

Pozdní manifestace Pompeho choroby

MUDr. Tomáš Kalous

Centrum pro nervosvalová onemocnění, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Neurologie – elektrofyziologické laboratoře s. r. o., Praha

Pompeho choroba je autosomálně recesivně dědičné strádavé onemocnění způsobené mutací genu pro kyselou maltázu vedoucí k různému stupni jejího deficitu, což způsobuje hromadění glykogenu ve všech orgánech, zejména v příčně pruhovaných svalectech a u novorozenců i v myokardu. Dělí se na dvě základní formy – infantilní a adultní. V tomto článku je prezentována kazuistika adultní formy onemocnění s rozvojem příznaků až na konci 6. deenia, projevující se postupně progredující asymetrickou pletencovou slabostí dolních končetin. Vzhledem k nepřilíř častému výskytu tohoto onemocnění a absenci specifických příznaků bývá správná diagnostika často komplikovaná a zdlouhavá. Jako velmi jednoduché a spolehlivé vyšetření k odhalení Pompeho choroby slouží test suché kapky krve. K léčbě se od roku 2006 používá substituční enzymová terapie.

Klíčová slova: Pompeho choroba, pletencová slabost, myopatie, respirační insuficience.

Late manifestation of Pompe disease

Pompe disease is an autosomal recessive hereditary storage disease caused by mutations in the gene for acid maltase leading to a varying degree of its deficiency, which causes accumulation of glycogen in all organs, especially in striated muscles and in newborns even in the myocardium. It is divided into two basic forms – the infantile and adult. In this article is presented a case report of adult-onset disease with the development of symptoms at the end of the 6th decade of age manifested gradually and progresses to asymmetric girdle weakness of the lower limbs. Due to very low occurrence of the disease and the absence of specific symptoms, usually the correct diagnosis is often complicated and lengthy. As a very simple and reliable test to detect the Pompe disease the dried blood spot test is used. The enzyme replacement therapy has been used as a treatment since 2006.

Key words: Pompe disease, limb girdle weakness, myopathy, respiratory insufficiency.

Neurol. praxi 2014; 15(4): 213–215

Úvod

Pompeho choroba (glykogenóza typu II, GSD II) je autosomálně recesivně dědičné strádavé onemocnění způsobené mutací genu pro kyselou maltázu (alfa-1,4-glukosidázu, GAA) štěpící glykogen v lysosomech. Při jejím deficitu dochází k hromadění glykogenu prakticky ve všech buňkách a tkáních, ale nejvýrazněji jsou postiženy příčně pruhované svaly a myokard. Incidence se udává nejčastěji 1 : 40 000.

Klinický obraz je převážně ovlivněn stupněm reziduální aktivity kyselé maltázy a bývá značně heterogenní. Současná klasifikace rozlišuje dvě základní formy – infantilní a pozdní. Infantilní forma zahrnuje dvě varianty – klasickou a neklasickou. Pozdní forma juvenilní a adultní variantu. Klasická infantilní forma se projevuje v prvních měsících života hypotonickým syndromem s hypertrofickou kardiomyopatií, hepatomegalií, makroglosií a s rychlou progresí ke kardiorepiračnímu selhání do konce prvního roku života (nulová aktivita kyselé maltázy). Neklasická infantilní varianta se rozvíjí o něco později, většinou kolem 6. měsíce, klinický obraz bývá podobný, ale s pomalejší progresí. Juvenilní varianta se manifestuje v časném dětství progredující svalovou slabostí, ale na rozdíl od infantilních forem, bez

projevů kardiomyopatie, což je dáno alespoň částečně zachovanou enzymatickou aktivitou (aktivita kyselé maltázy bývá mezi 1–10 %). Pro adultní formu rozvíjející se nejčastěji mezi 2.–4. dekadou je typická pomalu progredující pletencová slabost končetin s oslabením trupových a respiračních svalů. Chybí organomegalie i kardiomyopatie (aktivita kyselé maltázy bývá mezi 3–30 %). V současné době se diskutuje změna klasifikace pouze na 3 skupiny a to: 1. klasická infantilní forma, 2. dětská forma se začátkem od narození až do období dospívání, ale bez kardiomyopatie, 3. adultní forma s nástupem příznaků od dospívání do pozdní dospělosti. (Baethmann et al., 2014).

