

Pompeho choroba v České republice – projekt screeningového vyšetření krve u rizikových pacientů pomocí „suché krevní kapky“

doc. MUDr. Hana Ošlejšková Ph.D.¹, MUDr. Štefania Rusnáková¹, MUDr. Stanislav Voháňka, CSc. MBA²
MUDr. Eva Slouková¹

¹Klinika dětské neurologie LF MU a FN, Brno

²Neurologická klinika LF MU a FN, Brno

Pompeho nemoc (PN, glykogenóza II. typu, GSD II, deficit kyselá maltázy) je progresivní genetické onemocnění způsobené deficitem lysozomálního enzymu se střídáním glykogenu zejména v kosterní a srdeční svalovině. Jeho incidence je 1:40 000 porodů a vyskytuje se v dětství i dospělosti. Prognóza onemocnění je nepříznivá, u infantilní formy katastrofická, ale díky enzymové substituční terapii (ERT – enzyme replacement therapy) lze její průběh zmírnit a tím zlepšit kvalitu života pacientům i jejich rodinám. V České republice byl v minulém roce zahájen projekt vyšetření rizikové skupiny pacientů na PN screeningovým vyšetřením krve pomocí „suché krevní kapky“ (DBS – dried blood spot). V případě pozitivního výsledku bude diagnóza potvrzena nebo vyvrácena vyšetřením aktivity kyselá α -1,4-glukosidázy (GAA) v leukocytech a mutační analýzou na DNA úrovni. Hlavním cílem projektu je nalézt dosud nediagnostikované pacienty s PN a zlepšit informovanost odborné veřejnosti o klinických projevech a prognóze tohoto onemocnění. Dalším cílem je zjistit incidenci PN v české populaci a diagnóza a potíže, pod kterými jsou pacienti vedeni. Pozitivní pacienty, pro které bude vhodná léčba ERT, pak následně včas správně léčit. Vyšetření pomocí „suché kapky krve“ je jednoduchým a nezatěžujícím vyšetřením a předpokládaný náběr pacientů bude do roku 2010.

Klíčová slova: Pompeho nemoc, glykogenóza II. typu, deficit kyselá maltázy, floppy infant, hypotonie, myopatie, kardiomegalie, enzymová substituční terapie.

Pompe's disease in the Czech Republic – blood-screening project in risk patients using a „dried blood spot“

Pompe disease (PD, type 2 glycogenosis, GSD II, acid maltase deficiency) is a progressive genetic disorder caused by the deficiency of lysosomal enzyme with the glycogen accumulation particularly in the skeletal and cardiac muscles. Its incidence is 1:40 000 births and occurs both in childhood and adult age. The disease prognosis is unfavourable, even catastrophic in an infantile form, but its course can be relieved and the patients' as well as their families' life quality improved thanks to enzyme replacement therapy (ERT). In the Czech Republic there was initiated last year a project of examining a risk group of patients with PD by screening investigations of blood using the „dried blood spot“ (DBS) method. If the results is positive, the diagnosis will be either confirmed or disproved by means of examining the activity of acid α -1.4-glucosidase (GAA) in leukocytes and mutation analysis on the DNA level. The project principal aim is to reveal still not diagnosed PD patients and to improve the knowledge of professional population about clinical manifestations and prognosis of this disorder. Another goal is to find out the PD incidence in the Czech population as well as diagnoses and problems under which the patients have been registered. Positive patients for whom the ERT is suitable will be then treated correctly and early. The examination by means of „dried blood spot“ is a simple and not burdening investigation, and the registration of patients is supposed to be realized by 2010.

Key words: Pompe disease, glycogenosis Type II, acid maltase deficiency, floppy infant, hypotonia, myopathy, cardiomegaly, enzyme replacement therapy.

