial. Genet. Med. 2001; 3: 132–138.
3. Laforet P, Nicolino M, Eymard PB, Puech JP, et al. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France – genotype – phenotype correlation. Neurology 2000; 55: 1122–1128.
4. AGLU02603-Europe Program Operations Manual. Expanded Access Use of Recombinant Human Acid Alpha-Glucosidase (rhGAA) (MyozymeTM) in Patients with Late-Onset Pompe Disease. Final: April 8th, 2004.
5. Groen WB, Leen WG, Vos AMC, Cruysberg JRM, van Doorn PA. Ptois as a feature of late-onset glycogenosis type II. Neurology 2006; 67: 2261–2262.
6. Pompe Registry – Annual Report 2008.
7. Merk T. Enzyme replacement therapy in late-onset type II glycogenosis. Eur. J. Neurol. 2009; 16(7): e124. Epub 2009 May 22.

MUDr. Věra Malinová

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
Klinika dětského a dorostového lékařství
1. LF UK a VFN,
Stacionář pro léčbu poruch
intermediálního metabolismu, Praha
Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2
malinova@seznam.cz

