

# Pompeho nemoc

doc. MUDr. Martin Magner, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Jitka Jirečková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

Pompeho nemoc je vzácné progresivní autosomálně recesivní onemocnění způsobené deficitem lysosomálního enzymu  $\alpha$ -glukosidázy (GAA; nebo také kyselá maltázy). Povědomí o tomto onemocnění v odborné veřejnosti vzrostlo ve spojení s příchodem terapie formou podávání náhradního rekombinantního enzymu. Cílem přehledového článku je obeznámit čtenáře s některými méně známými aspekty tohoto zajímavého onemocnění.

**Klíčová slova:** Pompeho nemoc, enzymová substituční terapie, lysosomální stádavá onemocnění.

## Pompe disease

Pompe disease is a rare progressive autosomal recessive disorder caused by deficiency of lysosomal  $\alpha$ -glucosidase (GAA; or acid maltase). The awareness of the disease among specialists has risen in the association with the arrival of therapy in the form of applied recombinant enzyme. The aim of this review is to bring the reader some less known aspects of this interesting disease.

**Key words:** Pompe disease, enzyme replacement therapy, lysosomal storage disorders.

## Úvod

Pompeho nemoc (PD, glykogenóza typ II, OMIM #232300) je vzácné progresivní autosomálně recesivní onemocnění způsobené deficitem lysosomálního enzymu  $\alpha$ -glukosidázy (GAA; také  $\alpha$ -1,4-glukosidáza, alfa-glukosidáza či kyselá maltáza, EC 3.2.1.20). Částečný nebo úplný deficit aktivity GAA vede k lysosomální a cytoplazmatické akumulaci glykogenu ústící v poškození cytoarchitektury a funkce postižených buněk. Incidence PD se v různých etnických skupinách liší. Rychle progredující infantilní forma Pompeho nemoci (IOPD, Infantile Onset Pompe Disease) se v kavkazské populaci vyskytuje s frekvencí 1:40 000 až 1:138 000. Povědomí o PD poslední dobou výrazně narostlo zejména s příchodem dostupné léčby – enzymové substituční terapie. V následujícím přehledu jsme si dali za cíl přinést čtenáři některá méně známá fakta, která se s touto nemocí vážou.

## Popis a historie onemocnění

Onemocnění bylo popsáno nizozemským patologem Johannesem Cassianem Pompe (1901–1945) roku 1932 v holandštině a o rok později ve francouzštině (Pompe, 1932, 1933). Pompe, ještě jako student medicíny, prováděl 27. prosince 1930 pitvu sedmiměsíční dívky, která zemřela během hospitalizace pod obrazem těžké pneumonie. Pozoroval výraznou kardiomegalii se ztlustěním stěny levé komory srdeční a dal ji do souvislosti s podobnými kazuistikami hepatomegalie a zvětšení ledvin popsanými dříve von Gierkem (von Gierke, 1929) (von Gierke, 1877–1945, se zabíral syntézou glykogenu, v kazuistikách popsal glykogenózu typu I, která dosud nese jeho jméno). Pompe správně usoudil, že i příčina jím pozorované kardiomegalie bude souviset s poruchou metabolismu glykogenu a nazval tento stav „cardiomegalia glycogenica diffusa“. V témže roce jako Pompe byly také v Německu nezávisle popsány případy kojenc-

kých úmrtí spojených s těžkou svalovou slabostí, kardiomegalii a difúzně se vyskytujícími depozity glykogenu (Bischoff, 1932). Dnes je toto onemocnění známo jako Pompeho nemoc. Později bylo klasifikováno jako glykogenóza typ II.

