

JASKUŁA, Karolina, MERKISZ, Konrad, NEMECZEK, Sylwia, WALCZAK, Klaudia, GRZYBOWSKI, Jakub, MARCINIAK, Agnieszka, ORŁOWSKI, Władysław, GRZYWNA, Natalia, WALCZAK, Patrycja & SALASA, Weronika. Late-onset Pompe disease - literature review and summary of current knowledge. *Quality in Sport*. 2023;9(1):11-18. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.09.01.001>  
<https://apcz.umk.pl/QS/article/view/41684>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przypisane dyscypliny naukowe: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 03.12.2022. Revised: 20.12.2022. Accepted: 09.01.2023.

## **Choroba Pompego o późnym początku – przegląd literatury i podsumowanie aktualnej wiedzy**

### **Late-onset Pompe disease - literature review and summary of current knowledge**

Karolina Jaskuła, Konrad Merkisz, Sylwia Nemecek, Klaudia Walczak, Jakub Grzybowski, Agnieszka Marciniak, Władysław Orłowski, Natalia Grzywna, Patrycja Walczak, Weronika Salasa

Karolina Jaskuła

Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0002-0040-4545> | [kmierzwa159@gmail.com](mailto:kmierzwa159@gmail.com)

Konrad Merkisz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-3533-2967> | [konrad.merkisz@gmail.com](mailto:konrad.merkisz@gmail.com)

Sylwia Nemecek

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-2936-1822> | [sylwianem@gmail.com](mailto:sylwianem@gmail.com)

Klaudia Walczak

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-5156-2260> | [klaudia.walczak100@gmail.com](mailto:klaudia.walczak100@gmail.com)

Jakub Grzybowski

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-2110-7304> | [grzybowski.jakub00@gmail.com](mailto:grzybowski.jakub00@gmail.com)

Agnieszka Marciniak

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-3158-8842> | [agnieszka\\_marciniak96@wp.pl](mailto:agnieszka_marciniak96@wp.pl)

Władysław Orłowski

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-8191-2102> | [wladyslaworlowski96@gmail.com](mailto:wladyslaworlowski96@gmail.com)

Natalia Grzywna

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-9132-5326> | [nataliaa.grzywna@gmail.com](mailto:nataliaa.grzywna@gmail.com)

Patrycja Walczak

Student Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-4151-9170> | [walczakpatrycja106@gmail.com](mailto:walczakpatrycja106@gmail.com)

Weronika Salasa

Student Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-8683-2582> | [weronikasal@gmail.com](mailto:weronikasal@gmail.com)

Abstract:

Introduction: Pompe disease is a glycogen storage disorder caused by the deficient activity of the lysosomal enzyme acid  $\alpha$ -glucosidase (GAA). Mutations in the GAA gene lead to the accumulation of glycogen in different organs. In a late-onset form (late-onset Pompe disease), the disease is characterized by slow, progressive proximal limb and respiratory muscle weakness. The diagnosis is based on a low level of GAA either in the muscle biopsy or in the leucocytes. LOPD is treated with enzyme replacement therapy (ERT).

Purpose: Summary of currently knowledge about Late-onset Pompe disease - characteristic, diagnosis and treatment.

Methods: A review of literature available in the PubMed database and Google Scholar. by searching for keywords: Pompe disease, Late-onset Pompe disease, LOPD,  $\alpha$ -glucosidase.

Results: The diagnosis of late-onset Pompe disease can often be difficult. It is a very rare disease and the clinical presentation is similar to other neuromuscular disorders, such as Duchenne and Becker muscular dystrophies,

glycogenesis or autoimmune or mitochondrial myopathies and others. Despite available specific enzyme replacement therapy LOPD is progressive. Patients require support from a multidisciplinary team of specialists, including care from neurologists, pulmonologists or physiotherapists.

Conclusion: Although rare, Pompe disease should be considered in patients with proximal paresis and respiratory failure. More research into LOPD can help increasing precocity of diagnosis and treat it more effectively.

