

**Bożena Ziółkowska-Graca¹, Aleksander Kania¹, Grażyna Zwolińska²,
Ewa Niżankowska-Mogilnicka¹**

¹Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Niżankowska-Mogilnicka

²Klinika Neurologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Szczudlik

Choroba Pompego — przypadek postaci u osób dorosłych

Adult form of Pompe disease

W pracy nie wykorzystano dodatkowych źródeł finansowania oprócz własnych

Abstract

Pompe disease (glycogen-storage disease type II) is an autosomal recessive disorder caused by a deficiency of lysosomal acid α -glucosidase (GAA), leading to the accumulation of glycogen in the lysosomes primarily in muscle cells. In adult form of the disease proximal muscle weakness is noted and muscle volume is decreased. The infantile form is usually fatal. In adult form of the disease the prognosis is relatively good. Muscle weakness may, however, interfere with normal daily activities and respiratory insufficiency may be associated with obstructive sleep apnea. Death usually results from respiratory failure. Effective specific treatment is not available. Enzyme replacement therapy with recombinant human GAA (rh-GAA) remains still a research area.

We report the case of 24 year old student admitted to Department of Pulmonary Diseases because of severe respiratory insufficiency. The clinical symptoms as dyspnea, muscular weakness, increased daytime sleepiness have been progressing for 2 years. Clinical examination and increase blood levels of CK suggested muscle pathology. Histopathological analysis of muscle biopsy, performed under electron microscope, confirmed the presence of vacuoles containing glycogen. Specific enzymatic activity of α -glucosidase was analyzed and confirmed Pompe disease.

The only effective method to treat respiratory insufficiency was *bi-level* positive pressure ventilation. Respiratory rehabilitation was instituted and is still continued by the patient at home. A high-protein, low-sugar diet was proposed for the patient. Because of poliglobulia low molecular weight heparin was prescribed. The patient is eligible to experimental replacement therapy with rh-GAA.

Key words: Pompe disease

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 396–399

Streszczenie

Choroba Pompego (glikogenoza typu II) jest to zaburzenie genetyczne dziedziczone w sposób autosomalny recesywny, spowodowane niedoborem lizosomalnej kwaśnej α -glukozydazy (GAA). Niedobór enzymu prowadzi do gromadzenia się patologicznej ilości glikogenu w lizosomach komórek, głównie mięśni prążkowanych.

U osób dorosłych jeden z objawów choroby Pompego — osłabienie siły mięśniowej — ma istotny wpływ na codzienną aktywność. Zmniejszone napięcie mięśniowe może prowadzić do wystąpienia niewydolności oddechowej oraz bezdechów obturacyjnych w czasie snu. Nie ma specyficznego, w pełni skutecznego leczenia. Stosuje się dietę bogatobiałkową z małą zawartością węglowodanów, rehabilitację oddechową, nieinwazyjną wentylację mechaniczną ciągłym dodatkowym ciśnieniem w drogach oddechowych.

W pracy przedstawiono przypadek 24-letniego chorego z osłabieniem siły mięśniowej i niewydolnością oddechową, u którego potwierdzono chorobę Pompego na podstawie oceny histopatologicznej mięśnia szkieletowego oraz badań enzymatycznych i aktywności GAA leukocytów krwi obwodowej. W wyniku leczenia nieinwazyjną wentylacją mechaniczną

Adres do korespondencji: Aleksander Kania, Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych CM UJ, ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków, tel.: (012) 430 52 66; faks (012) 430 52 03, e-mail: ollekk@interia.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.03.2008 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867–7077

ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, prowadzoną w systemie *bi-level*, rehabilitacji oddechowej, stosowania heparyny drobnocząsteczkowej oraz diety ubogocukrowej i bogatobiałkowej, stan kliniczny pacjenta uległ poprawie. Ustąpiły objawy osłabienia mięśni i cechy niewydolności oddechowej. Chory został członkiem międzynarodowej grupy wsparcia osób z chorobą Pompego. Zakwalifikowano go do terapii eksperymentalnej z zastosowaniem rhGAA.

Słowa kluczowe: choroba Pompego

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 396–399

Opis przypadku

Dwudziestoczteroletni student został przyjęty do Kliniki Pulmonologii z Kliniki Neurologii w stanie ogólnym bardzo ciężkim z powodu duszności spoczynkowej, znacznego osłabienia siły mięśniowej, nadmiernej senności w ciągu dnia oraz znacznego spowolnienia psychicznego.

W badaniu fizykalnym z odchył od normy stwierdzono: znaczną duszność w spoczynku, która była nieco mniejsza w pozycji siedzącej, łatwe męczenie się przy próbie dłuższego mówienia, senność i spowolnienie psychiczne.

