

Pompeho choroba – keď nič štandardné neplatí

MUDr. Viera Holecová¹, MUDr. Laura Grossmanová¹, MUDr. Ján Kothaj¹, MUDr. Martina Martiníková¹,
MUDr. Anna Hlavatá, PhD., MPH², doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.³, RNDr. Slavomíra Mattošová, PhD.⁴,
MUDr. Pavol Ďurina⁴

¹II. neurologická klinika SZU, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

²Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

³Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UNM, Martin

⁴Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Uvádzame kazuistiku pacientky s akútne vzniknutou respiračnou insuficienciou, dlhodobo odkázanej na umelú pľúcnu ventiláciu, s generalizovanou svalovou slabosťou nejasnej genézy. Pacientka absolvovala množstvo vyšetrení, ktoré nakoniec napriek nie typickému klinickému obrazu, nešpecifickému výsledku prvého EMG vyšetrenia a negativite svalových enzýmov viedli k správnej diagnóze a následne k liečbe Pompeho choroby.

Kľúčové slová: Pompeho choroba, alfa glukozidáza.

Pompe's disease – when nothing standard applies

We present the case report of a patient with acute respiratory insufficiency, long-term dependent on artificial pulmonary ventilation with generalized muscle weakness of unclear origin. The patient underwent a series of examinations, which ultimately led to the correct diagnosis and subsequent treatment of Pompe disease despite the non-specific clinical picture and the non-specific result of the first EMG examination and the negativity of muscle enzymes.

Key words: Pompe disease, alpha glucosidase.

Úvod

Pompeho choroba je glykogenóza typu II s deficitom lyzozomálnej alfa glukozidázy (GAA), s mutáciou génu uloženom na 17. chromozóme (17q25,3–q25,3). Je známych viac ako 300 mutácií tohto génu. Ide o autozomálne recesívne ochorenie. GAA je glykoproteín obsahujúci 952 aminokyselín a fyziologicky štiepi alfa-1,4 väzbu glykogénu. Výsledkom mutácie je nedostatok enzýmu vedúci k hromadeniu glykogénu v lyzozómoch všetkých tkanív (pečeň, endotel, gangliá, predné rohy miechy, periférne nervy), najmä však v svalových vláknach II. typu a v myokarde. To následne vedie k ich ruptúre, zlyhaniu organel svalovej bunky a k lipofuscínom sprostredkovej apoptóze bunky. Prevalencia na Slovensku je 1–5/pacientov na milión obyvateľov, doteraz bolo diagnostikovaných 12 prípadov. Vyskytuje

sa v 2 formách: early onset (žiadna aktivita GAA) a late onset. V minulosti to bolo progresívne infaustné ochorenie. V roku 2006 boli v USA (Food and Drug Administration) a v Európe (European Medicines Agency) schválené indikácie pre substitučnú enzymatickú liečbu (ESL) rekombinantnou alfa glukozidázou pri všetkých formách Pompeho choroby, a to v dávkovaní 20 mg/kg telesnej hmotnosti v dvojtýždňových intervaloch, ktorá viedla k zásadnej zmene prognózy a kvality života pacientov s týmto ochorením (Kishnani et al., 2006; Kishnani et al., 2007; Van der Ploeg et al., 2007; Roberts et al., 2010).

Opis prípadu

Ide o 59-ročnú pacientku pochádzajúcu z 5 detí, má tri žijúce sestry. Brat zomrel ako 50-ročný v roku 2000 na ťažkosti s dýchaním

(dokumentáciu nebolo možné dohľadať). Otec zomrel ako 62-ročný na multiorgánové zlyhanie. Syn pacientky je zdravý. V detstve, v čase dospievania a v dospelosti až do veku 55 rokov nemala pacientka známky svalovej slabosti ani problémy s dýchaním, športovala. Gravidita pacientky prebehla bez komplikácií. V osobnej anamnéze je arteriálna hypertenzia, stav po operácii mucinózneho adenokarcinómu hrubého čreva v roku 2017 a šiestich cykloch chemoterapie. Prvé klinické príznaky si pacientka všimla koncom roka 2019 po rehabilitácii pre fraktúru stavca L1 po páde, udávala problémy pri chôdzi po schodoch. Prvé problémy s dýchaním v ľahu spozorovala od februára 2022, od mája do septembra toho istého roku schudla 5 kg. Stav bol obvodným lekárom pripisovaný postkovidovému syndrómu, ktorému u pacient-

