

Pompeho nemoc – klinická kazuistika

MUDr. Ing. Ivana Patáková, CSc.

Neurologické oddělení, Nemocnice Hořovice

Glykogenóza II. typu (GSD II, m. Pompe) je autosomálně recesivně dědičné onemocnění s incidencí cca 1 : 60 000. Je způsobeno deficitem lyzozomálního hydrolytického enzymu kyselá maltáza (alfa-glukosidáza), který odpovídá za degradaci intralyzozomálního glykogenu. Strukturální gen pro alfa-glukosidázu byl lokalizován na chromozomu 17q23. Podle klinických projevů a věku při rozvoji prvních příznaků rozlišujeme dva hlavní typy onemocnění. Infantilní forma GSD II postihuje děti v prvních měsících života. Jsou výrazně hypotonické („floppy baby“), postiženy jsou i dýchací svaly, nápadná je masivní kardiomegalie, může být patrná i makroglosie a hepatomegalie. Onemocnění rychle progreduje a k úmrtí dochází většinou do 1 roku věku na kardiorepirační selhání. Adultní forma se projevuje postižením kosterních svalů včetně dýchacích svalů a bránice. Progrese 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 svalů skeletu, kardiomegalií, hypotonií, hypoventilací a úmrtím většinou koncem 2. dekády. Laboratorně zjišťujeme elevaci CK, AST, ALT, LDH, nejsou odchylky v metabolismu glycidů. EMG může být normální, ale obvykle jde o myopatický záznam s komplexními repetitivními výboji. Rychlost vedení motorickými i senzitivními nervy je v normě. Svalová biopsie může být rovněž normální, ale zjišťujeme i 10× vyšší obsah glykogenu normální struktury, který je lokalizován intralyzozomálně i intracelulárně. Sníženou aktivitu alfa-glukosidázy můžeme potvrdit v kultivovaných fibroblastech, lymfocytech, leukocytech a ve svalových buňkách. Dnes je k dispozici i vyšetření aktivity α -glukosidázy v kapce suché krve. Definitivně je diagnóza potvrzena nálezem specifické mutace při genetickém vyšetření. V posledních letech je možné léčení enzymatickou substituční terapií (ERT). K dispozici je preparát Myozyme, což je rekombinantní purifikovaný humánní enzym, který se aplikuje intravenózně v dávce 20 mg/kg/2 týdny. V kazuistice uvádíme zkušenosti s diagnostikou a enzymovou substituční terapií u našeho 44letého pacienta s GSD II. typu.

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

Pompe disease – clinical case report

Glycogen storage disease II type (GSD II, m. Pompe) is an autosomal recessive disorder with an incidence of about 1: 60 000. It is caused by a deficiency of lysosomal hydrolytic enzyme acid maltase (alpha-glucosidase), which is responsible for degradation of intralysosomal glycogen. The structural gene for alpha-glucosidase was localized on chromosome 17q23. According to the clinical manifestations and age of the first symptoms manifestation there are two main types of the disease. The infantile form of GSD II affects children in the first months of life. They are significantly hypotonic („floppy baby“), respiratory muscles are also affected massive cardiomegaly, can be prominent as well as macroglossia and hepatomegaly. Disease progresses rapidly and death usually occurs within first year of age due to cardiorespiratory failure. Adult form is connected with disabilities of skeletal muscles involving respiratory muscles and diaphragm. Progression is slow, the myocardium is not affected. The term juvenile form is referred to a number of transitional forms of the disease with the first manifestation from 6 months to 2 years of age with disabilities of skeleton muscles, cardiomegaly, hypotonia, hypoventilation and death usually at the end of the second decade. Laboratory we find elevation of CK, AST, ALT, LDH, there are not variations in the metabolism of carbohydrates. The EMG can be normal, but usually a myopathic record with complex repetitive discharges is found. Conduction velocity of motor and sensory nerves are normal. Muscle biopsy may also be normal, but it also detects 10-fold higher glycogen content of normal structure, which is located in lysosomes and intracellular. Reduced alpha-glucosidase activity can be confirmed in cultivated fibroblasts, lymphocytes, leukocytes and in muscle cells. Today is also available alpha glucosidase activity examination in a drop of dry blood. The definitive diagnosis is confirmed by finding specific mutations in genetic testing. In recent years, it is possible to treat with enzyme replacement therapy (ERT). The disposal is Myozyme preparation, which is a recombinant, purified human enzyme that is administered intravenously at a dose of 20 mg/kg/2 weeks. The case report presents the experience in diagnosis and enzyme replacement therapy in our 44-year-old patient with GSD II type.

