

# Chronická hepatopatia ako mylná diagnóza adultnej formy Pompeho choroby

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Ivan Martinka<sup>1</sup>, Mgr. Slavomíra Mattošová<sup>2</sup>, MUDr. Lucia Kucháriková<sup>3</sup>, MUDr. Eva Hanáčková<sup>3</sup>, doc. MUDr. Ján Chandoga, CSc.<sup>2</sup>, MUDr. Anna Hlavatá, PhD., MPH<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

<sup>3</sup>Neurologické oddelenie, Forlife, n. o., Všeobecná nemocnica Komárno

<sup>4</sup>Centrum pre metabolické ochorenia, DFNSP, Bratislava

Pompeho choroba (PCh) je zriedkavé metabolické ochorenie s autozómovo recesívnym typom dedičnosti. Jeho príčinou je deficit lyzozomálnej alfa-glukozidázy (GAA), ktorý spôsobuje viac ako 300 mutácií v géne pre GAA na 17. chromozóme. Deficit GAA vedie k hromadeniu glykogénu v lyzozómoch svalových vlákien a klinicky k myopatii. Podľa veku pri vzniku, závažnosti postihnutia a rýchlosti progresie sa PCh delí na 3 formy. Infantilná forma má nulovú aktivitu GAA. Manifestuje sa po narodení ťažkou myopatiou, kardiomyopatiou, hepatopatiou, úmrtie nastáva do 1. roka života v dôsledku respiračného alebo kardiálneho zlyhania. Juvenilná forma vzniká v neskoršom detskom veku, má určitú zvyškovú aktivitu GAA (3 – 10 %) a výrazne progresívny priebeh myopatie. Infantilná a juvenilná forma sa vyskytujú cca u 10 % pacientov s PCh. Adultná forma je najčastejšia, vyskytuje sa u viac ako 80 % pacientov s PCh. Adultná forma má určitú zvyškovú aktivitu GAA (10 – 25 %). Klinicky sa manifestuje myopatiou s variabilnou symptomatológiou a priebehom. PCh bola do konca 20. storočia neliečiteľné ochorenie, často s infaustnou prognózou. Významný prelom v prognóze nastal zavedením enzymatickej substitučnej liečby (ESL) s rekombinantnou alfa-glukozidázou. Najlepšie výsledky sa dosahujú, ak sa s liečbou začne vo včasnom štádiu ochorenia. Preto je nutné aktívne vyhľadávať pacientov s PCh pomocou skriningového vyšetrenia metódou suchej kvapky krvi. Ak sa v suchej kvapke krvi zistí nulová alebo zreteľne znížená GAA, nález je potrebné potvrdiť enzymologickým vyšetrením aktivity GAA v izolovaných leukocytoch a molekulárno-genetickým vyšetrením – dôkaz patogénnych mutácií. Adultná forma Pompeho choroby je charakterizovaná výraznou klinickou diverzitou myopatických príznakov, čo spôsobuje zreteľné diagnostické ťažkosti. Najčastejšie mylné diagnózy sú z okruhu neuromuskulárnych ochorení, ktoré Pompeho choroba napodobuje – muskulárne dystrofie, chronické polymyozitídy, myotonická dystrofia, adultná forma spinálnej amyotrofie, atď. V práci referujeme kazuistiku pacientky, u ktorej bola Pompeho choroba niekoľko rokov mylne diagnostikovaná ako chronická hepatopatia na základe zvýšených hladín AST a ALT v sére, pričom hladiny bilirubínu a GMT boli vždy v norme. Napriek tomu, že zvýšenie sérových hladín AST a ALT byva relatívne často myogénneho pôvodu, u pacientky sa nikdy nevyšetrila hladina kreatínkinázy (CK). Dokonca ani neskôr, keď sa už u pacientky rozvíjali evidentné klinické príznaky myopatie. Napokon bola pacientka hospitalizovaná na Neurologickom oddelení v Komárne, kde klinicky zistili myopatický syndróm a prvýkrát vyšetrili CK so zreteľne zvýšenou hladinou. Pacientku odoslali do Centra pre neuromuskulárne ochorenia, kde sa skriningovým vyšetrením suchou kvapkou krvi, enzymologickým vyšetrením a DNA diagnostikou potvrdila diagnóza adultnej formy Pompeho choroby. Pacientka je dva roky na enzymatickej substitučnej liečbe rekombinantnou alfa-glukozidázou, klinické prejavy myopatie sa zmiernili.

