

Pompeho choroba – patogenéza, klinický obraz, diagnostika a enzymatická substituční léčba

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Neurologická klinika SZU a FNŠP, Bratislava - Ružinov

Pompeho choroba, tiež glykogenóza typu II, je vzácné autozómovo recesívne ochorenie spôsobené mutáciami v géne kódujúcom α -glukozidázou. Manifestácia v dojčenskom veku je spojená s výraznou svalovou slabosťou, kardiomyopatiou a respiračným zlyháváním. Vznik v detstve a v dospelosti je spojený so slabosťou proximálneho končatinového svalstva, záťažovou dyspnoe a respiračnou nedostačnosťou. Zisťovanie aktivity α -glukozidázy v suchej kvapke krvi predstavuje rýchlu a spoľahlivú diagnostickú metódu pre Pompeho chorobu, najmä ako iniciálny screeningový test. Následné potvrdzujúce testy zisťujú aktivitu α -glukozidázy v kultúrach fibroblastov a svalových vlákien alebo genetickým vyšetrením. Liečba, až do nedávna, bola len podporná a dočasná s Pompeho chorobou zomierali obvykle pred prvým rokom života. Nedávny objav enzymatickej substitučnej liečby dramaticky zlepšil prognostické vyhliadky pacientov quo ad vitam, a aj kvalitu ich života so zlepšením svalových motorických a respiračných funkcií. Prehľad je zameraný na patogenézu, klinický obraz, diagnostiku a substitučnú enzymovú liečbu.

Kľúčové slová: Pompeho choroba, deficit α -glukozidázy, diagnostika, rekombinantná α -glukozidáza.

Pompe disease – pathogenesis, clinical features, diagnosis and enzyme replacement therapy

Pompe disease, or glycogen storage disease type II, is a rare autosomal recessive disorder caused by mutations in the gene that encodes for α -glucosidase. Presentation in infancy is associated with severe muscle weakness, cardiomyopathy and respiratory failure. Juvenile- and adult-onset typically present with proximal muscle weakness and are associated with exertional dyspnoe or respiratory insufficiency. Determination of α -glucosidase activity in a dried blood spot provides a rapid and reliable diagnostic method for Pompe disease, especially as the initial screening test. Confirmatory testing should be performed by measuring of α -glucosidase activity in cultures of fibroblasts or muscle tissue, or by genetic testing. Treatment, until recently, was only supportive, and infants with Pompe disease usually died within the first year of life. The recent development of recombinant α -glucosidase has dramatically improved the life expectancy and quality of life of infantile-onset disease with improvements of muscle motor and respiratory function in juvenile- and adult-onset cases. This review focuses on the pathogenesis, presentation, diagnosis and enzyme replacement therapy for Pompe disease.

Key words: Pompe disease, α -glucosidase deficiency, diagnosis, recombinant α -glucosidase.

Neurol. pro praxi 2009; 10(1): 44–48

Úvod

Pompeho choroba, tiež označovaná ako glykogenóza typu II alebo deficit kyslej maltázy, je vzácné autozómovo recesívne ochorenie, ktoré zapríčiňujú mutácie v géne kódovanom pre α -glukozidázu (GAA). GAA štiepi α 1,4 a 1,6 reťazce glykogénu, pričom sa uvoľňuje glukóza.

Deficit tohto lyzozomálneho enzýmu vedie k akumulácii glykogénu v rôznych tkanivách. Pompeho choroba sa môže manifestovať v dojčenskom veku, v detstve alebo v dospelosti. Závažnosť klinickej manifestácie závisí od množstva prítomného enzýmu. Ťažké formy Pompeho choroby u dojčiat sú spojené s menej ako 1% enzymatickou aktivitou a títo pacienti zomierajú pred dosiahnutím 1. roka života. U juvenilných a dospelých foriem sa zisťuje reziduálna aktivita GAA. Juvenilné a adultné formy Pompeho choroby sa prejavujú zneschopňujúcou svalovou slabosťou a respiračnými ťažkosťami. Incidencia Pompeho choroby sa odhaduje na 1:40 000–150 000 (Kishnani et al., 2006).