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

Neurol. praxi 2014; 15(6): 341–345

Úvod

Pompeho nemoc byla pojmenována po svém objeviteli, nizozemském patologovi **Johannu Cassianu Pompem** (1901–1945), který v roce 1932 jako první informoval o dívce, která zemřela v 6 měsících na selhání srdce s nálezem akumulace glykogenu v srdci, játrech a svaích. Synonyma tohoto onemocnění jsou:

- porucha ukládání glykogenu typu II (GSD-II)
- deficit kyselá maltázy (AMD)
- glykogenóza typu II

Incidence onemocnění je 1 : 60 000. Pravděpodobnost postižení je stejná pro obě pohlaví. GSD II patří mezi tzv. lyzozomální stádávající onemocnění (tezaurismózy) se snížením

aktivity enzymu kyselá α -1,4-glukosidázy. Jedná se o enzym, který fyziologicky štěpí α -1,4 vazby glykogenu. V případě jeho deficitu nebo snížené aktivity dochází ke kumulaci lyzozomálního glykogenu v mnoha tkáňových strukturách, především v kosterních svaích a myokardu, ale i v endotelu, astrocytech, ledvinách apod.

Genetika

Pompeho nemoc je autosomálně recesivně dědičné progresivní stádávě onemocnění způsobené mutací genu pro lyzozomální kyselinu α -1,4-glukosidázu (GAA) (Menkes et al., 2006; OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man). Gen pro GAA byl lokalizován na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q 25.2–25.3; dosud bylo popsáno cca 200 relevantních mutací (substituce, malé delece a inserce či střihové mutace)).

Formy onemocnění:

- infantilní
 - klasická
 - neklasická
- pozdní
 - juvenilní
 - adultní

Infantilní forma se rozvíjí během prvního roku života, spíše v jeho první třetině, a rychle progreduje. Vzhledem ke kompletní katalytické inaktivitě GAA dochází v mnoha tkáních k výrazné akumulaci glykogenu s maximem v kosterní svalovině a myokardu. Děti umírají do konce prvního roku života na kardiorepirační selhání (Fukuda et al., 2007; Howell et al., 2006). Vzhledem k heterogenitě onemocnění má i klasická forma své podtypy s mírnějším klinickým korelátem, kdy aktivita GAA je menší než 1 % aktivity normy a smrt nastává do 2 let. Z příznaků vždy dominuje hypotonie a progredující svalová slabost („floppy infant“) (obrázek 1), vedoucí k problémům se sáním, polykáním a k hypoventilaci. Děti celkově neprospívají. Zjišťujeme hypertrofickou kardiomyopatii s kardiomegalií (obrázek 2), mírnou hepatomegalií a makroglosií. Vzhledem ke slabosti dýchacích svalů včetně bránice pacienti trpí zvýšenou náchylností k plicním infekcím, mají zrychlenou dechovou frekvenci se zapojením auxiliárního dýchacího svalstva. Dechové problémy narušují spánek, mnohdy se vznikem spánkové apnoe. Též dochází k postižení svalstva jícnu s častým gastroezofageálním refluxem.

Pozdní varianty onemocnění se dělí na juvenilní a adultní formu v závislosti na typu mutace v genu GAA a s tím spojenou reziduální aktivitou enzymu.