MUDr. Viera Holecová

II. neurologická klinika SZU, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica
viera.holecova@centrum.sk

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(6):477-480

Článok prijat redakci: 1. 10. 2023

Článok prijat k publikaci: 10. 11. 2023

ky predchádzala infekcia COVID-19 v decembri 2020 s ľahkým priebehom. Siedmeho septembra 2022 bola pacientka vyšetrená službukonajúcim internistom na urgentnom príjme pre dlhodobé trvajúce nešpecifické ťažkosti v zmysle celkovej slabosti, insomnie, poruchy dýchania, nechutenstva, v tom čase ešte bez pocitu dýchavičnosti. Klinické príznaky pacientky, základné laboratórne parametre zo séra vrátane hormónov štítnej žľazy a vitálne funkcie zamerané na urgentnom príjme neviedli službukonajúceho lekára k podozreniu na ochorenie spôsobujúce respiračnú nedostatočnosť. Pacientka bola následne smerovaná na ambulantné vyšetrenie u psychiatra, ktorý stanovil diagnózu larvovanej depresie. Nasledujúci deň u pacientky došlo k rapídному zhoršeniu mechaniky dýchania, v sprievode RZP bola transportovaná na urgent a ihneď prijatá na metabolickú JIS pre rozvoj parciálnej respiračnej insuficiencie, pri prevoze boli dokumentované saturácie kyslíka 35 % v ľahu, následne bola preložená na OAIM s rýchlym rozvojom poruchy vedomia a s nálezom hyperkapnickej ventiláčnej insuficiencie s hodnotou $p\text{CO}_2$ 13 kPa pri vyšetrení acidobázickej rovnováhy (ABB). Pacientka bola intubovaná pre progredientnú respiračnú insuficienciu s $p\text{CO}_2$ 17 kPa v ABB. Komplexné vyšetrenie, laboratórne parametre, CT vyšetrenie hrudníka, brucha natívne aj postkontrastne neodhalilo štrukturálne zmeny zodpovedné za respiračnú insuficienciu. Vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou bolo opakovane bez štrukturálnych zmien. Po zlepšení respiračných parametrov pacientka prišla k vedomiu a bola schopná parciálnej spolupráce. Konzultovaný neurológ dokumentoval svalovú slabosť šijového svalstva a proximálnych svalových skupín (dominantne flexorov kolien, extenzorov lakťov), bez poruchy citlivosti, bez lézie v oblasti hlavových nervov, ortopnoe zhoršujúcej sa k večeru. V diferenciálnej diagnóze sme pomýšľali na ochorenie z okruhu MND, zápalové a hereditárne periférne neuropatie, pre- aj postsynaptické ochorenia nervovosvalového prenosu, kongenitálne, metabolické aj endokrinne podmienené myopatie, ako aj neuralgickú amyotrofiu. Laboratórne parametre vrátane opakovaného likvorologického vyšetrenia bolo s negatívnym nálezom, vyšetrenie systémových protilátok, onkoneuronálnych protilátok, protilátok proti autoimunitným encefalitidám, antigangliozidové protilátok, antiMUSK aj protilátok proti acetylcholínovým