**Kľúčové slová:** adultná forma Pompeho choroby, elevácia AMT, AST, mylná diagnóza hepatopatie, rozvoj myopatie, hyperCKémia, enzymologická a DNA diagnostika Pompeho choroby, enzymatická substitučná liečba

## Chronic hepatopathy as a long-term false diagnosis in adult form of Pompe disease

Pompe disease is a rare inherited autosomal recessive metabolic disorder caused by deficiency of lysosomal acid alfa-glucosidase (GAA) activity. It is characterised by the accumulation of glycogen in muscle tissue that leads to progressive muscle weakness – myopathy. In general, there is a good correlation between the severity of residual enzyme activity and the severity of clinical phenotype. Infantile form has no residual enzyme activity and is associated with severe muscle weakness, cardiomyopathy, hepatopathy and death occurs usually within the first year. Juvenile form has an onset in child age, has some residual GAA activity (3 – 10%) and a severe progressive myopathy. Adult form is the most frequent, over 80 % patients have the late-onset Pompe disease. Adult form has some residual GAA activity (10 – 25 %). The clinical hallmark of adult-onset Pompe disease is slowly progressive myopathy. However, some adult forms present themselves with certain phenotypic diversity which causes difficulties in diagnosing and diagnostic pitfalls. The course of adult-onset form was usually progressive, disabling and often fatal. There was no treatment for Pompe disease until the end of 20th century. The recent development in enzymatic replacement therapy with recombinant alfa-glucosidase has dramatically improved the life expectancy and quality of life with improvements of muscle motor and muscle respiratory functions. The best results are achieved in patients with Pompe disease diagnosed in early stages. Misdiagnosis of GGA deficiency delays the recognition of Pompe disease. Late diagnosis in advanced stages deprives the benefits of enzymatic replacement therapy with significant impact on patients' prognosis. Therefore, early diagnosis of late-onset Pompe disease is of crucial importance. Dried blood spot test provides a rapid and reliable screening method for determination of GGA deficiency and its use should be a routine procedural component of clinical practice. The diagnosis of Pompe disease is definitively confirmed by measurement of decreased enzyme activity in leukocytes or muscle tissue, and by DNA testing, verification of pathogenic mutations in gene for GAA. Adult form is characterised by heterogeneity of muscle symptoms causing in many patient's diagnostic pitfalls. The most frequent false diagnosis are the neuromuscular diseases imitating Pompe

disease – muscular dystrophies, chronic polymyositis, myotonic dystrophy, adult form of spinal muscular dystrophy, etc. We present an unusual case-report of a patient with late-onset Pompe disease being falsely diagnosed for some years as chronic hepatopathy on a basis of elevated AST and ALT in sera, while the levels of bilirubin and GMT have been all the time in normal values. Such elevations of ALT and AST are known to be of myogenic origin. However, the creatin kinase activity was not investigated even when the patient developed manifest muscle symptoms. Lastly, when the patient was admitted to a regional Department of Neurology, the investigations revealed myopathy and elevated CK activity. The patient was referred to the Slovak Centre for Neuromuscular Diseases. The dried blood spot test, enzyme measurement of enzyme activity in leukocytes and DNA verification of pathogenic mutation in GAA gene confirmed the diagnosis of Pompe disease. The patient has been on enzymatic replacement therapy for two years and the manifest muscle symptoms have mildly improved.

**Key words:** adult form of Pompe disease, AMT, AST elevation, false hepatopathy diagnosis, myopathy development, hyperCKemia, enzymatic and DNA diagnosis of Pompe disease, enzymatic replacement therapy

Via pract., 2017, 14(5): 255–258

## Úvod

Adultná forma Pompeho choroba (glykogenóza typ 2, deficit kyslej alfa-glukozidázy) je zriedkavé autozomálne recesívne hereditárne metabolické ochorenie, ktoré sa klinicky manifestuje myopatiou s variabilnými prejavmi a priebehom (1, 2, 3, 4, 5). Príčinou Pompeho choroby je mutácia génu pre lyzozomálnu kyslú alfa-glukozidázu, ktorá štiepi  $\alpha$ -1,4 väzby glykogénu. Dôsledkom deficitu alfa-glukozidázy je akumulácia glykogénu v lyzozómoch svalových vlákien. Neskôr dochádza k ruptúram lyzozómov a úniku glykogénu do sarkoplazmy. V svalových vláknach sú poškodzované myofibrily – kontraktibilný aparát svalových vlákien, a obmedzované energetické procesy, čo spôsobuje prehlbujúcu sa svalovú slabosť a v pokročilejších štádiách svalové atrofie. Gén pre alfa-glukozidázu je lokalizovaný na dlhom ramienku 17. chromozómu, známych je viac ako 300 mutácií tohoto génu (5, 6, 7, 8). Pri klinicky manifestnej Pompeho chorobe musia byť na oboch alelách prítomné relevantné mutácie významne znižujúce aktivitu alfa-glukozidázy (autozomálne recesívny typ dedičnosti). Na bezproblémovú funkciu stačí jedna plne funkčná alela. Ak je deficit alfa-glukozidázy úplný alebo temer úplný (< 2 %), vzniká *infantilná forma Pompeho choroby*. Infantilná forma je vzácna, tvorí len 10 % z celkového počtu pacientov s Pompeho chorobou. Ťažká svalová slabosť (myopatia) je manifestná tesne po narodení. U dočiat, na rozdiel od adultnej formy Pompeho choroby, sú okrem myopatie prítomné dilatčná kardiomyopatia a hepatopatia. Bez liečby je prognóza infaustná, 90 % dočiat s infantilnou formou zomiera pred dovŕšením 1. roku života. *Juvenilná forma Pompeho choroby*, vzniká od 1. do 18. roku života, pacienti majú zvyškovú aktivitu enzýmu 5 – 10 %. Výskyt juvenilnej formy je vzácny, klinicky sa manifestuje progredujúcou myopatiou so závažnou prognózou.