Juvenilní forma je charakterizována počátkem příznaků po 6. – 12. měsíci věku s postupně progredující svalovou slabostí a postupující hypotonií. Charakteristicky není postižen myokard. K úmrtí obvykle dochází před koncem 3. dekády.

Adultní forma s různými fenotypy onemocnění, které se vyskytují v dětství, adolescenci a dospělosti, mají pomalu progredující charakter.

Onemocnění se manifestuje především ve svalové slabosti pánevního pletence a proximálních svalů končetin (obrázky 3, 4). Ochablost zádového svalstva může způsobit patologická zakřivení páteře – hyperlordózu, skoliózu nebo scapulae alatae.

Objevují se bolesti ve svalu. Zpočátku pacienti přestávají stačit motorické aktivitě svých vrstevníků a postupně dochází k regresi motorických schopností. Nemocný se hůře zvedá ze dřepu, vidíme tzv. Gowersovo znamení (šplhání), kdy si pomáhá opřením rukou o dolní končetiny, ale podobně i ze sedu nebo z polohy vleže na lůžku. Vážné chůze do schodů. Často je motorická aktivita provázena námahovou dušností. Postižena bývá sebeobsluha, jsou potíže s polykáním, vyskytuje se GER. Ve spánku se často objevují apnoické pauzy, které zhoršují saturaci CNS, pacienti trpí ranními bolestmi hlavy (Hagemans et al., 2004; Howell et al., 2006) a spavostí během dne. Postupně vzniká sekundární deprese. Nemocní jsou pomalu odkázáni na pomoc rodiny. Asi 10–15 let od prvních příznaků svalové slabosti dochází k neschopnosti chodit, následuje imobilita. Zpočátku pomáhá chodítko, poté invalidní vozík a následně jsou upoutáni na lůžko. Zprvu je nutná neinvazivní a později invazivní ventilační podpora (Hagemans et al., 2006; Hagemans et al., 2004). Hlavní příčinou úmrtí je respirační či event. srdeční selhání.

V klinických projevech Pompeho nemoci v dospělosti dominuje slabost kořenového svalstva – HK 73 %, DK 89 % (HK a/nebo DK 93 %). Asi v 71 % pacient nikdy nedokázal běžet, opakované jsou pády. Slabost respiračního svalstva s ponámahovou dušností se uvádí v 66 %, slabost trupového svalstva v 65 %. Neexistují žádné specifické klinické znaky.

Změny v laboratorních nálezech a pomocných vyšetření při Pompeho nemoci

- elevace AST, ALT, LDH, myoglobinu, CK, při postižení myokardu i CK-MB
- není hypoglykémie
- rtg S+P u infantilní formy s rozšířením srdečního stínu, ECHO s hypertrofií komor
- EKG – zkrácení PR intervalu, vysoké QRS komplexy
- EMG – nespecifické myogenní změny (ale nemusí být přítomny)
- spirometrie – snížení vitální kapacity, rozdíl vleže a vsedě až o 30 %
- svalová biopsie – nahromadění glykogenu v myocytech, bývá 10× vyšší – vakuolární myopatie s depozity glykogenu, u pozdní formy může být normální, nepatří mezi primární vyšetření

Obrázek 1. Hypotonický kojenec („floppy infant“)



Obrázek 2. Hypertrofie srdce



HyperCKémie

Je definována jako 1,5–2násobek horního limitu normy. Vzestup CK je fyziologický po cvičení, vzhledem k tomu se doporučuje odběr minimálně až s odstupem 72 hod. V případě svalové choroby hladina CK odráží stupeň poškození svalové membrány nebo míru nekrózy svalových vláken. K vzestupu CK dochází též při rabdomyolýze. K nemyopatické hyperCKémii dochází i při primárním postižení periferních nervů či motoneuronů (ALS, SMA, post-Polio, některé akutní neuropatie – sy Guillainův Bareův).