Pri jej teoretickom prepočte by na Slovensku malo byť postihnutých Pompeho chorobou 30 až 125 jedincov. Cieľom práce je poukázať na významné pokroky, ktoré sa dosiahli v prvých rokoch 21. storočia v diagnostike (analýza aktivity α -glukozidázy v suchej kvapke krvi) a liečbe Pompeho choroby (enzymatická substitučná terapia s rekombinantnou α -glukozidázou).

Patogenéza

Pompeho choroba je zapríčinená mutáciami v géne pre kyslú GAA na chromozóme 17q25,3–q25,3 (2, 3). V súčasnosti je identifikovaných viac ako 200 mutácií. Závažnosť klinického fenotypu je v značnej miere vo vzťahu k reziduálnej aktivite enzýmu (Katzin et al. 2008; Nascimbeni et al., 2008). Úplné chýbanie enzýmu však bolo popísané aj u dospelých foriem Pompeho choroby (Nascimbeni et al., 2008).

Napriek extenzívnym a rýchlo sa rozširujúcim vedomostiam o genetike Pompeho choroby, nie

je detailnejšie známe ako redukovaná aktivita GAA spôsobuje poruchy svalových funkcií.

Myocyty s chýbajúcou alebo deficientnou GAA sú neschopné štiepiť glykogén. Dôsledkom je hromadenie glykogénu v lyzozómoch svalových vlákien. Predpokladá sa, že akumulácia glykogénu vyvoláva procesy autofágie, najmä v II. type svalových vlákien (Fukuda et al., 2006; Malicdan et al., 2008). Zvýšenie počtu lyzozómov a autofagozómov môže spôsobovať svalovú slabosť mechanickým porušením kontraktibilného aparátu svalových vlákien (Malicdan et al., 2008; Drost et al., 2005).

Chýbanie enzýmu vedie k hromadeniu glykogénu v lyzozómoch všetkých tkanív, ale najmä v priečne pruhovanom svalstve a v myokarde (Katzin et al., 2008). Depozitá vakuolárneho glykogénu sa zisťujú v priečne pruhovanom svalstve, ale aj v myokarde, hladkej svalovine krvných ciev a tráviaceho traktu, v pečeni a v obličkách. U infantilnej formy akumulácia glykogénu v myokarde spôsobuje hypertrofickú kardiomyo-

patiu a akumulácia v hepatocytoch spôsobuje hepatomegaliu. Preferenčné postihnutie určitých svalových skupín pri Pompeho chorobe je dobre známe, včítane včasného postihnutia respiračných svalov, ale presný dôvod tohto diferencovaného postihnutia ostáva nejasný. V periférnom nervovom systéme sa glykogén hromadí v Schwanových bunkách a v parasympatikových myenterických plexoch. V centrálnom nervovom systéme býva glykogén zistiteľný v spinálnych gangliách, v predných rohoch miechy, v motorických jadrách mozgového kmeňa a v glii.

Klinický obraz

Hoci ochorenie je spôsobené jediným ubikvitárnym enzýmom, prejavuje sa veľmi variabilným klinickým priebehom – od ťažkého a rýchlo progredujúceho postihnutia novorodencov a dojčiat až po manifestáciu v dospelosti s postupnou progresiou príznakov. 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 (Katzin a Amato, 2008; Van den Hout et al., 2003).

Infantilná forma – je najťažšia. Manifestuje sa vo veku od 0 do 12 mesiacov. Prejavuje sa výraznou svalovou slabosťou a svalovou hypotoniou („floppy baby syndrome“). Prítomné sú závažné kardiálne arytmie a kardiálne zlyhávajúce v dôsledku kardiomegalie a kardiomyopatie. Prítomná býva aj hepatomegalia. Ochorenie rýchlo progreduje a obvykle končí úmrtím ešte pred 1. rokom života v dôsledku kardiálneho alebo respiračného zlyhania (Van den Hout et al., 2003). Nad 1 rok sa dožíva asi 15–20% dojčiat, u ktorých sa klinické príznaky manifestujú najskeôr v 6 mesiaci života (Kishnani et al., 2006).

