

BIAŁOWAŚ, Edyta, MAZUREK, Magdalena, AGHADI, Artur, CUBER, Iwona, DYBAŁA, Ewelina & SZELA, Karolina. Pompe disease - What do we currently know about the disease? *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(4):73-82. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.007>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42192>  
<https://zenodo.org/record/7644783>

The journal has had 40 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. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© 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: 24.01.2023. Revised: 29.01.2023. Accepted: 16.02.2023.

## **Choroba Pompego - co obecnie wiemy na temat choroby? Pompe disease - What do we currently know about the disease?**

Authors:

1. Edyta Białowaś

<https://orcid.org/0000-0001-6002-5689>

email: [edytaacc@interia.pl](mailto:edytaacc@interia.pl)

Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Rzeszowie

2. Magdalena Mazurek

[magdalenamazurek.95@gmail.com](mailto:magdalenamazurek.95@gmail.com),

<https://orcid.org/0000-0001-8196-3180>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

3. Artur Aghadi

[aghadi.artur1995@gmail.com](mailto:aghadi.artur1995@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-9020-0433>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

4. Iwona Cuber

[cuber.iwona@gmail.com](mailto:cuber.iwona@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-0507-0126>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

5. Ewelina Dybała

[ewelina.dybala@gmail.com](mailto:ewelina.dybala@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-6285-822X>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Lublinie

6. Karolina Szela

[karolina.walat5@gmail.com](mailto:karolina.walat5@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-7511-8781>

Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Rzeszowie

Abstract:

### 1. Introduction:

Pompe disease (PD) is a rare metabolic disorder caused by a partial or complete deficiency of acid  $\alpha$ -glucosidase (GAA) which leads to lysosomal accumulation of glycogen. Excessive amounts of glycogen accumulate mainly in the cells of the heart and skeletal muscles and cause dysfunction of these tissues. It is inherited in an autosomal recessive manner. The most common diagnostic methods include genetic tests and the measurement of enzyme activity in leukocytes or fibroblasts. A screening test is also available that tests the enzyme activity in dried blood spot (DBS). The treatment of PD is mostly based on synthetic GAA enzyme supply to the patients. The therapy reduces glycogen storage and improves muscle function, decreases heart size and prolongs the lives of those with infantile form of PD. In the adult onset of the disease treatment increases physical efficiency and reduces the progression of respiratory failure.

2. Aim of the study: Systematization of current knowledge about Pompe disease with particular emphasis on possible clinical presentations, diagnostics and therapeutic options.
3. Material and methods: Literature review based on PubMed data using the following keywords: Pompe disease, Glycogenosis type ii, glucosidase alpha
4. Summary : Pompe disease is a rare disease with many problems related to diagnosis and possible therapies. Its symptoms can be very misleading and cause a delay in diagnosis . It is critical to start the therapy as soon as possible to best manage the disease. The prognosis of PD is poor, especially in children under 12 months of age. Gene therapy research is currently underway and early results are very promising. There is still much to learn about dealing with this disease.

Keywords: Pompe disease; Glycogenosis type ii; alpha glucosidase

#### Streszczenie:

1. Wstęp: Choroba Pompego (ChP) jest rzadką chorobą metaboliczną spowodowaną częściowym lub całkowitym niedoborem kwaśnej  $\alpha$ -glukozydazy (GAA), co prowadzi do gromadzenia się glikogenu w lizosomach komórek. Nadmierne ilości glikogenu gromadzą się głównie w komórkach serca i mięśniach szkieletowych i powodują dysfunkcję tych tkanek. Jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Do najczęstszych metod diagnostycznych należą testy genetyczne oraz pomiar aktywności enzymów w leukocytach lub fibroblastach. Dostępny jest również test przesiewowy, który sprawdza aktywność enzymu w wysuszonej plamce krwi (DBS). Leczenie PD opiera się głównie na dostarczaniu pacjentom syntetycznego enzymu GAA. Terapia zmniejsza magazynowanie glikogenu i poprawia pracę mięśni, zmniejsza wielkość mięśnia sercowego i przedłuża życie osób z wczesnodziecięcą postacią ChP. U osób z postacią dorosłą choroby leczenie zwiększa wydolność fizyczną i zmniejsza postęp niewydolności oddechowej.

2. Cel pracy: Usystematyzowanie aktualnej wiedzy na temat choroby Pompego ze szczególnym uwzględnieniem możliwych obrazów klinicznych, możliwości diagnostycznych i terapeutycznych.

3. Materiał i metody: Przegląd piśmiennictwa na podstawie danych PubMed z wykorzystaniem następujących słów kluczowych: choroba Pompego, glikogenoza typu ii, glukozydaza alfa

4. Streszczenie: Choroba Pompego jest chorobą rzadką, która stwarza wiele problemów diagnostycznych i terapeutycznych. Jej objawy mogą być bardzo mylące i powodować opóźnienie w postawieniu diagnozy. Bardzo ważne jest jak najszybsze rozpoczęcie terapii, aby jak najlepiej zarządzać przebiegiem choroby. Rokowanie w PD jest złe, zwłaszcza u dzieci poniżej 12 miesiąca życia. Obecnie trwają badania nad terapią genową, a wczesne wyniki są bardzo obiecujące. Mimo dotychczasowych osiągnięć i wiedzy nadal istnieje jeszcze duża potrzeba kolejnych badań nad tą jednostką chorobową, a w szczególności o możliwych terapiach.