Asymptomatická nebo oligosymptomatická hyperCKémie by měla být doplněna vyšetřením svalové biopsie, pokud je splněna alespoň jedna z následujících podmínek:

- CK $\geq 3 \times$ nad normu
- intolerance zátěže, cvičením navozené bolesti
- EMG prokazuje myogenní vzorec
- věk pod 25 let

Diagnostika

Verifikace diagnózy GSD II je možná enzymologicky nebo potvrzením specifické mutace. V současné době je k dispozici i skriningové vyšetření metodou tzv. suché kapky krve (DBS), při kterém se měří hydrolýza glykogenu za použití inhibitoru neutrálních izoenzymů alfa glukosidázy – akarbozy. Zbytková aktivita alfa glukosidázy bývá 1 % u infantilní formy, v 10–40 % u juvenilní a adultní formy, u heterozygotů je kolem 50%. Lze provést enzymovou analýzu plodové vody,

Obrázek 3. Scapulae alatae**Obrázek 4.** Gowersův příznak

eventuálně buněk choriových klků. Skríníngový diagnostický balíček si je možné vyžádat ZDARMA na internetových stránkách www.spravnadiagnoza.cz (uživatelské jméno: spravna; heslo: diagnoza). V případě pozitivního výsledku testu suché krevní kapky následuje vyšetření aktivity GAA ve tkáních obsahujících lyzomy – fibroblasty, svalová vlákna nebo lymfocyty ve specializovaném centru. Vyšetření DNA je důležité pro stanovení korelace genotyp–fenotyp a detekci heterozygotů.

Terapie

V současnosti jedinou účinnou léčbou je tzv. enzymatická substituční terapie (ERT).

Podáváním rekombinantního enzymu alglukosidázy alfa v dávce 20 mg/kg v infuzích v intervalu 2 týdnů lze zabránit progresi onemocnění u časných forem GSD II a zmírnit symptomy u adultní formy (preparát v ČR Myozyme, výrobce Genzyme Corp., Cambridge, MA, USA; v USA je lék Myozyme doporučen pro pacienty mladší 8 let a Lumizyme starší než 8 let). Kromě ERT se pracuje i na jiných možnostech terapie. V preklinickém stadiu je vývoj např. terapie na bázi suprese substrátu, nebo molekulárně genetické terapie. Uvedené léčebné strategie by mohly v budoucnu synergickým efektem spolu s ERT doplnit léčbu Pompeho nemoci.

Kazuistika

Pacient se narodil v roce 1970 zdravým rodičům ve vztahu k Pompeho nemoci. Nemá sourozence ani děti. V dětství a adolescenci byl sledován pro chronickou hepatitidu nejasné etiologie v GIT poradně; v 19 letech byl z evidence vyřazen. Do 12 let byl také sledován v kardiologické ambulanci pro kardiální šelest, ale srdeční vada nebyla prokázána. Rovněž byl do 12 let v péči endokrinologické ambulance pro zvětšenou štítnou žlázu se závěrem eufunkční struma.

Poprvé přišel do neurologické ambulance v lednu 2009. Po proběhlé viróze si stěžoval na zhoršení chronických vertebrogenních potíží, bolesti svalů a kloubů, na parestezie s hypestezií v dermatomu L5 I. dx, slabost DKK a na výraznou únavu. Též udával bolesti v oblasti krční páteře s iradiací v dermatomu C7 I. sin. Konzervativní terapie, včetně infuzí, měla pouze přechodný efekt.

Neurologické vyšetření bylo s normálním nálezem (včetně síly pletencového svalstva) až na hypostezii v dermatomu L5 I. dx.

Provedené CT L3-S1 ukázalo protruzi plotének L3/4, L4/5 L5/S1 a osteofyt zasahující do foramina L5/S1 vlevo.

EMG vyšetření neprokázalo myogenní lézi, záchyt ojedinělých regeneračních MUP, s normálními kondukčními studií.

V biochemických vyšetřeních byly nalezeny zvýšené hodnoty cholesterolu 7,3, AST 1,17, ALT 1,87, GMT 2,04, svalové enzymy nebyly indikovány; byly zjištěny anamnestické protilátky proti chlamydiím.