## Patofyziologie a genetické pozadí Pompeho nemoci

Pompeho nemoc je autosomálně recesivně dědičné onemocnění, jehož podkladem je defekt lysosomální GAA. Jedná se o lysosomální enzym o velikosti 952 aminokyselin a molekulové hmotnosti 105 kDa účastnící se hydrolytické degradace glykogenu. Glykogen se v buňce nachází v cytoplazmatických granulech o průměru 10–40 nm, zejména v jaterních a svalových buňkách (10% v hepatocytech, 1–2% ve svalu). Glykogenová granula obsahují i enzymy katalyzující syntézu a degradaci glykogenu a další enzymy, které tyto procesy regulují (glykogenolýza a glykolýza tedy probíhají v cytoplazmě). Lysosomální kyselá

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Magner, Ph.D., martin.magner@vfn.cz

KDDL 1. LF UK a VFN v Praze, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(3): 200–204

Článek přijat redakcí: 17. 4. 2018

Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2018

**Tab. 1.** Nejčastější příznaky klasické formy infantilní Pompeho nemoci (nástup příznaků před 12. měsícem věku; podle Kishnani et al., 2006)

Příznak	Frekvence příznaků
Potíže s krmením/neprospívání	44–97 %
Hepatomegalie	29–90 %
Respirační insuficience	27–78 %
Kardiomyopatie/kardiomegalie	50–100 %*
Opoždění hrubé motoriky	20–63 %
Hypotonie	52–96 %
Absence hlubokých šlachových reflexů	33–35 %
Makroglosie	29–62 %

\* sdružené kardiomyopatie – zahrnující zkrácený PR interval s rozšířenými QRS komplexy, kardiomegalii, kardiomyopatii a obstrukci výtoky z levé srdeční komory

$\alpha$ -1,4-glukosidáza se tak hlavní metabolické dráhy glykogenu neúčastní. Důvod, proč lysosomy normálně pohlcují a degradují glykogenová granula, není znám. Nejspíše k tomu dochází náhodně při autofagii. Následkem deficitu aktivity GAA nedochází k rozštěpení glykogenu v lysosomu, což vede k lysosomálnímu stádní glykogenu, zejména v kosterních svalech. Postižený lysosom ztrácí schopnost autofagie potřebné pro degradaci řady cytoplazmatických komponent včetně poškozených mitochondrií a toxických agregátů nefunkčních proteinů (Magner et al., 2016).

Gen GAA lokalizovaný na 17. chromozomu je polymorfní, vyskytující se ve třech alelách, s nejvíce zastoupenou alelou GAA\*1. Obsahuje 20 exonů a jeho celková délka činí 18 351 párů bází. Klinická heterogenita PD je dána velkým počtem mutací GAA genu (více než 350 mutací), které vedou ke kompletní či částečné ztrátě katalytické aktivity enzymu, případně ke změnám v úrovni jeho exprese. Nejčastěji detekovanou mutací v sestavě českých pacientů je c.307T>G; p.Cys103Gly (38 % případů) (Magner et al., 2016). Fenotyp pacienta lze také do určité míry zkorelovat s typem patologické mutace. Je známo, že:

- mutace v GAA genu vedoucí k nestabilitě GAA-mRNA (nonsense varianty) lze častěji pozorovat u pacientů s IOPD a vedou k téměř kompletní ztrátě enzymatické aktivity GAA;
- missense mutace a mutace ovlivňující sestřih GAA-mRNA mohou vést k částečné i úplné ztrátě GAA katalytické aktivity a mohou se vyskytovat u pacientů s IOPD i pozdní formou onemocnění (LOPD – Late Onset Pompe Disease).

Klinické projevy onemocnění mohou ovlivňovat i modifikátorové geny, tedy geny genetického pozadí, které jsou schopny zesilovat či tlumit projevy určité mutace. V případě pacientů

s LOPD je prokázáným modifikátorovým genem pro angiotenzin konvertující enzym (ACE). Pacienti s DD polymorfizmem genu pro ACE vykazovali dřívější nástup symptomů onemocnění a jeho rychlejší progresi, vyšší hladiny kreatininy v době určení diagnózy a vyšší míru myalgie (De Filippi et al., 2010).