Uwagę zwracały sinica warg i śluzówek, przekrwienie i łzawienie oczu, znaczne obrzęki obwodowe. Pacjent miał powiększoną wątrobę, stwierdzono także przyspieszenie czynności serca do 100/min oraz akcentację drugiego tonu nad tętnicą płucną. Chory od dzieciństwa odznaczał się mniejszą sprawnością ruchową. W wieku 19 lat w czasie badań okresowych stwierdzono u niego podwyższenie wartości zarówno enzymów wątrobowych, jak i kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) we krwi. Przeprowadzono wówczas badania, które wykluczyły wirusowe zapalenie wątroby, jednak nie prowadzono dalszej diagnostyki. Chorego poddano okresowej obserwacji. Od 22. rż. obserwowano znaczne pogorszenie stanu zdrowia. Nasiliło się osłabienie mięśni kończyn dolnych, a następnie górnych. W tym też czasie wystąpiły obrzęki obwodowe kończyn dolnych oraz sinica warg i śluzówek jamy ustnej. Po kilku miesiącach stan chorego uległ dalszemu pogorszeniu. Skarżył się na łatwe męczenie, senność w ciągu dnia, trudności w koncentracji, spowolnienie psychiczne. U chorego nasiliły się obrzęki obwodowe, obwód brzucha uległ powiększeniu, zaobserwowano sinięcę typu centralnego, łzawienie oczu i znaczne zaczerwienienie spojówek.

W czasie hospitalizacji w badaniach laboratoryjnych zwracała uwagę poliglobulia: Hb 17,8 g/dl, HCT 57,2%, RBC 7,5 mln/ μ l, nieprawidłowe wartości enzymów: AspAT 240 j./l, ALAT 260 j./l, CK 2680 j./l, CK-MB 71 j./l. W badaniu gazometrycznym krwi tętnicznej stwierdzono całkowitą niewydolność oddechową: pH 7,25, pO₂ 47 mm Hg,

pCO₂ 70 mm Hg. Na zdjęciu RTG klatki piersiowej oraz w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości nie stwierdzono zmian. Badanie EKG wykazało rytm zatokowy miarowy ok. 100/min, normogram, ujemne załamki T w odprowadzeniach III i aVL oraz głębokie załamki S w odprowadzeniach V1–V3. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono powiększenie prawej komory serca ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej ok. 70 mm Hg, ruch paradoksalny przegrody międzykomorowej oraz poszerzenie pnia tętnicy płucnej (3,74 cm).

Wykluczono patologię układu oddechowego i układu krążenia jako przyczynę niewydolności oddechowej i wysunięto podejrzenie tła miogenego. W badaniu histologicznym pobranego wycinka mięśnia naramiennego stwierdzono obecność wakuoli sugerujących spichrzanie glikogenu, co jest zjawiskiem typowym w przypadku choroby Pompego. Pełne potwierdzenie takiej diagnozy uzyskano po oznaczeniu w suchej kropli krwi stosunku specyficznej α -glukozydazy lizosomalnej (GAA, *acid α -glucosidase*) leukocytów przy pH 3,8 w obecności inhibitora i bez niego. Aktywność ta była znacznie zmniejszona i wynosiła 0,08 (zakres wartości kontrolnych: 0,29–0,49). Ponadto stosunek aktywności enzymu w pH 4,5–6,0 wynosił tylko 0,01, podczas gdy u osób zdrowych przekracza on 0,37. Wynik ten dodatkowo potwierdził rozpoznanie choroby Pompego. Badania aktywności α -glukozydazy lizosomalnej leukocytów przeprowadzono w Pracowni Metabolicznej Zakładu Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

Leczenie

Z uwagi na całkowitą niewydolność oddechową chorego w leczeniu zastosowano nieinwazyjną wentylację mechaniczną w systemie *bi-level* (SOMNOvent S Weinmann, Germany). Algorytm S (*spontaneus*) oraz ciśnienie 12 mbar dla IPAP (*inspiratory positive airway pressure*) i 6 mbar dla EPAP (*expiratory positive airway pressure*) okazały się wystarczające do normalizacji parametrów gazometrycznych (pO₂ 60 mm Hg, pCO₂ 48 mm Hg, pH 7,39).

Prowadzono intensywną rehabilitację oddechową, którą chory kontynuuje w warunkach domowych. Jako standardową procedurę zalecono dietę ubogocukrową i bogatobiałkową. Z uwagi na poliglobulię zastosowano heparynę drobnocząsteczkową (enoksaparyna 60 mg/d.). Stan chorego ulegał stopniowej poprawie. Ustąpiła całkowicie niewydolność oddechowa i parametry były w normie. W kolejnych badaniach laboratoryjnych wykonanych po 2 miesiącach stwierdzono normalizację wartości morfologii krwi, obniżył się także poziom CK do wartości 1271 j./l. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono podwyższenia ciśnienia w tętnicy płucnej. Ustąpiła senność w ciągu dnia. Subiektywnie chory czuł się dobrze, był zdolny do wykonywania coraz większych wysiłków fizycznych i kontynuował studia. Stwierdził znaczną poprawę jakości życia. Został członkiem międzynarodowej grupy wsparcia osób z chorobą Pompego; zakwalifikowano go do terapii eksperymentalnej z zastosowaniem rekombinowanego enzymu α -glikozydazy rhGAA (lek Myozyme).

