

Pompes sygdom er en differentialdiagnose ved muskelsvaghed og abnorm træthed

Julie Schjødtz Hansen¹, Anne R. Ellingsen², Caroline M. Andreasen³, Anne Grosen⁴ & Henning Andersen¹

KASUISTIK

1) Neurologisk Afdeling F, Aarhus Universitets-hospital
2) Patologisk Institut, Aarhus Universitet
3) Reumatologisk Afdeling U, Aarhus Universitetshospital
4) Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V03140178

Pompes sygdom er en sjælden, autosomal recessiv, arvelig tilstand med nedsat aktivitet af enzymet alfaglucosidase [1]. Ved Pompes sygdom ophobes glykogen i cellernes lysosomer, hvilket kan medføre muskelsvaghed [1]. Pompes sygdom inddeles i en infantil form med komplet enzymmangel og debut i de første leveår og en *late-onset* form med senere debut. *Late-onset* Pompes sygdom debuterer oftest med muskelsvaghed, men både symptomerne og fundene ved muskelbiopsi kan variere [1-3].

SYGEHISTORIE

En 22-årig kvinde med transaminasæmi blev henvist fra egen læge til en hepato-gastroenterologisk afdeling. Patienten havde søgt læge pga. træthed, »infektionsfølelse« og »syre« i musklerne. Symptomerne var tiltaget over en årrække. Den objektive undersøgelse viste normale forhold. Den biokemiske udredning med screening for autoimmune, metaboliske og infektiøse årsager var upåfaldende fraset vedvarende forhøjelse af alaninaminotransferase (ALAT) (120-131 E/l). Ultralydundersøgelse af leveren viste normale forhold. En leverbiopsi viste uspecifik sinusoidal dilatation. På mistanke om muskelsygdom som årsag til ALAT-koncentrationsforhøjelsen suppleredes blodprøverne med måling af koncentrationerne af kreatinkinase (CK), aldolase, aspartataminotransferase og laktatdehydrogenase, og alle var forhøjede med en faktor 3-6. Patienten blev henvist til en reumatologisk afdeling på mistanke om inflammatorisk muskellidelse. Idiopatisk myositis og systemisk bindevævsslidelse blev afkræftet, bl.a. var alle myositisanti-

stoffer negative. Pga. et forhøjet CK-niveau og et langstrakt forløb blev der taget biopsi fra m. vastus lateralis. Ved lysmikroskopi fandtes muskelfibre med vakuoler med indhold af *periodic acid Schiff*-positivt materiale, delvis diastaseresistent, og områder med øget aktivitet af sur fosfatase, hvilket gav mistanke om glykogenose type II (Pompes sygdom) (Figur 1). Diagnosen understøttedes af elektronmikroskopi med fund af fritliggende og membranomgivet glykogen i muskelfibre. Patienten blev videreudredt i neurologisk regi. Aktiviteten af alfaglucosidase, bestemt ved *dried blood spot* (DBS) og i leukocytter, var nedsat. Ved genetisk testning blev patienten fundet heterozygot for mutationerne c.-32-13T>G og c.525del, p. Glu176Argfs*45 i *glucosidase alpha acid*-genet. På baggrund af ovenstående kunne diagnosen *late-onset* Pompes sygdom stilles. Supplerende anamnese afslørede symptomdebut i skolealderen, hvor hun løb langsomt. Fra 16-årsalderen forværres trætheden og funktionsniveauet. Hun måtte hvile midt på dagen, kunne ikke cykle op ad bakker og kom ikke i bedre form trods fitnessstræning. Tid fra første lægekontakt til diagnose var seks år. Fraset lettere kraftnedsættelse over skuldre og hofter var hun neurologisk intakt. Før påbegyndelse af enzymterapi var forceret vitalkapacitet (FVC) siddende 87% af forventet og liggende 76% af forventet. Seks minutters gangtest var normal. Ekg og ekkokardiografi viste normale forhold.

