

Pompe-kór fenotípusvariációi, kórlefolysa és az enzimpótló kezelés eredményei: hazai tapasztalatok

Bereznai Benjamin dr.¹ ■ Trauninger Anita dr.² ■ György Ilona dr.³
Szakszon Katalin dr.³ ■ Almássy Zsuzsanna dr.⁴ ■ Pál Endre dr.²
Herczegfalvi Ágnes dr.⁴ ■ Várdi Visy Katalin dr.⁵
Illés Zsolt dr.^{2*} ■ Molnár Mária Judit dr.^{1*}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Molekuláris Neurológiai Klinikai és Kutatási Központ, Ritka Betegségek Központja, Budapest

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs

³Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

⁴Heim Pál Gyermekkorház, Budapest

⁵Pest Megyei Tüdőgyógyintézet, Törökbálint

A Pompe-kór kialakulásáért az alfa-glikozidáz enzim autoszomális recesszíven öröklődő hiánya, illetve kóros működése felelős. *Célok és módszerek:* A szerzők tanulmányukban 11, Pompe-kórral diagnosztizált magyar beteg klinikai fenotípusát elemezték, és nyolc esetben az enzimpótló kezelés melletti hosszmetzeti megfigyelés eredményeit értékelték. *Eredmények:* Egy betegben az első tünet már az újszülöttkorban jelentkezett, kezdeti cardiomyopathia és nagyon enyhe izomhypotonia formájában. A korai kezdet ellenére a progresszió nagyon lassú volt: négyéves korától részesült enzimpótló kezelésben, hatévesen motoros deficit már nem volt észlelhető. Egy beteg 2,5 évesen tünetmentes. A felnőttkori formákban 20 és 50 év között kezdődtek az első tünetek, a végtagövi izomgyengeség spektruma az enyhétől a súlyos érintettségig terjedt. Három esetben légzési elégtelenséget észleltek. Az enzimpótló terápiát a legtöbb esetben szignifikáns izomerő-fokozódás és a légzési működés javulása követte. *Következtetések:* Hazai Pompe-kóros betegekre a fenotípus széles variabilitása jellemző. Korai enzimpótló kezeléssel egy gyermek esetében teljes tünetmentességet, előrehaladott állapotú légzési elégtelenségben szenvedő betegnél az önálló légzés visszanyerését, és ezáltal jelentős életminőség-nyereséget lehetett elérni. *Orv. Hetil., 2011, 152, 1569–1575.*

Kulcsszavak: Pompe-kór, alfa-glikozidáz, savanyú maltáz, enzimpótló terápia

Clinical manifestation, disease course and response to enzyme replacement therapy in Hungarian patients with Pompe's disease

Pompe's disease is an autosomal recessive disease caused by deficiency of acid-alpha-glucosidase. *Aims and Methods:* Authors analyzed the phenotype of 11 Hungarian patients with Pompe's disease and evaluated clinical parameters and response to enzyme replacement therapy during a long-term follow-up in 8 patients. *Results:* One patient with atypical infantile form presented with cardiomyopathy and a very slow progression of motor deficits; after 2 years of enzyme replacement therapy no disability was present at the age 6 years. Another patient was asymptomatic at the age of 2.5 years. The adult onset form was characterized by slight to prominent limb-girdle myopathy with an age of onset between 20 and 50 years. In 3 of such cases respiratory insufficiency was also present. *Conclusions:* Hungarian patients with Pompe's disease presented with a wide phenotypic variability ranging from atypical early childhood

*Azonos mértékű hozzájárulás.

form with slowly progressive course to late-onset limb-girdle myopathy with variable courses. Enzyme replacement therapy resulted in significant improvement in motor and respiratory functions in most of the patients. Orv. Hetil., 2011, 152, 1569–1575.

Keywords: Pompe's disease, alpha-glucosidase, acid maltase, enzyme replacement therapy

(Beérkezett: 2011. június 6.; elfogadva: 2011. július 4.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

anti-rhGAA = rekombináns humán alfa-glikozidáz elleni anti-test; CK = kreatinin-kináz; EMG = elektromiográfia