## Klinický obraz Pompeho nemoci

Klinický obraz PD představuje spektrum symptomů, které se mohou manifestovat v kterémkoliv věku. Nejtěžší formou PD je klasická rychle progresující IOPD popsaná Pompem v roce 1932 a projevující se již v prvních měsících života s mediánem nástupu pozorovaných symptomů před druhým měsícem života. Byla prokázána pozitivní korelace doby výskytu prvních symptomů s výrazně horší prognózou a kratší dobou dožití (Kishnani et al., 2006; van den Hout et al., 2003). Dominantními příznaky jsou těžká kardiomegalie a kardiomyopatie, neprospívání, potíže s příjmem potravy, respirační infekce, zpomalení motorického vývoje a celková hypotonie s obrazem tzv. „floppy infant“ nebo „floppy baby“ (tabulka 1) (Kishnani et al., 2006; van den Hout et al., 2003; Howell et al., 2006). Může být přítomna mírná makroglosie a hepatomegalie, šlachové reflexy mohou být sníženy. Nezřídka jsou přítomny i patologické změny středního a vnitřního ucha, včetně postižení převodních drah sluchových (Kishnani et al., 2006). Zbytková aktivita GAA je nulová, případně dosahuje maximálně 1 % normální průměrné katalytické aktivity enzymu. IOPD bývá někdy dělena na klasickou a atypickou formu onemocnění. Pacienti s atypickou formou IOPD obvykle vykazují nástup symptomů až po šestém měsíci věku, mají normální srdeční funkci s mírnější komorovou hypertrofií, a dožívají se déle než jednoho roku věku. Diagnóza IOPD bývá obvykle stanovena kolem čtvrtého měsíce života

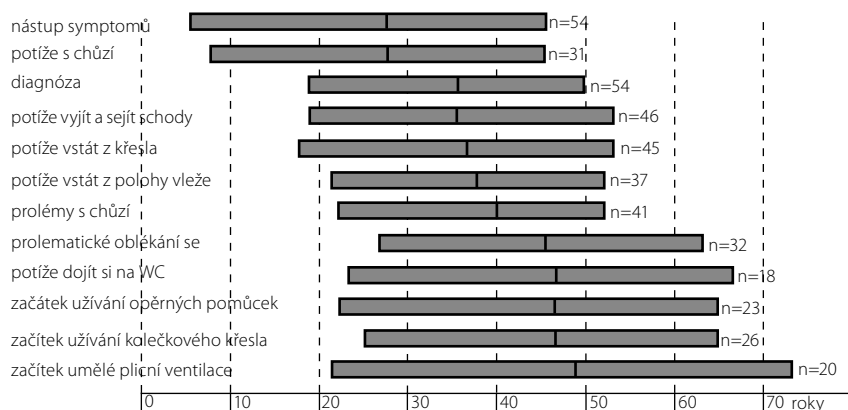
(Kishnani et al., 2006; van den Hout et al., 2003). Ventilační podpora je při přirozeném průběhu choroby u většiny pacientů nutná od sedmého měsíce (Kishnani et al., 2006). Bez terapie pacienti umírají obvykle do jednoho roku věku, s mediánem věku úmrtí 6–8 měsíců (Kishnani et al., 2006; van den Hout et al., 2003).

Druhou skupinu pacientů trpících Pompeho nemocí představují pacienti s onemocněním juvenilní nebo adultní formou, které ovšem od sebe nelze jasně oddělit (LOPD) (obrázek 1). Prvními popsányi pacienti dokladujícími existenci více než jednoho typu Pompeho nemoci byly dvě portugalské ženy ve věku 19 a 44 let (Hudgson et al., 1968). Pomaleji progresující forma onemocnění se může klinicky manifestovat od raného dětství po pozdní dospělost. Starší děti a dospělí s LOPD vykazují zbytkovou aktivitu GAA; ta ovšem dosahuje maximálně 30 % normální průměrné katalytické aktivity enzymu (van der Ploeg et Reuser, 2008). Charakteristická pro ni je pomalejší ale progresivní proximální myopatie a pletencová slabost s dominantním postižením dolních končetin. Značné procento pacientů uvádí jako hlavní svalový symptom myalgie (Hagemanns et al., 2005; Muller-Felber et al., 2007). Pompeho nemoc je proto třeba zohlednit rovněž v diferenciální diagnostice myotonické dystrofie 2. typu, manifestující se v dospělosti častou myalgií a proximální svalovou slabostí. Respirační funkce mohou být zasaženy záhy po klinickém propuknutí LOPD, nicméně srdce nebývá výrazně postiženo. Mezi výskytem prvních symptomů a stanovením diagnózy LOPD uběhne obvykle značná časová prodleva, typicky v řádu jednotek ale výjimečně i několika desítek let (Hagemanns et al., 2005; Muller-Felber et al., 2007). Více než polovina pacientů udává mírné svalové symptomy již v dětství, s výraznějším nástupem choroby ve třetí (Hagemanns et al., 2005) až čtvrté dekádě (Laforet et al., 2000; Mellies et al., 2001). Asi třetina pacientů vyžaduje umělou ventilační podporu (Hagemanns et al., 2005; Kishnani et al., 2004), přičemž respirační potíže mohou u značné části dospělých pacientů předcházet problémům s chůzí (Pellegrini et al., 2005). Hlavní příčinou úmrtí bývá respirační selhání (Kurz et al., 1998; Hagemanns et al., 2005).