Juvenilná forma – začína v neskorom dojčenskom veku alebo v priebehu detstva. Manifestuje sa oneskorením motorického vývoja, predovšetkým slabosťou pletencového svalstva končatín, trupového svalstva a respiračného svalstva. U niektorých pacientov môže byť respiračná insuficiencia iniciálnym prejavom ochorenia. Priebeh juvenilnej formy je postupne progresívny, rýchlosť progresie je však ťažko predvídateľná. Deti, ktoré ochorejú tesne pred 1. rokom života, zomierajú v priemere vo veku 6 rokov na respiračné zlyhanie (Winkel et al., 2005). Jedinci s neskoršou manifestáciou Pompeho choroby (1–18 rok) zomierajú priemerne vo veku 25 rokov (Winkel et al., 2005).

Adultná forma – manifestuje sa najčastejšie v 3. a 4. dekáde života, bol však popísaný vznik

Pompeho choroby až vo veku 71 rokov (Katzin et al., 2008). Klinické ťažkosti ako odstavanie lopatiek, skolióza, ťažkosti pri behu, zaostávanie pri športových aktivitách môžu byť prítomné už od detstva (Katzin et al., 2008; Müller-Felber et al., 2007). Väčšina týchto jedincov nevyhľadáva lekárske vyšetrenie, robí tak až neskoršie, keď sa u nich vyvinie významná svalová slabosť (Müller-Felber, 2007). Až u 50% pacientov býva súčasťou iniciálnych ťažkostí respiračná nedostatočnosť alebo námahová dyspnoe (Katzin et al., 2008; Müller-Felber et al., 2007). Postihnutie myokardu chýba alebo je nevýrazné, u adultnej formy sa kardiálne arytmie vyskytujú veľmi vzácné (Katzin et al., 2008).

Distribúcia svalovej slabosti má typický pletencový vzorec, pričom svaly panvového pletenca sú postihnuté výraznejšie ako svaly ramenného pletenca (Müller-Felber et al., 2007). Z panvových svalov sú najviac postihnuté glutéálne a adduktory stehna, m. psoas je relatívne ušetrený. Stehenné svaly sú menej postihnuté ako panvové, s výnimkou hamstringov (Laforet et al., 2007). Výsledkom slabosti svalov panvového pletenca je často kompenzačná kačacia chôdza a dlieková hyperlordóza (Katzin et al., 2008; Laforet et al., 2007). Dálne svaly nôh sú menej postihnuté. Známe sú však popisy adultnej formy Pompeho choroby s postihnutím proximálneho svalstva horných končatín a distálneho svalstva nôh – v skapuloperoneálnej distribúcii (Katzin et al., 2008).

Svaly horných končatín sú tiež viac postihnuté v proximálnej ako v distálnej distribúcii. Výrazne bývajú postihnuté všetky fixátory lopatky – m. trapezius inferior, m. rhomboidei, m. subscapularis (obrázok 1). Dálne svalstvo rúk a šijové svalstvo býva len málo postihnuté. Často a výrazne bývajú postihnuté vzpriamovače trupu a brušné svalstvo (Müller-Felber et al., 2007). S progresiou ochorenia sa vyvíjajú obmedzenia najmä z oblasti svalov panvového pletenca, ktoré pacientov limitujú (Laforet et al., 2007). Pacienti nie sú schopní vstať zo sedu, postaviť sa z ľahu, vstať z podrepu, nie sú schopní chodiť hore a dole schodami, nedokážu vzpažiť horné končatiny.