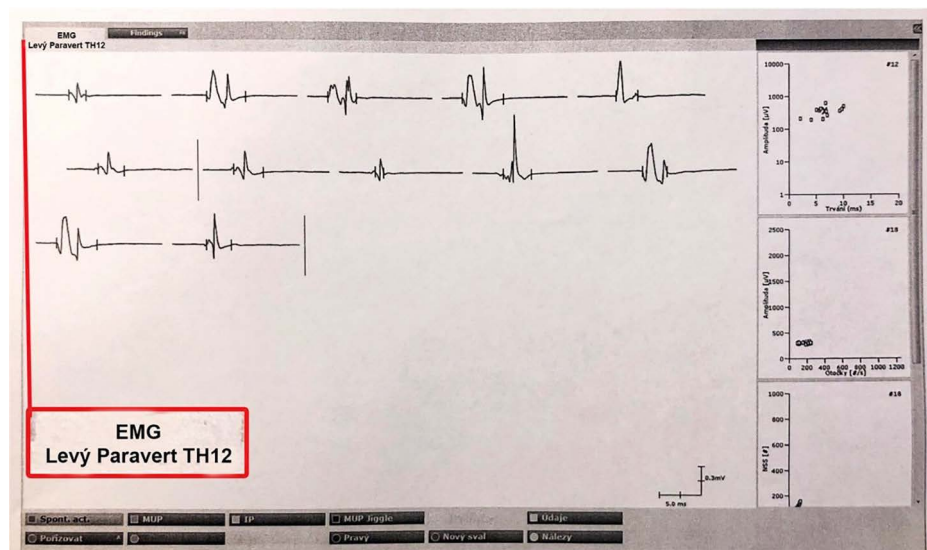
receptorom vyzneli negatívne. Endokrinológ vylúčil endokrinopatiu. Opakovaným EMG vyšetrením druhý a desiaty deň hospitalizácie sa u pacientky nepotvrdil polyradikuloneuropatický syndróm, pre- ani postsynaptická porucha nervovosvalového prevodu, ihlové EMG vyšetrenie z m. vastus lateralis l. dx. aj m. adductor magnus l. dx., m. sternocleidomastoideus l. dx. bez presvedčivej myogénnej lézie, opakovane monitorovaná kreatínkináza bola v norme. Pre závažnosť klinického stavu a nemožnosť vylúčiť život ohrožujúce ochorenia indikoval lekár OAIM v úvode hospitalizácie liečbu dvoma kúrami imunoglobulínu, následne pre neúčinnosť pacientka podstúpila 7 cyklov plazmaferézy. Bolusovo bol podávaný aj metylprednizolón do celkovej dávky 5 g s prechodom na prednizón v dávke 1 mg/kg (po vyhodnotení výsledkov liečba vysadená). Pacientke počas hospitalizácie na OAIM v septembri 2022 bola zavedená tracheostomická kanyla a bola ventilovaná pomocou umelej pľúcnej ventilácie (UPV). Opakovane vykonané pokusy dosiahnuť u pacientky spontánnu ventiláciu zlyhávali a pre zhoršujúcu sa hyperkapniu bola opätovne zapojená na UPV. Tridsiateho septembra 2022 bola pacientka extubovaná a preložená na neurologickú JIS, v priebehu nasledujúceho týždňa sa opäť zaznamenali nočné hyposaturácie, dyspnoe, psychomotorický nepokoj, pacientku sme preložili na KAİM začiatkom októbra 2022 s nutnosťou pokračovať s UPV. Doplnila sa stimulačná elektromyografia n. phrenicus s nízkou amplitúdou odpovede 0,4 mV (normy: amplitúda CMAP 0,8 mV, latencia 7,2 ms) (Ehler, 2012). Sonograficky bola vylúčená plégia bráničky, ihlové elektromyografické vyšetrenie bráničky, ako aj meranie jej hrúbky nebolo vykonané. Vyšetrenie ventilačných parametrov u pacientky dokumentovalo rozdiel FVC v horizontálnej a vertikálnej polohe viac ako 25 %. Následne napriek nie typickému klinickému obrazu a normálnym hodnotám sérovej kreatínkinázy sme v rámci diferenciálnej diagnostiky odobrali aj suchú kvapku krvi na Pompeho chorobu. Pri vyšetrení suchej kvapky bola celková koncentrácia alfa glukozidázy ešte v medziach normy (33 nmol/l), ale pomer medzi akorbózovou aktivitou a celkovou aktivitou bol pod dolnou hranicou normy: 0,29 (norma: 0,30). Doplnené enzymatické vyšetrenie leukocytov z periférnej krvi dokumentovalo zníženú aktivitu alfa glukozidázy. Na základe výsledkov bolo indikované

