

Muž, který se nemohl ponořit – kazuistika pacienta s typickým průběhem pozdní formy Pompeho nemoci

MUDr. Lívie Mensová, MUDr. Daniel Baumgartner

Neuromuskulární centrum 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pompeho nemoc (PD, glykogenóza II. typu) je vzácné geneticky podmíněné metabolické onemocnění charakterizované deficitem alfa-1,4-glukosidázy (GAA, kyselá maltáza). Projevy onemocnění i délku života lze ovlivnit enzymovou substituční terapií (ERT). Neuromuskulární centrum 2. LF UK a FN Motol a Neuromuskulární centrum FN Brno realizují projekt, jehož cílem je odhalit dosud nepoznané případy Pompeho nemoci a nově diagnostikovaným pacientům poskytnout dispenzární péči a substituční terapii. Článek demonstruje typický průběh pozdní formy Pompeho nemoci na kazuistice pacienta zachyceného v rámci projektu.

Klíčová slova: Pompeho nemoc, glykogenóza II. typu, respirační insuficience, porucha dýchání ve spánku, ortopnoe.

Man who was unable to dive – typical course of Pompe's disease with late onset

Pompe disease (PD, glycogenosis type II) is a rare genetically determined metabolic disease characterized by alpha-1,4-glucosidase (GAA, acid maltase) deficiency. Disease manifestations and life expectancy can be influenced by enzyme replacement therapy (ERT). Neuromuscular centers in Prague and Brno are implementing a project aimed at detecting previously unknown cases of Pompe disease and providing dispensary care and substitution therapy to the newly diagnosed patients. The article demonstrates the typical course of the late form of Pompe disease by means of the case report of a patient found thanks to the project.

Key words: Pompe disease, glycogenosis II. type, respiratory insufficiency, sleep breathing disorder, orthopnea.

Úvod

Pompeho nemoc (PD, glykogenóza II. typu) je vzácné geneticky podmíněné metabolické onemocnění charakterizované deficitem alfa-1,4-glukosidázy (GAA, kyselá maltáza). Důsledkem nedostatečné či zcela chybějící funkce enzymu je hromadění glykogenu v lysosomech všech tkání, zejména však kosterního svalu a myokardu, vedoucí k jejich poškození.

Z klinického hlediska rozlišujeme dvě formy onemocnění: **časnou** (early onset, EOPD) charakterizovanou nulovou či zcela minimální (< 1 %) aktivitou GAA, a **pozdní** (late onset,

LOPD) s enzymatickou aktivitou mezi 1–30 % normy. EOPD, někdy též zvaná klasická nebo infantilní, se může manifestovat již in utero, typicky však v prvních čtyřech měsících postnatálního života, a to generalizovanou hypotonií, obtížemi s příjmem potravy, neprospíváním, respirační insuficíencí a kardiomegalií na pozadí hypertrofické kardiomyopatie. Neléčená EOPD končí zpravidla do jednoho roku věku úmrtím v důsledku respiračního či kardiálního selhání (Kishnani et al., 2006). LOPD zahrnuje klinicky velmi variabilní spektrum symptomů s nástupem v dětském (juvenilní forma) či

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

LM – 60 %, DB – 40 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):74–78

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.003>

Článek přijat redakcí: 30. 11. 2023

Článek přijat k publikaci: 12. 1. 2024

MUDr. Lívie Mensová

livie.mensova@fnmotol.cz

dospělém (adultní forma) věku. Vedoucím symptomem je progresivní převážně proximální svalová slabost s převahou na dolních končetinách, dále se objevuje slabost axiálních svalů a bránice, která může vést k rozvoji respirační insuficience (Toscano et al., 2019). Myokard bývá u LOPD ušetřen (Herbert et al., 2018). Projevy onemocnění i délku života lze ovlivnit enzymovou substituční terapií (ERT) (Kishnani et al., 2014).