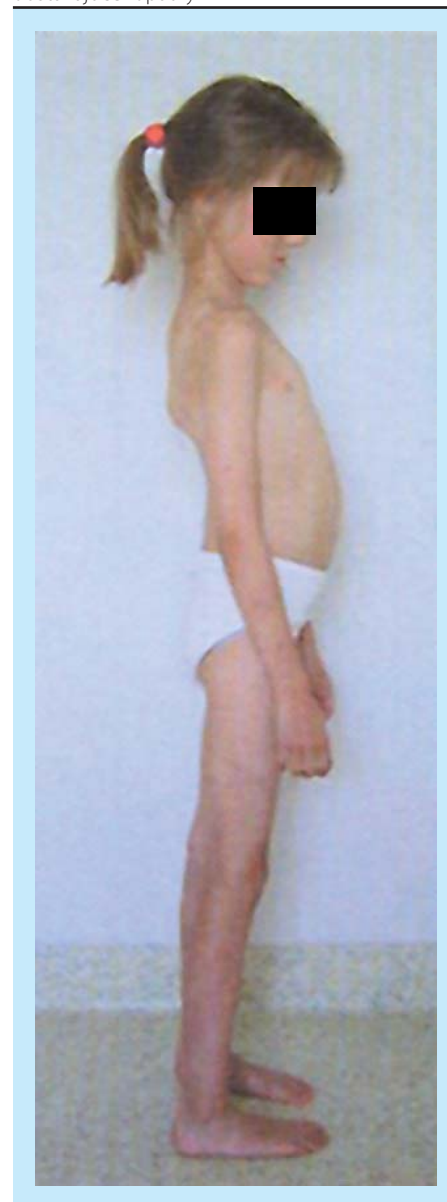
Pomerne častými prejavmi Pompeho choroby bývajú únava, intolerancia záťaže, myalgie a svalové krampe. Únavu udáva 75% a myalgie téměř 50% pacientov s juvenilnou a adultnou formou Pompeho choroby (Hagemans et al., 2007).

Respiračná insuficiencia je pomerne častým prejavom Pompeho choroby. Asi polovica pacientov s adultnou formou má pri vzniku prejavy respiračnej nedostatočnosti alebo námahovú dyspnoe. Medzi stupňom postih-

nutia končatinového svalstva a závažnosťou respiračnej insuficiencie nie je korelát. Mnohí pacienti majú diafragmatickú slabosť dokumentovateľnú posturálnym poklesom inspiračnej vitálnej kapacity (Hagemans et al., 2007). U väčšiny pacientov sa napokon vyvinie tak závažná respiračná nedostatočnosť, že vyžaduje buď neinvazívnu alebo invazívnu ventiláciu. 11% až 25% dospelých pacientov vyžaduje invazívnu pľúcnu ventiláciu, 29% pacientov neinvazívnu (Hagemans et al., 2005). Vek pacientov vyžadujúcich respirátor sa pohybuje od 30 do 50 rokov života. Priemerná doba od prvých príznakov ochorenia po zavedenie ventilácie je 15 rokov, rozmedzie 1–35 rokov (10).

Rýchlosť progresie u pacientov s adultnou aj juvenilnou formou Pompeho choroby je variabilná. Je tu však určitá korelácia, čím skorší je

Obrázok 1. 11 ročné dievča s juvenilnou formou Pompeho choroby: zreteľná hypotrofia svalstva, odstavajúce lopatky



vznik ochorenia, tým je rýchlejšia jeho progresia (Winkel et al., 2005). Progresia ochorenia vedie u väčšiny pacientov k imobilizácii a potrebe asistovanej ventilácie. Najčastejšou príčinou úmrtia u Pompeho choroby je respiračné zlyhanie.

Spánkové poruchy dýchania sú u pacientov s Pompeho chorobou časté, prejavujú sa so súčasnou slabosťou diafragmy (Katzin et al., 2008). Patria sem obštrukčná spánková apnoe, REM spánkové hypopnoe s alebo bez hypoventilácie a kontinuálna spánková hypoventilácia.