A Pompe-kór nevét a kórkép első leírójáról, *Johannes Cassianus Pompe* holland patológusról kapta. Harminc évvel később, az 1960-as évek elején állapították meg, hogy a kórkép patomechanizmusa az alfa-glikozidáz enzim hiányára, illetve csökkent működésére vezethető vissza [1]. Ennek megfelelően savmaltáz-elégtelenség néven vagy 2-es típusú glikogéntárolási betegségként is szerepel a szakirodalomban. Az 1970-es évek végén az alfa-glikozidáz gént a 17-es kromoszómán lokalizálták [2], majd 1990-ben megtörtént az alfa-glikozidáz gén karakterizálása és az első mutációk leírása is [3]. Időközben a gén 20 exonjában több mint 200 mutációt írtak le a Pompe-kór hátterében [4]. Alfa-glikozidáz a glikogén hasznosításához nélkülözhetetlen, hiánya vagy kóros működése a lysosomákban a glikogén felszaporodásához vezet, ami leginkább a szívizmot és a harántcsíkt izomzatot érinti. Három formája ismert a kórképek: a korai csecsemőkorai súlyos, úgynevezett klasszikus forma, ami már újszülöttkorban jelentkezik, és általában az első életévben halálos kimenetelű [5]; az atípusos, nem klasszikus gyermekkori forma, amely az első és második életév között jelentkezik, míg a késői kezdetű betegség a fiatal-, illetve felnőttkor bármely szakaszában megjelenhet [6].

A csecsemőkorai Pompe-kór fenotípusa a legsúlyosabb. Az első hónapokban hypertrophiás cardiomyopathia, izomhypotonia és izomgyengeség a fő tünet, amelyhez hepatomegalia és visszatérő légzőszervi fertőzések társulhatnak. A kreatinin-kináz (CK) és egyéb izomenzimek szintje emelkedett. A kórlefordulás jellemzően gyorsan progresszív, és az első életévben belül halálos kimenetelű [5, 7].

A felnőttkori Pompe-kór a végtagok proximális izomgyengeségéhez vezet, különösképpen a paraspinális izomzat érintett, és a légzőizmok is korán károsodnak. A betegek gyakran terhelésre jelentkező kóros fáradékonyságot és izomfájdalmat, izomgörcsöket is panaszkodnak [8]. A légzőizmok érintettsége korai tünetként is jelentkezhet az esetek egyharmadában. Jellegetes a betegség lefolyása alatt az orthopnoe megjelenése. A felnőttkori Pompe-kór progressziója lassú; a kórkép súlyossága a betegség időtartamával és nem a beteg korával

korrelál [9, 10]. Korábban a Pompe-kór diagnózisa a fizikális vizsgálat mellett a CK-meghatározáson, az elektromiográfiás vizsgálaton (EMG) és az izombiopszián alapult. Ma a klinikai vizsgálatot követően a biokémiai enzimaktivitás mérése a legfontosabb diagnosztikai segítség. Ezt legegyszerűbben vérből, vérépiteszt segítségével lehet elvégezni [11].

A felnőttkorban kezdődő esetekben a residualis enzimaktivitás magasabb az infantilis formánál talált értékeknél [8]. A biokémiailag bizonytalan esetekben genetikai vizsgálattal lehet biztos diagnózishoz jutni. A felnőttkori kezdetű Pompe-kórban c.-32-13T->G mutáció okozza az esetek 70%-át, így ez egy mutációs hot spotnak tekinthető [12, 13]. A felnőttkori Pompe-kór legfontosabb tüneteit és differenciáldiagnosztikai lehetőségeit az 1. táblázat foglalja össze.

A Pompe-kór kezelését csak multidiszciplináris csapattal lehet biztosítani. A neurológus által feltételezett diagnózist a biokémikus, illetve genetikus erősíti meg, a beteg gondozásához a neurológus, kardiológus, pulmonológus, rehabilitációs szakorvos, pszichológus, gyógytornász, ergoterapeuta és szükség szerint szociálpedagógus összefogása szükséges. A betegeket enzim-pótló terápiával kezeljük, amelyet a mindenkori szükségleteknek megfelelő tüneti terápia egészít ki [14].

1. táblázat | Pompe-kór tünetei és lehetséges differenciáldiagnosztikája

Manifesztáció	Tünetek	Differenciáldiagnosztika
Cardialis	Felnőttkorban ritkán fordul elő	Myocarditis, egyéb etiológiájú cardiomyopathia
Respiratorikus	Respiratorikus elégtelenség, terheléses dyspnoe, rekurrens légúti fertőzések, alvási apnoe, orthopnoe	Myasthenia gravis
Musculoskeletalis	Myopathia, terhelési intolerancia, végtagövi izomgyengeség, izomfájdalmak	Izomdystrophia (Becker, LGMD, FSHD), metabolikus myopathiák
Laboratóriumi	Normális, illetve emelkedett CK, GOT, GPT, LDH	Izomdystrophiák, myopathiák, myositisek
Egyéb (ritkán)	Hepatomegalia, központi idegrendszeri tünetek	Mitochondriális kórképek, hypothyreosis