Keywords: Pompe disease, Late-onset Pompe disease, LOPD,  $\alpha$ -glucosidase- $\alpha$

Streszczenie:

Wprowadzenie: Choroba Pompego jest chorobą spichrzeniową glikogenu, która jest spowodowana niedoborem aktywności lizosomalnego enzymu kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazy (GAA). Mutacje w genie GAA prowadzą do nagromadzenia glikogenu w różnych narządach. W postaci późnej (late-onset Pompe disease) choroba cechuje się powolnym i postępującym osłabieniem proksymalnych mięśni kończyn i mięśni oddechowych. Rozpoznanie stawia się poprzez wykazanie niskiego poziomu GAA w biopsji mięśnia lub w leukocytach. LOPD jest leczona enzymatyczną terapią zastępczą (ERT).

Cel pracy: Podsumowanie aktualnej wiedzy na temat późnej postaci choroby Pompego - charakterystyka, diagnostyka i leczenie.

Metody: Przegląd literatury dostępnej w bazie PubMed oraz Google Scholar, wyszukując słów kluczy: Pompe disease, Late-onset Pompe disease, LOPD,  $\alpha$ -glucosidase- $\alpha$ .

Wyniki: Rozpoznanie choroby Pompego o późnym początku może być często trudne. Jest to bardzo rzadka choroba, a jej obraz kliniczny jest podobny do innych chorób nerwowo-mięśniowych, takich jak dystrofia mięśniowa Duchenne'a i Beckera, glikogenozy czy miopatie autoimmunologiczne lub mitochondrialne i inne. Pomimo dostępnej specyficznej enzymatycznej terapii zastępczej LOPD ma charakter postępujący. Pacjenci wymagają wsparcia ze strony wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów, m.in. opieki neurologów, pulmonologów czy fizjoterapeutów.

Wnioski: Chociaż rzadka, choroba Pompego powinna być rozważana u pacjentów z niedowładem proksymalnym i niewydolnością oddechową. Więcej badań nad LOPD może pomóc w zwiększeniu szybkości rozpoznania i skuteczniejszym leczeniu.

Słowa kluczowe: Choroba Pompego, Late-onset Pompe disease, LOPD,  $\alpha$ -glukozydaza- $\alpha$

Wstęp:

Choroba Pompego, inaczej niedobór kwaśnej maltazy, jest opisywana również jako glikogenoza typu II. To genetycznie uwarunkowana choroba spichrzeniowa glikogenu. Spowodowana jest całkowitą bądź częściową niedoborem aktywności lizosomalnego enzymu - kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazy (GAA), której funkcją jest hydrolizowanie glikogenu. Dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny, w którym dziedziczona cecha ujawnia się tylko w wypadku, gdy obydwa allele genu występują w układzie homozygotycznym recesywnym, co oznacza, że u osoby chorej muszą wystąpić dwie mutacje genu GAA kodującego kwaśną  $\alpha$ -glukozydazę [1,2]. Efektem jest nagromadzenie glikogenu wewnątrzlizosomalnie w różnych narządach, głównie w mięśniach szkieletowych, a także w wątrobie czy sercu. Istnieje cały szereg mechanizmów patogennych, takich jak autofagia, homeostaza wapnia, stres oksydacyjny i nieprawidłowości mitochondrialne, które przyczyniają się do uszkodzenia tkanek w chorobie Pompego [18]. Klasyczna postać, w której aktywność alfa-glukozydazy jest nieobecna występuje u noworodków. Objawia się przede wszystkim kardiomiopatią i hipotonią, które prowadzą do śmierci zwykle w pierwszym roku życia. Rzadziej choroba objawia się w dowolnym momencie po ukończeniu 12 miesięcy życia, w dzieciństwie lub u dorosłych. Ten fenotyp to tzw. choroba Pompego o późnym początku (late-onset Pompe disease). Charakteryzuje się resztkową aktywnością enzymu, zwykle w granicach 2-40% [3,4]. Mimo, że postać ta choroby ma łagodniejszy fenotyp, wpływa na jakość i długość życia w znaczącym stopniu [1]. Pacjenci z podtypem LOPD mają głównie problem z poruszaniem się oraz dysfunkcją układu oddechowego [2].