Neurol. prax 2009; 10 (2): 96–100

Seznam zkratk

CNS – centrální nervová soustava

ČR – Česká republika

DBS – dried blood spot (suchá krevní kapka)

ERT – enzyme replacement therapy (enzymová substituční terapie)

GAA – kyselá α -1,4-glukosidáza

GSD – onemocnění se střídáním glykogenu (glycogen storage disease)

LF UK – Lékařská fakulta Karlovy univerzity

LF MU – Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

PN – Pompeho nemoc

rhGAA – rekombinantní lidská kyselá α -1,4-glukosidáza

ÚDMP – Ústav dědičných metabolických poruch
VFN a 1. LF UK

VFN – Všeobecná fakultní nemocnice

Úvod

Pompeho nemoc (PN), glykogenóza typu II (GSD II), je autosomálně recesivně dědičné progresivní střídaté onemocnění způsobené mutací genu pro lysosomální kyselou α -1,4-glukosidázu (GAA) (Menkes et al., 2006; Online Mendelian Inheritance in Man). Jedná se o enzym, který fyziologicky štěpí α -1,4 vazby glykogenu. V případě jeho deficitu nebo snížené aktivity dochází ke kumulaci lysosomálního glykogenu v mnoha

tkáňových strukturách, především v kosterních svalech a myokardu, ale i v endotelu, astrocytech, ledvinách apod. Gen pro GAA byl lokalizován na dlouhém raménku 17. chromozomu (17q23). V důsledku velkého množství mutací tohoto genu a nutnosti řady posttranslačních úprav prekurzoru enzymu je onemocnění značně klinicky heterogenní (Hermans et al., 2004). Variabilita vyplývá zejména ze stupně reziduální katalytické aktivity GAA (Amartino et al., 2006). Odlišujeme formy dle věku vzniku, progresu onemocnění a tíže orgánového postižení. Klasifikace onemocnění prodělala od první prezentace této choroby holandským patologem

dr. J. C. Pompe v roce 1932 velkou proměnu. Původně se užívalo velké množství názvů, mezi jinými infantilní, atypická infantilní, dětská, juvenilní, adultní, pozdní, klasická, non-klasická apod. Nově se pro klinickou praxi jeví výstižnější dělit celé fenotypové spektrum na formy infantilní a pozdní, pozdní forma zahrnuje juvenilní a adultní varianty (Fukuda et al., 2007).

Epidemiologie

PN je vzácná a epidemiologických studií k porovnání incidence a prevalence není mnoho. Dědičnost je autosomálně recesivní a choroba rovnoměrně postihuje obě pohlaví. Obecně je celková incidence udávána nejčastěji 1:40 000 (v některých zdrojích u bělochů 1:100 000). Z toho klasická infantilní forma je popsána jako 1:138 000 porodů a pozdní forma 1:57 000 porodů (Ausems et al., 1999; Hirschhorn a Reuser, 2001; Martiniuk et al., 1998). Epidemiologicky zajímavou prací je holandská studie dvaceti pacientů s klasickou formou Pompeho nemoci, která srovnává distribuci mezi pohlavími (41 % muži, 52 % ženy), medián rozvoje symptomů (1,6 měsíců věku), medián stanovení diagnózy (5,3 měsíců věku) a medián úmrtí pacientů (6. měsíc věku). Ve studii je jako nejčastější klinický příznak uvedena psychomotorická retardace a porucha příjmu potravy s/bez kardiorepiračních obtíží (Howell et al., 2006).

Dle různých zdrojů by teoreticky mělo být v ČR diagnostikováno asi 70–250 pacientů, ale v současné době jsou to pouze 4 žijící pacienti. Tato skutečnost je jedním z důležitých faktorů, který nás vedl k zahájení projektu a utvrzuje nás také v tom, že nepříznivou situaci v rozpoznání Pompeho nemoci v ČR je možné zlepšit. V tabulce 1 je znázorněno porovnání incidence Pompeho choroby ve státech Evropy s podobným počtem obyvatel jako má ČR. Nárůst pacientů (rok 2007 vs. 2008) je výsledkem zlepšené diagnostiky a zvyšující se informovanosti o Pompeho nemoci v odborné společnosti i v souvislosti s již dostupnou substituční enzymovou terapií, přesto řada dosud publikovaných prací ukazuje, že PN je v dětském a zvláště v dospělém věku diagnostikována s velkým zpožděním. Práce Hagemanse (Hagemans et al., 2005) z Nizozemska a Müllera-Felbera (Müller-Felber et al., 2007) z Německa prokazují interval mezi prvními příznaky, resp. první návštěvou lékaře a správnou