Revmatologické vyšetření nepotvrdilo zvažované systémové onemocnění.

Vzhledem ke stálým potížím bylo v květnu 2009 provedeno likvorologické vyšetření s negativním nálezem až na suspektní cysty borrelie v séru i likvoru (SZÚ). VEP a BAEP byly ještě v normě. V srpnu 2009 byl přeléčen infuzemi s ceftriaxonem, po kterých nastalo zlepšení trvajících

asi 2 měsíce. Provedená NMR mozku (Příbram) byla s normálním nálezem, v září 2009 byla indikována NMR LS páteře se shodným nálezem jako na předchozím CT L3-S1.

Od října 2009 došlo k progresi slabosti DKK s maximem v oblasti stehenního svalstva, zhoršení chůze do schodů, zvýraznila se únava. EMG zůstalo beze změny i s vyloučením poruchy nervosvalového přenosu. Biochemie: AST 1,36, ALT 2,35, GMT 2,23, CB 79,0, alb. 52,7, CRP 8,0, LDH 4,91, CK 8,74, myoglobin 161, AP 1,46.

Od listopadu 2009 se nově objevila dušnost, pro kterou byl pacient vyšetřen v plicní ambulanci, kde bylo diagnostikováno asthma bronchiale. Po nasazení specifické terapie došlo ke krátkodobému zmírnění dušnosti a zlepšení stavu. Proběhlo kardiologické vyšetření s negativním nálezem. ECHO srdce prokázalo prolaps mitrální chlopně I. st. a nevýznamnou a-v insuficienci.

Vzhledem k progredující slabosti a únavě byla v prosinci 2009 provedena kontrolní biochemie: AST 2,24, ALT 2,27, GMT 2,07, CB 81,0, alb. 48,4, CRP 2,9, LDH 4,28, CK 9,27, myoglobin 253, AP 1,21. Pro vzestup svalových enzymů byla v lednu 2010 indikována svalová biopsie (doc. Zámečník) se závěrem: „Bez myopatických změn. Změny velmi diskrétní. Ojedinělá angulární atrofická vlákna připouští možnost neurogenního podílu. Enzymové histochemicky a imunohistochemicky nálezy v normě.“ NMR stehna I. dx byla s přiměřeným nálezem.

V lednu 2010 byl pacient vyšetřen v jiné plicní ambulanci pro progresi svalové slabosti s dominující dušností s maximem v noci, během které se pacient probouzel každou hodinu. Následovala hospitalizace v TRN Janov, kde byl diagnostikován těžký syndrom spánkové apnoe. Zde byl léčen trvalým přetlakem maskou (CPAP), perzistovalo středně těžké astma bronchiale. Na EMG vyšetření byla zjištěna plegie bránice vpravo při velmi těžkém až kompletním denervačním syndromu, lehká paréza levé bránice (prof. Ambler). Etiologicky dle plicní ambulance byla zvažována borrelióza.

Od ledna 2010 byla v neurologické ambulanci zvažována dg. Pompeho nemoc, ale pacient se dostavil na neurologickou kontrolu až v únoru 2011 (do té doby byl v péči plicní ambulance), jelikož trpěl krutými bolestmi hlavy a bolestmi v oblasti krční páteře s iradiací do obou HKK, bez maxima v určitém dermatomu. Pro neúčinnost nasazené terapie bylo v dubnu 2011 opět objednáno NMR mozku a krční páteře. Toto vyšetření však nebylo realizováno pro netoleranci horizontály a pacient byl vyšetřen až v září 2011 s asistencí ARO. Výsledek

byl opět bez výraznějšího nálezu jak na NMR mozku, tak na NMR krční páteře.

V červnu 2011 jsme provedli **test suché krevní kapky** s nálezem snížené aktivity alfa-1,4-glukosidázy a se sníženým poměrem aktivity enzymu po inhibici akarbózou k aktivitě enzymu bez inhibice akarbózou. V **srpnu 2011** proběhlo vyšetření aktivity GAA v **leukocytech** ve specializovaném centru v Praze.