Tabela 1. Porównanie podtypów choroby Pompego [21]

Typ	Obraz kliniczny	Struktura glikogenu	Enzym deficytowy	Sposób dziedziczenia
Klasyczny (noworodkowy)	Obniżone napięcie mięśniowe, przerost mięśnia sercowego	prawidłowa	kwaśna $\alpha$ -glukozydaza	AR
O późnym początku (dzieciocy/dorośli)	Niewydolność oddechowa, uogólniona miopatia	prawidłowa	kwaśna $\alpha$ -glukozydaza	AR

#### Objawy:

Choroba Pompe'go o późnym początku to choroba wieloukładowa o mnogiej prezentacji klinicznej. Jej obraz często zbliżony jest do innych zaburzeń nerwowo-mięśniowych [4,5]. Nagromadzony w mięśniach glikogen powoduje postępującą miopatię proksymalną, objawiającą się niedowładem i zanikiem różnych grup mięśni. Osłabienie pojawia się w większym stopniu w proksymalnych niż w dystalnych częściach ciała. Obręcz miednicy jest osłabiona wyraźniej niż obręcz barkowa czy mięśnie brzucha [4]. Głównymi dolegliwościami chorych z późną postacią choroby Pompego jest osłabienie kończyn dolnych powodujące trudności w poruszaniu się, zwłaszcza w wstawaniu z pozycji siedzącej, wchodzeniu po schodach. Kolejno często występują zaburzenia w układzie oddechowym powodujące wzmożoną męczliwość, szczególnie przy wysiłku i duszność w pozycji leżącej [1,5,6]. W badaniu fizykalnym można zaobserwować również dodatni objaw Trendelenburga, czyli opadanie miednicy podczas stania na jednej z kończyn lub w trakcie chodzenia [19]. Pacjenci zgłaszają nawracające infekcje płucne, spowodowane osłabionym odruchem kaszlowym i niewystarczającym usuwaniem zalegającej wydzieliny. [17]. Osłabienie mięśni oddechowych może być przyczyną zaburzeń oddychania podczas snu, które mogą wyprzedzać inne, jawne objawy niewydolności oddechowej [2,6]. Pacjenci prezentują niespokojny sen, nocne wybudzanie czy poranny ból głowy, spowodowane hiperkapnią [17]. Ważnym aspektem, choć trudnym do zmierzenia przez swoją subiektywność jest ból oraz zmęczenie. Pacjenci doświadczają bolesnych skurczy mięśni czy bóli kręgosłupa, ramion, nóg. Towarzyszące zmęczenie niekiedy ma uporczywy charakter i obejmuje obszar zarówno fizyczny jak i psychiczny. Prowadzi to do mniejszej aktywności w społeczeństwie, spadku jakości życia, a w konsekwencji do lęku czy depresji. [19] LOPD obejmuje również zajęcie mięśni opuszkowych z osłabieniem języka, zaburzeniem mowy czy połykania [2]. Osłabienie lub atrofia języka jest bardziej nasiloną niż w innych miopatiach [8]. Wśród objawów pojawia się także zmęczenie występujące przy nieadekwatnie niewielkim wysiłku. Chorzy mają deformacje kręgosłupa takie jak skolioza czy nadmierna lordoza oraz osteoporoza. Objawami znacząco wpływającym na jakość życia są zaburzenia dolnych dróg moczowych pod postacią nietrzymania moczu, zaburzenie funkcji zwieraczy odbytu oraz nietrzymanie stolca. Utrata słuchu obserwowana jest częściej niż w populacji ogólnej [7, 18]. Niekiedy charakterystyczne są objawy żołądkowo-jelitowe takie jak biegunki, zaparcia, wzdęcia czy wczesna sytość [19]. W badaniach obrazowych czasem można wykryć anomalie naczyń krwionośnych np. tętniaki tętnic mózgowych [9]. Chorobie mogą towarzyszyć zaburzenia rytmu serca lub nieprawidłowości w obrębie aorty, jednak w przeciwieństwie do postaci klasycznej, rzadko występuje kardiomiopatia przerostowa. Główną przyczyną zgonu pacjentów z późną postacią choroby Pompego jest przewlekła niewydolność oddechowa [1,19].