Betegek és módszerek

Közleményünkben a Magyarországon eddig felismert 11 Pompe-kóros beteg diagnosztikája és terápiája területén, több magyarországi központban szerzett tapasztalatokat foglaltuk össze. A betegek jelenlegi életkora két évtől 52 évig terjed, nembeli megoszlásuk: öt nő és hat férfi. A publikáció a betegek jogainak tiszteletben tartásával a helsinki deklarációban foglaltak szerint készült. Az elvégzett vizsgálatok kizárólagosan diagnosztikus vizsgálatok voltak. Jelen közleményben a klinikai vizsgálatok eredményeit, neurológiai, kardiológiai, pulmonológiai státusukat és laboratóriumi vizsgálataik eredményeit rögzítettük. Néhány esetben izombiopszia és genetikai vizsgálat is készült. Nyolc esetben az enzimpótló kezelés mellett hosszmetzeti megfigyelés is történt.

Eredmények

Kezdeti klinikai kép

A 11 Pompe-kóros magyar beteg között csecsemőkori, gyermekkori és felnőttkori kezdetű esetek is vannak. A kilenc felnőttkori beteg között három testvérpár szerepel. A 2. táblázat összefoglalja a betegek életkorát, a betegség kezdetét, az enzimpótló terápia időtartamát, a családi anamnézist és a diagnózist felállító, a gondozást irányító centrumot.

A csecsemőkori formában szenvedő betegnél két hónapos korban enyhe, hat hónapos korban közepesen súlyos hypertrophiás cardiomyopathiát állapítottak meg. Egészséges motoros fejlődést mutatott, véletlenszerűen fedezték fel a magas (1700 U/l) szérumszintű CK-értékét. A 4,5 éves korban történt kardiológiai átvizsgálása keretében elvégzett alfa-glikozidáz-aktivitás-mérés igazolta a betegséget. Az enzimaktivitása 0,61 μ kat/kg (normálértékek 4,8–13,3 μ kat/kg) volt. Genetikai viz-

sgálata compound heterozigóta mutációt igazolt, az apától c.875A>G, az anyától c.1799G>A mutációt örökölt. 2009 novembere óta részesül enzimpótló kezelésben, neurológiai státusában enyhe kétoldali scapula alata, enyhén kacsázó járás, lumbalis hyperlordosis, enyhe macroglossia és nasalis hangképzés található. Tünetei 2009 óta nem progrediáltak.

A másik gondozott gyermeknél is véletlenszerűen igazolódott 2,5 éves korában az emelkedett szérumszintű CK. Miográfiás vizsgálata myopathiára utalt, izombiopsziája lysosomal tárolási betegséget igazolt, ezért alfa-glikozidáz-vegyesvizsgálat készült, ami csökkent (1,13 μ kat/kg) enzimaktivitást jelzett. Genetikai vizsgálata compound heterozigóta mutációt igazolt (c.-32-13T>G és GAA del ex 18). A gyermek panasz- és tünetmentes, ezért enzimpótló terápiában még nem részesül.

A kilenc felnőttkori Pompe-betegnél az első panaszok öt esetben a diagnózis felállítása előtt átlagosan 10 évvel kezdődtek jellegzetes vállövi és medenceövi izomgyengeséggel, ami lassú progressziót mutatott. Két esetben az első motoros tünetek visszatekintve már serdülőkorban jelen voltak, két esetben pedig a már diagnosztizált, testvérek miatti szűrővizsgálatok és követés során figyelhetők meg az első tüneteket, amelyek csak minimális medenceövi izomgyengeségben manifesztálódtak. Egy esetben a légzésfunkció súlyos rendellenessége dominálta a kórképet. Cardiomyopathia a felnőttkori esetekben nem fordult elő. A biokémiai vizsgálat során valamennyi esetben igazolódott a csökkent alfa-glikozidáz-aktivitás (0,9–1,3 μ kat között).

A genetikai vizsgálatok során három betegnél a gyakori homozigóta c.-32-13T>G mutációt, két betegnél compound heterozigóta mutációt, c.875A>G/c.1799G> és c.-32-13T>G/GAA del ex 18 igazoltak. A laboratóriumi paramétereket a 3. táblázat foglalja össze.