Enzymatické vyšetření: výsledky enzymatického vyšetření v leukocytech svědčí pro dg. M. Pompe (aktivita alfa-1,4-glukosidázy v leukocytech je 5,4 nmol/mg/hod, poměr aktivit alfa-1,4-glukosidázy s akarbózou/bez akarbózy je 0,16).

Molekulárně genetické vyšetření: potvrzena Pompeho nemoc přímou DNA analýzou. Byla nalezena mutace c.-32-13T>G a c.877G>A v heterozygotním stavu. (Mutace c.-32-13T>G způsobuje změnu sestříhu GAA genu a byla popsána u pacientů s mírnou formou GSD II. Mutace c.877G>A způsobuje záměnu aminokyseliny a ztrátu funkce alfa-glukosidázy.)

V září 2011 byl pacient převzat do specializované poradny (ÚDMP).

V lednu 2012 byla zahájena léčba Myozyme, rekombinantním purifikovaným humánním enzymem intravenózně v dávce 20 mg/kg/2 týdnů.

Při neurologické kontrole v březnu 2012 bylo zjištěno výrazné zmírnění dušnosti, která přetrvávala zvláště v horizontále, poklesla svalová slabost. Pacient byl schopen vyšetření vleže na lůžku, dřepu a chůze až 2 km po rovině. V květnu 2014 při následné neurologické kontrole došlo k dalšímu zlepšení chůze, neboť ušel i několik kilometrů po rovině. Zvládá chůzi do schodů, dřep, leh na zádech. Spí však i nadále s maskou CPAP.

Z uvedeného vyplývá, že enzymatická terapie, i když je velmi nákladná, výrazně zlepšila kvalitu života pacienta a předpokládáme, že ERT může našemu pacientovi významně prodloužit dobu přežití.

Závěr

Glykogenóza II typu je multisystémové postižení s různě rychlou progresí, vedoucí k imobilitě a k úmrtí na kardiopulmonální selhání v různém věku. Při včasném zachytu existuje možnost substituční enzymové terapie, a tím zlepšení kvality života s jeho prodloužením u infaustně postižených pacientů. Také jde o genetické onemocnění, které se může objevit i u dalších dětí v rodině. V dospělém věku

patří Pompeho nemoc do obtížně diferenciatelné diagnostického okruhu pletencových myopatií.

U infantilní formy je nutné odlišit hlavně spinální muskulární atrofii (SMA), kongenitální svalové dystrofie, morbus Danon (hypertrofičká KMP), fibroelastázu myokardu, systémový deficit karnitinu, mitochondriální onemocnění, jiné typy glykogenóz (GSD III a IV) a idiopatickou hypertrofickou kardiomyopatii či myokarditidu.

U adultní formy je nutné vyloučit pletencové formy svalových dystrofií (limb girdle muscular dystrophy), Beckerovu-Duchenneovu muskulární dystrofii, polymyozitidu, revmatoidní artritidu a jiné typy glykogenóz (GSD III, V, VI).

Vždy musíme myslet na Pompeho nemoc u dospělých s pletencovou myopatií (proximální svalovou slabostí), u kterých nemáme jednoznačně stanovenou diagnózu DNA vyšetřením, nebo zcela konkluzivní svalovou biopsií. Nesmíme nikdy zapomenout, že dědičné svalové choroby nejsou doménou pouze dětského věku.

V České republice je v současné době diagnostikováno celkem 18 pacientů, z nichž 16 je léčeno ERT. Vzhledem k tomu, že předpokládáný počet pacientů v ČR by se mohl pohybovat mezi 74 až 250, je zřejmé, že v našich kartotékách jsou také pacienti, kterým by jednoduchá metoda tzv. suché kapky (DBS) mohla zásadně změnit život.

