

## Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом поясно-конечностной миодистрофии

С.А. Курбатов<sup>1,2</sup>, С.С. Никитин<sup>3</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;  
Россия, 394018, Воронеж, Московский просп., 11;

<sup>2</sup> ООО ДЦ «Диагностика плюс», Россия, Воронеж;

<sup>3</sup> Общество специалистов по нервно-мышечным болезням; Россия, Москва;

<sup>4</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Сергей Александрович Курбатов [kurbatov80@list.ru](mailto:kurbatov80@list.ru)

Болезнь Помпе (БП) или гликогеноз 2-го типа — редкое ауtosомно-рецессивное заболевание. Выделяют 2 основные формы БП — младенческую, с дебютом в первый год жизни, и БП с поздним началом (БППН), с дебютом в любом возрасте после первого года жизни. В основе обеих форм лежат одинаковые генетический и патофизиологический механизмы развития, проявляющиеся мутацией гена GAA и снижением активности фермента кислой- $\alpha$ -глюкозидазы, в результате чего в клетках тканей организма накапливается гликоген. Клинически БППН характеризуется вариабельностью поражения скелетной и дыхательной мускулатуры и в отличие от тяжелой, быстро прогрессирующей полиорганной патологии при младенческой форме, может сочетаться лишь с минимальными поражениями сердца и других органов. Фенотипический полиморфизм, незначительное повышение креатинкиназы вызывают затруднения в дифференциальной диагностике БППН и большой группы наследственных и ненаследственных миопатий. Представлен случай диагностики и дифференциальной диагностики БППН с фенотипом поясно-конечностной миодистрофии.

**Ключевые слова:** болезнь Помпе, болезнь Помпе с поздним началом, гликогеноз 2-го типа, болезнь накопления, кислая  $\alpha$ -глюкозидаза, ген GAA, заместительная энзимотерапия, миопатия, креатинкиназа

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-3-62-68

### Late-onset Pompe disease with phenotype of the limb-girdle muscular dystrophy

S.A. Kurbatov<sup>1,2</sup>, S.S. Nikitin<sup>3</sup>, E. Yu. Zakharova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Regional Medical Diagnostic Centre; Moskovsky Prospect 11, 394026, Voronezh, Russia;

<sup>2</sup> LLT "Diagnostika-plus"; Voronezh, Russia;

<sup>3</sup> Research Institute of Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Russian Research Center for Medical Genetics RAMNS, Moskvorechye 1, 115478, Moscow, Russia

Pompe disease, also known as type II glycogenosis, is a rare autosomal recessive disease. Two main types include early-onset Pompe disease — severe, rapidly progressive multisystem deficiency, manifesting on the first year of life, and late-onset Pompe disease (LOPD), with the age of onset ranging from the first year till late adulthood. Both types are caused by the deficiency of lysosomal acid- $\alpha$ -glucosidase due to the mutations in GAA gene, leading to an excessive storage of glycogen in body cells. LOPD is a slowly progressive disease with a primary lesion of a skeletal, respiratory and cardiac muscles, affected in different grade, and moderately elevated creatine kinase. It is often difficult to perform differential diagnosis with a large group of hereditary and non-hereditary myopathies. We present a case report of LOPD with signs of limb-girdle muscular dystrophy.

**Key words:** Pompe disease, late-onset Pompe disease, glycogenosis type II, storage disease, acid- $\alpha$ -glucosidase, GAA gene, enzyme replacement therapy, myopathy, creatine kinase

### Введение

Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз 2-го типа (ОМIM: 232300), — редкое ауtosомно-рецессивное заболевание с выраженной клинической гетерогенностью и крайне широким распределением по возрасту дебюта. Сегодня выделяют 2 основные формы гликогеноза 2-го типа: младенческую форму БП (МБП) и БП с поздним началом (БППН). Обе формы имеют одинаковые генетическую природу и патофизиологические механизмы развития.