Tabulka 1. Incidence Pompeho choroby ve vybraných státech Evropy (zdroj: ústní komunikace s lékaři z referenčních center) a počet obyvatel ve srovnávaných zemích

Stát	počet žijících pacientů s dg. Pompeho nemoci		počet obyvatel v milionech
	srpen 2007	srpen 2008	
Belgie	30	38	10
Česká republika	3	5	10
Nizozemsko	99	107	16
Maďarsko	5	7	10
Portugalsko	8	13	10
Rakousko	8	13	10
Slovenská republika	0	0	5
Švýcarsko	7	10	7

diagnózou kolem 7 let, lze tedy důvodně předpokládat, že ani v ČR nebude situace jiná.

Spektrum klinické manifestace

Nejlépe popsaným klinickým fenotypem PN je klasická infantilní forma. Rozvíjí se během prvního roku života, přesněji v jeho první třetině a rychle progreduje. Díky kompletní katalytické inaktivitě GAA dochází v mnoha tkáních k enormní kumulaci glykogenu, nejvíce v kosterní svalovině a myokardu. Pacienti 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 korelátém, v zásadě se však manifestuje jako „floppy baby syndrom“. Pacienti jsou hypotoničtí, nedosahují vývojových milníků kojeneckého věku, často mají obtíže s příjmem potravy a celkově neprospívají (obrázek 1). Dále trpí zvýšenou náchylností k infekcím, mají zvýšenou dechovou frekvenci se zapojením auxiliárního dýchacího svalstva mnohdy s důsledkem spánkové apnoe, dilatační kardiomyopatii, mírnou hepatomegalií a ojediněle i kraniofaciální dysmorfii (Mellies et al., 2001; Menkes et al., 2006) (tabulka 2). Pozdní varianty onemocnění, které se vyskytují v dětství, adolescenci a dospělosti, mají pomalu progredující charakter, který se manifestuje především ve svalové slabosti pánevního pletence a proximálních svalů končetin (obrázek 2, 3). Zpočátku přestávají pacienti stačit motorické aktivitě svých vrstevníků a postupně dochází i k regresi motorických schopností, kdy se pacient hůře zvedá ze dřepu, ze sedu nebo z polohy vleže na lůžku, vážne chůze do

Obrázek 1. Hypotonický kojeneček. V trakčním testu je patrná extenze horních končetin, pasivní záklon hlavičky a pasivní abdukce v kyčelních kloubech se semiextendovanými dolními končetinami



Obrázek 2. Atrofie mezilopatkového svalstva s obrazem scapula allata



Tabulka 2. Klasická infantilní forma Pompeho nemoci – nejčastější klinické příznaky

muskuloskeletální	respirační	gastrointestinální
hypotonie, obraz "floppy baby syndrom"	progresivní respirační insuficience s užitím auxiliárního dýchacího svalstva	porucha sání a polykání
nedosahuje motorických milníků	časté respirační infekty	neprospívání
progresivní svalová slabost		makroglosie, hepatosplenomegalie

Obrázek 3. Atrofie svalstva pletence ramenního, zvláště zřetelně vyjádřena v oblasti prsních svalů



schodů, každá motorická aktivita je provázena námahou dušností a postižena bývá i sebeobsluha. Ve spánku se často vyskytují apnoické pauzy, které narušují saturaci CNS a pacienti poté trpí ranními bolestmi hlavy (Hagemans et al., 2004; Howell RR et al., 2006) (tabulka 3). Pacienti jsou postupně odkázáni na pomoc rodiny, invalidní vozík a zprvu na neinvazivní a později invazivní ventilační podporu (Hagemans et al., 2006; Hagemans et al., 2004). Hlavní příčinou úmrtí je respirační selhání. Progrese onemocnění není vázaná na věkové skupiny, ale na typ mutace v genu pro GAA a s tím spojenou reziduální aktivitu enzymu.