molekulárno-genetické vyšetrenie génu pre alfa glukozidázu. Štrnásteho novembra 2022 sme dostali výsledok, ktorý stanovil, že pacientka je zložený heterozygot pre najčastejší patogénny variant c.-32-13T>G a variant c.784delG v GAA géne (tento variant dosiaľ nebol opísaný). Variant považujeme za pravdepodobne patogénny, keďže spôsobuje posun čítacieho reťazca, ktorý má za následok vytvorenie predčasných stop kodónu a tým skrátenie proteínu. Variant bol vyhodnotený ako pravdepodobne patogénny predikčným softwarom Varesome. Na základe výsledku začal proces schvaľovania liečby v spolupráci s ambulanciou pre lyzozomálne ochorenia. Vzhľadom na pretrvávajúcu respiračnú insuficienciu a riziko nutnosti UPV sme indikovali neinvazívnu pľúcnu ventiláciu (NIPV), ktorá bola realizovaná na Klinike pneumológie a ftizeológie UNM a JLF UK v Martine. Po stabilizovaní klinického stavu sme pacientke doplnili EMG vyšetrenie z paraspinálnych svalov vo výške Th12, kde sa ukázali jednoznačné myogénne potenciály (Obr. 1), a MR stehnových svalov (Obr. 2, Obr. 3), pri ktorom bola zdokumentovaná atrofia a tukové prestavba svalov m. biceps femoris, m. semimebranosus a semitendinosus a musculi glutei obojstranne. Po schválení liečby zdravotnou poisťovňou sme pacientku začali liečiť Myozymom v odporúčanej dávke, od decembra 2022 do súčasnosti absolvovala 24 podaní bez závažných nežiaducich účinkov lieku. Stav pacientky v porovnaní s klinickým nálezom pri prijatí hodnotíme ako zlepšený, je plne sebačinná, samostatne chodí, s nutnosťou používania NIPV počas asi 10 hodín v noci. Zároveň bol odoslaný materiál na genetické vyšetrenie sestry a syna pacientky so zameraním na Pompeho chorobu. Sestra pacientky pri vyšetrení sekvenčnou analýzou intrónu 1 a exónu 4 génu pre GAA nie je nositeľkou patologického variantu c.-32-13 T>G a variantu c.784delG v GAA géne, nie je u nej prítomná žiadna forma svalovej slabosti. Dve ďalšie sestry pacientky sa rozhodli nepodstúpiť genetické vyšetrenie. Syn pacientky je nositeľom patologického variantu c.-32-13 T>G v heterozygotnom stave, variant c.784delG na exóne 4 nebol u neho prítomný.

Záver

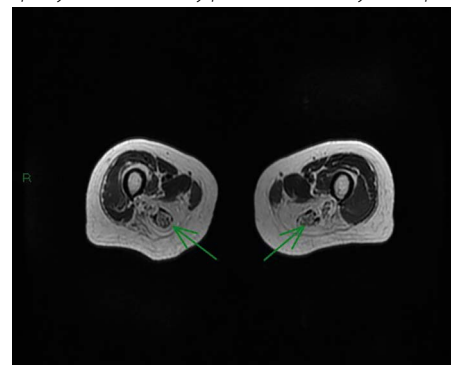
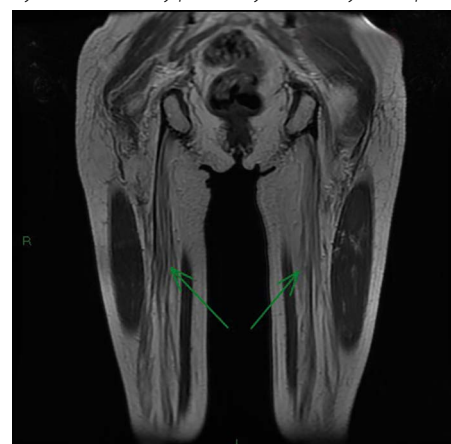
Adultná forma Pompeho choroby je vzácné geneticky podmienené ochorenie, manifestu-

INZERCE

Obr. 1. Ihlové EMG vyšetrenie musculi multifidi vo výške Th 12 l. sin

júce sa svalovou slabosťou lokalizovanou v proximálnych svalových skupinách horných a dolných končatín, v šijovom a brušnom svalstve, vo vzpriamovačoch trupu, únavou u 75 % pacientov (Hagemans et al., 2007), myalgiiu u 50 % pacientov (Hagemans et al., 2007), svalovými atrofiami, respiračným zlyhaním, s pomalou progresiou, ktorá môže byť dlhodobo hodnotená ako inej etiológie. U našej pacientky bola prvá klinicky relevantná manifestácia akútna respiračná insuficiencia. Až u 50 % pacientov býva súčasťou iniciálnych ťažkostí respiračná nedostatočnosť alebo námahové dyspnoe (Katzin et al., 2008; Müller-Felber et al., 2007; Špalek, 2009). Diagnostické problémy spôsobila aj opakované normálna koncentrácia kreatínkinázy, čo sa podľa literatúry stáva až u približne 10 % pacientov (Katzin et al., 2008; Špalek, 2011). Viaceré