Diagnostika

1. Klinický obraz

Infantilná forma je charakterizovaná generalizovanou svalovou hypotoniou, svalovou slabosťou a kardiomegaliou. Diferenciálne diagnosticky je potrebné infantilnú formu Pompeho choroby odlíšiť od iných príčin svalovej hypotonie a kardiomyopatie (tabuľka 1).

Pacienti s juvenilnou a adultnou formou Pompeho choroby sa manifestujú nešpecifickými príznakmi, ktoré môžu imitovať rôzne neuromuskulárne ochorenia, najmä svalové dystrofie a metabolické myopatie, a tým spôsobovať značné diagnostické problémy (tabuľka 2) (Katzin et al., 2008).

Tabuľka 1. Diferenciálna diagnostika infantilnej formy Pompeho choroby

Svalová hypotonia a slabosť
Kongenitálne myopatie
Kongenitálne svalové dystrofie
Metabolické myopatie
– iné glykogénózy,
– Danonova choroba,
– X-viazaná myopatia s excesívnou autofágiou,
– lipidózy,
– mitochondriálne myopatie.
Endokrinné myopatie
Spinálna svalová atrofia
Kongenitálna hypomyelinizačná neuropatia
Kongenitálne myasténie
Kardiomyopatia
Endokardiálna fibroelastóza
Myokarditída
Idiopatická hypertrofická kardiomyopatia
Tezaurizácie
– mukopolysacharidózy,
– mukolipidózy,
– Fabryho choroba,
– gangliozidózy,
– neuronálna ceroid lipofuscinóza.

2. Kreatínkináza (CK)

Pacienti s infantilnou formou Pompeho choroby majú obligátne zvýšenú hladinu CK v sére (Hagemans et al., 2005). Sérová CK je zvýšená až 15-násobne aj pri juvenilnej a adultnej forme, ale asi u 10% pacientov býva v norme (Katzin et al., 2008).

3. Elektromyografia (EMG)

Hľovou EMG sa často, najmä pri infantilnej forme, zisťuje zvýšená inzerčná aktivita vo forme pseudomyotonických výbojov, fibrilačných potenciálov a pozitívnych ostrých vln (Winkel et al., 2005; Laforet et al., 2007). Pri voluntárnej kontrakcii sa zisťujú početné akčné potenciály malej amplitúdy a krátkeho trvania (Laforet et al., 2007; Müller-Felber et al., 2007). Podobne ako pri iných chronických myopatiách môžu byť prítomné aj veľké akčné potenciály.

4. Svalová biopsia

Pozitívne nálezy vedú k určeniu správnej diagnózy Pompeho choroby. Možné sú aj falošne negatívne nálezy, lebo nie všetky svaly sú rovnako postihnuté. U infantilnej formy sa vo svetelnom mikroskope typicky nachádzajú vakuolizované svalové vlákna. Vakuoly majú vysoký obsah glyko-

génu. Vakuoly sa farbia pozitívne kyslou fosfatázou, čo svedčí, že ide o lyzozómy (Drost et al., 2005). V sarkoplasme sa nachádza aj voľný glykogén. Na obrázku 2 je vakuolárne uskladnenie glykogénu u pacienta s infantilnou formou Pompeho choroby, farbenie H–E. Na obrázku 3 je priečny rez svalovými vláknami pri PAS farbení s nálezom vakuol s glykogénom a výraznou reakciou na PAS. Inak sa pri Pompeho chorobe, a obzvlášť u juvenilnej a adultnej formy, zisťujú len nešpecifické zmeny svalových vlákien – internalizácia jadier, variácie veľkosti svalových vlákien, štiepenie svalových vlákien a zmnoženie interstícia (Drost et al., 2005). U juvenilných a adultných foriem Pompeho choroby môžu byť depozitá intralyzozomálneho a voľného glykogénu nenápadné a asi 20% pacientov má normálny obsah glykogénu (Winkel et al., 2005). Viacerí z týchto pacientov môžu mať úplne normálne histopatologické nálezy (Drost et al., 2005; Winkel et al., 2005).