Единственным разграничивающим критерием является возраст дебюта. МБП начинается на первом году жизни, характеризуется выраженным вовлечением скелетной мускулатуры, наличием полиорганной патологии, тяжелым прогрессирующим течением и чаще всего смертью до 2 лет при отсутствии лечения. БППН может проявляться в любом возрасте после 1 года с преимущественным поражением скелетных мышц и значительно

реже встречающейся полиорганной патологией с меньшей выраженностью поражения и медленно прогрессирующим течением. БППН характеризуется крайней вариабельностью поражений разных мышц и возраста появления первых симптомов, что часто делает эту форму патологии схожей с поясно-конечностными миодистрофиями (ПКМД) и затрудняет своевременную постановку диагноза [1–5].

Причина БП – мутации гена *GAA*, приводящие к дефициту кислой  $\alpha$ -глюкозидазы ( $\alpha$ -ГЗД) и избыточному накоплению гликогена в лизосомах с последовательным каскадным разрушением клеток и поражением различных тканей организма [6]. Мутации только в обеих копиях гена *GAA* приводят к БП, разные мутации обуславливают разную степень дефицита  $\alpha$ -ГЗД. При МБП активность  $\alpha$ -ГЗД в клетках кожи фибробластов снижается до уровня  $< 1\%$ , в то время как при БППН активность  $\alpha$ -ГЗД может колебаться в пределах 1–40% [4, 6, 7]. Основной и недорогой метод диагностики снижения активности  $\alpha$ -ГЗД при БП – определение активности фермента в лимфоцитах из сухого кровяного пятна (dot blood sample, DBS), не требующий специальных условий для взятия образца крови, а также транспортировки и хранения. Окончательным подтверждением БП служит выявление мутаций в гене *GAA* [7].

Разработка и включение с 2006 г. в стандарты лечения БП в США и странах Европы, а с 2014 г. в России ферментозаместительной терапии (ФЗТ) позволили снизить смертность пациентов с БП, уменьшить выраженность клинических проявлений и улучшить качество жизни больных с БП [8, 9]. Возможность терапии с использованием ФЗТ привела к выявлению до 7% случаев БППН при направленном диагностическом скрининге активности  $\alpha$ -ГЗД по DBS суммарно у 500 больных из разных клинических групп – пациентов с бессимптомной и малосимптомной персистирующей гиперкреатинкиназемией, неклассифицируемыми миопатиями, гиперкреатинкиназемией ПКМД с неустановленным генетически дефектом [10–12].

Ниже представлено клиническое наблюдение молекулярно-генетически подтвержденной БППН с фенотипом ПКМД.

Исследование активности фермента  $\alpha$ -ГЗД и молекулярно-генетическое обследование проведено в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ.

#### **Клиническое наблюдение**

**Больная Т.**, 35 лет, направлена для проведения электромиографического исследования с диагнозом ПКМД. При осмотре пациентка жаловалась на медленно, неуклонно прогрессирующую слабость в мышцах ног, меньше – в мышцах рук, затруднение при вставании со стула и подъеме по лестнице, одышку при ходьбе, боли и судороги в мышцах голени после длительной ходьбы, похудение мышц бедер и плечевого пояса.

**Из анамнеза.** Родилась от первой беременности с токсокозом во 2-й половине; роды прошли в срок на 30-й неделе. Масса тела при рождении 2100 г, длина тела 51 см, выписана из роддома на 7-е сутки. На искусственном вскармливании. Психомоторное развитие по возрасту, самостоятельная ходьба с 10 мес. В школе активно посещала спортивные секции, до 14 лет неоднократно занимала призовые места на соревнованиях по художественной гимнастике. В 15 лет впервые заметила трудности при выполнении привычных физических упражнений и в последующем занятия гимнастикой прекратила. В 20 лет родила здоровую дочь, не испытывала проблем при ношении дочери на руках, но стала замечать затруднения при вставании с корточек. С 22 лет беспокоят боли в спине, стало трудно удерживать поясницу при наклоне вперед. По причине слабости в мышцах спины впервые обратилась к неврологу и длительно лечилась по поводу остеохондроза. В 26 лет отметила затруднения при подъеме по лестнице, не могла свободно и без вспомогательных приемов присесть на корточки и встать, при вставании со стула опиралась на руки, изменилась походка – по типу утиной. В 35 лет в связи с неуклонным прогрессированием мышечных симптомов, а также с появлением дыхательных нарушений в виде одышки при незначительной физической нагрузке направлена неврологом центральной районной больницы в Воронежскую медико-генетическую консультацию, где после первичного осмотра поставлен предварительный диагноз ПКМД, с рекомендацией определения уровня креатинкиназы (КК), проведения электромиографического (ЭМГ) исследования и компьютерной томографии (КТ) мышц ног.