Omówienie

Choroba Pompego (glikogenoza II; GSD II) należy do chorób spichrzeniowych glikogenu. Jest to rzadkie zaburzenie genetyczne, dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Objawia się niedoborem lizosomalnej kwaśnej α -1,4-glikozydazy (kwaśnej maltazy) — enzymu, który jest odpowiedzialny za degradację glikogenu w wodniczkach lizosomalnych komórek. Efektem jest zaburzenie spichrzenia glikogenu w organizmie, szczególnie w komórkach wątroby, mięśniach szkieletowych, sercu, komórkach glejowych, jądrach pnia mózgu i rogach przednich rdzenia kręgowego. Jest to jedyna glikogenoza, w której glikogen jest gromadzony w lizosomach komórek, a nie w cytoplazmie.

Choroba ta występuje bardzo rzadko. Po raz pierwszy została opisana w 1932 roku przez holenderskiego patologa J.C. Pompego. Nie wiadomo dokładnie, ile osób na nią cierpi. W przybliżeniu występuje raz na 40 000 urodzeń. Dotyka ona mniej niż 200 000 osób w Stanach Zjednoczonych i nie więcej niż 5 000–10 000 w Europie. Choć chorują na nią ludzie wszystkich ras, to jednak częściej występuje u Afroamerykanów (1/14 000 urodzeń) niż u osób rasy białej (1/60 000 dorosłych i 1/100 000 dzieci).

Obraz kliniczny

Choroba ma wiele fenotypów, w każdym występuje miopatia, ale różny jest wiek pojawienia się

objawów, stopień zajęcia organów przez proces chorobowy oraz stopień ciężkości objawów klinicznych. Najcięższa forma występuje w okresie niemowlęcym, objawia się obniżonym napięciem mięśniowym, przerostem języka, powiększeniem wątroby, zastoinową niewydolnością krążenia w wyniku hipertroficznej kardiomiopatii. Zgon następuje najczęściej przed ukończeniem 2. roku życia w wyniku niewydolności krążeniowo-oddechowej lub zachyłstowego zapalenia płuc. Aktywność enzymu α -glikozydazy w tej grupie chorych wynosi mniej niż 1% normy.

Postać młodzieńczą choroby charakteryzują głównie wolno postępujące objawy w mięśniach szkieletowych. Typowe dla niej są: opóźnione etapy rozwoju motorycznego, ograniczenie możliwości chodzenia, trudności w połykaniu, osłabienie mięśni proksymalnych kończyn oraz zaburzenia oddychania na skutek zajęcia mięśni oddechowych przez proces chorobowy. Zgon następuje najczęściej przed ukończeniem 2. dekady życia. Aktywność enzymu α -glikozydazy w tej grupie wynosi mniej niż 10% normy.

Forma choroby Pompego u dorosłych objawia się powoli postępującym osłabieniem mięśni proksymalnych z zajęciem mięśni tułowia. W największym stopniu atakuje mięśnie obręczy kończyn górnych, mięśnie przykręgosłupowe i przeponę. Początkowym objawem może być niewydolność oddechowa, a w konsekwencji: uczucie senności, poranne bóle głowy, prawidłowe oddychanie tylko w pozycji stojącej, duszność wysiłkowa i symptomy obturacyjnego bezdechu sennego. Dodatkowo stwierdza się powiększenie wątroby, rzadziej powiększenie języka utrudniające połykanie i przeżuwanie pokarmu.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się podwyższenie stężenia w surowicy kinazy kreatynowej, transaminazy asparaginianowej i dehydrogenazy mleczanowej. W badaniu elektromiograficznym często widoczne są cechy miopatii z nadpobudliwością włókien mięśniowych i pseudotonicznymi wyładowaniami impulsów. Aktywność enzymu α -glikozydazy w tej grupie wynosi mniej niż 40% normy.

Brak aktywności enzymu α -glikozydazy lub jej obniżony poziom w materiale biopsyjnym miejsca zmienionego chorobowo pozwala zdiagnozować chorobę. Najczęściej do badania pobiera się wycinek skóry lub mięśni. Dodatkowo w komórkach biopłatów stwierdza się obecność wodniczek, które wybarwiają się pozytywnie w kierunku glikogenu.