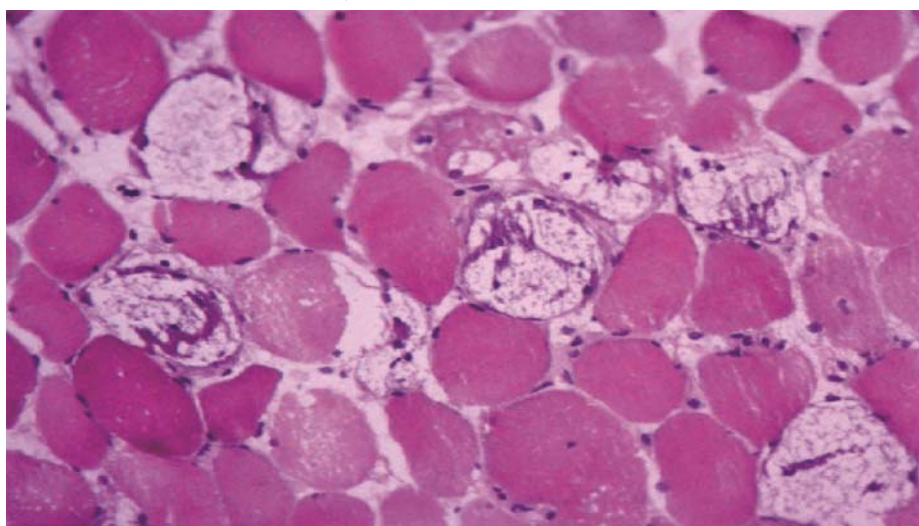
## Diagnostika

Diagnostika PD byla v minulosti založena na histochemickém průkazu výrazné akumulace glykogenu ve svalové biopsii a nálezu vakuolární degenerace svalových vláken (obrázek 2),

**Obr. 1.** Věková distribuce výskytu specifických symptomů u skupiny 54 pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci. Obdélníky vymezují 10. a 90. percentil věku, černou čarou je vyznačen průměrný věk nástupu daného symptomu. Číslo n za obdélníkem udává, kolik pacientů uvedlo věk nástupu symptomu (podle Hagemans et al., 2005)



**Obr. 2.** Vakuolární degenerace svalových vláken v důsledku akumulace glykogenu v lysosomech pacienta s infantilní formou Pompeho nemoci (zvětšení 400x; s laskavostí poskytl prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D., Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol v Praze)



jež koreluje s klinickým fenotypem a u pacientů s mírným fenotypem může i chybět. U pacientů s adultní formou může být postižení jednotlivých svalů nerovnoměrné. Hladiny aminotransferáz a kreatinkinázy přitom mohou být zvýšené i normální. Na rtg hrudníku u dětí s IOPD je vidět rozšíření srdečního stínu. Kardiologické vyšetření prokáže hypertrofickou kardiomyopatii, event. zkrácení PR intervalu.