Možnosti terapie

Jak už bylo výše zmíněno je PN onemocněním s katastrofickou prognózou. Pacienti s klasickou formou odkázáni na arteficiální podporu dýchání umírají do konce prvního roku života. Progresivní průběh pozdně vzniklé formy zase postupně zhoršuje kvalitu života nejprve v postižení sebeobsluha a postupně upoutá pacienta na invalidní vozík nebo lůžko a je nutná taktéž podpora ventilace. Ve snaze pomoci pacientům s PN se v 90. letech 20. století začaly testovat nové preparáty k substituční enzymové terapii. První preparát byl odvozen z ovariálních buněk čínských křečků, tzv. rekombinantní lidská GAA (rhGAA) a druhý využíval endogenní produkci transgenního GAA v játrech myši. Ve studiích se srovnával vliv preparátů na odstraňování glykogenu z cílových tkání, tedy z myokardu a příčně pruhované svaloviny (Raben et al., 2005). První klinické studie začaly v roce 1999 a registrace preparátu Myozyme® proběhla v roce 2007 (pro celou západní a střední Evropu). Terapie spočívá v podávání i.v. infuze rekombinantního enzymu alglukosidázy alfa. Dávkování enzymu je přizpůsobeno hmotnosti pacienta 15–20 mg/kg/týden a dávka se postupně zvyšuje až na 40 mg/kg/týden. Indikace k zavedení terapie u infantilní formy je omezena stupněm ireverzibilního poškození svalů. Z četných studií vyplývá, že srdeční sval reaguje lépe na terapii než kosterní svalovina (Kishnani et al., 2006; Raben

et al., 2005; van der Beek et al., 2006). Většina pacientů vykazuje významný pokles indexu levé srdeční komory, tloušťky zadní stěny levé komory a zlepšuje se kardiální funkce bez ohledu na tíži choroby. Taktéž je sledováno zlepšení v parametrech EKG (Fukuda et al., 2007). Zlepšení kardiálních funkcí bylo sledováno i u pacientů, u kterých se neprojevil pokles množství akumulovaného glykogenu v kosterní svalovině nebo zlepšení svalové funkce (Howell et al., 2006; van der Beek et al., 2006). Parciální odpověď kosterních svalů na substituční terapii je dle hypotéz způsobena sníženou expresí důležitých intracelulárních transportních systémů (Raben et al., 2005) a stupněm poškození svalových buněk před zavedením terapie. Enzymová substituční terapie zpomalí progresi, prodlouží možnost pacientů podílet se na běžných denních činnostech a oddálí závislost na invalidním vozíku a ventilační podpoře. U historických kontrol přežilo 18 měsíců života jen jedno dítě z 61, v případě léčby rekombinantní GAA přežilo uvedený interval 15 z 18 dětí bez nutnosti umělé plicní ventilace (European Public Assessment Report, 2006). Jako další možnost terapie Pompeho choroby, ale zatím stále na úrovni laboratorních výzkumů, je využití virově řízeného vektoru enzymu do svalů. Transplantace kostní dřeně a jater nemá u Pompeho choroby větší efekt. Pacienti využívají i symptomatické terapie, jako balneoterapie, rehabilitace a podpůrné medikace, popřípadě terapie komorbidit a komplikací onemocnění. V průběhu progrese onemocnění jsou postupně odkázáni na neinvazivní a invazivní ventilační podporu, invalidní vozík a komplexní péči na lůžku.