Při podezření na Pompeho chorobu se jako screeningové vyšetření používá test suché kapky krve (DBS – dried blood spot) se stanovením aktivity kyselé maltázy. Při pozitivním výsledku se doplňuje enzymologické vyšetření v leukocytech a případně genetické vyšetření k objasnění kauzální mutace.

Od roku 2006 je pro klinickou praxi k dispozici substituční enzymová terapie (ERT, enzyme replacement therapy) rekombinantním purifikovaným humánním enzymem podávaná intravenózní infuzí.

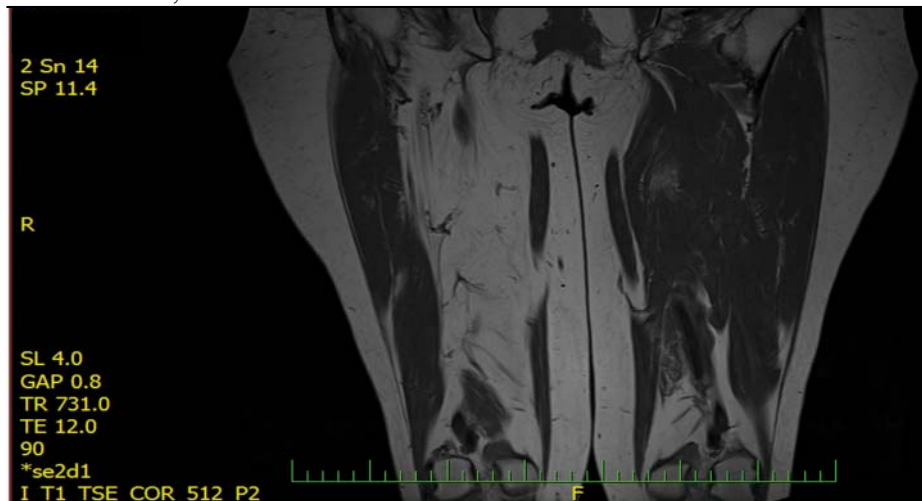
Kazuistika

Žena, 75 let, v osobní anamnéze hypertenze, hypercholesterolémie, gastroezofageální reflux a coxartroza II.–III. stupně vpravo. Ve 45 letech hysterektomie s adnexektomií pro myomy. Rodinná anamnéza je bezvýznamná.

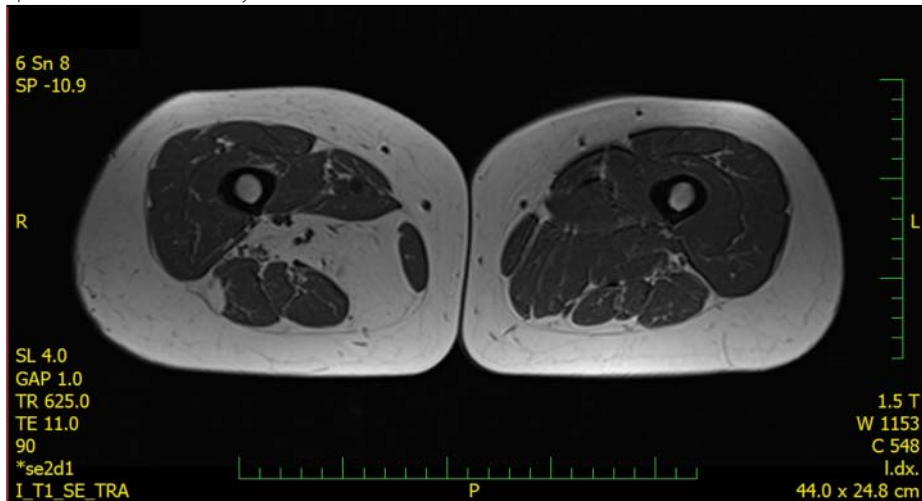
Od roku 2007 do roku 2013 byla vyšetřována a léčena na mnoha různých pracovištích – na rehabilitaci, neurologii, ortopedii a revmatologii pro postupně progredující bolesti a zhoršující se slabost v oblasti pravého stehna.