Incidence PD bývá udávána 1 : 40 000 (z toho ¼ případů EOPD), epidemiologické údaje se však liší v závislosti na zeměpisné lokalitě i etnitě. V České republice žije v současné době 26 pacientů s potvrzenou diagnózou, z nichž 23 je léčeno ERT. Od roku 2018 probíhá pod záštitou Neuromuskulárního centra 2. LF UK a FN Motol a Neuromuskulárního centra FN Brno s finanční podporou společnosti Sanofi, a. s., „Celonárodní screening Pompeho nemoci u pacientů s nespecifikovanou svalovou slabostí, hyperCKemií a respirační insuficíencí“. Cílem tohoto projektu je odhalit dosud nepoznané případy Pompeho nemoci a nově diagnostikovaným pacientům poskytnout dispenzární péči a substituční terapii. Do projektu jsou zařazováni pacienti ve všech věkových kategoriích nezávisle na pohlaví a splňující alespoň jedno z následujících kritérií:

- myopatie nejasné etiologie,
- asymptomatická hyperCKemie (zvýšená koncentrace kreatinkinázy; 1,5–10násobek horního limitu normy),
- restriktivní ventilační porucha neznámé etiologie ($\geq 10\%$ snížení vitální kapacity plic (FVC) při porovnání hodnot vleže a ve stoje).

Screening probíhá metodou suché krevní kapky (Dried Blood Spot, DBS) a v případě pozitivního nálezu následuje potvrzení choroby vyšetřením enzymové aktivity v leukocytech a molekulárně genetickým vyšetřením. Díky projektu se podařilo dosud odhalit čtyři nové pacienty s LOPD. Cílem našeho příspěvku je přiblížit čtenářům typickou manifestaci a průběh onemocnění formou kazuistiky jednoho z pacientů detekovaných v rámci projektu.

Kazuistika

Prezentovaným pacientem je 44letý muž odeslaný na naše pracoviště ambulantním

neurologem pro několik let progredující oslabení trupové muskulatury s nástupem v dospělosti a zhruba jeden rok registrovanou progresivní dechovou nedostatečností. První příznaky zaznamenal v roce 2018 (v 39 letech), kdy se rozvinuly dosud nepoznané intenzivní lumbalgie provázené pocitem namožení v dané oblasti, avšak bez blokády. Pacient i manželka si všimli nápadné a progresivní změny postury – předsunutí ramen, prohnutí v bedrech. Relativně rychle postupovalo oslabení trupové muskulatury, od r. 2020 byl pacient prakticky neschopen vzpřímeného držení těla. Vnímá tah dopředu s instabilitou, kterou byl ovšem dosud schopen kompenzovat bez proběhlého pádu. Mezi lety 2020 a 2022 se postupně rozvinuly obtíže při chůzi do schodů, nebyl schopen provést dřep a začal vnímat i oslabení pletence horních končetin. Během roku 2022 se objevila dechová nedostatečnost. Udával ortopnoe, která převažovala nad zátěžovou dušností. Dále byla přítomna porucha spánku – ranní únava, bolesti hlavy, manželka popisovala lapání po dechu ve spánku. Zajímavý byl také **údaj o dušnosti, která se objevovala, pokud se ponořil do vody více než po pás**. V osobní anamnéze měl epizody migrenózní cefale, absolvoval dvě artroskopie kolene, žádné léky neužíval. V rodině byl jediným se svalovou slabostí a dechovými obtížemi.

Klinické vyšetření (Obr. 1) ukázalo normální neurologický nálezu v oblasti hlavy, v oblasti krku hypotrofii m. sternocleidomastoideus asymetricky více vyjádřenou vpravo, oslabení anteflexe (3-/5 dle svalového testu, neschopen elevovat nad podložku) i dorziflexe šíje (4/5). V oblasti trupu přítomna symetrická hypotrofie mm. pectorales a periskapulárních svalů bez zjevné poruchy fixace lopatky. Pacient netoleroval horizontálu, vleže nznak byl patrný paradoxní dýchací vzorec s vtahováním břišní stěny v inspiriu a se zapojováním pomocných krčních svalů. Z lehu nznak se pacient vertikalizoval pouze s oporou obou horních končetin (pro výrazné oslabení trupové muskulatury). Dále byla patrná převážně symetrická slabost v oblasti pletence horních i dolních končetin s maximem pro flexi kyčlí (4/5 dle svalového testu). Ve stoji byl pacient stabilní s nápadnou bederní hyperlordózou a ochablou břišní stěnou, schopen samostatné chůze. Čití intaktní.