Cíle a metodika projektu vyšetření vysoce rizikové populace na Pompeho nemoc

V České republice byl zahájen projekt vyšetření rizikové skupiny pacientů na Pompeho nemoc screeningovým vyšetřením krve pomocí

„suché krevní kapky (DBS – dried blood spot)“. Projekt bude trvat dva roky (2008–2010) a odborně a organizačně jej zajišťují Neurologická klinika LF MU a FN Brno, Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno a Universitätsklinik Hamburg. Hlavním cílem projektu je nalézt dosud nediaagnostikované pacienty s PN a zlepšit informovanost odborné veřejnosti o jejich klinických projevech a prognóze. Dalším cílem je zjistit incidenci PN v české populaci a diagnózy a potíže, pod kterými jsou pacienti vedeni, což může v další fázi přispět k jejich cílenému vyhledávání.

V případě pozitivního výsledku bude diagnóza potvrzena nebo vyvrácena pozitivním vyšetřením aktivity GAA v leukocytech a mutační analýzou na DNA úrovni.

Vzhledem k epidemiologickým údajům v ČR je vysoce pravděpodobné, že onemocnění zůstává často nerozpoznáno a tím je významně poddiagnostikováno. Pacienti jsou v ambulancích nejspíše vedeni pod jinou diagnózou, nejčastěji jako hypotonický syndrom, psychomotorická retardace nejasné etiologie, neurčitá nervosvalová onemocnění, respirační selhávání nebo spánkové apnoe. Přitom bez včasného a přesného stanovení správné diagnózy pacienti bohužel nemají naději na správnou terapii a šanci na zlepšení své choroby. Diagnózy, pod kterými se může PN eventuálně skrývat ukazuje tabulka 4.

Ke spolupráci jsou písemně pozváni lékaři, v jejichž ambulancích by se nemocný pacient mohl vyskytnout. Iniciálně to jsou ambulantní neurologové pro děti i dospělé, neurologické kliniky v celé ČR a některá dětská a neurologická oddělení okresních nemocnic. Ke stanovení enzymové aktivity je využívána jednoduchá a pacienta nezatěžující metoda „suché krevní kapky“ DBS – dried blood spot. Lékaři již v průběhu května 2008 obdrželi diagnostické sety a do května 2010 mohou postupně vyšetřit všechny svoje rizikové pacienty. Diagnostické sety budou průběžně dodávány dle potřeby lékařů a více informací

Tabulka 3. Pozdní forma Pompeho nemoci – nejčastější klinické příznaky (Fernandez et al., 2006; Müller-Felber et al., 2007)

Orgánový systém	Příznak
muskuloskeletální	postupné slábnutí kořenových svalů, zvláště trupu a dolních končetin nestabilní držení těla, chůze po špičkách snížené šlachové reflexy obtížná chůze do schodů odstávající lopatky Gowersův příznak (myopatické šplhání) hyperlordóza, skolióza obtížné žvýkání a polykání
plice	respirační insuficience spánková apnoe, denní spavost, ranní bolest hlavy zátěžová dušnost, nesnášenlivost námahy respirační infekce

Tabulka 4. Diagnózy, pod kterými by se mohli skrývat eventuální pacienti s Pompeho nemocí (Fernandez et al., 2006; Müller-Felber et al., 2007)

dystrofinopatie (Duchennova/Beckerova muskulární dystrofie)
idiopatická hypertrofická kardiomyopatie
glykogenóza typu III, V, VI, VII
pletencová svalová dystrofie
mitochondriální poruchy
polymyozitida
Danonova nemoc (dědičné X vázané svalové onemocnění s mutací v genu pro LAMP, proteinu v lysozomech)
syndrom ztuhlé páteře (rigid spine syndrome)
facioskapulohumerální svalová dystrofie a skapuloperoneální syndromy
hyper-CK-emie

o možnosti zapojení se do projektu lze získat na kontaktních adresách: MUDr. Štefania Rusnáková, Klinika dětské neurologie, LF MU a FN Brno, Černopolní 9, Dětská nemocnice, 625 00 Brno nebo na telefonním čísle +420 606 247 000, Zuzana Dubšíková, Neurologická klinika FN Brno a LF MU tel. 725 733 625. Veškerou dokumentaci lze stáhnout z webové stránky sekce neuromuskulárních chorob ČNS (<http://www.cba.muni.cz/neuromuskularni-sekce/>), kde lze také požádat o zaslání dalších diagnostických papírků.