Adultná forma Pompeho choroby je najčastejšia, až u 80 % pacientov vzniká Pompeho choroba

v dospelosti (3, 4, 9, 10). Adultné formy Pompeho choroby majú určitú zvyškovú aktivitu alfa-glukozidázy od 5 do 25 %. Klinicky sa manifestujú myopatiou, ktorá má heterogénnu symptomatológiu a variabilnú rýchlosť progresie. Do konca 20. storočia bola Pompeho choroba neliečiteľným progredujúcim ochorením často s infaustnou prognózou, najčastejšie v dôsledku zlyhania respiračného svalstva (3, 4, 9, 11).

Enzymatická substitučná liečba s rekombinantnou alfa-glukozidázou sa začala používať začiatkom 21. storočia a významne zlepšila prognostické vyhliadky pacientov so všetkými formami Pompeho choroby. V súčasnosti viaceré štúdie vrátane našich skúseností potvrdili, že včasné diagnostikovanie Pompeho choroby a včasné ordinovanie enzymatickej substitučnej liečby majú rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov (1, 2, 3, 12, 13, 14).

Adultná forma Pompeho choroby je pre svoj zriedkavý výskyt a fenotypovú diverzitu klinických príznakov často nesprávne diagnostikovaná a vedená pod mylnými diagnózami (7, 10, 15). V článku referujeme kazuistiku pacientky, u ktorej bola adultná forma Pompeho choroby dlhodobo mylne diagnostikovaná ako chronická hepatopatia. V článku poukazujeme aj na význam projektu vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou v Slovenskej republike (SR), ktorého cieľom je záchyt ochorenia vo včasnom štádiu s následnou ordináciou enzymatickej substitučnej liečby s rekombinantnou alfa-glukozidázou.

## Kazuistika

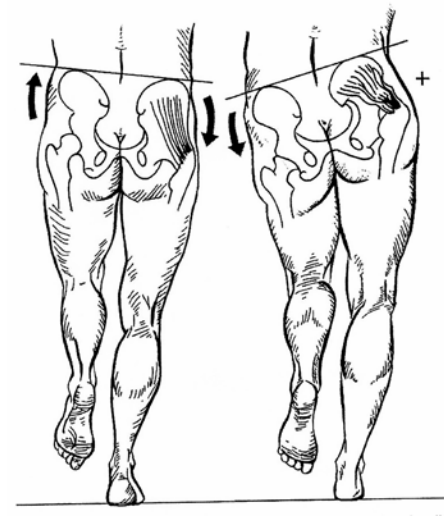
Žena M. K., narodená v roku 1976 v termíne, psychomotorický vývoj bol normálny, prekonala bežné detské ochorenia. V roku 1995 (vo veku 19 rokov) jej pri bežnom vyšetrení zistili v sére zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT), hladina gamaglutamyltransferázy (GMT) a hladina bilirubínu bola v norme. Stav bol hodnotený ako hepatopatia. Hladina CK v sére