2. táblázat | Magyarországon Pompe-kórral diagnosztizált betegek főbb jellemzői: életkor, betegség kezdete, eddigi enzimpótló kezelés időtartama, családi anamnézis és a gondozást végző központ

	Nem	Életkor (év)	Betegség kezdete(életév)	Enzimpótló kezelés (év)	Családi anamnézis	Centrum
1. beteg	N	6	0,2	2	Negatív	Debreceni Egyetem
2. beteg	F	3	2,5	Nem kezelt	Negatív	Semmelweis Egyetem
3. beteg	F	40	10–20 között	3	Testvérpár	Pécsi Tudományegyetem
4. beteg	N	47	10–20 között	3		
5. beteg	F	39	28	3	Testvérpár	Semmelweis Egyetem
6. beteg	F	51	40	Nem kezelt		
7. beteg	N	42	32	3	Testvérpár	Semmelweis Egyetem
8. beteg	N	35	33	0,5		
9. beteg	N	48	20–30 között	4 felett	Negatív	Heim Pál Kórház, Budapest
10. beteg	F	50	40 felett	4	Pozitív	Pécsi Tudományegyetem
11. beteg	F	50	40 felett	Nem kezelt	Negatív	Pécsi Tudományegyetem

N: nő, F: férfi

3. táblázat | Magyarországi Pompe-kóros betegek izombiopsziás eredményei, kóros laboratóriumi paraméterei, enzimaktivitás eredményei, mutációi

	Izombiopszia	Kóros laborparaméterek: CK, GOT, GPT, LDH (IU/l)	Alfa-glikozidáz- aktivitás (μkat/kg)	Genetikai vizsgálat (GAA gén)
1. beteg	Nem készült	CK 1700, LDH 1800, GOT 446, GPT 319	0,61	c.875A>G c.1799G>A
2. beteg	Savi foszfatáz pozitív vakuólás myopathia	CK 973	1,13	c.-32-13T> G GAA del ex 18
3. beteg	Nem készült	Összes normális	0,9–1,2	c.-32-13T>G
4. beteg	Nem készült	Összes normális	0,9–1,2	c.-32-13T>G
5. beteg	Savi foszfatáz pozitív vakuólás myopathia	CK 1929	1,28	N. k.
6. beteg	Nem készült	CK 352	1,3	N. k.
7. beteg	Nem készült	CK 1254	0,96	N. k.
8. beteg	Savi foszfatáz pozitív vakuólás myopathia	CK 483, LDH 561, GOT 49, GPT 53	1,0	N. k.
9. beteg	N.a.	N.a.	N.a.	N.a.
10. beteg	Savi foszfatáz pozitív vakuólás myopathia	CK 500	0,9–1,2	c.-32-13T>G

N. k.: nem készült, N.a.: nincs adat

A hazai betegek aktuális állapota

A nyolc beteg közül két beteg szorul kerekesszékre és folyamatos BiPAP-lélegeztetésre (a negyedik és a kilencedik beteg), egy másik beteg éjszakánként vesz igénybe lélegeztető segítséget (tizedik beteg). A többi beteg mozgásképesége és légzésfunkciója még nem szorul folyamatos támogatásra vagy noninvazív lélegeztetésre. A 4. táblázat összefoglalja az enzimpótló terápia előtti és terápia alatti aktuális légzésfunkciós eredményeket. A hároméves gyermek (második beteg) tünetmentes, a csecsemőkori forma (első beteg) hat év távlatában csupán enyhe motoros tüneteket mutat, lépcsőn járásnál karjait és a korlátot igénybe veszi, de guggolásból támasz nélkül feláll. A közepesen érintett 39 éves férfi (ötödik beteg) 12 évvel idősebb bátyja (hatodik beteg) csak enyhe tünetekkel rendelkezik. A 35 éves, két éve enyhe tünetekkel diagnosztizált nőbeteg terhessége alatt és egészséges leány gyermeke születését követően izomerejének romlásáról, izomfájdalmakról számolt be, légzésfunkció vizsgálata a vitálkapacitás jelentős romlását igazolta, így hat hónappal post partum szoptatás alatt az enzimpótló terápia került bevezetésre. Mellékhatás sem nála, sem kislányánál nem tapasztaltunk. Egy nőbeteg (negyedik beteg) alvásvizsgálata jelentős eltéréseket mutatott: REM-alvást nem dokumentáltunk, csak a teljes alvás 7%-a érte el a 3-as és 4-es alvásstádiumot, az óránkénti ébrenléti index 33,7, az apnoe index 11/óra volt. Az alacsony éjszakai oxigénszaturáció miatt (legacsonyabb szaturáció 77%, maximális szaturáció 89%) noninvazív lélegeztetésre (BiPAP) került sor.

Az enzimpótló terápia hatása

Jelenleg Magyarországon nyolc, Pompe-kórban szenvedő beteg részesül enzimpótló kezelésben. A legjelentősebb javulást az első és a tizedik beteg mutatta.

