

POMPEHO CHOROBA – LIEČITEĽNÁ MYOPATIA

doc. MUDr. Peter Špalek, CSc.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava-Ružinov

Neurol. pro praxi, 2008; 9(6): 379

Definícia a charakteristika ochorenia

Pompeho choroba alebo glykogenóza typ 2 je dedičné metabolické ochorenie s autozómovo recesívnym typom dedičnosti. Príčinou ochorenia je **generalizovaný deficit lyzozomálneho enzýmu kyslej maltázy alebo alfa-glukozidázy**. Štrukturálny gén pre alfa-glukozidázu bol lokalizovaný na chromozóme 17q23. Chýbanie enzýmu vedie k **hromadeniu glykogénu v lyzozómoch všetkých tkanív, ale najmä v priečne pruhovanom svalstve a v myokarde**. Hoci porucha je spôsobená jediným ubikvitárnym enzýmom, prejavuje sa veľmi variabilným priebehom – od ťažkého rýchlo progredujúceho postihnutia novorodencov, dojčiat až po postupné postihnutie s manifestáciou v dospelosti.

Formy a klinické prejavy choroby

Podľa veku pri vzniku, závažnosti postihnutia a rýchlosti progresie sa rozlišujú 3 formy Pompeho choroby: infantilná, juvenilná a adultná forma. Medzi jednotlivými formami sú však plynulé prechody.

Infantilná forma – je najťažšia. Manifestuje sa v novorodencom, resp. včasnom dojčenskom veku, rýchlo progreduje a temer obligátne končí úmrtím ešte pred 1. rokom života v dôsledku kardiorepiračného zlyhania. Deti majú výraznú svalovú slabosť a svalovú hypotoniu („floppy baby syndrome“). Majú makroglosiu a výrazne zväčšené srdce so závažnými EKG abnormitami.

Juvenilná forma – začína v neskoršom dojčenskom veku alebo v priebehu detstva. Manifestuje sa oneskorením motorického vývoja, závažnou slabosťou proximálneho končatinového svalstva, trupového svalstva a respiračného svalstva. Priebeh myopatie

je postupne progresívny a končí úmrtím – respiračným zlyhaním v 2. alebo 3. dekáde života.

Adultná forma – manifestuje sa v 2. až 6. dekáde života, tiež je obmedzená na svaly a napodobuje iné myopatie. Postihnutie myokardu je nevýrazné alebo chýba. Pomaly progresívna slabosť svalov pánvového pletenca, paraspinalných svalov a bránice imituje pletencové formy svalovej dystrofie alebo polyomyozitidu. Ďalšími príznakmi adultnej formy môžu byť slabosť respiračného svalstva, obštrukčné spánkové apnoe, intolerancia záťaže a srdcové prevodové poruchy. Adultná forma spôsobuje závažné telesné postihnutie, ale nepostihuje duševné zdravie.

Diagnostika

Laboratórne určenie diagnózy Pompeho choroby je založené na náleze **chýbajúcej alebo nízkej aktivity kyslej maltázy (alfa-glukozidázy)** v tkanivách obsahujúcich lyzozómy – fibroblasty, svalové vlákna, použité môžu byť aj lymfocyty. U infantilnej formy aktivita alfa-glukozidázy úplne chýba, pri adultnej forme sa zisťuje zvyšková enzymatická aktivita. EMG vyšetrením sa obvykle zisťuje myogénny nález, prítomná býva aj patologická kľudová aktivita (fibrilačné potenciály, pseudomyotónia). Svalová biopsia dokáže u infantilnej a juvenilnej formy výraznú vakuolárnu myopatiu s hromadením intralyzozomálneho aj voľného glykogénu. U dospelých môžu byť depozitá glykogénu nenápadné.

Liečba

Významnou novinkou v terapii Pompeho choroby je nedávno zavedená **enzymatická substitučná liečba s rekombinantne pripraveným enzýmom**.

Enzým sa aplikuje vnútrožilne v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti v 2 týždňových intervaloch. Touto

substitučnou enzymatickou liečbou sa dosiahli veľmi dobré výsledky u všetkých 3 foriem Pompeho choroby.

Projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou

Podľa teoretickej prevalencie ochorenia by na Slovensku malo mať asi 130 jedincov Pompeho chorobu. U veľkej väčšiny pacientov ochorenie nie je diagnostikované, vedené je pod nesprávnou diagnózou a teda ani nie je správne liečené. Zlepšenie tohto stavu môže významne zlepšiť **projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou pomocou screeningového vyšetrenia rizikových jedincov** (pacienti s klinickými prejavmi myopatie – svalová slabosť, svalové atrofie, respiračná slabosť, spánkové apnoe) **metódou suchej kvapky krvi** (DBS – dried blood spot). Program budú koordinovať **Centrum pre neuromuskulárne ochorenia FNsP Bratislava-Ružinov, II. Detská klinika DFNSP Bratislava a Genzyme Europe BV**.

Spolupracujúcim neurológom a detským neurológom bude odoslaný balíček obsahujúci diagnostický papierik pre kvapku krvi a návratnú obálku. Pozitívne nálezy sa ďalej vyšetrí, aby diagnóza Pompeho choroby bola definitívne potvrdená alebo vylúčená (biochemicky a molekulárne geneticky). U pacientov s potvrdenou diagnózou bude ordinovaná substitučná enzymatická liečba.

doc. MUDr. Peter Špalek, CSc.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
FNsP Bratislava-Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

1. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8: 267–288.
2. Baethman M, Strau V, Reuser AJJ. Pompe disease. *Bremen: Uni-Med Science* 2008: 1–104.
3. Kallwas H, Carr C, Gerrein J, et al. Rapid diagnosis of late-onset Pompe disease by fluorometric assay of α -glucosidase activities in dried blood spots. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 449–452.
4. Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: A review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromus Dis* 2008; 9: 421–431.
5. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid α -glucosidase. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68: 99–109.
6. Malicdan MC, Noguchi S, Nonaka I, et al. Lysosomal myopathies: An excessive build-up in autophagosome is too much to handle. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 521–529.
7. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, et al. Late onset Pompe disease: Clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 698–706.
8. Van Capelle CI, Winkel LPF, Hagemans MLC, et al. Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 447–452.