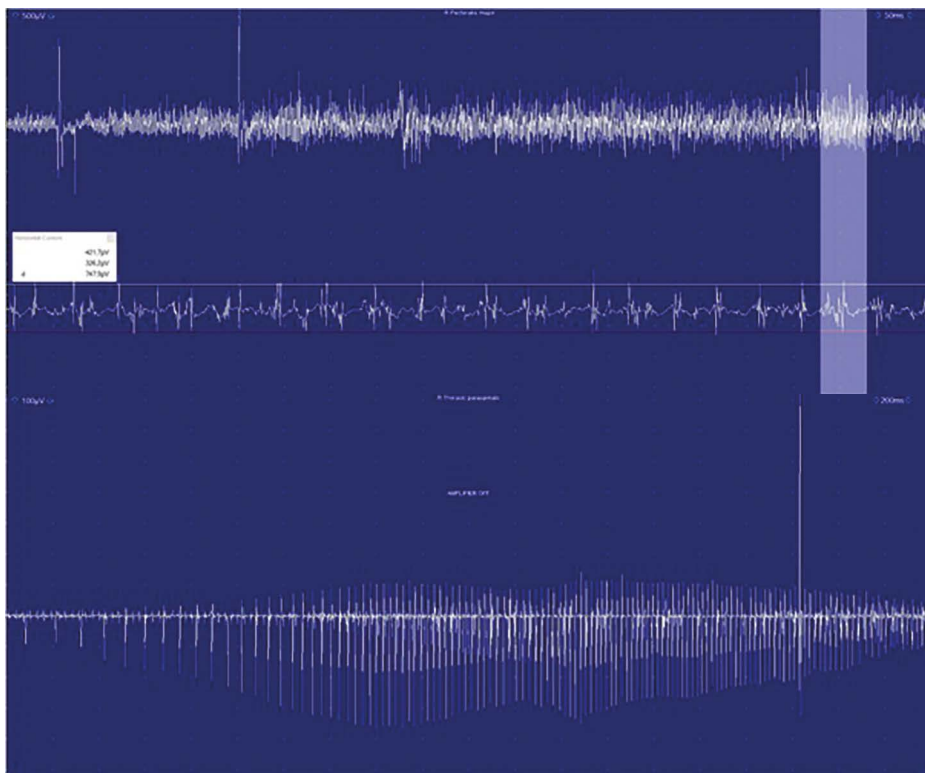
V rámci konzultace v našem centru byla provedena i bed side spirometrie s hodnotami usilovné vitální kapacity (forced vital capacity, FVC) 45 % náležité hodnoty (pro dané pohlaví, věk a rasu) při vyšetření vsedě. Při vyšetření vleže došlo k velmi markantnímu poklesu hodnoty FVC na 16 % náležité hodnoty. Biochemické vyšetření zachytilo hyperCKemii (CK 8 $\mu\text{kat/l}$, norma 0,41–3,24 $\mu\text{kat/l}$). Elektromyografické vyšetření (EMG) prokázalo fokálně různé intenzivně vyjádřenou myogenní lézi s maximem pro trupové paravertebrální i abdominální svaly, ve kterých byly zastíženy četné vysokofrekvenční výboje převážně myotonické, ojediněle i komplexní repetitivní výboje (CRD) a jen řídké fascikulace (Obr. 2). Vyšetření svalů magnetickou rezonancí nebyl pacient vzhledem k intoleranci horizontály schopen absolvovat.

Na základě kombinace anamnestických údajů, klinického nálezu a výsledků paraklinických vyšetření byla jako nejpravděpodobnější diagnóza uvažována LOPD. Provedený screeningový DBS vyšel pozitivní (enzymatická aktivita alfa-glukosidázy 0,2 $\mu\text{mol/l/hod}$; cut off > 2), doplněné molekulárně ge-

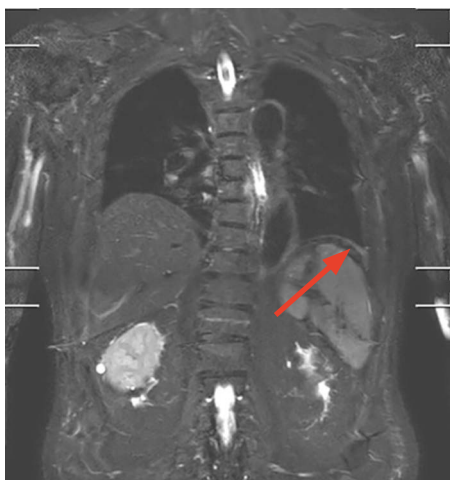
Obr. 1. Prezentovaný pacient s vyjádřeným oslabením svalů pletence horních i dolních končetin, nápadná je rovněž hypotrofie mm. pectorales a oslabení břišní stěny



Obr. 2. EMG nález – obraz myogenní léze z *m. pectoralis maior* (nahore), myotonický výboj paraspinnálního svalu v hrudní oblasti (dole)



Obr. 3. MRI svalů, sekvence STIR, šipka ukazuje ztenčenou edematózní tedy hypersignální bránici



netické vyšetření odhalilo dvě mutace GAA genu: nejčastější patogenní variantu c.-32-1 T>G; a pravděpodobně patogenní variantu c.1564C>T. Pacient byl odeslán ke konzultaci na Kliniku pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, kde byla diagnóza LOPD potvrzena rovněž enzymologicky (aktivita kyselá alfa-1,4-glukosidázy v leukocytech: 6,5 nmol/h/mg; norma 14,1–50,5; poměr s akarbózou a bez akarbózy: 0,18; norma 0,30–0,68) a došlo k rozhodnutí o zahájení ERT.