kazuistiky (Menzell et al., 2018; Sader et al., 1998) opisujú pacientky s obdobným klinickým obrazom, priebehom ochorenia (akútna respiračná insuficiencia s nutnosťou umelej pľúcnej ventilácie, normálne hodnoty kreatínkinázy, s indikáciou mnohých vyšetrení potrebných na diferenciálnu diagnostiku ochorenia). U oboch pacientok viedlo k správnej diagnóze histologické vyšetrenie svalu. Napriek diagnostickým rozpakom bola našej pacientke diagnóza stanovená správne a je na klinike dispenzarizovaná a liečená enzymatickou terapiou v spolupráci s ambulanciou pre lyzozomálne ochorenia. Cieľom kazuistiky je poukázať na nutnosť vyšetrenia suchej kvapky krvi na Pompeho chorobu u pacientov s neznámou etiológiou respiračnej insuficiencie. V diferenciálnej diagnostike je prínosné extenzívne ihlové

Obr. 2. MR obraz proximálnej tretiny stehna, transverzálna rovina, T2 váženie, šípku zobrazené lipodystrofické zmeny postihnuté svalových skupín**Obr. 3.** MR obraz zadnej strany stehna, koronárna rovina, T2 váženie, šípku zobrazené lipodystrofické zmeny postihnutých svalových skupín

EMG vyšetrenie vrátane paraspinálnych svalov a vyšetrenie ventilačných parametrov pacienta v stoja a v ľahu. Pomocnou metódou je MR zobrazenie postihnutých svalových skupín. Vzhľadom na ekonomickú náročnosť liečby vypracovalo European Pompe Consortium kritériá pre ukončenie liečby. Naša pacientka aktuálne nespĺňa tieto kritériá v žiadnom z bodov (Kooten, 2010).

LITERATÚRA

- Ehler E. Oboustranná léze n. phrenicus manifestující se jako ortopnoe – kazuistiky tří případů. *Česk Slov Neurol Neurochir.* 2012;75/108(3):368-372.
- Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008;9(4):421-431. doi: 10.1097/CND.0b013e318176dbe4.
- Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid α -glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(20):99-109. doi: 10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04.
- Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;148(5):617-676. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.11.033.
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8(5):267-288. doi: 10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3.
- Menzella F, Codeluppi L, et al. Acute respiratory failure as presentation of late-onset Pompe disease complicating the diagnostic process as a labyrinth: a case report. *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2018;13:32.
- 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(9-10):698-706. doi: 10.1016/j.nmd.2007.06.002.
- Roberts ME, Jones S, Millar A, et al. Pompe Disease in the United Kingdom compared with the rest-of-world: data from the Pompe registry. *Clin Ther.* 2011;33(6)suppl. A:S19. doi:10.1016/j.clinthera.2011.05.060.
- Sander HW, Menkes MD, et al. A60-Year-old woman with weakness, fatigue, and acute respiratory failure: Case report and discussion of the differential diagnosis. *Military medicine.* 1998;163,10:715.
- Špalek P. Pompeho choroba – patogenéza, klinický obraz, diagnostika a enzymatická substitučná liečba. *Neurol. praxi.* 2009;10(1):44-48.
- Špalek P. Pompeho choroba (glykogenóza II. typu) – patogenéza, klinický obraz a aktuálne trendy v diagnostike a liečbe. *Neurológia.* 2013;8(3):153-159.
- Špalek P, Martinka I, Mattošová S, et al. Adultná forma Pompeho choroby – diagnostické úskalía a omyly. *Neurológia.* 2014;9(3):157 a 159-164.
- Špalek P, Hlavatá A. Pompeho choroba – nové trendy v diagnostike a liečbe. *Via pract.* 2011;8(5):225-229.
- 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.
- Van Kooten HA, Harlaar L, van der Beek NAME, et al. Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: Evaluating the European POMpe Consortium stop criteria. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(1):59-66. doi: 10.1016/j.nmd.2019.11.007.
- Vohánka S. Adultní forma Pompeho nemoci. *Česk Slov Neurol Neurochir.* 2014;77/110(60):667-676.