A hatéves leány a kezelést követően szinte teljesen visszanyerte izomerejét és mobilitását. Az 50 éves férfi (tizedik beteg) a kezelés megkezdése előtt súlyosan hypercapniás állapotban volt (pCO₂ 94 Hgmm), önállóan nem tudott közlekedni, lélegeztetésre szorult. A terápia alatt jelentősen javult izomereje, önállóan jár lépcsőn, és csak éjszaka igényel légzéstámogatást. Vitálkapacitása 9%-ról 49%-ra, a parciális oxigénnyomás 65-ről 95 Hgmm-re emelkedett. A negyedik beteg légzésparaméterei kismértékben javultak, míg fiútestvéreinek (harmadik beteg) vitálkapacitása a három éve tartó terápia ellenére 5–11%-os csökkenést mutatott. A harmadik, nyolcadik és kilencedik beteg vitálkapacitása és légzésfunkciós eredményei a kezelés ellenére a betegség diszkrét progressziójára utalnak, bár a harmadik beteg esetében a kóros testsúly is részben oka lehet a légzésparaméterek romlásának. A részletes légzésfunkciós eredményeket a 4. táblázat foglalja össze. Egyedül a nyolcadik beteg esetében mutatott a hatperces járásteszt eredménye három év alatt enyhe, 5%-os csökkenést.

Az enzimpótló terápia alatt háromhavonta meghatározzák a rekombináns humán alfa-glikozidáz-ellenanyag (anti-rhGAA) titerét. A betegek nagyobb része a kezelés első három-hat hónapjában vált szeropozitívvá, egy beteg kivételével alacsony és csökkenő titerű ellenanyag volt azonosítható. Míg az alacsony ellenanyag-titerrel rendelkező betegek státusa stabil, illetve javuló tendenciát mutat, a magas antitesttiterrel rendelkező beteg állapota nem mutatott javulási tendenciát, továbbra is tolószékre és folyamatos lélegeztetésre szorul.

Megbeszélés

A Pompe-kór születés kori prevalenciája Hollandiában a klasszikus csecsemőkori formára nézve átlagosan 2:100 000 [15], a gyerekkori forma incidenciája

4. táblázat Pompe-kórral diagnosztizált betegek légzésvizsgálati eredményei az enzimpótló kezelés megkezdése előtt és alatt. FEV₁ (erőltetett kilégzési vitálkapacitás) első másodpercre eső része (forced vital capacity in 1 second), pO₂ Hgmm: vérgázanalízissel mért oxigénnyomás, pCO₂ Hgmm: vérgázanalízissel mért szén-dioxid-nyomás

		Diagnózis időpontjában mért légzési paraméterek		Enzimpótló kezelés alatti légzési paraméterek	
		Álló/ülő nyugalmi helyzetben	20 perces fekvő helyzetben	Álló/ülő nyugalmi helyzetben	20 perces fekvő helyzetben
<i>Vizsgálati időpont</i>		2007		2010	
3. beteg	FEV ₁ %	91	89	84	75
	pO ₂ Hgmm	93	83	86	71
	pCO ₂ Hgmm	38	38	37	35
<i>Vizsgálati időpont</i>		2008		2010	
4. beteg	FEV ₁ %	70	41	74	59
	pO ₂ Hgmm	71	59	74	68
	pCO ₂ Hgmm	39	44	42	42
<i>Vizsgálati időpont</i>		2008		2010, kezelés előtt	
7. beteg	FEV ₁ %	101	100	88	63
	pO ₂ Hgmm	75	105	97	86
	pCO ₂ Hgmm	40	37	39	39
<i>Vizsgálati időpont</i>		2008		2011	
8. beteg	FEV ₁ %	108	101	101	84
	pO ₂ Hgmm	88	86	97	72
	pCO ₂ Hgmm	37	38	36	31
<i>Vizsgálati időpont</i>		2009, már kezelés alatt		2010	
9. beteg	FEV ₁ %	23	24	19	16
	pO ₂ Hgmm	87	96	82	85
	pCO ₂ Hgmm	97	43	41	43
<i>Vizsgálati időpont</i>		2004		2009	
10. beteg	FEV ₁ %	5	Fekve nem kivitelezhető	59	59
	pO ₂ Hgmm	65		82	95
	pCO ₂ Hgmm	94		50	51