**Генеалогический анамнез.** Отец З., 1955 г.р., здоров, проходил воинскую службу, работает механизатором. Мать М., 1958 г.р. здорова. Родители родом из села с населением менее 6 тыс. человек. Дочь Н., 1999 г.р., здорова. Брат А., 1984 г.р., с рождения наблюдается в связи с диагностированным детским церебральным параличом, имеет двоих здоровых детей: мальчика 2010 г.р. и девочку 2013 г.р.

**Данные клинического осмотра:** правильного телосложения, масса тела 58 кг, рост 170 см. Окружность плеча справа/слева 24/24 см, предплечья 24/24 см, бедра 55/53 см, голени 37/37 см соответственно.

**Неврологический статус.** Контактна, эмоционально стабильна. Когнитивных нарушений нет. Черепные нервы: движение глазных яблок в полном объеме, нистагма нет, слабость по шкале MRC в круговых мышцах рта до 4 баллов, грудинно-ключично-сосцевидных мышц – до 3 баллов (затруднен подъем головы из положения лежа). Слабости мышц языка не выявлено. Умеренная атрофия мышц плеча, дельтовидных, подлопаточных и надлопаточных мышц, параспинальных мышц в грудном отделе, мышц задней поверхности бедер и ягодичных мышц (рис. 1); выраженная атрофия больших грудных мышц (см. рис. 1а). Тонус мышц проксимальных отделов рук и ног снижен, в дистальных отделах не изменен. Сухожильные рефлексы с бицепсов живые, D = S; с трицепсов и карпорадиальные



**Fig. 1.** Patient T., 35 y.o. a) flat smile, atrophy of major and minor pectoral muscles; b) moderate atrophy of the deltoid, bicipital, rhomboid, supra- and infraspinatus, paravertebral and widest muscles; c) the characteristic posture of a patient with a deviation back of the shoulder girdle and lumbar spine hyper lordosis, weakness of the muscles of the anterior abdominal wall

снижены,  $D = S$ ; коленные низкие,  $D > S$ , ахилловы живые,  $D = S$ . Сила мышц по MRC (в баллах): в сгибателях/разгибателях кисти – 5, сгибателях предплечий – 4, трицепсах – 5, дельтовидных мышцах – 3, больших грудных мышцах – 2; подвздошно-реберных и длиннейших мышцах груди и ягодичных мышцах – 2; четырехглавой мышце бедра справа/слева – 3,5/3, сгибателях голени справа/слева – 3/2, дистальных мышцах ног – 5, мышцах передней стенки живота – 3. Патологических стопных знаков нет. Походка по типу утиной, усилен поясничный лордоз. Лестничное вставание из положения со стула, с корточек не встает. Свободно ходит на пятках и пальцах. Крыловидных лопаток нет. Чувствительных нарушений нет. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, коленно-пяточную пробу из-за пареза выполнить не может. В позе Ромберга устойчива.

ва/слева – 3/2, дистальных мышцах ног – 5, мышцах передней стенки живота – 3. Патологических стопных знаков нет. Походка по типу утиной, усилен поясничный лордоз. Лестничное вставание из положения со стула, с корточек не встает. Свободно ходит на пятках и пальцах. Крыловидных лопаток нет. Чувствительных нарушений нет. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, коленно-пяточную пробу из-за пареза выполнить не может. В позе Ромберга устойчива.