nebola vyšetrená. V detstve a v mladosti pacientka bicyklovala, robila turistiku. Pri náročnejších motorických aktivitách – beh, cvičenie – zaostávala za vrstovníkmi. V roku 2002 (vo veku 26 rokov) začala pociťovať svalovú slabosť, najmä v svalstve dolných končatín pri dlhšej chôdzi. V roku 2006 spontánnym pôrodom porodila zdravého novorodenca. Po pôrode začala pociťovať výraznejšiu svalovú unaviteľnosť, zaostávala v náročnejších aktivitách, problémy jej robila väčšia fyzická námaha, cítila sa neobratnejšia. Domnievala sa, že uvedené subjektívne ťažkosti boli spôsobené zvýšenou záťažou po pôrode, dieťa bolo často choré. Svoje ťažkosti nepovažovala za chorobu, lekára nevyhľadala. V roku 2008 ju upozornili, že chodí knísavo. Začala pociťovať slabosť v svalstve dolných končatín pri chôdzi do schodov a do kopca. V roku 2009 absolvovala druhý pôrod sekciou. Po pôrode pociťovala progresiu slabosti v svalstve dolných končatín. Opakovane bola vyšetrená všeobecným lekárom s normálnym fyzikálnym nálezom. Od roku 2012 už nedokázala vstať z podrepu ani zo sedu bez pomoci horných končatín (HK). *Pri opakovaných laboratórných vyšetreniach mala v sére trvalo zvýšené hladiny AST a ALT, hladiny bilirubínu a GMT boli vždy v norme*. V roku 2013 bola realizovaná biopsia pečene s normálnym nálezom. *Hladina CK v sére nebola nikdy vyšetrená*. Pre pretrvávajúce ťažkosti s chôdzou bola v roku 2013 vyšetrená ortopédom, ktorý suponoval gonartrózu. Od konca roka 2013 sa stav pacientky začal výraznejšie zhoršovať. Ťažkosti s chôdzou mala nielen do schodov a do kopca, ale aj po rovine. Nedokázala dostatočne dvíhať nohy nad terén, pri nerovnostiach terénu zakopávala, niekoľkokrát spadla. V roku 2014 sa objavili bolesti vo svalstve dolných končatín. V decembri 2014 začala pociťovať v ľahu na chrbte ťažkosti s dýchaním. V januári 2015 sa objavila slabosť aj v svalstve HK, neunesla ťažšie predmety, zvýraznila sa slabosť v paravertebrálnom svalstve, nevydržala sklonená v predklone. Rozhodujúci moment vo vývoji ochorenia a najmä v jeho manažmente sa udial 16. 2. 2015, keď pacientku videla MUDr.

L. Kucháriková pri vystupovaní z auta a pri chôdzi do schodov. Pacientku oslovila a odporučila jej hospitalizáciu na Neurologickom oddelení v Komárne. Počas hospitalizácie bol diagnostikovaný myopatický syndróm s predilekčným postihnutím proximálneho svalstva dolných končatín, v sére bola prvýkrát vyšetrená CK so zvýšenou hladinou – 17,03 ukat/l (norma do 2,83), ihlovým EMG vyšetrením sa z vyšetrených svalov stanovil myogénny nálež. Pacientka bola v marci 2015 odoslaná na diagnostickú hospitalizáciu do Centra pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava-Ružinov. Objektívnym neurologickým a myologickým vyšetrením sme u pacientky zistili symetrickú slabosť svalstva panvového pletenca a stehenného svalstva, obojstranne a symetricky bol pozitívny Trendelenburgov príznak (obrázok 1). Z podrepu pacientka vstala len šplhaním pomocou horných končatín, chôdza bola myopatická „kačacia“, prítomná bola slabosť paravertebrálneho svalstva. Pacientka v ľahu udávala dyspnoe, ktoré v sede a najmä v stojí vymizlo, čo svedčilo o dysfunkcii bránice. U pacientky sme aspekciou ani palpačne nezistili zjavné atrofie svalstva, čo by mohlo mať potenciálne priaznivý prognostický význam (pozri ďalej). V sére sme zistili zvýšené hladiny AST a ALT pri normálnych hladinách GMT a bilirubínu. Hladina CK bola zvýšená – 13,95 ukat/l (norma do 2,85). Ihlovým EMG vyšetrením sme z vyšetrených svalov zistili prítomnosť spontánnej pokojovej aktivity (sporadické myotonické výboje, pozitívne ostré vlny) a pri vôľovej svalovej kontrakcii typické myogénne zmeny akčných potenciálov motorických jednotiek. Vzhľadom na prítomnosť sporadických myotonických výbojov sme realizovali molekulárno-genetické vyšetrenie na myotonickú dystrofiu, ktorým sa vylúčili typ MD1 aj typ MD2. U pacientky rovnako ako u všetkých pacientov so svalovou slabosťou a hyperCKémiou sme indikovali skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi na Pompeho chorobu, ktoré bolo pozitívne. U pacientky sme indikovali enzymologické vyšetrenie alfa-glukozidázy, ktoré realizovali v Ústave lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UN Bratislava. Vyšetrením enzýmových aktivít zo suspenzie izolovaných leukocytov sa potvrdil nálež zistený pri skriningovom vyšetrení – deficit aktivít lyzozómovej alfa-glukozidázy. Definitívnu diagnózu Pompeho choroby potvrdilo aj molekulárno-genetické vyšetrenie, ktorým sa zistilo, že pacientka je zložený heterozygot pre mutácie IVS1(-13T→G) a Cys1033Gly v géne pre alfa-glukozidázu. Diagnostický algoritmus pri určovaní diagnózy adultnej formy Pompeho choroby je v tabuľke 1.