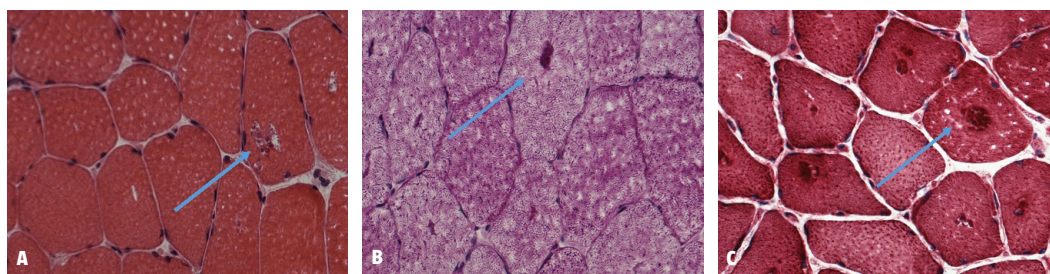
DISKUSSION

Late-onset Pompes sygdom diagnosticeres ofte med en forsinkelse på 7-10 år [2]. Symptomerne kan være

FIGUR 1

Biopsi fra musculus vastus lateralis fra patienten i sygehistorien med *late-onset* Pompes sygdom, muskelfiberdiameter ca. 60 µm, frysesnit.

A. Hæmatoxylin-eosin-farvning, pilen markerer en vakuole. B. *Periodic acid Schiff* (PAS)-reaktion, pilen markerer mørkere områder med glykogenophobning. C. Sur fosfatase-reaktion, pilen markerer øget aktivitet af enzymet.



uspecifikke, og patienterne har ofte kontakt til flere forskellige specialer, inden diagnosen stilles. Hyppige gener er muskelsvaghed og respirationsbesvær [1], og ofte ses der forhøjede koncentrationer af ALAT og CK [2]. Denne patients primære gene var svær træthed, hvorimod man kun fandt let affektion af muskelstyrken. Patienter med *late-onset* Pompes sygdom kan lide af svær træthed, der kan skyldes muskelsvaghed. Respirationsinsufficiens i liggende stilling kan medføre dårlig søvn. Træthed forekommer dog uafhængigt af sygdommens stadie og er ikke nødvendigvis relateret til brug af kørestol eller respirator. Det er derfor muligt, at der er en central årsag til træthed hos denne patientgruppe [4]. Patientens muskelbiopsi havde relativt let glykogenophobning, som dog sammenholdt med øget aktivitet af sur fosfatase og fund ved elektronmikroskopi bidrog til diagnosen. Forandringer i muskelbiopsi fra patienter med *late-onset* Pompes sygdom kan være diskrete [3]. Biopsi anbefales undersøgt af en patolog med specialviden om muskelsygdomme. DBS med måling af aktiviteten af alfa-glukosidase er en specifik og sensitiv screeningstest for Pompes sygdom [5]. Denne test bør overvejes hos patienter med ovennævnte symptomer og uforklaret forhøjet CK-niveau. Siden 2006 har det været muligt at behandle Pompes sygdom med enzymerstatningsterapi i form af rekombinant alfa-glukosidase givet intravenøst hver 14. dag. Behandlingen bremser sygdomsudviklingen hos de fleste, og der kan ses forbedret gangdistance og FVC [1], dog savnes der stadig viden om langtidseffekten.

SUMMARY

Julie Schjødtz Hansen, Anne R. Ellingsen, Caroline M. Andreasen, Anne Grosen & Henning Andersen:

Pompe disease is a differential diagnosis in case of reduced physical capacity and abnormal muscular fatigue

Ugeskr Læger 2014;176:V03140178

Late-onset Pompe disease is an inherited metabolic myopathy with low activity of alpha glucosidase and variable clinical symptoms. In this case report we describe a woman with long standing muscular fatigue and malaise with the diagnosis initially established by pathologic findings in the muscle biopsy. Enzyme replacement therapy is now a treatment option, and a prompt diagnosis is therefore relevant. This disease should be considered in patients with unexplained fatigue and reduced physical capacity, especially in case of concurrent elevated levels of creatine kinase and liver enzymes.

KORRESPONDANCE: Julie Schjødtz Hansen, Neurologisk Afdeling F, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C.
E-mail: julihans@rm.dk

ANTAGET: 2. juli 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. september 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372:1342-53.
2. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007;17:698-706.
3. Winkel LPF, Hagemans MLC, 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.
4. Hagemans MLC, van Schie SPM, Janssens ACJW et al. Fatigue: an important feature of late-onset Pompe disease. *J Neurol* 2007;254:941-5.
5. Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe disease: muscle biopsy vs blood-based assays. *JAMA Neurol* 2013;70:923-7.