Za rizikového pacienta vhodného k testování považujeme hypotonické dítě, které neoptimálně zdolává vývojové motorické milníky a projevuje se jako psychomotoricky či motoricky retardované a které nemá jasně stanovenou diagnózu. Je nutno si rovněž uvědomit, že zjevné kardiální postižení mají současně pouze novorozenci a velmi malí kojenci. Nepřítomnost kardiálního postižení i v časné kojeneckém věku tedy není důvodem k neprovedení krevního testu. Mezi dětmi vyšších věkových kategorií a pak dále do adolescence až dospělosti jsou to všichni pacienti, kteří mají svalovou slabost, která dosud nebyla vysvětlena konkrétní nejlépe geneticky ověřenou diagnózou popř. mají respirační insuficienci. Tímto jednoduchým a nezatažujícím screeningovým krevním testem by měli být vyšetřeni také všichni dětské a dospělí pacienti se zvýšenou kreatinínázou bez jasného vysvětlení. Pro jeho nenáročnost není třeba se realizace testu obávat.

Vzhledem k široké klinické manifestaci onemocnění víme, že v budoucnu bude nutná

spolupráce i s praktickými lékaři, pneumology i kardiology. Nejčastější manifestací je svalová slabost, která je vyšetřována v neurologických EMG laboratořích, ale časté respirační infekty či respirační insuficiencie mohou být léčeny také internistou či pneumologem. Dále se někdy onemocnění v počátečním stadiu může projevit i jako např. spánková apnoe a pacient potom přichází do spánkové laboratoře. A protože je Pompeho choroba vzácná, pomyšlí patrně také tito odborní lékaři častěji na jiná onemocnění.

Závěr

Pompeho choroba je sice vzácným stádávým metabolickým onemocněním, ale přesto by možnost jejího výskytu v našich ordinacích a běžné praxi neměla být podceňována a opomíjena. Jednak proto, že při včasném záchytu existuje možnost substituční enzymové terapie a tím zlepšení kvality života s jeho prodloužením u dříve infaustně postižených pacientů a jednak i proto, že se jedná o genetické onemocnění a může se objevit i u dalších dětí v rodině. *Podezření na Pompeho chorobu bychom měli vyslovit vždy, když vyšetřujeme různé staré děti (novorozence až adolescenty) i dospělé s hypotonií, horším prospíváním, opožděné, s progresivní svalovou slabostí, rozvíjející se skoliózou, frekventními respiračními infekty nebo pouze zvýšenou kreatinínázou bez jasného vysvětlení. Musíme si přitom uvědomit, že kardiomyopatie se vyskytuje prakticky jen v novorozeneckém věku, a proto zdaleka není běžnou součástí klinické manifestace ani u velmi malých dětí.*

Ne vždy se musí vyskytovat současně dva nebo více výše zmíněných příznaků. U pacientů bez jasné diagnózy a jasného vysvětlení klinického stavu je vhodné každé podezření prověřit nově zaváděnou screeningovou, jednoduchou a neinvazivní metodou suché krevní kapky, která by se mohla v budoucnu stát i součástí novorozeneckého screeningu. Věříme, že prezentovaný projekt přispěje ke zvýšení povědomí o Pompeho nemoci mezi odbornou veřejností a přitáhne vaši pozornost k tomuto lehce zaměnitelnému onemocnění.