Pacient absolvoval i kardiologické vyšetření, které neprokázalo kardiomyopatii, a vzhledem k hereditárnímu charakteru onemocnění také

rodinnou konzultaci u klinického genetika. Pro významné respirační obtíže a přítomné známky noční hypoventilace bylo u pacienta indikováno polysomnografické vyšetření, které ozřejmilo středně těžkou spánkovou apnoe (OSAS) a respirační insuficienci 2. typu (zjištěna významná hyperkapnie). Byla zahájena titrace léčby neinvazivní ventilační podporou (noční přetlaková v režimu EPAP) s výborným efektem – dosaženo normoxemie, normokapnie. Respiračním fyzioterapeutem byla doplněna dynamická spirometrie s hodnotami FVC 39 % normy vsedě a 18 % vleže. Rozdíl v hodnotách FVC dle pozic byl tedy více než 50 % a pacient splňoval kritérium pro parézu bránice. Užívání kašlacího asistenta nebylo indikováno.

Od července do listopadu 2023 absolvoval pacient celkem 10 i. v. aplikací ERT (avalglukosidáza alfa, preparát Nexviazyme; v dávce 20 mg/kg/2 týdny). Subjektivně udával zlepšení výkonnosti, vytrvalosti i stability. Docházel na pravidelné fyzioterapie, ve volném čase začal jezdit na elektrokoře, kdy i jen s minimální dopomocí byl schopen i 100kilometrových tras. Po nastavení NIV zcela ustoupily ranní bolesti hlavy, pacient byl po dobu několika minut schopen tolerovat horizontálu.

Diskuze

Kazuistika prezentuje pacienta s typickým průběhem onemocnění. Medián výskytu prvních příznaků u pacientů s LOPD je 38 let (Güngör et al., 2011), u většiny pacientů se jedná o slabost pletence dolních končetin a trupového svalstva (Schüller et al., 2012), u 1/3 je pak iniciálním příznakem respirační insuficience (Vanherpe et al., 2020). Polovina pacientů s LOPD pak vyvine dechovou nedostatečnost v dalším průběhu onemocnění a u 30–40 % je indikována ventilační podpora, nejčastěji neinvazivní (Alonzo-Peres et al., 2020). U neléčené LOPD je pak respirační selhání nejčastější příčinou úmrtí v souvislosti se základní diagnózou (Winkel et al., 2005). Pro diagnostiku respirační insuficience u NMD hraje zásadní roli správný odběr anamnézy s cílenými dotazy na námahovou dušnost, ortopnoe, toleranci horizontály, kvalitu spánku a známky noční hypoventilace (ranní bolest hlavy, pocit výrazné únavy po probuzení, nadměrná denní spavost). Zjištěné údaje by pak měly vést k dalším vyšetřením. Zlatým standardem a velmi dobrým prediktorem morbidity a mortality u pacientů s NMD je spirometrie (Johnson et al., 2016). U LOPD prokáže nejčastěji restriktivní vzorec se snížením totální plicní kapacity (TLC) a vitální kapacity (VC) (van der Beek et al., 2011). Při suspekci na LOPD či jiné neuromuskulární onemocnění s frekventním výskytem oslabení bránice je zásadní provést vyšetření usilovné vitální kapacity (FVC) vsedě i vleže. U LOPD dochází k poklesu FVC vleže o > 25 % (Wokke et al., 2008, van der Beek et al., 2011), zjištění hodnoty FVC vleže je zásadní i proto, že hodnota vsedě může být normální (AANEM, 2009). K objektivizaci a bližšímu posouzení dysfunkce bránice lze s výhodou využít zobrazovací metody: UZ bránice umožní orientační posouzení její morfologie (atrofie, tuková přestavba, edém) i funkce (na základě pozorování její motility v průběhu dechového cyklu). Jedná se o neinvazivní vyšetření kladoucí minimální nároky na spolupráci pacienta. Morfologii a postavení bránice lze zobrazit i pomocí MRI svalů (Obr. 3), která je součástí diagnostického algoritmu svalových onemocnění (Wens et al., 2015; Gaeta et al., 2015). Pacienti s respirační insuficiencí a ortopnoe ovšem nejsou většinou schopni tolerovat leh v horizontále po