Pacientke sme odporučili enzymatickú substitučnú liečbu rekombinantnou alfa-glu-

**Obrázok 1.** Vľavo negatívny Trendelenburgov príznak – normálny nálež. Vpravo pozitívny Trendelenburgov príznak – patologický nálež. Pokles panvy vpravo pri stojí na ľavej dolnej končatine. Pri Pompeho chorobe – myopatii – je Trendelenburgov príznak pozitívny obojstranne a symetricky v dôsledku slabosti svalstva panvového pletenca



kozidázou, ktorú pacientka od roku 2015 absolvuje v Centre pre metabolické ochorenia DFNSP Bratislava v pravidelných 2-týždňových intervaloch. Pacientka je klinicky pravidelne sledovaná aj v našom centre pre neuromuskulárne ochorenia. Pri enzymatickej substitučnej liečbe sa klinický stav pacientky pozvoľne zlepšuje. V januári 2016 vymizli myalgie a zmiernil sa pocit celkovej únavy, vo februári 2016 vymizla dýchavičnosť v ľahu, v lete 2016 sa zlepšila chôdza po rovine, prestala sa potkýnať o nerovnosti terénu. Na jar 2017 sa zlepšila chôdza do kopca, čiastočne aj do schodov. Pretrvávajú ťažkosti pri chôdzi do schodov, respektíve nad terénne vyvýšenia viac ako 20 – 25 cm, lebo nedokáže vyššie zdvihnúť dolné končatiny. Pri poslednej kontrole v júni 2017 sme konštatovali výrazné zlepšenie myopatickej „kačacej“ chôdze, zlepšilo sa vstávanie z podrepu – vstáva len s pomocou jednej ruky, ktorou sa odráža od podložky, ale úplne vymizlo pri vstávaní z podrepu šplhanie pomocou rúk. V ľahu pacientka nemala žiadne príznaky dýchavičnosti. Pacientka hodnotí kvalitu svojho života ako významne zlepšenú. Od apríla 2016 pacientka cvičí pod vedením fyzioterapeuta, čo sa môže spolupodieľať na zlepšení stavu. Hladina CK v sére mierne klesla na 11,71 ukat/l, tento parameter však nemá žiadny zásadný prognostický význam.

## Diskusia

Pompeho choroba patrí medzi zriedkavé ochorenia („rare diseases“), ale jej presná prevalencia nie je známa. Odhaduje sa v širokom

**Tabuľka 1.** Adultná forma Pompeho choroby – diagnostika

- Klinický obraz – svalová slabosť, myalgie, myopatický syndróm, skolióza, odstavajúce lopatky, pozáťažové alebo pokojové dyspnoe
- Zvýšená hladina kreatínkinázy v sére
- Ihlové EMG vyšetrenie – myogénny záznam
- Svalová biopsia – depozitá glykogénu a dystrofické zmeny v svalových vláknach
- Skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi – deficit aktivity alfa-glukozidázy
- Enzymologické vyšetrenie – nálež chýbajúcej alebo nízkej aktivity alfa-glukozidázy
- DNA diagnostika – identifikácia patogénnych mutácií v géne pre alfa-glukozidázu

rozmedzí od 1 pacienta na 40 000 až po 1 prípad na 300 000 obyvateľov (4, 7, 16). V posledných rokoch evidentne narástol počet diagnostikovaných pacientov, čo súvisí so zvýšeným záujmom o Pompeho chorobu, ktorý vyplýva z možnosti jej účinnej liečby enzymatickou substitučnou liečbou. V Centre pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB sa venujeme pacientom s adultnou formou, ktorá stále predstavuje poddiagnostikované ochorenie a správna diagnóza býva určená so značným oneskorením. Svedčí o tom aj kazuistika tejto pacientky, ktorá je však výnimočná tým, že Pompeho choroba bola mylne diagnostikovaná a dlhodobo vedená ako hepatopatia nejasnej etiológie.

Väčšina pacientov s adultnou formou Pompeho choroby máva určité ťažkosti už od detstva – odstavanie lopatiek, skolióza, ťažkosti pri behu, zaostávanie pri športových aktivitách (3, 4, 10). Väčšina týchto jedincov nevyhľadáva lekárske vyšetrenie, svoje ťažkosti považujú za neobratnosť, nešikovnosť. V tomto období však majú pacienti s Pompeho chorobou už zvýšenú hladinu CK v sére. Lekársku starostlivosť vyhľadávajú väčšinou až neskôršie, keď sa u nich vyvinie *svalová slabosť* (2, 4, 6, 10). Pacienti majú ťažkosti s chôdzou, najmä do schodov, problémy pri vstávaní zo sedu, časté pády. Až u 50 % pacientov býva súčasťou iniciálnych ťažkostí námahová dýchavičnosť. V neskorších štádiách sa pridruhuje aj pokojová respiračná nedostatočnosť. V niektorých prípadoch, podobne ako u našej pacientky, môže byť prvým prejavom respiračnej insuficiencie len dýchavičnosť v ľahu ako prejav predilekčného postihnutia bránice (10, 18).