Literatura

1. Amartino H, Painceira D, Pomponio RJ, Niizawa G, Sabio Paz V, Blanco M, Chamoles 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. European Public Assessment Report (EPAR) Myozyme: EPAR Summary For the Public. European Medicines Agency: London; 2006. (<http://emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Myozyme/myozyme.htm>).
4. Fernandez C. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006; 66: 1585–1587.
5. Fukuda T, Roberts A, Plotz PH, Raben N. Acid Alpha-Glucosidase Deficiency (Pompe Disease). *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2007; 7: 71–77.
6. Hagemans MLC, Hop WJC, Van Doorn PA, Reuser AJJ. Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology* 2006; 66: 581–583.
7. Hagemans MLC, Janssens ACJW, Winkel LPF, Sieradzan KA, Reuser AJJ, 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.
8. 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.
9. Hermans MMP, van Leenen D, Kroos MA, Busley CE, Van der Ploeg AT, Sakuraba H, Wevers R, Kleijer W, Michelakakis H, Kirk EP, Fletcher J, Bosshard N, Basel-Vanagaite L, Besley G, Reuser AJ. Twenty-Two Novel Mutations in the Lysosomal a-Glucosidase Gene (GAA) Underscore the Genotype-Phenotype Correlation in Glycogen Storage Disease Type II. *Human Mutation* 2004; 23: 47–56.
10. Hirschhorn R, Reuser AJJ. 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. pp. 3389–3420.

... jste si jisti, že jste pro pacienta s progresivní svalovou slabostí udělali vše?

Kapka krve Vám pomůže rozpoznat již léčitelnou Pompeho nemoc.

Více na <http://www.cba.muni.cz/neuromuskularni-sekce/index.php?id=16>

11. 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.

12. 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, Gruskin D, Bartholomeo D, Van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, De la Gustine GS, Jokie M, Thurberg 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.

13. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, Codd WJ, Hanna B, Alcabes 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. pp. 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. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (Internet). Baltimore: Institut of Genetic Medicine, John Hopkins University. MIM #232300: Glycogen Storage Disease II. (citováno 4. 12. 2008, dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=232300>).

18. Raben N, Fukuda T, Gilbert AL, de Jong D, Thurberg 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 Muscle 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.

doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno
Černopolsní 2, 625 00 Brno
hoslej@fnbrno.cz

Slovenská spoločnosť pre klinickú neurofyziológiu

Společnost klinické neurofyziologie ČLS JEP

Spoločnosť biomedicínskeho inžinierstva a lekárskej informatiky SLS

Společnost biomedicínského inženýrství a lékařské informatiky ČLS JEP

Slovenská neurologická spoločnosť

Česká neurologická společnost ČLS JEP

Jesseniova lekárska fakulta a Martinská fakultná nemocnica

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Neurologická klinika JLF UK a MFN, Martin

Vás pozývajú na

56. spoločný zjazd slovenskej a českej spoločnosti klinickej neurofyziológie

12.–13. 11. 2009

Miesto konania: Kongresové centrum Hotel Victoria, Martin

TÉMY:

Metódy klinickej neurofyziológie – nové poznatky a skúsenosti z praxe
Problematika EEG, ERP a EP a spracovania biologických signálov
Rytmické aktivity v CNS
Kognitívna neurofyziológia
Funkčná MR v klinickej neurofyziológii
Varia a kazuistiky

Čestné predsedníctvo

doc. MUDr. Egon Kurča, PhD. – predseda SSKN
MUDr. Ing. Svojmil Petránek, CSc. – predseda SKN
doc. Ing. Milan Týšler, CSc. – predseda SSBILI
doc. Ing. Jiří Hozman, PhD. – predseda SBILI
doc. MUDr. Ján Benetin, CSc. – predseda SNS
doc. MUDr. Otakar Keller, CSc. – predseda ČNS
doc. MUDr. Dušan Mištuna, PhD. – dekan JLF UK
doc. MUDr. Julián Hamžík, PhD. – riaditeľ MFN
prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc. – prednosta
1. neurologickej kliniky LF MU

Organizačný výbor

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.
doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.
doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.
doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.
prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.
doc. MUDr. Pavol Kučera, PhD.
prof. MUDr. Michal Drobny, DrSc.
doc. MUDr. Božena Piňhová, CSc.
MUDr. Jozef Michalík
MUDr. Vladimír Nosál
MUDr. Štefan Sivák, PhD.
MUDr. Ema Kantorová
MUDr. Monika Turčanová-Koprušáková

TERMÍN UZÁVIERKY PRIHLÁŠOK **30. 9. 2009**