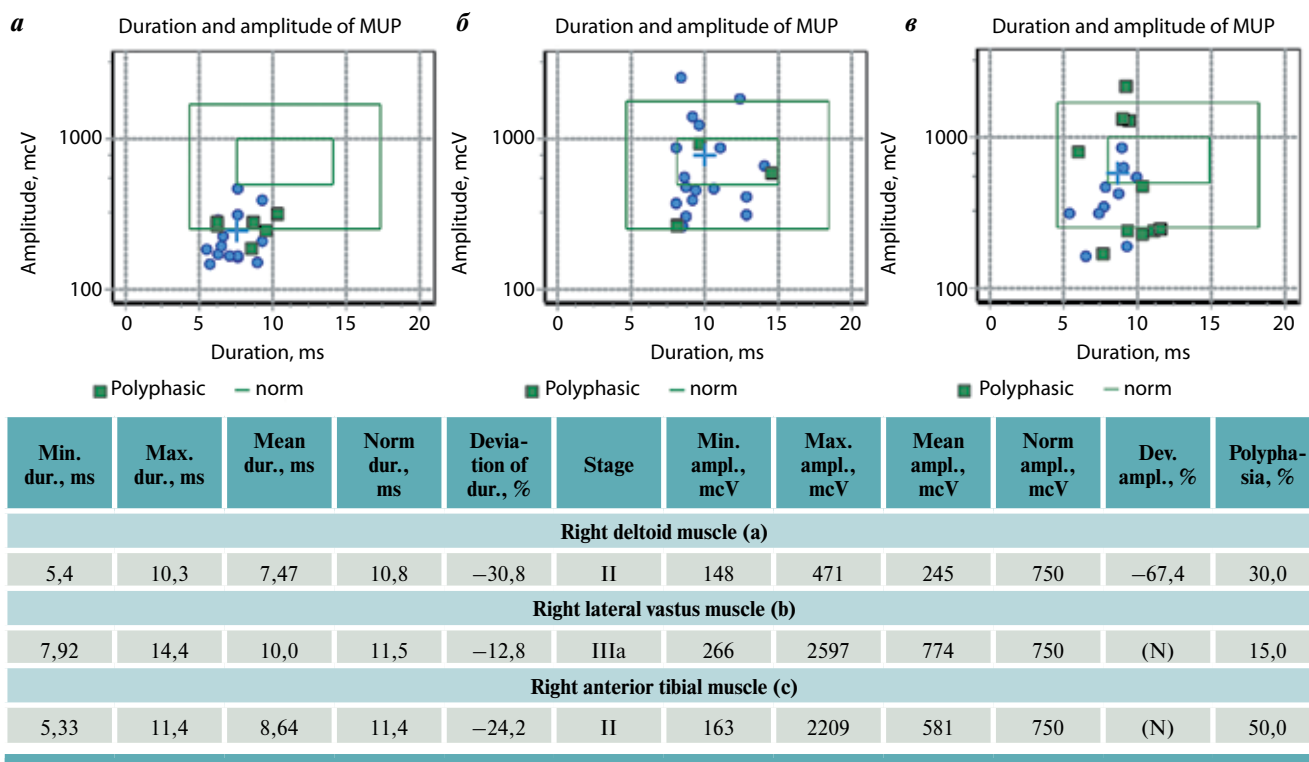
**Лабораторные исследования.** В клиническом и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи отклонений в содержании белка, триглицеридов, холестерина, билирубина, креатинина, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты нет. КК – 324 Ед/л (норма 24–140), аланин-аминотрансфераза – 90,4 Ед/л (норма 0–33), аспартат-аминотрансфераза – 65,1 Ед/л (норма 0–34).

**Инструментальные исследования.** Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости, электрокардиограмма патологии не выявили.

При спирометрии выявлено снижение форсированной жизненной емкости легких на 13,3 % (с 3,31 до 2,87 л) при выполнении пробы в положении лежа на спине.

Данные стимуляционной ЭМГ: скорость проведения по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног, параметры М-волны и потенциал действия нерва в пределах нормальных значений.

ЭМГ игольчатыми электродами (иЭМГ): средняя длительность ПДЕ в дельтовидной и большеберцовой мышце снижена, средняя амплитуда ПДЕ в дельтовидной мышце уменьшена (рис. 2а и 3а), в большеберцовой