#### Diagnostyka:

Rozpoznanie choroby Pompego, a szczególnie fenotypu o późnym początku jest często trudne, ponieważ może przypominać liczne inne choroby z grupy zaburzeń nerwowo-mięśniowych [4]. Obraz kliniczny jest podobny do innych chorób takich jak dystrofia mięśniowa Beckera, Duchenne'a, inne glikogenozy czy miopatie autoimmunologiczne lub mitochondrialne. Częstym odchyleniem w badaniach laboratoryjnych jest wzrost stężenia kinazy keratynowej i dehydrogenazy mleczanowej (nawet do 15 razy powyżej normy), co jest ściśle powiązane z uszkodzeniem mięśni [1]. Również poziomy transaminaz alaninowej i asparaginowej są często nieznacznie podwyższone, szczególnie, jeśli stężenie CK jest wysokie [10]. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych mogą być pierwszą, a czasem jedyną manifestacją choroby Pompego. Mimo tego prawidłowy poziom kinazy

kreatynowej nie pozwala wykluczyć rozpoznania LOPD. Rezonans magnetyczny (MRI) może być pomocnym badaniem do oceny lokalizacji zmian mięśniowych (zaniki, nacieki tłuszczowe) oraz ich rozległości. Może posłużyć też do identyfikacji miejsca biopsji mięśnia [17]. Ważnym badaniem ułatwiającym diagnostykę jest badanie elektromiograficzne (EMG), w którym można stwierdzić cechy pierwotnego uszkodzenia mięśni. Niekiedy nieprawidłowości zauważa się jedynie w mięśniach przykręgosłupowych. Badanie funkcji płuc może ujawnić zmniejszoną natężoną pojemność życiową (FVC) [4]. Ponieważ osłabienie przepony może ujawnić się wcześniej niż osłabienie mięśni kończyn, ocena układu oddechowego u pacjentów z podejrzeniem LOPD jest bardzo istotna. Spadek FVC o 10% lub więcej po zmianie pozycji sugeruje osłabienie przepony i powinien nakierowywać diagnozującego na możliwość wystąpienia choroby Pompego u pacjenta [11].

Montagnese i wsp. [22] Przeprowadzili dokładną diagnostykę 30 pacjentów z późną postacią choroby Pompego. W trakcie obserwacji oceniano ich funkcje oddechową, krążeniowo-sercową oraz wykonano badania MRI mięśni szkieletowych. Sprawność ruchową badano przy użyciu m.in. testu 6-minutowego marszu - 6MWT. Wydolność oddechowa była oceniana w spirometrii, jako FVC % w pozycji wyprostowanej. Najczęściej uchwytnymi objawami LOPD były: wzrost kinazy kreatynowej przed pojawieniem się objawów klinicznych (37%), proksymalne osłabienie mięśni (53%) i zaburzenia oddechowe (10%). Biopsja mięśnia wykazała u 17 na 28 chorych miopatię wakuolarną z podwyższonym poziomem glikogenu. U 3/ z 8 tylko spichrzanie glikogenu, a tylko u jednego na 28 pacjentów obecność jedynie miopatii wakuolarnej. U 7 osób zmiany określono jako niespecyficzne. Badania biochemiczne u wszystkich pacjentów poddanych biopsji wykazały aktywność resztkowa enzymu GAA poniżej 30% normy. Ostateczne rozpoznanie ustala się poprzez wykazanie niedoboru kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazy oraz wyniku badania molekularnego, potwierdzającego występowanie mutacji w obu allelach genu GAA [1, 12, 13]. Standardowa diagnostyka polega na ocenie aktywności enzymu w leukocytach lub fibroblastach. Dostępny jest również test przesiewowy, który polega na pomiarze aktywności kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazy w suchej kropli krwi (dried blood spot – DBS). Jest tani, szybki i wystarczający skuteczny, aby mógł być wykorzystywany jako pierwszy krok w ramach diagnostyki przesiewowej np. u noworodków. Test ten należy potwierdzić za pomocą badania molekularnego i/lub badania aktywności enzymu w leukocytach z powodu ryzyka otrzymania wyniku fałszywie dodatniego. Może pojawić się on w wyniku nieprawidłowego pobrania próbki krwi, jej plamienia lub zbyt wysokiej temperatury podczas transportu próbki [1, 23] Aktywność GAA w leukocytach uzyskanych z próbek krwi pełnej jest metodą mało inwazyjną i stosunkowo łatwą, wymaga jednak szybkiej wysyłki próbki, z powodu spadku aktywności enzymu wraz z upływem czasu od pobrania do badania. Aktywność GAA może być oznaczana również w fibroblastach skóry. Metoda ta wymagała biopsji skóry, która jest procedurą mało inwazyjną, ale oznaczenie enzymu można wykonać dopiero po wyhodowaniu fibroblastów. Proces ten trwa nawet 4-6 tygodni, co mogłoby opóźnić diagnostykę. Z tego powodu metoda ta nie jest stosowana jako narzędzie diagnostyczne pierwszego wyboru. Służy raczej jako badanie potwierdzające po uzyskaniu pozytywnego wyniku testu suchej plamy krwi [23].

