

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, FNŠP 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

Uvádame 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 uloženou 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 sprostredkovanej 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).

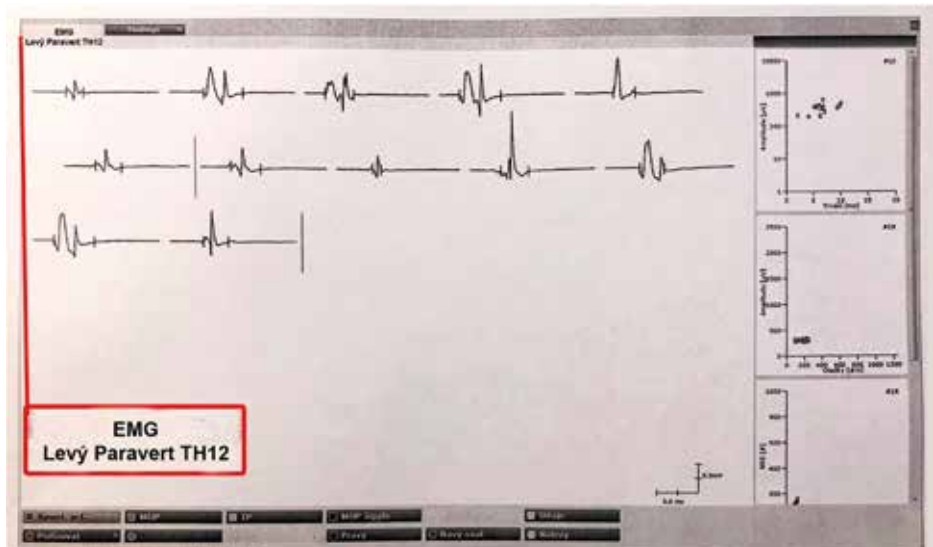
Opis prípadu

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 pacientky predchádzala infekcia COVID-19 v decembri 2020 s ľahkým priebehom. Siedmeho septembra 2022 bola pacientka vyšetrená službukonajúcim internistom na urgentnom príjme pre dlhodobo 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 zmerané na urgentnom príjme nevedli 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 rapidnému 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 OAİM s rýchlym rozvojom poruchy vedomia a s nálezom hyperkapnickej ventilačnej insuficiencie s hodnotou

pCO₂ 13 kPa pri vyšetrení acidobázickej rovnováhy (ABB). Pacientka bola intubovaná pre progredientnú respiračnú insuficienciu s pCO₂ 17 kPa v ABB. Komplexné vyšetrenia, laboratórne parametre, CT vyšetrenie hrudníka, brucha natívne aj postkontrastne neodhalilo štrukturálne zmeny zodpovedné za respiračnú insuficienciu. Vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou bolo opakované 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 laktov), bez poruchy citlivosti, bez lézie v oblasti hlavových nervov, ortopnoe zhoršujúce 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, onkoneuronálne protilátky, protilátky proti autoimunitným encefalitídám, anti-gangliozidové protilátky, antiMUSK aj protilátky proti acetylcholinovým 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 ohrozujúce 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

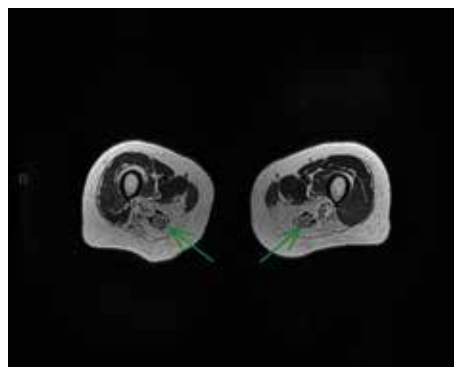
Obr. 1. Ihlové EMG vyšetrenie musculi multifidi vo výške Th 12 l. sin



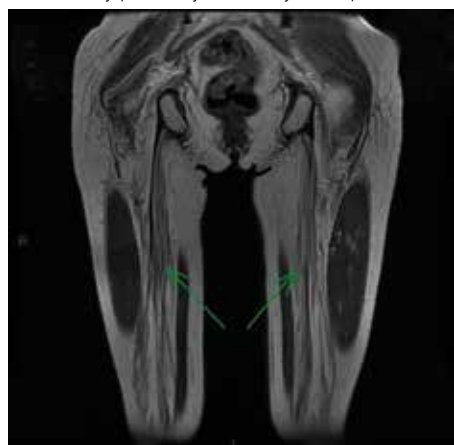
pomocou umelej pľúcnej ventilácie (UPV). Opakovane vykonané pokusy dosiahnuť u pacientky spontánnu ventiláciu zlyhávali a pre zhoršujúcu sa hyperkapniu bola opätovne zapojená na UPV. Tridsiateho septembra 2022 bola pacientka extubovaná a preložená na neurologickú JIS, v priebehu nasledujúceho týždňa sa opäť zaznamenali nočné hyposaturácie, dyspnoe, psychomotorický nepokoj, pacientku sme preložili na KAIM 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 bránice, ihlové elektromyografické vyšetrenie bránice, 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 predčasného 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 neinvasívnu 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 paraspínálnych 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 sebestačná, samostatne chodí, s nutnosťou používania NIPV počas asi 10 hodín v noci. Zároveň bol odo-

Obr. 2. MR obraz proximálnej tretiny stehna, transverzálna rovina, T2 váženie, šípkou zobrazené lipodystrofické zmeny postihuté svalových skupín



Obr. 3. MR obraz zadnej strany stehna, koronárna rovina, T2 váženie, šípkou zobrazené lipodystrofické zmeny postihnutých svalových skupín



slaný 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 nosičom 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 vzácne geneticky podmienené ochorenie, manifestujúce 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), myalgou u 50 % pacientov (Hagemans et al., 2007), svalovými atrofiami, respiračným zlyhaním, s pomalou progresiou, ktorá môže byť dlhodobá 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 opakovane 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 EMG vyšetrenie vrátane paraspinálnych svalov a vyšetrenie ventilačných parametrov pacienta v stojí 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

1. 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-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 úskalia 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.

Článok je prevzatý z:
Neurol. praxi. 2023;24(6):477-480

MUDr. Viera Holecová

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