**Fig. 2.** Distribution histogram of the duration, amplitude and MUP

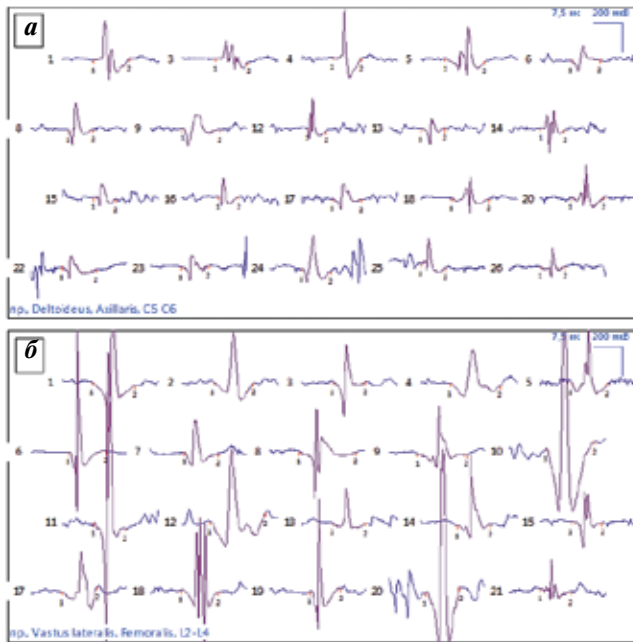


Fig. 3. MUP: a – m. deltoideus; b – m. vastus lateralis (MUP parameters – see fig. 2a, b)

мышце средняя амплитуда в норме с отдельными ПДЕ высокой амплитуды, с полифазией до 50 % (рис. 2в). Средняя длительность ПДЕ в латеральной широкой мышце бедра на нижней границе нормы, имеются отдельные гигантские ПДЕ (рис. 2б и 3б). Кривые ПДЕ с дельтовидной и латеральной широкой мышцы бедра представлены на рис. 3. Спонтанная активность в виде единичных миотонических разрядов и положительных острых волн зарегистрирована в дельтовидной и параспинальной мышцах.

На КТ мышц ног неоднородная атрофия с замещением мышечной ткани жировой полусухожильных, полуперепончатых, двуглавых мышц бедра, нижней порции прямых мышц бедра; диффузная атрофия ягодичных и приводящих мышц; компенсаторная гипертрофия тонких мышц; признаков жировой инволюции мышц голени не выявлено (рис. 4).

Гистологическое исследование биоптата латеральной мышцы бедра: морфологическая и гистохимическая



Fig. 4. CT of the thigh muscles including shins: a longitudinal section of the right and left leg. Central part - sections that correspond to the numbered dashed lines (orange) on the longitudinal cuts. On CT-images: a heterogeneous muscle atrophy with a predominance on the left side, with fatty replacement and compensatory hypertrophy of m. semitendinosus; heterogeneous atrophy of m. semimembranosus, m. biceps femoris and the lower portions of m. rectus femoris; diffuse atrophy of m. gluteus and m. adductor femoris; compensatory hypertrophy of m. gracilis; normal muscles of the shin (changes are indicated by white arrows)

картина на светооптическом уровне характерна для болезни накопления типа гликогеноза (рис. 5).

Анализ активности фермента  $\alpha$ -ГЗД и ДНК-анализ проведены в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАН. В лейкоцитах цельной крови выявлено снижение активности  $\alpha$ -ГЗД до 2,4 нМ/мг/ч (норма 13,0–53,6); далее методом прямого секвенирования в гене GAA обнаружена замена с.-32-13T>G, описанная в базе данных по мутациям HGMD (CS941489), и замена с.307T>G (p. Cys103Gly), описанная в базе данных по мутациям HGMD (CM040049) в компаунд-гетерозиготном состоянии, что подтвердило диагноз БП.