Tabela 2. Porównanie metod diagnostycznych późnej postaci choroby Pompego [23]

Metoda	Czas oczekiwania na wynik	Inwazyjność	Zalety	Wady
Sucha plama krwi	2-4 dni	nie	Tania, szybka, łatwa, dobra do wykonywania testów przesiewowych	Wymaga potwierdzenia biochemicznego lub genetycznego
Fibroblasty	4-6 tygodni	minimalna	Wiarygodny wynik	Długi okres oczekiwania
Leukocyty	2-4 dni	nie	Łatwa do wykonania	Niewystarczająca wiarygodność
Biopsja mięśnia	2-4 tygodni	tak	W przypadku wyniku pozytywnego duża wiarygodność	Wykonywana jedynie w specjalistycznych placówkach
Analiza genetyczna	Kilka tygodni	nie	Wysoka wiarygodność, gdy obecne są dwie mutacje patogenne	Jeżeli wynik nie jest rozstrzygający (tylko jedna mutacja patogenna), potrzebne jest potwierdzenie biochemiczne

Leczenie:

W przeszłości choroby Pompego polegało wyłącznie na opiece paliatywnej i łagodzeniu dokuczliwych symptomów choroby [1]. Obecnym standardem jest enzymatyczna terapia zastępcza w formie dożylnego podania rekombinowanego ludzkiego enzymu prekursorowego GAA (rhGAA, 110 kDa; alglukozydaza alfa). Lek ten w USA występuje pod nazwą Lumizyme, a w innych krajach jako Myozyme. Został zatwierdzony do leczenia fenotypu dziecięcego choroby Pompego w 2006 roku, a do leczenia postaci o późnym początku w 2010 roku [14]. Terapia polega na podawaniu syntetycznego enzymu – alglukozydazy  $\alpha$  – w dawce 20 mg na każdy kilogram masy ciała w odstępie dwóch tygodni, we wlewie dożylnym o długości minimum 2 godzin [1].

U pacjentów z postacią późną leczenie enzymatyczne poprawia sprawność fizyczną, zmniejsza progresję niewydolności oddechowej i ryzyko konieczności stosowania wentylacji mechanicznej. Poprawę sprawności obserwuje się zwykle w 1. roku leczenia, a uzyskany efekt zazwyczaj utrzymuje się w następnych latach. Progresja choroby ulega znacznemu spowolnieniu. W wielu badaniach oceniano skuteczność alglukozydazy  $\alpha$  na podstawie testów sprawdzających możliwości ruchowe i oddechowe pacjentów z LOPD. Należą do nich m.in. test 6-minutowego marszu i procent przewidywanej natężonej pojemności życiowej %FVC [16]. Udowodniono, że lek ma korzystne działanie u pacjentów z chorobą Pompego o późnym początku, poprawia ich przeżywalność, zdolność do poruszania się i zapobiega pogorszeniu się funkcjonowania układu oddechowego [15, 16]. Część pacjentów staje się niezależna od respiratora [17]. Enzymatyczna terapia zastępcza wydłuża życie i stabilizuje przebieg choroby u pacjentów z LOPD. Pacjenci nadal wymagają jednak opieki multidyscyplinarnej [10]. Chorzy wymagają fizjoterapii, profilaktyki chorób infekcyjnych tj. szczepień ochronnych, niektórzy ostatecznie też wentylacji mechanicznej czy karmienia przez zgłębnik [1]. Należy pamiętać, że mimo leczenia choroba ma przebieg postępujący, dlatego istotne jest holistyczne podejście do opieki nad pacjentem [1]. Szereg niezbędnych działań przedstawiono poniżej w Tabeli 3.