*Svalové atrofie* sú prítomné v pokročilejších štádiách ochorenia a sú nepriaznivým prognostickým ukazovateľom (2, 3, 4, 9, 10, 11). Skeletálne príznaky (odstavajúce lopatky, skolióza, hypotrofické paraspínálne svalstvo) sa vyskytujú relatívne často a môžu byť včasnými príznakmi Pompeho choroby (3, 4, 9, 10).

Svalová slabosť má obvykle pletencový vzorec, pričom svaly panvového pletenca sú postihnuté výraznejšie ako svaly ramenného pletenca (2, 3, 4, 9, 10, 11). Z panvových a proximálnych svaloch na DK sú najviac postihnuté gluteálne svaly, adduktory a flexory stehna, m. psoas je relatívne ušetrený. Výsledkom slabosti svalov panvového pletenca je kompenzačná myopatická „kačacia“ chôdza a drieková hyperlordóza. Pompeho choroba s predilekčným postihnutím svalov panvového pletenca a proximálneho svalstva dolných končatín imituje iné svalové ochorenia, čo často vedie k určeniu nesprávnej diagnózy. Adultná forma Pompeho choroby sa fenotypovo podobá pletencovým svalovým dystrofiám, chronickým polymyozitidám, myotonickými dystrofií – typ MD2 a ďalším neuromuskulárnymi ochoreniami s proximálnou svalovou slabosťou, napríklad spinálna svalová atrofia – adultný typ (4, 10, 15). Diferenciálna diagnostika adultnej formy Pompeho choroby je v tabuľke 2.

Relatívne zriedkavo býva v popredí klinického obrazu postihnutie proximálneho svalstva horných končatín (3, 4, 9, 10). Výrazne môžu byť postihnuté všetky fixátory lopatky – m. trapezius inferior, mm. rhomboidei a m. subscapularis, preto majú pacienti výrazne odstavajúce lopatky. Pri postihnutí proximálneho svalstva HK pacienti nedokážu vzpažiť, predpažiť a abdukovať horné končatiny. Vzhľadom na tento klinický fenotyp môže byť mylne stanovená diagnóza facio-skapulo-humerálnej muskulárnej dystrofie (10).

K určeniu mylnej diagnózy môže prispieť komorbidita, asociácia s určitými ochoreniami. U pacientov s asociovanou hypotyreózou na podklade autoimunitnej tyreoiditídy bola mylne stanovená diagnóza hypotyreogénnej myopatie (10). Prítomnosť katarakty, ktorá je obligátnym prejavom myotonickými dystrofií, môže viesť k stanoveniu mylnej diagnózy myotonickými dystrofií, najmä ak sa ihlovým EMG vyšetrením zistí spontánna pokojová aktivita typu pseudo/myotonických výbojov (15).

Podľa literárnych údajov vrátane našej štúdie sa interval medzi prvými prejavmi ochorenia a určením správnej diagnózy pohybuje medzi 6 – 8 rokmi (4, 9, 10, 11). Adultná forma Pompeho choroby najčastejšie vzniká v 3. a 4. dekáde života. U nemeckých a najmä holandských pacientov ochorenie vzniká aj v 6. dekáde života, najstarší pacient mal pri vzniku ochorenia 71 rokov (9, 11). V súbore 9 slovenských pacientov s adultnou formou bol priemerný vek pacientov pri vzniku adultnej formy Pompeho choroby 39,4 rokov (18 – 53 rokov).

Klinické prejavy adultnej formy Pompeho choroby bývajú pri vzniku heterogénne a progresia ochorenia variabilná. Pacienti s Pompeho chorobou majú obligátne zvýšenú hladinu CK v sére (4, 5, 10, 19, 20).