Literatura

1. Amartino H, Paineira D, Pomponio RJ, Niizawa G, Sabio Paz V, Blanco M, Chamois N. Two clinical forms of glycogen-storage disease type II in two generations of the same family. *Clin Genet* 2006; 69: 187–188.
2. Aulsems MGEM, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, Sandkuijl LA, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 713–716.
3. Fernandez C. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006; 66: 1585–1587.
4. Fukuda T, Roberts A, Plotz PH, Raben N. Acid Alpha-Glucosidase Deficiency (Pompe Disease). *Current Neurology and Neuro science Reports* 2007; 7: 71–77.
5. Hagemans MLC, Hop WJC, Van Doorn PA, Reuser AJ. Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology* 2006; 66: 581–583.
6. Hagemans MLC, Janssens ACJW, Winkel LPF, Sieradzan KA, Reuser AJ, Van Doorn PA, van der Ploeg AT. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. *Neurology* 2004; 63: 1688–1692.
7. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128: 671–677.
8. Hermans MMP, van Leenen D, Kroos MA, Busley CE, Van der Ploeg AT, Sakuraba H, Wevers R, Kleijer W, Michalakakis H, Kirk EP, Fletcher J, Bosshard N, Basel-Vanagaite L, Besley G, Reuser AJ. Twenty-Two Novel Mutations in the Lysosomal α -Glucosidase Gene (GAA) Underscore the Geno-

type-Phenotype Correlation in Glycogen Storage Disease Type II. *Human Mutation* 2004; 23: 47–56.

9. Hirschhorn R, Reuser AJ. 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.

10. Howell RR, Byrne B, Darras BT, Kishnani P, Nicolino M, Van der Ploeg A. Diagnostic challenges for Pompe disease: An under-recognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med* 2006; 8(5): 289–296.

11. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, Leslie N, Levine J, Spencer C, McDonald M, Li J, Dumontier J, Halberthal M, Chien YH, Hopkin R, Vijayaraghavan S, Gruskín D, Bartholomeo D, Van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, De la Gustine GS, Jokie M, Thurlberg B, Richards S, Bali D, Davison M, Worden MA, Chen YT, Wraith JE. Recombinant Human acid α -glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2006; 68: 99–109.

12. Malinová V. Glykogenóza II. Typu (GSD II, m.Pompe). Současné možnosti diagnostiky a terapie. *Klinická kazuistika. Neurol. prax* 2010; 11: 326–330.

13. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, Codd WJ, Hanna B, Alcibes P, Raben N, Plotz P. 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.

14. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001; 57: 1290–1295.

15. Menkes JH, Sarnatt HB, Maria BL. *Child Neurology*, 7th Edition. *Inherited Metabolic Diseases of the Nervous System. Type II Glycogenosis (Pompe Disease)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 68–70.

16. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-Weigel B, Lochmuller H, Schoser B. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007 Oct; 17(9–10): 698–706.

17. Ošlejškova 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

18. Raben N, Fukuda T, Gilbert AL, de Jong D, Thurlberg BL, Mattaliano RJ, Meikle P, Hopwood JJ, Nagashima K, Nagaraju K, Plotz PH. Replacing Acid α -Glucosidase in Pompe Disease: Recombinant and Transgenic Enzymes are Equipotent, but neither Completely Clears Glycogen from Type II Muscular Fibers. *Molecular Therapy* 2005; 11: 48–56.

19. van der Beek NA, Hagemans ML, van der Ploeg AT, Reuser AJ, van Doorn PA. Pompe disease (glycogen storage disease type II): clinical features and enzyme replacement therapy. *Acta neurol Belg* 2006; 106: 82–86.

20. Vohánka S. Zvýšená hladina kreatinkinázy. *Interní Med* 2012; 14: 322–326.

Článek doručen redakci: 25. 9. 2014

Článek přijat k publikaci: 27. 11. 2014

MUDr. Ing. Ivana Patáková, CSc.

Neurologické oddělení

Nemocnice Hořovice

K Nemocnici 1 106, 268 31 Hořovice

ivanapatak@seznam.cz