Leczenie

Do niedawna nie istniała żadna skuteczna metoda leczenia choroby Pompego. Obecnie największe znaczenie ma enzymatyczna terapia za-

stępcza. Badania nad tą metodą, choć trwały od dłuższego czasu, dopiero w 1998 r. wkroczyły w zaawansowane stadium. Udało się wówczas pozyskać rekombinowaną α -glukozydazę izolowaną z mleka transgenicznych królików. Alternatywą dla tej metody jest pozyskiwanie tego enzymu z komórek jajnika chomika chińskiego po uprzednim wprowadzeniu do nich genu α -glukozydazy.

Lecznicze działanie tego związku opiera się na założeniu, że enzym po podaniu dożylnym zostaje przechwycony przez komórki mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego za pomocą mechanizmu receptorowego sprzężonego z receptorem mannozo-6-fosforanowym. W ten sposób ma dochodzić do zwiększenia stężenia enzymu wewnątrz komórek.

W ostatnich latach przeprowadzono liczne badania kliniczne mające na celu ocenę skuteczności enzymu w tak zaprojektowanym badaniu. W większości były to badania przeprowadzane na noworodkach i niemowlętach do 10. miesiąca życia z chorobą Pompego. W tym wieku choroba występuje znacznie częściej i ma cięższy przebieg niż u dzieci starszych czy osób dorosłych. Po kilku miesiącach stosowanej terapii udało się uzyskać znaczącą poprawę stanu klinicznego leczonych dzieci. Obserwowano zarówno poprawę siły mięśniowej, co oceniano na podstawie rozwoju fizycznego dzieci, jak i znaczną zmianę obrazu mikroskopowego tkanek mięśniowych (mniej intensywne wybarwienie metodą PAS na obecność glikogenu). Za pomocą ultrasonografii serca monitorowano także zmiany kardiologiczne. U wszystkich leczonych dzieci udało się zaobserwować spadek wartości indeksu masy lewej komory do wartości zbliżonych do normy, mimo że wyjściowo niemal 3-krotnie przekraczały wartości należne.

W piśmiennictwie medycznym dostępne są wyniki tylko jednego badania przeprowadzonego u osób dorosłych. Włączono do niego troje pacjentów w wieku 11, 16 i 32 lat, którym podawano dożylnie enzym w dawce tygodniowej 10–20 mg/kg. U całej trójki zaobserwowano znaczną poprawę siły mięśniowej i wzrost parametrów wydolności oddechowej. Przy większych dawkach udało się

osiągnąć znaczny wzrost aktywności enzymu w mięśniach. U wszystkich pacjentów nastąpiła znaczna poprawa jakości życia. Najlepsze efekty leczenia uzyskano u najmłodszego pacjenta, który był w najmniejszym stopniu dotknięty chorobą. U dwóch starszych przejawami poprawy były przede wszystkim zmniejszenie stopnia niepełnosprawności i stabilizacja krążeniowo-oddechowa. Zauważono przy tym, że większą poprawę udało się uzyskać w tych grupach mięśni, które były częściej używane. Podawany preparat nie powodował zwykle efektów ubocznych wymagających dodatkowego leczenia.

W 2006 roku *Federal Drug Administration* zatwierdziła i dopuściła α -glukozydazę do użytku klinicznego pod nazwą Myozyme, jako pierwszy i jedyny lek w enzymatycznej terapii zastępczej choroby Pompego.

W przypadku łagodniejszych postaci choroby, występującej u młodzieży i osób dorosłych, pewne znaczenie w leczeniu ma zastosowanie diety ubogocukrowej i bogatobiałkowej. Bardzo istotna w leczeniu wszystkich form choroby jest rehabilitacja ruchowa. W przypadku występowania niewydolności oddechowej i zespołu bezdechu sennego konieczne jest zastosowanie nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej ciągłym dodatkowym ciśnieniem w drogach oddechowych, najlepiej wykorzystując metodę *bi-level*.

Piśmiennictwo

1. Hunley T.E., Corzo D., Dudek M. i wsp. Nephrotic syndrome complicating alpha-glucosidase replacement therapy for Pompe disease. *Pediatrics* 2004; 114: 532–535.
2. Januszewicz W., Kokot F. (red.). Choroba Pompego. W: Interna. T. III. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006; 1141–1142.
3. Kishnani P.S., Corzo D., Nicolino M. i wsp. Recombinant human acid alpha-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007; 68: 88–89.
4. Kishnani P.S., Nicolino M., Voit T. i wsp. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J. Pediatr.* 2006; 149: 89–97.
5. Reuser A.J., Van den Hout H., Bijvoet A.G. i wsp. Enzyme therapy for Pompe disease: from science to industrial enterprise. *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161 (supl. 1): 106–111.
6. Van den Hout J.M., Kamphoven J.H., Winkel L.P. i wsp. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004; 113: 448–457.
7. Winkel L.P., Van den Hout J.M., Kamphoven J.H. i wsp. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 495–502.