V tomto období podstoupila celkem čtyřikrát EMG vyšetření v různých laboratořích, ale vždy s normálním nálezem – bez průkazu neurogenního či myogenního postižení. Pro bolesti v bederní páteři a pravé dolní končetině bylo doplněno ještě CT a později i MRI vyšetření, kde byly popsány vícečetné degenerativní změny, ale bez významného tlaku na nervové struktury. Při vyšetření na ortopedii zjištěna coxartroza II.–III. stupně vpravo, ale pro dominující bolesti a palpační citlivost v oblasti adduktorů odeslána ještě na ultrazvukové vyšetření. Zde zjištěno anechogenní ložisko v oblasti adduktorů a bylo doporučeno vyšetření na magnetické rezonanci. Ta byla doplněna v únoru 2012 s popisem nejspíše lipodystrofie m. adductor magnus vpravo, dif.

Obrázek 1. MRI T1W, koronární řez v oblasti stehen, lipodystrofické změny m. adductor magnus vpravo s náhradou svalových vláken tukovou tkání



Obrázek 2. MRI T1W, transverzální řez v oblasti stehen, lipodystrofické změny m. adductor magnus vpravo s náhradou svalových vláken tukovou tkání



dg. objemný nitrosvalový lipom. V laboratorních odběrech opakovaně lehká elevace kreatinkinázy (CK) s maximem na dvojnásobek normy. Vzhledem k asymetrické pletencové slabosti dolních končetin, lehké elevaci kreatinkinázy a nálezu na magnetické rezonanci byla odeslána na chirurgii ke svalové biopsii, ale pro izolované postižení jednoho svalu bylo od biopsie upuštěno a doporučeno ještě jednou ortopedické vyšetření se zvážením biopsie na tomto pracovišti. Na ortopedii byla vyšetřena v prosinci 2012, ale před případnou biopsií bylo požadováno znovu revmatologické vyšetření, které opět neprokázalo systémové zánětlivé onemocnění, a byla odeslána k vyšetření do nervosvalové poradny.

Při objektivním neurologickém vyšetření u nás v dubnu 2013 byl normální nález na obličej i horních končetinách, na dolních končetinách bez jednoznačných atrofií, ale bylo patrné lehké oslabení flexe a addukce v pravé kyčli 4-/5 dle svalového testu, normálně výbavné myotatické reflexy, čítí bez poruchy. Nejnápadnější změ-

ny byly patrné při chůzi, která byla kolébavá s lehkou bederní hyperlordózou a předsunutým postavením pánve. Na špičky se postavila bez oslabení, ale chůze po patách lehce vázla oboustranně, více vpravo. Ze sedu byla schopná vstát bez pomoci, ale s obtížemi. Dřep udělala pouze s dopomocí horních končetin myopatickým šplhem. Na základě klinického nálezu byla indikována svalová biopsie z m. vastus medialis vpravo a test suché kapky krve.

Ve svalové biopsii byly popsány necharakteristické velmi diskrétní změny – ojedinělá angulární atrofická vlákna připouštějící možnost neurogenního podílu na obtížích. Bez zřejmých myopatických změn, enzymově histochemická a imunohistochemická vyšetření byla v normě. Test suché kapky krve prokázal sníženou aktivitu kyselé maltázy a svědčil pro Pompeho chorobu, pozitivní výsledek byl ještě potvrzen enzymatickým vyšetřením aktivity kyselé maltázy v leukocytech.

Vzhledem k enzymatickému potvrzení Pompeho choroby byla pacientka odeslána

do Stacionáře pro léčbu poruch intermediálního metabolismu, Ke Karlovu 2, Praha 2. Zde bylo doplněno genetické vyšetření k objasnění kauzální mutace a od února 2014 byla zahájena substituční enzymatická léčba rekombinantní formou kyselé alfa-glukosidázy (Myozyme) v pravidelných dvoutýdenních intervalech v dávce 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

V současné době je naše pacientka nejstarším pacientem s Pompeho chorobou v České republice.