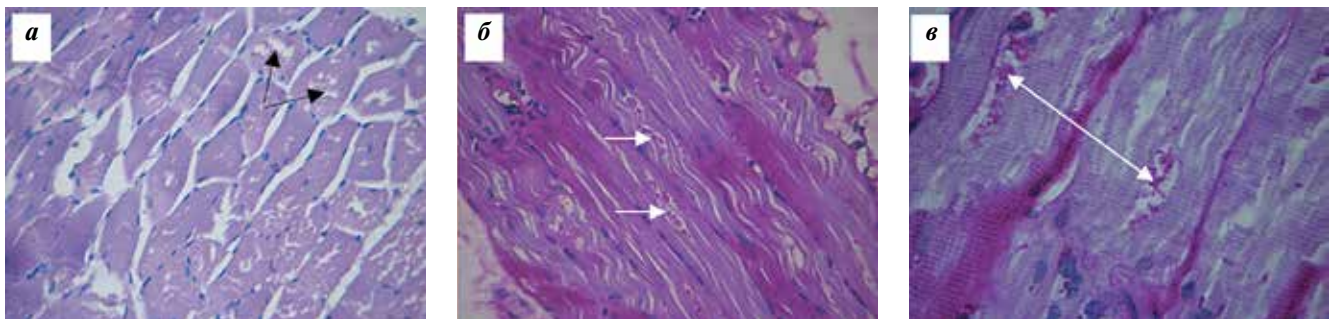


Fig. 5. Muscle biopsy: a – Hematoxylin and eosin,  $\times 400$ : vacuolisation of muscle fibers (black arrow) sometimes; b ( $\times 400$ ), c – positive PAS-reaction,  $\times 1000$ : glycogen storage in muscle fibers cytoplasm (white arrows)

В соответствии с процедурой подтверждения возможного лечения пациентка с установленным диагнозом БППН по направлению с места жительства была осмотрена в Научном центре неврологии РАН, где было сделано заключение о необходимости внутривенной ФЗТ аглюкозидазой альфа (Майозайм, в дозе 20 мг/кг, каждые 2 нед) пожизненно с учетом выраженности моторного дефекта и развития дыхательных нарушений.

На момент описания случая проведен первый курс введения.

### Обсуждение

БППН относится к сложно диагностируемым наследственным болезням мышц, что связано с крайне широким диапазоном дебюта — от 1 года до 75 лет — и, как правило, крайне медленным прогрессированием болезни. Часто признаки и исподволь развивающиеся симптомы воспринимаются пациентами как индивидуальные особенности (например, неспособность свистеть или сложить губы в трубочку из-за слабости круговой мышцы рта, смазанность речи из-за слабости и увеличения языка и др.), что на годы задерживает обращение к врачу [1, 7]. Выраженный фенотипический полиморфизм и сходство БППН с большой группой нервно-мышечных заболеваний и при отсутствии настороженности относительно БП отдалают постановку диагноза в среднем на 7 лет [13, 14]. Увеличение в последние годы числа публикаций по БППН повысило информированность врачей, а также расширило понимание клинического спектра заболевания. Предложены алгоритм диагностики БППН и критерии назначения ФЗТ, что позволяет избежать ранней гибели пациента и снижать скорость инвалидизации при условии максимально раннего начала терапии [2, 7, 13, 14]. Время задержки диагноза в описанном в отечественной литературе случае БППН составил 10 лет с момента первого обращения (47 лет от момента появления первых признаков болезни) [1], а в приведенном нами наблюдении диагноз поставлен через 13 лет после первого обращения к неврологу (спустя 20 лет после появления первых признаков болезни). В целом это демонстрирует общую проблему диагностики БППН в мировой практике и диктует необходимость более широкого освещения алгоритма выявления и методов диагностики БППН [1].

Представленная нами больная имела ярко выраженные признаки ПКМД и, как часто отмечается при БППН, не соответствовала ни одной из конкретных нозологических форм при детальном анализе симптомов. Поражение мышц, выявляемое при КТ бедер у пациентки, не противоречило по распределению (см. рис. 4) ПКМД 1А, 1D (ген *DNAJB6*), 2А, 2В, 2D, 2I, 2L, а также дистрофической миотонии 1-го (DM1) и 2-го (DM2) типа, миофибриллярной миопатии 4-го типа, лице-лопаточно-плечевой миодистрофии (ЛЛПМ), центронукулярной миопатии (ген *DYN2*),