1:138 000, a felnőttkori forma gyakoribb, átlagosan 1:57 000 [16]. Amerikában, az Európából származó populációt vizsgálva hasonló, a klasszikus formánál 1:100 000, illetve a felnőttkori kórlefordásnál 1:60 000 incidenciát találtak [17]. A hazánkhoz hasonló népességgel rendelkező Belgiumban 40 beteget kezelnek, Ausztriában 13 beteget tartottak számon 2008-ban [18]. A Magyarországon jelenleg diagnosztizált betegszám nagyságrendileg megfelel az európai országokban tapasztaltaknak. A felnőttkori forma gyakoriságának és kórlefordásának megfelelően a magyar betegek nagy része (9/11) ehhez a nem klasszikus Pompe-kór-alcsoportba tartozik. A legfiatalabb magyar beteg (első beteg) első kardiológiai kórjele két hónapos korában, enyhe balkamra-hypertrophia képében jelentkezett, majd négyéves korában kardiológiai átvizsgálása során állapították meg az alfa-glikozidáz enzim hiányát. A klasszikus Pompe-kórtól eltérően a kór lefordása lassú progressziót mutat, és csak diszkrét neurológiai tüneteket okoz. 2005-ben *Winkel és munkatársai* 225, nem klasszikus Pompe-kórban szenvedő beteg esettanulmányában 32 esetben találtak egyéves kor előtti manifesztációval, ezen betegek átlag 6,1 évet éltek (0,9–24); 24 esetben a betegség kezdete egy-hat év között volt,

ez a csoport átlag 22,6 évig (6,5–28) élt [19]. Ennek fényében a beteg a klasszikus infantilis és a felnőttkori Pompe-kór között található gyerekkori nem klasszikus alcsoportba sorolható be, amelyben az infantilis Pompe-kórra jellemző cardiomyopathia jelen van ugyan, de a felnőttkori kórlefordásra jellemző lassú progresszió mutatkozik. A másik, gyermekkorban diagnosztizált beteg (második beteg) jelenleg tünetmentes, az emelkedett CK vezetett a diagnózis felállításához. Az ő esete leginkább a felnőttkori Pompe-kór-alcsoportba tartozik, ahol a modern laboratóriumi diagnosztikai lehetőségek, az enzimaktivitás meghatározása vezetett a korai, felnőttkort megelőző diagnózishoz. Feltételezhető, hogy az alfa-glükózidáz-aktivitás fordítottan arányos a betegség súlyosságával és az életkori kezdettel [18]. Egy testvérpár esetében (ötödik és hatodik beteg) azonban a 13 évvel fiatalabb férfi tünetei súlyosabbak, és korábban is kezdődtek, bár az idősebb testvér enzimaktivitása az alacsonyabb. Ugyanazon genetikai mutáció okozta széles fenotípusvariációról számol be *Kroos munkacsoportja*, aminek okát másodlagos genetikai tényezők jelenlétével magyarázzák. Egy ilyen példa a c.-32-13T>G mutáció, aminek következtében a GAA-mRNA splicing

korrekt működése csökken, ez a betegeknél mért enzimaktivitás 3–20% közötti ingadozásához vezetett [20].

Eddig több mint 150 Pompe-kórral összefüggő mutációt írtak le. A mutációk egy része az enzim teljes hiányához vezet, ami a klasszikus csecsemőkori formát okozhatja. A mutációk másik része bizonyos maradék enzimaktivitást eredményez, ennek mértéke nagyjából összefügg a kórkép súlyosságával [21]. A cardiomyopathia kizárólagos jelenléte a klasszikus Pompe-kórban és teljes hiánya a felnőttkori formában felveti egyéb, eddig ismeretlen tényezők szerepét is.

Az enzimpótló terápia 11 éve áll a betegek rendelkezésére [22]. Kezdetben csak a gyerekkorban kezdődő klasszikus Pompe-kórban igazolták hatását [23], de időközben kimutatták, hogy juvenilis és felnőttkori kórlefolásban is szignifikánsan javítja az izomerőt és a légzésfunkciót [24, 25, 26]. Az alglükózidáz-alfa enzimpótló infúziókat általában 20 mg/kg dózisban kéthetente alkalmazzák. A kezelés célja az izomkárosodás csökkentése, illetve az izomerő stabilizálása, a szekunder csontvázdeformitások elkerülése, a légzési funkció javítása és a beteg életminőségének fokozása. Hatásosságát több vizsgálatban is kimutatták, bár csak a betegek egy része ért el funkcionálisan releváns eredményt, mint önálló ülés, állás, járás és légzés. A jó klinikai eredményt mutató betegek esetében közös jellemző a korai kezelés: minél jobb állapotban van a beteg a kezelés kezdetekor, minél kisebb az izomzat károsodása, annál kedvezőbb a terápiás válasz [23]. Az enzimpótló terápia mellékhatásai a gyógyszer intravénás alkalmazása alatt, illetve azt követően néhány órán belül jelentkezhetnek. Megemlítendő az allergiás bőrkiütés, láz, dyspnoe, bronchospasmus, tachypnoe, tachycardia és vérnyomás-ingadozás [23]. A hazánkban kezelt nyolc beteg esetében szignifikáns mellékhatások nem jelentkeztek [14].