Diskuze

Adultní forma Pompeho choroby se nejčastěji manifestuje mezi 3.–4. dekádou, ale i, jak dokládá tato kazuistika, mohou se první projevy objevit až po 60. roce života. Klinický obraz bývá značně heterogenní, většinou s pomalou progresí, což je dáno částečně zachovanou aktivitou kyselé maltázy. Postupně narůstá pletencová slabost končetin, která může být asymetrická, s postižením trupového svalstva a bránice. Po různě dlouhé době se rozvíjí respirační insuficience, která však může být i iniciálním příznakem. Slabost respiračních svalů se může nejprve manifestovat jako noční hypoventilace či syndrom spánkové apnoe, projevující se nekvalitním spánkem s ranní bolestí hlavy a ospalostí během dne. Kardiomyopatie se u adultní formy nevyskytuje. V terminálních stadiích onemocnění jsou pacienti imobilní s nutností ventilační podpory.

Diferenciální diagnostika pletencové slabosti končetin je velmi široká a složitá, zahrnuje nejenom různé typy myopatií, ale i neuropatií a onemocnění motoneuronu. V diferenciální diagnostice pletencové slabosti má zásadní postavení EMG vyšetření, které nám jednotlivé skupiny poruch pomůže rozlišit, nicméně EMG nálezy jsou nespecifické a vyžadují korelaci s klinickým obrazem. I když jsou v literatuře popisovány pro Pompeho chorobu jako typické nálezy myotonické výboje v paravertebrálních svalech bez klinických projevů myotonie (Bednařík, 2001), bývá realita často úplně jiná, což dokládá i zmiňovaná kazuistika. U rychle progredující Pompeho choroby s destrukcí svalových vláken, stejně jako u jiných rychle progredujících myopatií, můžeme v jehlové EMG zachytit patologickou spontánní aktivitu charakteru fibrilací a pozitivních ostrých vln a při volní aktivitě předčasný nábor potenciálů motorických jednotek nízké amplitudy a krátkého trvání. Je však důležité si uvědomit, že u klinicky méně vyjádřených forem může být EMG nález zcela normální a u pomalu progredujících myopatií můžeme dokonce nacházet ojedinělé potenciály motorických jednotek vyšší amplitudy.

V laboratorních nálezech bývá, ale nemusí být, lehká elevace kreatinkinázy (CK), myoglobinu, případně i aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT).

Při podezření na Pompeho chorobu je nutné na prvním místě provést jako screeningové vyšetření velmi jednoduchý a spolehlivý test suché kapky krve a při pozitivním výsledku se k potvrzení diagnózy doplňuje enzymologické vyšetření aktivity kyselé maltázy nejčastěji v leukocytech. Genetické vyšetření slouží k odhalení specifické mutace genu pro kyselou maltázu lokalizovaného na 17. chromozomu.

Svalová biopsie by rozhodně neměla být metodou první volby, protože v současné době není enzymová histochemie schopná průkazu kyselé maltázy v tkáňovém řezu a histologické nálezy většinou bývají u adultních forem necharakteristické, což znamená, že negativní svalová biopsie Pompeho choroby nevylučuje (Zámečník et Dahmen, 2013). Toto potvrzuje i uvedená kazuistika, kde svalová biopsie byla prakticky s normálním nálezem i přes klinicky jasně vyjádřený myopatický syndrom.

Jako alternativu ke svalové biopsii, i když ne specifickou, můžeme použít magnetickou rezonanci (MRI) a to zvláště T1 vážené sekvence. V postižených svalech se nachází světlé hyperintenzní postupně splývající ložiska reprezentující náhradu svalových vláken tukem. V pozdním stadiu dochází k úplné náhradě svalových vláken příslušného svalu tukovou tkání, ale bez ztráty objemu (tvar původního svalu a objem zůstávají prakticky zachovány, jen se změní vnitřní struktura). U Pompeho choroby bývá nejčastěji postiženo trupové svalstvo – zádové a břišní svaly, dále pletencové svaly končetin, kde bývá značná heterogenita v distribuci postižených

svalů a co je dosti překvapivé, že prakticky vždy bývá postiženo svalstvo jazyka s ušetřením mimických svalů (Carlier et al., 2011). V případě naší pacientky, u které bylo provedeno MRI vyšetření pouze stehenních svalů, dominovalo asymetrické výrazné postižení m. adductor magnus vpravo, který byl vyplněn prakticky celý tukovou tkání (obrázek 1, 2).