V současné době se využívá screeningové vyšetření Pompeho nemoci stanovením aktivity GAA v suché krevní kapce. Vyšetření je jen minimálně invazivní, přitom senzitivita i specifita této metody je vysoká. Praktický dopad zavedení selektivního screeningu Pompeho nemoci v roce 2009 je jednoznačný. Před érou screeningu nebyl v ČR diagnostikován žádný dospělý pacient s Pompeho nemocí, od té doby do září 2015 již bylo zachyceno 14 dospělých pacientů (Magner et al., 2016).

## Historie a efekty terapie

Pompeho choroba zůstávala dlouhé roky onemocněním, k němuž bylo možno přistupovat pouze paliativně. Léčbou ovlivnitelnou chorobou se stala až na počátku 21. století. Klíčovým pro rozvoj enzymových substitučních terapií (ERT, enzyme replacement therapy) lysosomálních stádavých onemocnění bylo pochopení tzv. cross-correction fenoménu a poznání posttranslačních osudů lysosomálních enzymů. Po syntéze, glykosylaci a sbalení (folding) je nová molekula enzymu transportována Golgiho komplexem do lysosomů. Cestou prodělává první proteolytické štěpení a je rozpoznána manóza-6-fosfátovými receptory (M6P receptory). Tento receptor transportuje GAA do pozdního endosomu, v němž komplex enzym-receptor díky nízkému pH disociuje. Enzym je transportován do lysosomu a receptor recyklován k opětovnému využití. Prekurzory GAA ovšem mo-

hou být také secernovány a vychytávány sousedními buňkami cestou na kationech nezávislého M6P receptoru (CI-MPR, cation independent mannose 6-phosphate receptor). Tento receptor na membráně sousední buňky řídí endocytózu secernovaného GAA a jeho transport do lysosomu. Souhra zdravé a enzymově deficitní buňky je označována jako cross-correction fenomén a je podkladem ERT (Neufeld et Fratantoni, 1970).

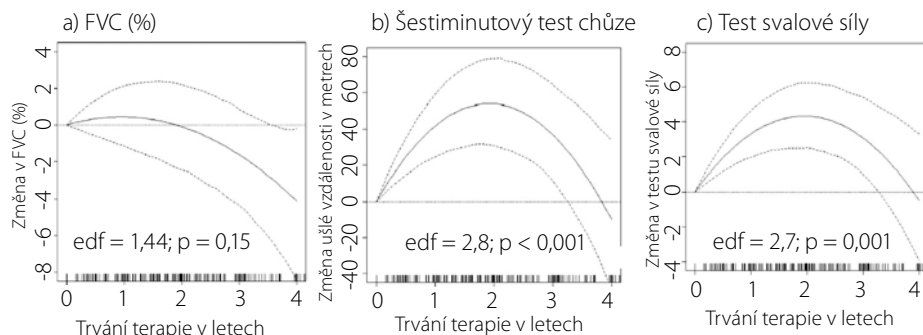
I po odhalení a popisu cross-correction fenoménu však čekala vědecké a lékařské týmy ještě dlouhá a trnitá cesta k rutinně aplikovatelné ERT. Až klonování GAA genu přineslo patřičné metodické zázemí pro produkci rekombinantního enzymu (rh-GAA) buněčnou linií ovárií čínských křečků (Chinese Hamster Ovary Cells, CHO) a z mléka transgenních králíků. Roku 2006 byl rh-GAA preparát pod komerčním názvem Myozyme® (Genzyme) schválen pro použití u IOPD americkou FDA (Food and Drug Administration) i evropskou EMA (European Medicine Agency). Roku 2010 shválila FDA k použití u LOPD pacientů starších osmi let Lumizyme® (Sanofi Genzyme) (v Evropě není dostupný). Věkové omezení bylo následně zrušeno roku 2014. ERT má jednoznačný efekt na kardiomegalii a funkci srdce, stejně jako na celkovou dobu přežití pacientů (van den Hout et al., 2000).