а также другим более редким миопатиям. Однако перечисленные первично-мышечные заболевания были поставлены под сомнение: для длительного течения ПКМД 1А, 1D (ген *DNAJB6*), 2А, 2В, 2I, 2L, DM1, миофибриллярной миопатии 4-го типа, центронукулярной миопатии (ген *DYN2*) характерно вовлечение мышц голени [15–19], которые оказались интактны у нашей больной (см. рис. 4). В отличие от альфа-саркогликанопатии (ПКМД 2D), при которой описывают крайне высокие значения КК (> 5000 Ед/л) [20]; в рассматриваемом случае повышение КК было незначительным. Фенотип нашей больно чрезвычайно близок к ЛЛПМ, если учитывать выраженную клиническую вариабельность последней, но для ЛЛПМ не характерно вовлечение мышц шеи и подлопаточных мышц, выявленное у нашей больной [21]. Клинические данные, уровень КК, результаты ЭМГ и нейровизуализационные изменения мышц у рассматриваемой пациентки схожи с проявлениями DM2, но отсутствие гипертрофии икроножных мышц, характерной для DM2, подсказали необходимость направить диагностический поиск в другое русло. Минимальные изменения при игольчатой ЭМГ в латеральной мышце бедра и миогенный паттерн в дельтовидной мышце (см. рис. 2а, б и рис. 3), атрофия и парез больших грудных мышц (см. рис. 1а) и наличие дыхательных нарушений, отсутствие пареза и атрофий мышц кисти склонили в пользу гликогеноза 2-го типа [22]. После выявления снижения  $\alpha$ -ГЗД диагноз БППН не вызывал сомнения, что нашло подтверждение при ДНК-диагностике.

В каждом конкретном случае БППН фенотипически и по характеру течения болезни может напоминать любую из упомянутых выше миопатий, долго не позволяя подойти к правильному диагнозу. Следует отметить, что неспецифичность и полиморфность изменений при игольчатой ЭМГ-исследовании, а также возможность ложноотрицательного результата биопсии снижают диагностическую значимость данных методов [7]. Это хорошо демонстрирует гистологическое исследование мышцы нашей пациентки: в биоптате нет миодистрофических изменений, что согласуется с нормальной структурой ПДЕ при иЭМГ в той же мышце; выявляется крайне малое количество пылевидных включений гликогена при ШИК-реакции (см. рис. 5 б, в).

На сегодняшний день «золотым стандартом» дифференциальной диагностики БППН со всем спектром заболевания является недорогой и доступный метод определения активности  $\alpha$ -ГЗД из лейкоцитов с помощью DBS. В России анализ проводится бесплатно в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАН при поддержке компанией Джензайм группы Санофи.

В результате разработки патогенетического лечения и доступности ферментативной диагностики в ряде стран Европы и США БП включена в программу скри-

нинга новорожденных [23, 24]. Для выявления БППН широко используется определение активности  $\alpha$ -ГЗД у всех больных с неверифицированными миопатиями и гиперККемией, что позволяет выявлять около 7 % больных и начинать более раннюю ФЗТ [11].

### Выводы

Выраженная клиническая гетерогенность БППН, протекающая под маской миопатий разной генетической природы, и наличие успешного патогенетичес-