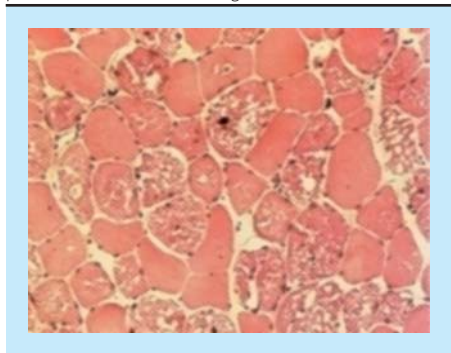
5. Enzymatické vyšetrenie

Laboratórne určenie diagnózy Pompeho choroby je založené na náleze *chýbajúcej alebo nízkej aktivity kyslej maltázy (α-glukozidázy)*. Vyšetrenie sa môže realizovať z tkanív, ktoré obsahujú lyzozómy – zo vzoriek krvi (lymfocyty), z kultivovaných

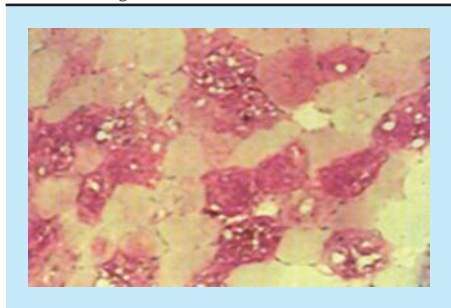
Tabuľka 2. Diferenciálna diagnostika juvenilnej a adultnej formy Pompeho choroby

Svalové dystrofie
Metabolické myopatie
– iné glykogenózy,
– Danonova choroba,
– X-viazaná myopatia s excesívnou autofágiou,
– lipidózy,
– mitochondriálne myopatie.
Endokrinné myopatie
Zápalové myopatie
Toxické myopatie
Ochorenia predných rohov miechy
– ALS,
– spinálna amyotrofia typ 2 a 3,
– Kennedyho choroba.
Periférne neuropatie
– hereditárne,
– CIDP,
– MMN,
– amyloidné.
Ochorenia nervosvalového spojenia
– myasténia gravis,
– kongenitálne myasténie,
– Lambert-Eatonov myastenický syndróm.

Obrázok 2. Priečny rez svalovým tkanivom – farbenie H–E: vakuolárne uskladnenie glykogénu temer vo všetkých svalových vláknach u pac. s infantilnou formou Pompeho choroby (s láskavým povolením prof. Dr. Jan Kuks, Groningen)



Obrázok 3. Priečny rez svalovými vláknami – PAS farbenie: vakuoly s glykogénom a výraznou reakciou na farbenie PAS (s láskavým povolením prof. Dr. Jan Kuks, Groningen)



fibroblastov získaných kožnou biopsiou alebo zo svalových vlákien získaných svalovou biopsiou.

Pri infantilnej forme aktivita α -glukozidázy úplne chýba, pri adultnej forme sa zisťuje zvyšková enzymatická aktivita. Nedávno bola vyvinutá nová metodika, ktorá meria **aktivitu α -glukozidázy v suchej kvapke krvi** (Umapathysivam et al., 2001; Kallwas et al., 2007). Analýza suchej kvapky krvi poskytuje rýchlu, neinvazívnu a spoľahlivú metodu na stanovenie aktivity GAA. Tento test možno používať ako screeningový a je vhodný na vyhľadávanie pacientov s Pompeho chorobou (Kallwas et al., 2007; Kishnani et al., 2007).

Ak sa v suchej kvapke krvi zistí nulová alebo znížená aktivita GAA, nález je potrebné potvrdiť vyšetrením GAA v kultúrach fibroblastov, svalových vlákien alebo genetickým vyšetrením.