Pompeho nemoc je chorobou nevyléčitelnou, a jakkoliv nelze ani při aplikaci ERT očekávat úpravu ad integrum, můžeme do určité míry zastavit progresi onemocnění a zmírnit jeho příznaky. Enzymová substituční terapie by měla být zahájena co nejdříve od určení diagnózy PD nebo od nástupu klinický projevů nemoci. Podle některých autorů je zásadním faktorem rozhodujícím o úspěšnosti terapie stav a míra progresy choroby pacienta v době zahájení terapie. Tento parametr se zdá být důležitější než věk pacienta (Kishnani et al., 2006; van den Hout et al., 2000). Na ERT lépe odpovídají pacienti s vysokým podílem svalových vláken typu I. Tito pacienti vykazují menší míru ultrastrukturálního poškození vláken kosterní svaloviny stejně jako nižší koncentrace glykogenu (Thurberg et al., 2006).

Výsledky ERT se u pacientů s IOPD a LOPD liší. U dětí s infantilní formou PD je včasné zahájení léčby nutností, neboť bez léčby obvykle umírají během prvního roku života. Podávání ERT snižuje riziko invazivní ventilace o 92% (Kishnani et al., 2006). Dochází k výraznému zlepšení respiračních funkcí, ke zmírnění kardiomyopatie a ke zvýšení



**Obr. 3.** Vztah mezi dobou podávání ERT a změnou klinického obrazu u adultní formy Pompeho choroby. Data jsou korigována na věk pacienta. Grafy ilustrují závislost klinického obrazu na věku, pohlaví a době podávání ERT. Kolmé osy představují očekávané změny klinického obrazu choroby, pevné linky průměrné změny hodnocených parametrů v závislosti na době, kdy pacient započal s ERT, a na celkové době podávání ERT, přerušované linie vymezují 95 % konfidenční interval daného predikčního modelu. Počet stupňů volnosti modelu („edf“ v grafech) pak graficky reprezentují odchylky linií od ideálně lineárního průběhu („edf“ = 1). Kartáčové grafy v dolní části představují jednotlivé evaluace klinického stavu během terapie; každá svislá čárka značí konkrétní dobu v průběhu ERT (podle Anderson et al. 2014). %FVC – forsovovaná vitální kapacita



svalové síly, u části dětských pacientů i k dosažení motorických milníků typu sezení či rozvoj chůze. Celkově příznaky přetrvávají, obvykle ovšem v mnohem mírnější formě. Patří k nim reziduální svalová slabost, ztráta sluchu, zvýšené riziko arytmií, nazolalie, dysfagie s rizikem aspirace či osteopenie. I při podávání ERT zhruba třetina pacientů ovšem umírá (Kishnani et al., 2006).

Důležitým prognostickým kritériem ovlivňujícím úspěšnost ERT je tzv. CRIM status pacienta. CRIM (Cross-Reactive Immunologic Material) status udává, zda organizmus pacienta má či nemá proti molekule enzymu vytvořenou přirozenou imunitní toleranci. V případě CRIM-negativních pacientů vyhodnotí organizmus podávaný rekombinantní enzym jako tělu zcela cizorodou bílkovinu

(Banugaria et al., 2011). CRIM-negativní pacienti pak vykazují vysoké titry protilátek proti rekombinantnímu GAA, což vede ke snížení terapeutické odpovědi na ERT. ERT pak musí být podávána podle modifikovaného imunomodulačního protokolu. Většina těchto protokolů využívá k potlačení imunitní reakce rituximab a další látky (mykofenolát mofetil, methotrexát, sirolimus). CRIM-negativita se vyskytuje až u 80 % pacientů s LOPD. Přes jednoznačně pozitivní význam efektu těchto protokolů na účinek ERT je nezbytné brát v úvahu i jejich určitá rizika (toxická, infekční komplikace).