кого лечения заболевания позволяют рекомендовать определение активности  $\alpha$ -ГЗД в качестве первого шага в алгоритме диагностики при подозрении на гликогеноз 2-го типа. Своевременное выявление БППН и максимально раннее начало ФЗТ дают возможность стабилизировать течение болезни, улучшить качество жизни пациента, а также существенно отодвинуть время необходимости использования вспомогательных аппаратных средств для компенсации дыхательных и моторных нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю., Цивилева В.В. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(1):62–8. [Nikitin S.S., Kovalchuk M.O., Zakharova E.Yu., Tsvileva V.V. Pompe disease with late onset: the first clinical description in Russia. *Neuromuscular Diseases* 2014;(1):62–8. (In Russ.)].
2. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009;40(1):149–60.
3. van der Beek N.A., de Vries J.M., Hagemans M.L. et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:88.
4. Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267–288.
5. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(1):6–20. [Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Congenital muscular dystrophies: classification and diagnostics. *Nervno-mishechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2014;(1):6–20. (In Russ.)].
6. Hirschhorn R., Reuser A.J. Glycogen storage disease type II: acid  $\alpha$ -glucosidase (acid maltase) deficiency. By eds.: D. Valle, A.L. Beaudet, B. Vogelstein, K.W. Kinzler, S.E. Antonarakis, A. Ballabio. The online metabolic and molecular bases of inherited disease, chap. 135. Scriver's OMMBID Website. <http://www.ommbid.com>. Accessed January 23, 2008.
7. Claude Desnuelle. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(3):20–32. [Claude Desnuelle. Forme tardive de la maladie de Pompe: actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular disease* 2012;(3):20–32 (In Russ.)].
8. van Der Ploeg A.T., Barhon R., Carlson L. et al. Open-label extension study following the late onset treatment study (LOTS) of  $\alpha$ -glucosidase. *Mol Genet Metab* 2012;107:456–61.
9. Toscano A., Schoser B. Enzyme replacement therapy in lateonset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 2013;260:951–9.
10. Spada M., Porta F. Vercelli disease in patients with paucisymptomatic Metab 2013;109:171–3.
11. Gutiérrez-Rivas E., Bautista J., Vilchez J.J. et al. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: A Spanish cohort. *Neuromuscul Disord* 2015;25(7):548–53.
12. Preisler N., Lukacs Z., Vinge L. et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Genet Metab* 2013;110:287–9.
13. Winkel L.P., Hagemans M.L., van Doorn P.A. et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005;252(8):875–84.
14. Hobson-Webb L.D. Kishnani P.S. How common is misdiagnosis in late-onset Pompe disease? *Muscle Nerve* 2012;45(2):301–2.
15. Straub V., Carlier P.G., Mercuri E. TREAT-NMD workshop: Pattern recognition in genetic muscle diseases using muscle MRI 25–26 February 2011, Rome, Italy. *Neuromuscul Disord* 2012;1(22, Suppl 2):42–53.
16. <http://neuromuscular.wustl.edu/pathol/diagrams/muscleMRI.htm>.
17. Ten Dam L., Van der Kooij A.J., Van Watteringen M. et al. Reliability and accuracy of skeletal muscle imaging in limb-girdle muscular dystrophies. Author response. *Neurology* 2013;80(24):2276–7.
18. Catteruccia M., Fattori F., Codemo V. et al. Centronuclear myopathy related to dynamin 2 mutations: clinical, morphological, muscle imaging and genetic features of an Italian cohort. *Neuromuscul Disord* 2013;23(3):229–38.
19. Sandell S.M., Mahjneh I., Palmio J. et al. 'Pathognomonic' muscle imaging findings in DNAJB6 mutated LGMD1D. *Eur J Neurol* 2013;20(12):1553–9.
20. <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/lg.html#ad/>
21. <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#fsh/>
22. <http://neuromuscular.wustl.edu/mother/activity.html#prom/>
23. Chien Y.H., Chiang S.C., Zhang X.K. et al. Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan Screening Program. *Pediatrics* 2008;122:39–45.
24. Matern D., Gavrilov D., Oglesbee D. et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol* 2015;39(3):206–16.



KST  
interforum

# 14 Европейский конгресс терапевтов

Москва  
Крокус Экспо  
**2015**  
14–16 Октября

14<sup>th</sup> European Congress of Internal Medicine  
«Внутренняя медицина без границ»

#### Организаторы

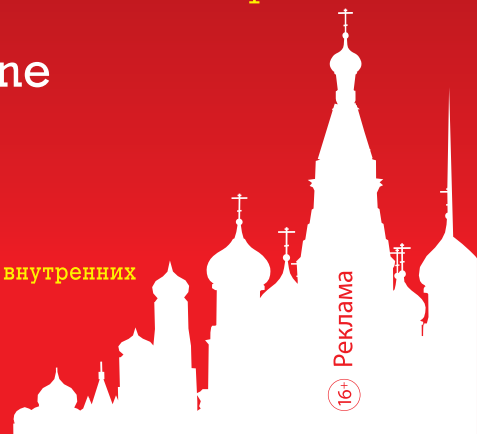
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

#### В программе Конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: [www.efim2015.org](http://www.efim2015.org)



16+ Реклама

140 лет со дня рождения М.П. Кончаловского

# X Национальный конгресс терапевтов

14–16 октября 2015 года

Москва  Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

[www.congress2015.rnmot.ru](http://www.congress2015.rnmot.ru)

#### Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1  
телефон: (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.ru](mailto:mail@interforum.ru)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

#### Технический секретариат:

ООО "КСТ Интерфорум"  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.ru](mailto:mail@interforum.ru)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

2015

16+ Реклама