Liečba

Významným prelomom v terapii Pompeho choroby sa stali prvé roky 21. storočia, kedy sa začala používať **enzymatická substitučná liečba (ESL) s rekombinantnou α -glukozidázou** (Kishnani et al., 2001; Kishnani et al., 2007; Van der Ploeg a Marsden, 2007; Van Capelle et al., 2008). Enzým sa aplikuje vnútrožilne v dávke 20 mg/kg telesnej hmotnosti v 2-týždňových intervaloch. U 18 detí so vznikom infantilnej formy Pompeho choroby vo veku do 6 mesiacov ESL redukovala v porovnaní s historickými kontrolnými pacientami riziko úmrtia o 99 %, riziko invazívnej ventilácie o 92 % a neinvazívnej ventilácie o 88 % (Kishnani et al., 2007). Zlepšila sa aj kardiomyopatia, svalová sila a funkčné schopnosti (Kishnani et al., 2007). U niektorých dojčiat bola reakcia na ESL nedostatočná. 6 z 18 pacientov naďalej vyžadujú určitú formu asistovanej ventilácie a u 5 sa motorické a funkčné schopnosti zlepšili len málo (Kishnani et al., 2007). Títo pacienti mali v dobe začatia ESL už len minimálne reziduálne motorické funkcie, čo zdôrazňuje význam včasnej diagnostiky s čo najskorším začatím ESL (Kishnani et al., 2006; Kishnani et al., 2007).

Štúdia 18 pacientov s ťažkou juvenilnou a adultnou formou Pompeho choroby, ktorí

dostávali rekombinantnú GAA intravenózne v dávke 10 mg/kg 1 × týždenne alebo v dávke 20 mg/kg 1 × za 2 týždne, priniesla tiež priaznivé výsledky (Van der Ploeg a Marsden, 2007). Pred liečbou všetci 19 pacienti potrebovali invalidný vozík a 17 vyžadovali invazívnu alebo neinvazívnu ventiláciu. U 10 pacientov sa respiračné funkcie zlepšili, zlepšenie motorických funkcií vykazovalo 13 pacientov a u ostatných ostalo ochorenie stabilizované, neprogredovalo (Van der Ploeg a Marsden, 2007). Podobne ako u infantilnej formy aj u juvenilnej a adultnej formy platí, že čím skôr sa začne s ESL, tým sa dosiahne väčšie zlepšenie klinických parametrov.

Enzymatická substitučná liečba je finančne veľmi nákladná. Ročná liečba dospelého muža s váhou 80 kg stojí ročne 300 000 US dolárov (Katzin et al., 2008). ESL je v súčasnosti indikovaná u všetkých pacientov s Pompeho chorobou, bez ohľadu na vek pri vzniku ochorenia (Katzin et al., 2008; Kishnani et al., 2006; Kishnani et al., 2007; Van der Ploeg a Marsden, 2007).

Neinvazívna a invazívna ventilácia je dôležitou súčasťou starostlivosti o pacientov s Pompeho chorobou (Winkel et al., 2005; Müller-Felber et al., 2007; Hagemans et al., 2005; Kishnani et al., 2006). Včasný postihnutie dýchacích svalov vedie k respiračnej insuficiencii u mnohých pacientov ešte predtým ako sa stanú imobilnými. Nočná neinvazívna ventilácia u pacientov s Pompeho chorobou nezlepšuje len respiračnú nedostatnosť, ale aj poruchy spánku, dennú spavosť, únavu a dyspnoe (Kishnani et al., 2007).

U infantilnej formy Pompeho choroby je obligátnym nálezom kardiomyopatia s častými arytmiami. Stav si vyžaduje starostlivé sledovanie detským kardiológom (Katzin et al., 2008; Kishnani et al., 2006).

Ďalšou dôležitou súčasťou liečby pacientov s Pompeho chorobou je rehabilitácia a fyzikálna liečba (Kishnani et al., 2006; Slonim et al., 2007). Ich cieľom je optimalizovať a zachovávať motorické funkcie, predchádzať sekundárne komplikácie (napr. kontraktúry, deformity) a pomáhať pacientom maximalizovať ich funkcie (napr. kompenzač-

nými pomôckami; kompenzačnými technikami). V literatúre sa objavili aj kazuistiky o priaznivom vplyve vysokoproteínovej diéty na Pompeho chorobu, nepotvrdila ich však žiadna štúdia (Kishnani et al., 2006; Slonim et al., 2007).