INZERCE

dobu nezbytnou pro akvizici MRI snímků, což názorně dokumentuje právě kazuistika prezentovaného pacienta. K rozvoji poruchy dýchání ve spánku a OSAS může přispívat i oslabení jazyka (Dubrovsky et al., 2011; Carlier et al., 2011), jehož tuková přestavba je nálezem charakteristickým pro Pompeho nemoc. Vzhledem k velmi komplexní etiologii dýchacích a spánkových obtíží jsou pacienti s LOPD indikováni k vyšetření a dispenzari-

zaci ve specializovaných centrech, která mají s problematikou dostatečnou zkušenost.

Závěr

Respirační insuficience a poruchy dýchání ve spánku jsou typickými příznaky LOPD, u 1/3 pacientů se jedná o první projev onemocnění. U pacientů s ortopnoe či intolerancí horizontály neznámé etiologie je indikováno provedení spirometrického vy-

šetření vsedě i vleže. Při poklesu FVC o více než 10 % při porovnání hodnot vsedě a vleže splňují pacienti indikační kritérium pro provedení testu suché krevní kapky v rámci projektu „Celonárodní screening Pompeho nemoci u pacientů s nespecifikovanou svalovou slabostí, hyperCKemií a respirační insuficiencí“. Testovací sady jsou k dispozici bezplatně na vyžádání na e-mailové adrese nm.fnmotol@gmail.com.

LITERATURA

1. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2009;40:149-60. 10. 1002/mus.21393.
2. Carlier RY, Laforet P, Wary C, et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: involvement patterns. *Neuromuscul Disord*. 2011;21:791-9. 10. 1016/j.nmd.2011.06. 748
3. Dubrovsky A, Corderi J, Lin M, et al. Expanding the phenotype of late-onset Pompe disease: tongue weakness: a new clinical observation. *Muscle Nerve*. 2011;44:897-901. 10. 1002/mus.22202.
4. Gaeta M, Musumeci O, Mondello S, et al. Clinical and pathophysiological clues of respiratory dysfunction in late-onset Pompe disease: new insights from a comparative study by MRI and respiratory function assessment. *Neuromuscul Disord*. 2015;25:852-8. 10. 1016/j.nmd.2015.09. 003.
5. 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. 10. 1186/1750-1172-6-34.
6. Herbert M, Cope H, Li JS, et al. Severe cardiac involvement is rare in patients with late-onset Pompe disease and the common c.-32-13T>G variant: implications for newborn screening. *J Pediatr*. 2018;198:308-12. 10. 1016/j.jpeds.2018.02. 007.
7. Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, et al. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26:136-45. 10. 1016/j.nmd.2015.11. 009.
8. Kishnani PS, Beckemeyer AA. New therapeutic approaches for Pompe disease: enzyme replacement therapy and beyond. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(Suppl 1):114-24. PMID: 25345093.
9. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;148:671-6. 10. 1016/j.jpeds.2005.11.033.
10. Parmová O, Mensová L, Voháňka S, et al. Nationwide screening of Pompe disease in patients with unspecified muscle weakness, hyperCKemia, and respiratory insufficiency: preliminary results. Online. *Neurol. prax*. 2020;21(Suppl. B):3-9. ISSN 12131814. Available from: <https://doi.org/10.36290/neu.2020.064>. [cit. 2023-11-30].
11. Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, et al. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C:80-8. 10. 1002/ajmg.c.31322.
12. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med*. 2019;7:284. 10. 21037/atm.2019.07.24.
13. van der Beek NA, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, et al. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104:129-36. 10. 1016/j.jymgme.2011.06.012.
14. Vanherpe P, Fieuws S, D'Hondt A, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:83. 10. 1186/s13023-020-01353-4.
15. Wens SC, Ciet P, Perez-Rovira A, et al. Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. *BMC Pulm Med*. 2015;15:54. 10. 1186/s12890-015-0058-3.
16. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease: a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005;252:875-84. 10. 1007/s00415-005-0922-9.
17. Wokke JH, Escobar DM, Pestronk A, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*. 2008;38:1236-45. 10. 1002/mus.21025.