U pozdní formy onemocnění se při podávání ERT projeví zejména klinická stabilizace pacientů. U zhruba dvou třetin pacientů s LOPD dochází k poklesu hladin CK a zlepšení respiračních funkcí

i motorického výkonu. Mnozí pacienti s LOPD se během prvních dvou let ERT dokonce klinicky výrazně zlepšují, následně ovšem dochází ke stabilizaci, případně i k deterioraci. Ukázkovým příkladem je práce Andersona a kol. (2014) (obrázek 3). Studie se účastnilo 62 LOPD pacientů průměrného věku 46,5 roku, jímž byla v průběhu tří let podávání ERT průběžně hodnocena řada funkčních parametrů (6MWT, MRC scale, FVC). U pacientů došlo k částečnému zlepšení ve všech sledovaných parametrech, benefit ERT byl ovšem nejvýraznější ve skupině pacientů léčených 12–36 měsíců. Následně se jejich stav stabilizoval a k dalšímu zlepšení již nedošlo (Anderson et al., 2014). Nutno zmínit, že důležitým limitem terapie je i její cena, která se pohybuje v řádu jednotek milionů korun za roční léčbu jednoho pacienta.

## Závěr

Pompeho nemoc je vzácné, léčbou ovlivnitelné onemocnění. Klinickým projevům dominuje postižení kosterního svalstva s kontinuem spektra od těžké infantilní formy k mírnějším juvenilním či adultním formám. Jedinou účinnou léčbu PD v současnosti představuje enzymová substituční terapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT). Při jejím včasném zahájení lze zabránit progresi u časných forem a zmírnit příznaky u pozdních forem nemoci.

*Tato práce vznikla za podpory projektu UK v Praze UNCE 204064, PRVOUKP24/LF1/3 a RVO-VFN 64165/2012.*

## LITERATURA

- Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, Lachmann RH, Logan S. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(6): 945–952.
- Banugaria SG, Prater SN, Ng YK, Kobori JA, Finkel RS, Ladda RL, Chen YT, Rosenberg AS, Kishnani PS. The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein; lessons learned from infantile Pompe disease. *Genet Med* 2011; 13(8): 729–736.
- Bischoff G. Zum klinischen Bild der Glykogen-Speicherkrankheit (Glykogenose). *Ztschr. f. Kinderh.* 1932; 62: 722–726.
- de Filippi P, Ravaglia S, Bembì B, Costa A, Moglia A, Piccolo G, Repetto A, Dardis A, Greco G, Ciana G, Canevari F, Danesino C. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modifies the clinical outcome in patients with Pompe disease. *Genet Med* 2010; 12(4): 206–211.
- Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005; 64(12): 2139–2141.
- 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.
- Hudson P, Gardner-Medwin D, Worsfold M, Pennington RJ, Walton JN. Adult myopathy from glycogen storage disease due to acid maltase deficiency. *Brain* 1968; 91(3): 435–462.
- Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004; 144(Suppl. 5): S35–43.
- Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148(5): 671–676.
- Kurz D, Aguzzi A, Scherer TA. Decompensated cor pulmonale as the first manifestation of adult-onset myopathy. *Respiration* 1998; 65(4): 317–319.
- Laforet P, Nicolino M, Eymard PB, Puech JP, Caillaud C, Ponaru L, Fardeau M. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. *Neurology* 2000; 55(8): 1122–1128.
- Magner M, Honzik T, Zeman J. Pompeho nemoc (glykogenóza typu II). In: Honzik T, Zeman T. Dědičné poruchy metabolismu v kazuistikách. Mladá Fronta 2016.
- 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(7): 1290–1295.
- Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-Weigel B,

- Lochmüller 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; 17(9–10): 698–706.
- Neufeld EF, Frattoloni JC. Inborn errors of mucopolysaccharide metabolism. *Science* 1970; 169(3941): 141–146.
- Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, Raphael JC, Lofaso F. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur Respir J* 2005; 26(6): 1024–1031.
- Pompe JC. Over idiopathische hypertrophie van het hart. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1932; 76: 304–312.
- Pompe JC. Hypertrophie idiopathique du Coeur. *Ann D'Anat Path* 1933; 10: 23–35.
- Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, Afonso K, Tsai AC, Bossen E, Kishnani PS, O'Callaghan M. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Invest* 2006; 86(12): 1208–1220.
- Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, Van der Ploeg AT. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 2000; 356(9227): 397–398.
- von Gierke EV. Hepato-nephro-megalia-glycogenica (Glykogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren). *Beitr Pathol Anat* 1929; 82: 497–513.