Rýchlosť progresie ochorenia u pacientov s adultnou a s juvenilnou formou Pompeho choroby je variabilná. Existuje určitá korelácia, čím skorší je vznik ochorenia a nižšia aktivita alfa-glukozidázy, tým je rýchlejšia progresia ochorenia (1, 11, 14). Bez liečby vedie progresia ochorenia u väčšiny pacientov k imobilizácii a potrebe asistovanej ventilácie. Najčastejšou príčinou úmrtia je respiračné zlyhanie. Pompeho choroba bola neliečiteľným ochorením až do úvodu 21. storočia. Enzymatická substitučná liečba s rekombinantnou alfa-glukozidázou, ktorá sa začala používať začiatkom 21. storočia, významne zlepšila prognostické vyhliadky pacientov so všetkými formami Pompeho choroby (3, 4, 12, 13, 14). Včasný indikovanie enzymatickej substitučnej liečby má rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov. Preto je potrebné aktívne vyhľadávať pacientov s Pompeho chorobou, k čomu sa využíva skriningové meranie aktivity alfa-glukozidázy v suchej kvapke krvi (3, 8, 21, 22). Pre vysokú senzitivitu a špecificitu na úrovni 99 % sa toto skriningové vyšetrenie musí stať rutinnou súčasťou klinickej praxe. Vyšetrenie je indikované u dospelých jedincov so svalovou slabosťou, myalgiami, svalovými atrofiami, respiračnou nedostatočnosťou, spánkovými poruchami dýchania, skoliózou, odstavajúcimi lopatkami, symptomatickou a asymptomatickou hyperCKémiou, aj pri eleváciách AST a ALT nejasnej etiológie (1, 2, 3, 4, 5, 7, 10). Hladina CK v sére je najcitlivejší marker (najmä izoenzym CK-MM) svalového poškodenia aj veľmi ľahkého stupňa (16, 23). CK sa nachádza voľne v sarkoplazme svalového vlákna a má nízku molekulovú váhu. Preto už pri ľahkých subklinických léziách svalových vlákien dochádza k vzostupu CK v sére. So vzostupom CK dochádza v sére aj k vzostupu AST a ALT, ktoré sú aj enzýmami myogénneho pôvodu, čo môže viesť k mylnej diagnóze ochorenia pečene. S touto situáciou sme na našom pracovisku boli konfrontovaní u pacientov, ktorí mali myozitídy, incipientné štádiá muskulárných dystrofií, myotonických dystrofií a adultnej formy spinálnej amyotrofie (10, 15, 19, 24). Hepatopatia ako mylná diagnóza Pompeho choroby je extrémna vzácnosť. V literatúre sme našli len jednu kazuistiku pacienta, u ktorého izolovane elevované sérové transaminázy AST a ALT viedli k určeniu diagnózy Pompeho choroby v asymptomatickom štádiu (25).

**Tabuľka 2.** Adultná forma Pompeho choroby – diferenciálna diagnostika

<b>Muskulárne dystrofie</b>
<b>Metabolické myopatie</b>
– iné glykogenózy
– lipidózy
– Danonova choroba
<b>Mitochondriálne myopatie</b>
<b>Autoimunitné myozitídy</b>
<b>Toxické myopatie</b>
<b>Ochorenia predných rohov miechy</b>
– amyotrofická laterálna skleróza
– spinálna amyotrofia IV adultný typ
<b>Periférne neuropatie</b>
– hereditárne
– autoimunitné
– metabolické

**Základným posolstvom tohto článku je informácia o absolútnej nutnosti vyšetrovať hladinu CK v sére u pacientov, ktorí majú elevované hladiny AST a ALT pri normálnych hladinách GMT a bilirubínu.**

## Záver

Adultná forma Pompeho choroby je autozomálne recesívne hereditárne metabolické ochorenie, ktoré sa klinicky manifestuje myopatiou s variabilnými prejavmi a priebehom. Jeho príčinou sú patogénne mutácie v géne pre alfa-glukozidázu, ktoré spôsobujú jej deficit. V svalových vláknach nedochádza k štepeniu glykogénu, dochádza k jeho akumulácii a celému radu patologických procesov, ktoré vyúsťujú do progredujúcej myopatie. Do konca 20. storočia bola Pompeho choroba neliečiteľným progredujúcim ochorením často s infaustnou prognózou. Enzymatická substitučná liečba s rekombinantnou alfa-glukozidázou, ktorá sa začala používať začiatkom 21. storočia, významne zlepšila prognostické vyhliadky pacientov so všetkými formami Pompeho choroby. Včasný diagnostikovanie Pompeho choroby a včasný ordinovanie enzymatickej substitučnej liečby majú rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov. Preto sa vo viacerých krajinách vrátane Slovenska realizuje projekt aktívneho vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou.

Z klinického hľadiska je nutné myslieť na adultnú formu Pompeho choroby pri najrôznejších prejavoch svalovej slabosti, najmä v proximálnej a trupovej distribúcii. Pacienti s adultnou formou Pompeho choroby majú v sére obligátne zvýšenú hladinu CK. Preto každá symptomatická aj asymptomatická hyperCKémia je indikáciou na skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi, ktorého senzitivita je veľmi vysoká (99 – 100 %). Definitívne potvrdenie diagnózy Pompeho choroby sa vykonáva enzymologickým vyšet-

rením aktivity alfa-glukozidázy v leukocytoch. Diagnózu ochorenia potvrdzuje aj DNA vyšetrenie, ktoré má rozhodujúci diagnostický význam v prípade hraničného výsledku enzymologického výsledku.