A terápiás enzim ellen minden esetben ellenanyagtermelődést figyeltünk meg. Az ellenanyagok klinikai jelentősége ma még nem egyértelmű, a neutralizáló ellenanyag feltehetően a hatás csökkenését eredményezheti. Újabban a rekombináns enzim ellen generálódó, konstans, gyulladáskeltő T-sejt-választ is kimutattak a hazai betegek egy részében, amely az ellenanyagválaszt is befolyásolhatja [27]. A jelenleg rendelkezésre álló korszámú, különböző lefolyású és stádiumú betegeken végzett vizsgálatok eredményei alapján nem lehet egyértelmű ajánlást felállítani a kezelés kezdetét illetően. A tapasztalatok klasszikus csecsemőkori formában a cardiomyopathia kialakulása miatt a lehető legkorábbi terápia mellett szólnak, a kései gyermekkori vagy felnőttkori kezdetű formák esetében a korai enzimpótló terápia leginkább a betegség progressziójának fékezését biztosítja, bár egyes esetekben jelentős javulást is tapasztaltak [25]. A magyarországi nyolc beteggel gyűjtött többéves tapasztalat alapján megállapítható, hogy a betegség korai diagnózisa és a betegek rendszeres multidiszciplináris követése biztosítja azt a lehetőséget, hogy a kezelést időben, még a szignifikáns, irreverzibilis funkcionális deficit

kialakulása előtt elkezdhessük [14, 18]. Utóbbiak értelmében rendszeres kardiológiai kivizsgálás, EKG- és szívultrahangvizsgálat szükséges, a légzésfunkció rendszeres nyomon követése indokolt. Alváslaboratóriumi vizsgálat ajánlott a centrális, obstruktív vagy kevert típusú apnoe és hipoventiláció szindrómák felismeréséhez, amelyek gyakran, a Pompe-betegek kétharmadánál előfordulhatnak [28]. A rendszeres gyógytorna nélkülözhetetlen része a Pompe-kórban szenvedő betegek kezelésének, szakszerű kezelés a szekunder musculoskeletális károsodások elkerülését szolgálja.

A légzési paraméterek monitorozását nagyon fontosnak gondoljuk a terápia hatékonyságának és a betegség progressziójának monitorozására, mert ennek követésére objektív módszerek állnak rendelkezésünkre. Mivel a betegség egyik jellegzetessége a légzésparaméterek romlása fekvő helyzetben, különösen fontos az álló/ülő és fekvő helyzetben végzett vizsgálat eredményeinek összehasonlítása. Így például a negyedik betegnél a terápia előtti jelentős pO₂-csökkenés fekvő helyzetben a terápiát követően egyértelműen javult, a felére csökkent (4. táblázat).

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönettel tartoznak a közleményben szereplő betegeknek és a betegek gondozásában részt vevő multidiszciplináris munkacsoport valamennyi munkatársának. A közlemény szerzői közül *Bereznai Benjamin* és *Molnár Mária Judit* munkáját a TÁMOP-4-2-1/B-03/1/KMR-2010-001 projekt, *Illés Zsolt* munkáját az OTKA 77892 és a Magyar Neuroimaging Alapítvány támogatja.

Irodalom

- [1] *Hers, H. G.*: Alpha-glucosidase deficiency in generalized glyco-gen-storage disease (Pompe's disease). *J. Biochem.*, 1963, 86, 11–16.
- [2] *D'Ancona, G. G., Wurm, J., Croce C. M.*: Genetics of type II glycogenosis: Assignment of the human gene for acid α -glucosidase to chromosome 17. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979, 76, 4526–4529.
- [3] *Lies, H. H., Hoogveen-Westerveld, M., Reuser, A. J. J. és mtsai*: Characterisation of the human lysosomal alpha-glucosidase gen. *J. Biochem.*, 1990, 272, 493–497.
- [4] *Kroos, M., Pomponio, R. J., van Vliet, L. és mtsai*: Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. *Hum. Mutat.*, 2008, 29, E13–E26.
- [5] *Van den Hout, H. M., Hop, W., van Diggelen, O. P. és mtsai*: The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*, 2003, 112, 332–340.
- [6] *Hagemans, M. L., Winkel, L. P., Van Doorn, P. A. és mtsai*: Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*, 2005, 128, 671–677.
- [7] *Kishmani, P. S., Howell, R. R.*: Pompe disease in infants and children. *J. Pediatr.*, 2004, 144, S35–S43.
- [8] *Ausems, M. G., Lochman, P., van Diggelen, O. P. és mtsai*: A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology*, 1999, 52, 851–853.
- [9] *Hagemans, M. L., Winkel, L. P., Hop, W. C. és mtsai*: Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*, 2005, 64, 2139–2141.