Záver

Pompeho choroba spôsobuje progresívnu svalovú slabosť u dojčiat, u detí a v dospelom veku a končí fatálne respiračným alebo kardiálnym zlyhaním. Význam včasnej diagnózy Pompeho choroby je veľmi zrejмый najmä v poslednom období, keď sa v liečbe začala používať enzymatická substitučná liečba s rekombinantnou α -glukozidázou. Podľa prepočtu zahraničných údajov o prevalencii ochorenia by malo mať na Slovensku Pompeho chorobu 30 až 125 jedincov. U veľkej väčšiny pacientov ochorenie nie je diagnostikované, vedené je pod nesprávnou diagnózou, a teda ani nie je správne liečené. K zlepšeniu tohto stavu môže významne prispieť **projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou pomocou screeningového vyšetrenia rizikových jedincov** (pacienti so svalovou slabosťou, respiračnou slabosťou, spánkovou apnoe, atď) **metódou suchej kvapky krvi** (DBS – dried blood spot). Program budú koordinovať *Centrum pre neuromuskulárne ochorenia FNŠP Bratislava – Ružinov*, *2. detská klinika LF UK a DFNSP Bratislava a Genzyme Europe BV*. Spolupracujúcim neurológom a detským neurológom bude odoslaný balíček obsahujúci diagnostický papierik a návratnú obálku. Pozitívne nálezy sa ďalej vyšetrí, aby diagnóza Pompeho choroby bola definitívne potvrdená alebo vylúčená. U pacientov s potvrdenou diagnózou bude ordinovaná enzymatická substitučná liečba.

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. Drost MR, Hesselink RP, Oomens CW, et al. Effects of non-contractile inclusions on mechanical performance of skeletal muscle. *J Biomech* 2005; 38: 1035–1043.
3. Fukuda T, Ewan L, Bauer M, et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in lysosomal storage disease. *Ann Neurol*. 2006; 59: 700–708.

4. Hagemans MLC, van Schie SPM, Janssens ACJW, et al. Fatigue: an important feature of late-onset Pompe disease. *J Neurol*. 2007; 254: 941–945.
5. Hagemans MLC, Winkel LPF, Hop WCJ, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005; 64: 2139–2141.
6. Hagemans MLC, Winkel LPF, van Doorn PA, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128: 671–677.
7. 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.
8. Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromusc Dis* 2008; 9: 421–431.
9. 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.
10. Kishnani PS, Wuh-Lang H, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006; 148: 617–626.
11. Laforet P, Nicolino M, Eymard B, et al. Juvenile and adult onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. *Neurolog*. 2007; 55: 1122–1128.
12. 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.
13. Martiniuk F, Bodkin M, Tzall S, et al. Isolation and partial characterisation of structural gene for human acid α glucosidase. *DNA Cell Biol* 1991; 10: 283–292.
14. 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.
15. Nascimbeni AC, Fanin M, Tasca E, et al. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. *Neurology* 1008; 70: 617–626.
16. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 70–77.
17. Umapathysivam K, Hopwood JJ, Meikle PJ. Determination of acid α -glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease. *Clin Chem* 2001; 47: 1378–1383.
18. 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.
19. Van den Hout H, Hp W, van Diggelen O, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from literature. *Pediatr*. 2003; 112: 332–340.
20. Van der Ploeg A, Marsden DL. Response to enzyme replacement therapy in 18 juvenile and adult patients with severe Pompe disease. *AAN abstracts* 2007 SC01. 003.
21. Winkel LPE, Hagemans MLC, van Doorn PA, et al. The natural course of non-classic Pompe disease: a review of 225 cases. *J Neurol* 2005; 252: 875–884.

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
 Neurologická klinika SZU a FNsP
 Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
 peter.spalek@seznam.cz