Od roku 2006 je pro klinické použití k dispozici enzymová substituční terapie rekombinantní formy kyselé maltázy, která se používá k léčbě pacientů všech věkových skupin ve formě intravenózní infuze v dávce 20 mg/kg každé dva týdny, což vede ke zmírnění progresu onemocnění a zlepšení celkového stavu. Nejvýraznější efekt terapie je popisován u rychle progredujících infantilních forem.

Závěr

Vzhledem k tomu, že Pompeho choroba je jedna z mála léčitelných forem myopatie, je nutné na toto onemocnění myslet u pacientů jakéhokoliv věku s pletencovou slabostí končetin a trupového svalstva či respirační insuficiencí nejasné etiologie, ale i u asymptomatické izolované elevace kreatinkinázy. Udávaná pravděpodobnost záchytu Pompeho choroby u pletencové slabosti končetin je 5–15% a u asymptomatické izolované elevace kreatinkinázy 2,2–3,8% (Baethmann et al., 2014). Normální nález při EMG vyšetření a svalové biopsii Pompeho choroby nevylučuje. Jako screeningové vyšetření slouží test suché kapky krve, které spolehlivě toto onemocnění vyloučí.

Literatura

1. Baethmann M, Straub V, Reuser AJJ, Bodamer OA, Dohna-Schwake Ch, Eagle M, Evangelista T, Kroos MA, Mayhew A, Mellies U, van der Ploeg AT, Raben N, Schaller T. Pompe Disease 2nd edition. Bremen: UNI-MED, 2014.

2. Bednařík J, Ambler Z, Růžicka E, Bauer J, Cerman J, Česák T, Ehler E, Eliáš P, Havrdová E, Herman E, Hobza V, Hovorka J, Kadaňka Z, Komárek V, Kuba R, Látr I, Mareš J, Marková J, Marusič P, Mechl M, Náhlovský J, Němeček S, Němečková J, Nevšímalová S, Pícha D, Smrčka M, Štourač P, Urban P, Vohánka S, Vymazal J. Klinická neurologie. Praha: Triton, 2010.

3. Bednařík J, Gaillyová R, Kadaňka Z, Lukáš Z, Mechl M, Vohánka S, Vytopil M. Nemoci kosterního svalstva. Praha: Triton, 2001.

4. Carlier RY, Laforet P, Wary C, Mompoin D, Laloui K, Pellegrini N, Annane D, Carlier PG, Orlikowski D. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. Elsevier, Neuromuscular Disorders 21 (2011) 791–799.

5. Ehler E, Malinová V, Linhart A, Dostálová G, Goláň L, Ješina P, Kraus J. Vzácná onemocnění. Olomouc: Solen, 2013.

6. Malinová V. Glykogenóza II. typu (GSD II, m. Pompe). Současné možnosti diagnostiky a terapie. Klinická kazuistika. Neurol. praxi 2010; 11(5): 331–335.

7. Ošlejšková H, Rusnáková Š, Vohánka S, Slouková E. Pompeho choroba v České republice – projekt screeningového vyšetření krve u rizikových pacientů pomocí „suché krevní kapky“. Neurol. praxi 2009; 10(2): 102–106.

8. Slouková E, Ošlejšková H, Vohánka S, Ješina P. Pompeho choroba. Neurol. praxi 2009; 10(3): 156–158.

9. Špalek P. Pompeho choroba – patogenéza, klinický obraz, diagnostika a enzymatická substituční léčba. Neurol. praxi 2009; 10(1): 44–48.

10. Vohánka S. Zvýšená hladina kreatinkinázy. Interní Med. 2012; 14(8 a 9): 322–326.

11. Zámečník J, Dahmen RA. Autofagické vakuolární myopatie – aneb Co nás naučila diferenciální diagnostika vakuol ve svalové biopsii. Cesk Patol 2013; 49(1): 39–45.

Článek doručen redakci: 28. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 1. 6. 2014

MUDr. Tomáš Kalous

Centrum pro nervosvalová onemocnění, Neurologická klinika
1. LF UK a VFN, Praha
Neurologie – elektrofyzilogické
laboratoře s. r. o., Praha
Vratislavova 11, 128 00 Praha 2
kaloustom@gmail.com