- [10] *Pellegrini, N., Laforet, P., Orlikowski, D. és mtsai:* Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *Eur. Respir. J.*, 2005, 26, 1024–1031.
- [11] *Umaphysivam, K., Hopwood, J. J., Meikle, P. J.:* Determination of acid alpha-glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease. *Clin. Chem.*, 2001, 47, 1378–1383.
- [12] *Raben, N., Plotz, P., Byrne, B. J.:* Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr. Mol. Med.*, 2002, 2, 145–166.
- [13] *Montalvo, A. L., Bembi, B., Donnarumma, M. és mtsai:* Mutation profile of the GAA gene in 40 Italian patients with late onset glycogen storage disease type II. *Hum. Mutat.*, 2006, 27, 999–1006.
- [14] *Illés Z., Várdi Visy K.:* Pompe-kór – II. rész. A betegség enzimpótló kezelése és terápiás megközelítése. *Ideggyógy. Sz.*, 2009, 62, 299–307.
- [15] *Poorthuis, B. J., Wevers, R. A., Kleijer, W. J. és mtsai:* The frequency of lysosomal storage disease in The Netherlands. *Hum. Genet.*, 1999, 105, 151–156.
- [16] *Ausems, M. G., Verbiest, J., Hermans, M. P. és mtsai:* Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur. J. Hum. Genet.*, 1999, 7, 713–716.
- [17] *Martiniuk, F., Chen, A., Mack, A. és mtsai:* Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am. J. Med. Genet.*, 1998, 79, 69–72.
- [18] *Illés Zs., Trauninger A.:* Pompe-kór – I. rész. A betegség patogeneze és klinikuma. *Ideggyógy. Sz.*, 2009, 62, 231–243.
- [19] *Winkel, L. P., Hagemans, M. L., van Doorn, P. A. és mtsai:* The natural course of non-classic Pompe's disease: a review of 225 published cases. *J. Neurol.*, 2005, 252, 875–884.
- [20] *Kroos, M. A., Pomponio, R. J., Hagemans, M. L. és mtsai:* Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T>G haplotype. *Neurology*, 2007, 68, 110–115.
- [21] *Van der Ploeg, A. T., Reuser, A. J. J.:* Lysosomal Storage Disease 2. *Lancet*, 2008, 372, 1342–1353.
- [22] *Van den Hout, H., Reuser, A. J., Vulto, A. G. és mtsai:* Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet*, 2000, 356, 397–398.
- [23] *Van der Ploeg, A., Clemens, P., Corzo, D. és mtsai:* Results from a randomized, doubleblind, multicenter, multinational, placebo-controlled study of the safety and efficacy of Myozyme, recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) for the treatment of Pompe disease in juveniles and adults. *Neurology*, 2008, 71, 155.
- [24] *Bembi, B., Confalonieri, M., Ciana, G. és mtsai:* Enzyme replacement therapy in juvenile and adult forms of glycogenosis type. *Clinical Therapeutics*, 2008, 30, S25–S37.
- [25] *Bembi, B., Cerini, E., Danesino, C. és mtsai:* Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology*, 2008, 71 (23 Suppl. 2), S12–S36.
- [26] *Ravaglia, S., Danesino, C., Pichiecchio, A. és mtsai:* Enzyme replacement therapy in severe adult-onset glycogen storage disease type II. *Adv. Ther.*, 2008, 25, 820–829.
- [27] *Banati, M., Hosszu, Z., Trauninger, A. és mtsai:* Enzyme replacement therapy induces T-cell responses in late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*, 2011, in press. DOI: 10.1002/mus.22136
- [28] *Mellies, U., Ragette, R., Schwake, C. és mtsai:* Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology*, 2001, 57, 1290–1295.

(Bereznai Benjamin dr.,
Budapest, Balassa János u. 6., 1083
e-mail: bereznaib@neur.sote.hu)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok szakmai és továbbképző programjait, az egészségüggyel, az orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok felhívásait, ösztöndíj-felhívásait és a kórházak, az egészségügyi intézmények pályázati hirdetményeit kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 25 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit 70 szó terjedelemben térítésmentesen jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen, a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.



Locumotion have some fantastic training opportunities available for Doctors in **Emergency Medicine** in Northern Ireland.

You will receive these great benefits for your 12 month long contract through Locumotion:

- Salary Range: £29,705 – £39,300 depending on experience
- Additional banding supplement will be paid reflecting the intensity of the particular rota being worked within the employing Trust
- High quality training provided within the UK medical system
- Medical Indemnity expenses covered
- Accommodation and orientation provided on arrival

Contact Anna at agontarczyk@locumotion.com or on +353 1 299 3550 to find out more about these great positions.

www.locumotion.com

LOCUMOTION
Delivering Excellence in Global Medical Recruitment