Tabela 3. Opieka wielodyscyplinarna nad chorymi na chorobę Pompego o późnym początku [20]

Holistyczne podejście w opiece nad pacjentem z chorobą Pompego powinno obejmować:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzymatyczna terapia zastępcza</li> <li>• Rehabilitacja ruchowa</li> <li>• Rehabilitacja oddechowa</li> <li>• Rehabilitacja mowy</li> <li>• Szczepienia ochronne</li> <li>• Konsultacja genetyczna</li> <li>• Opieka psychologiczna</li> <li>• Opieka neurologiczna</li> <li>• Opieka kardiologiczna</li> <li>• Opieka pulmonologiczna</li> <li>• CPAP przy zaburzeniach oddychania podczas snu</li> <li>• Wczesne wykrywanie infekcji oraz ich agresywne leczenie</li> <li>• Dieta wysokoenergetyczna, wysokobiałkowa</li> <li>• Interwencje chirurgiczne i ortopedyczne</li> <li>• Witamina D, wapń, bisfosfoniany</li> <li>• Leczenie chorób współistniejących</li> </ul>

Wnioski:

Choroba Pompego o późnym początku stanowi duże wyzwanie dla lekarzy. Jako choroba rzadka zwykle jest pomijana w diagnostyce różnicowej i jej rozpoznanie stawia się zbyt późno. Wczesne stwierdzenie choroby i szybkie rozpoczęcie leczenia znacząco wpływa na poprawę kliniczną pacjentów. Wprowadzenie badań przesiewowych noworodków daje możliwość wczesnego rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia nim dojdzie do nieodwracalnych zmian w mięśniach. Samo potwierdzenie LOPD jest stosunkowo łatwe – ostateczną diagnozę stawia się na podstawie oceny aktywności enzymu w leukocytach lub fibroblastach. Wyzwaniem jest również leczenie tej postaci. Nowoczesne leczenie substytucyjne pod postacią enzymatycznej terapii zastępczej zmieniło naturalny przebieg schorzenia. Metoda ta ma jednak swoje ograniczenia i u części pacjentów choroba ciągle ma przebieg postępujący, obniża jakość i skraca długość życia. Nowoczesna terapia nie u wszystkich przynosi oczekiwaną stabilizację. Badania prowadzone nad LOPD mogą pomóc w lepszym zrozumieniu tej choroby, szybszym jej diagnozowaniu oraz rozwinięciu nowych metod leczenia.

Písmiennictwo:

- [1]Choroba Pompego – zarys diagnostyki i leczenia lek. Karolina Orchel-Szastak, prof. dr hab. n. med. Mirosław Bik-Multanowski [Internet] [cytowane 29.11.2022]
- [2]Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, Case LE, Jones HN, Kishnani PS. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2017 Mar;120(3):163-172. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004. Epub 2016 Dec 11. PMID: 28185884.
- [3]Saux A, Laforet P, Pagès AM, Figarella-Branger D, Pellissier JF, Pagès M, Labauge P. Forme adulte de la maladie de Pompe: à propos de six cas de la région du Languedoc-Roussillon [A retrospective study of six patients with late-onset Pompe disease]. *Rev Neurol (Paris).* 2008 Apr;164(4):336-42. French. doi: 10.1016/j.neurol.2007.09.008. PMID: 18439925.
- [4]Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab.* 2014 Sep-Oct;113(1-2):84-91. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.07.014. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25085280.
- [5]Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, Kissel JT; AANEM Consensus Committee on Late-onset Pompe Disease. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2012 Mar;45(3):319-33. doi: 10.1002/mus.22329. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22173792; PMCID: PMC3534745.
- [6]Shah NM, Sharma L, Ganeshamoorthy S, Kaltsakas G. Respiratory failure and sleep-disordered breathing in late-onset Pompe disease: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2020 Oct;12(Suppl 2):S235-S247. doi: 10.21037/jtd-cus-2020-007. PMID: 33214927; PMCID: PMC7642632.
- [7]Choroba Pompego – objawy, leczenie, diagnostyka. Opracowanie na podstawie Katarzyna Pelc. Autor oryginału: dr n. med. Marek Bodzioch. [Internet] [cytowane 01.12.2022]
- [8]Jones HN, Hobson-Webb LD, Kuchibhatla M, Crisp KD, Whyte-Rayson A, Batten MT, Zwelling PJ, Kishnani PS. Tongue weakness and atrophy differentiates late-onset Pompe disease from other forms of acquired/hereditary myopathy. *Mol Genet Metab.* 2021 Jul;133(3):261-268. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.05.005. Epub 2021 May 13. PMID: 34053870.
- [9]Garibaldi M, Sacconi S, Antonini G, Desnuelle C. Long term follow-up of cerebrovascular abnormalities in late onset Pompe disease (LOPD). *J Neurol.* 2017 Mar;264(3):589-590. doi: 10.1007/s00415-017-8396-0. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28120044.
- [10]Teener JW. Late-onset Pompe's disease. *Semin Neurol.* 2012 Nov;32(5):506-11. doi: 10.1055/s-0033-1334469. Epub 2013 May 15. PMID: 23677658.
- [11]American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2009 Jul;40(1):149-60. doi: 10.1002/mus.21393. PMID: 19533647.
- [12]Davison JE. Advances in diagnosis and management of Pompe disease. *J Mother Child.* 2020 Oct 2;24(2):3-8. doi: 10.34763/jmotherandchild.20202402si.2001.000002. PMID: 33554498; PMCID: PMC8518093.
- [13]Montagnese F, Granata F, Musumeci O, Rodolico C, Mondello S, Barca E, Cucinotta M, Ciranni A, Longo M, Toscano A. Intracranial arterial abnormalities in patients with late onset Pompe disease (LOPD). *J Inherit Metab Dis.* 2016 May;39(3):391-398. doi: 10.1007/s10545-015-9913-x. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26830551.
- [14]Colella P, Mingozzi F. Gene Therapy for Pompe Disease: The Time is now. *Hum Gene Ther.* 2019 Oct;30(10):1245-1262. doi: 10.1089/hum.2019.109. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31298581.
- [15]Schooser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, Karamouzian M, Toscano A. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017 Apr;264(4):621-630. doi: 10.1007/s00415-016-8219-8. Epub 2016 Jul 2. PMID: 27372449.
- [16]Molnár MJ, Borsos B, Várdi KV, Grosz Z, Sebök Á, Dézsi L, Almássy Z, Kerényi L, Jobbágy Z, Jávör L, Bidló J. A késői kezdetű Pompe-kórban szenvedők enzimpótló kezelésének hosszú távú követése [The long-term follow-up of enzyme replacement treatment in late onset Pompe disease]. *Ideggyogy Sz.* 2020 May 30;73(05-06):151-159. Hungarian. doi: 10.18071/isz.73.0151. PMID: 32579304.

- [17]Uwe Mellies, Frédéric Lofaso, Pompe disease: A neuromuscular disease with respiratory muscle involvement, *Respiratory Medicine*, Volume 103, Issue 4, 2009, Pages 477-484, ISSN 0954-6111, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.12.009>
- [18]Kohler, L., Puertollano, R. & Raben, N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics* 15, 928–942 (2018). <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0655-y>
- [19]Chan, J., Desai, A. K., Kazi, Z. B., Corey, K., Austin, S., Hobson-Webb, L. D., ... Kishnani, P. S. (2017). The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Molecular Genetics and Metabolism*, 120(3), 163–172. doi:10.1016/j.ymgme.2016.12.004
- [20]Cupler, E. J., Berger, K. I., Leshner, R. T., Wolfe, G. I., Han, J. J., ... Barohn, R. J. (2011). Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle & Nerve*, 45(3), 319–333. doi:10.1002/mus.22329
- [21] DiMauro, S., & Lamperti, C. (2001). *Muscle glycogenoses*. *Muscle & Nerve*, 24(8), 984–999. doi:10.1002/mus.1103
- [22] Montagnese, F., Barca, E., Musumeci, O. *et al.* Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): unusual features and response to treatment. *J Neurol* 262, 968–978 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7664-0>
- [23] Musumeci O, Toscano A. Diagnostic tools in late onset Pompe disease (LOPD). *Ann Transl Med*. 2019 Jul;7(13):286. doi: 10.21037/atm.2019.06.60. PMID: 31392198; PMCID: PMC6642940.