### Z praktického hľadiska uvádzame nasledovné odporúčania a konštatovania pre klinickú prax:

- Zvýšené hladiny AST a ALT, pri normálnych hladinách GMT a bilirubínu, sú myogénneho pôvodu.
- Pri zvýšených hodnotách AST a ALT v sére je vždy indikované vyšetrenie hladiny CK v sére.
- HyperCKémia je vždy indikáciou na skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi na posúdenie aktivity alfa-glukozidázy, nielen u pacientov so svalovou slabosťou, ale aj u klinicky asymptomatických jedincov. Môže u nich ísť o presymptomatické štádium Pompeho choroby.
- Dyspnoe v ľahu a v sede je prejavom dysfunkcie bránice a relatívne častý a niekedy iniciálny a dominujúci prejav Pompeho choroby. Preto je nutne indikované skriningové vyšetrenie suchou kvapkou krvi.
- Včasné určenie správnej diagnózy Pompeho choroby a včasná ordinácia enzymatickej substitučnej liečby majú rozhodujúci význam pre prognózu pacientov s Pompeho chorobou.

### Literatúra

1. Desnuelle C, Salviati L. Challenges in diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24: 443–448.
2. Špalek P, Hlavatá A. Pompeho choroba – nové trendy v diagnostike a liečbe. *Via practica.* 2011; 8(5): 225–229.
3. Vohánka S. Adultní forma Pompeho nemoci. *Cesk Slov Neurol N.* 2014; 77/110: 667–676.
4. Špalek P. Pompeho choroba (glykogenóza II. typu) – patogenéza, klinický obraz a aktuálne trendy v diagnostike a liečbe. *Neurologia.* 2013; 8: 153–159.
5. Preisler N, Lukacs Z, Vinge L, et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab.* 2013; 110: 287–289.
6. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, et al. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe registry. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A: 2431–2443.
7. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, et al. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2014; 113: 84–91.
8. Mattosova S, Hlavatá A, Špalek P, et al. Late onset form of Pompe disease. *Bratisl Med J.* 2015; 116: 502–505.
9. Hagemans ML, Winkel LP, 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.
10. Špalek P, Martinka I, Mattošová S, et al. Adultná forma Pompeho choroby v SR – diagnostické úskalía a omyly. *Neurologia.* 2014; 9: 157–164.
11. Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 34–42.
12. Van der Ploeg AT, Clemes PR, Corzo D, et al. A randomized study of glucosidase-alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1396–1406.
13. Papadopoulos C, Orlikowski D, Prigent H, et al. Effect of enzyme replacement therapy with allglucosidase alfa (Myozyme) in 12 patients with advanced late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2017; Jun 20. pii: S1096–7192 (17)30336–0. Doi: 10.1016/j.jymgme.2017.06.007 (Epub ahead of print).
14. Schoser B, Stewart A, Kanters S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following allglucosidase

alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017; 264: 621–630.

15. Urmínska I, Mattosova S, Meciarova I, et al. Laboratory and clinical findings imitating myotonic dystrophy in the patients with late-onset Pompe disease. *J Neuromuscul Dis.* 2015; 1: 34–35.
16. Aulsems MG, Verbiset J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet.* 1999; 7: 69–72.
17. Špalek P. Projekt vyhľadávania pacientov s Pompeho chorobou. *Neurol prax.* 2008; 9: 300–301.
18. Guimaraes MJ, Winck JC, Conde B, et al. Prevalence of late-onset Pompe disease in Portuguese patients with diaphragmatic paralysis – DIPPET study. *Rev Port Pneumol.* 2017; 23: 208–215.
19. Špalek P. HyperCKémia – etiológia a diferenciálna diagnostika. *Neurologia.* 2016; 1: 7–12.
20. Fernandez C, de Paula AM, Figarella-Branger D, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology.* 2006; 66: 1585–1587.
21. Umaphathysivam K, Hopwood JJ, Meikle PJ. Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease. *Clin Chem.* 2001; 47: 1378–1383.
22. Mattošová S, Hlavatá A, Špalek P, et al. Screening of Pompe disease by measuring alpha-glucosidase activity in dried blood spot. *Acta Facult Pharm Univ Comeniana.* 2013; Suppl. VIII. Ahead <http://versita.com/afpuc>.
23. Špalek P. Neuromuskulárne ochorenia – súčasné možnosti diagnostiky a aktuálne trendy v liečbe. *Interná med.* 2013; 13: 35–42.
24. Špalek P. Zánětlivé myopatie – patogenéza, diagnostika a liečba. *Postgrad Med.* 2008; 10: 926–936.
25. Hoeksma M, Boon M, Nizen-Koning KE, et al. Isolated elevated serum transaminases leading to the diagnosis of asymptomatic Pompe disease. *Eur J Pediatr.* 2007; 166: 871–874.

### Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB  
Nemocnica Ružinov  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
[peter.spalek@seznam.cz](mailto:peter.spalek@seznam.cz)