#### 1. Wprowadzenie:

Choroba Pompego, inaczej nazywana glikogenozą typu II, jest to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Jest ona spowodowana mutacjami genu chromosomu 17q25, który koduje kwaśną alfa-1-4-glukozydazę (kwaśną maltazę). Głównym działaniem enzymu GAA jest rozkład glikogenu do glukozy w lizosomach komórkowych. Gdy dochodzi do mutacji genu GAA następuje znaczny niedobór lub całkowity brak aktywności  $\alpha$ -glukozydazy co skutkuje postępującą akumulacją glikogenu w komórkach wielu tkanek organizmu.

Spichrzanie się glikogenu dotyka zwłaszcza tkanki mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego oraz układu nerwowego skutkiem czego obserwować można szerokie spektrum objawów klinicznych związanych z dysfunkcją tych narządów.

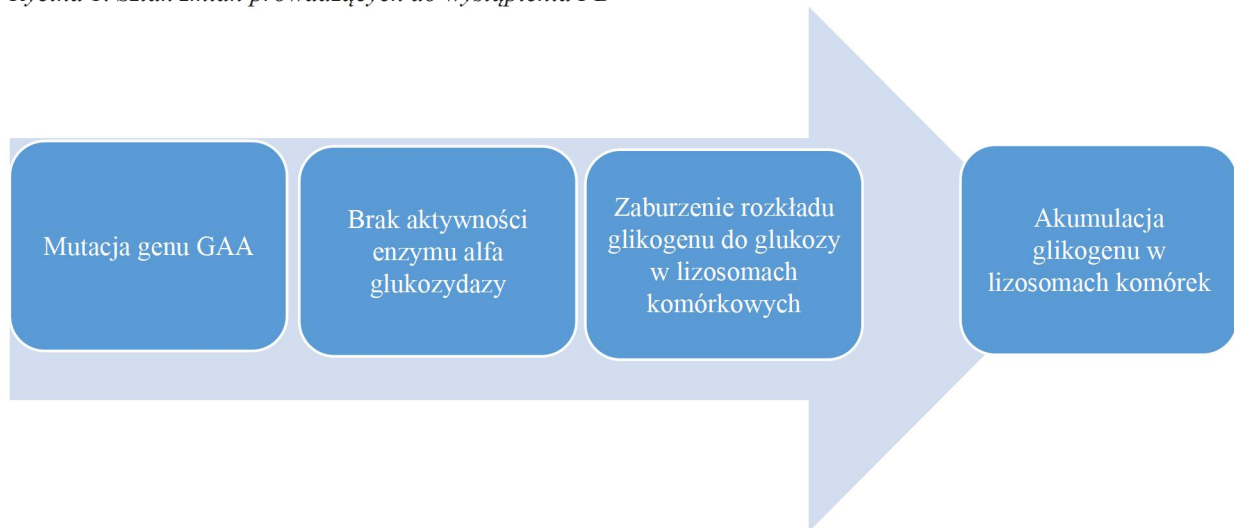
Obecnie znamy nawet ponad 500 mutacji prowadzących do rozwoju choroby, w tym delecje, insercje, mutacje nonsensowne i sensowne czy miejsca splicingowe. Większość tych mutacji jest specyficzna dla danej linii rodzinnej ale odkryto także pewne grupy mutacji charakterystyczne dla danej grupy etnicznej jak np. populacja Afroamerykańska czy Holenderska. [15] [16] Wiadomo jednak ,że gen GAA jest wysoce polimorficzny i nadal odkrywanych jest wiele różnych odmian mutacji. [18]

Nazwa choroby pochodzi od nazwiska lekarza Johanna Cassianusa Pompe, holenderskiego patologa, u którego dorobku leży wgląd w podstawę biologii choroby. Lekarz w roku 1932 opisał przypadek dziecka, kilkuletniej dziewczynki, u której przeprowadził sekcję zwłok. U dziewczynki zostały postawione diagnozy- uogólnionego osłabienia mięśni oraz idiopatycznego przerostu mięśnia sercowego, które jak dziś wiadomo, są charakterystycznymi objawami postaci dziecięcej choroby Pompego. W tym samym roku ukazały się opisy podobnych przypadków. Dopiero kilkadziesiąt lat później odkryto szlak metaboliczny glikogenu a w tym enzym odpowiedzialny za jego rozkład- kwaśną alfa glukozydazę. Choroba Pompego jest pierwszą na świecie udokumentowaną chorobą spichrzeniową. [7]

Objawy choroby zależą w głównej mierze od stopnia zachowanej aktywności enzymu co pozwala również na podział tej jednostki chorobowej na postać o początku niemowlęcym (IOPD- Infantile onset Pompe disease), gdzie aktywność GAA szacowana jest na  $< 1\%$ , oraz postać o późnym początku (LOPD- late onset Pompe disease) i aktywności GAA w granicach 1-40%. [1],[7]

Nie ma obecnie w pełni skutecznej terapii, która pozwoliłaby na wyleczenie pacjentów z PD. Substytucja enzymu GAA pozwala jednak na zmniejszenie oraz opóźnienie wystąpienia objawów tej choroby. Mimo obecnie prowadzonych od kilku lat intensywnych badań nad możliwościami terapii, pacjenci nadal pozostają w potrzebie leczenia ukierunkowanego na przyczynę.

Rycina 1. Szlak zmian prowadzących do wystąpienia PD



## 2. Cel pracy

Praca ta ma na celu usystematyzowanie aktualnego stanu wiedzy na temat choroby Pompego a w szczególności możliwych prezentacji klinicznych, diagnostyki oraz możliwości terapeutycznych.

## 3. Materiały i dowody

Dokonaliśmy przeglądu literatury dostępnej w bazie danych PubMed używając następujących słów kluczy : Pompe disease, Glycogenesis type ii, glucosidase alpha,

## 4. Manifestacje kliniczne choroby Pompego

Prezentacja kliniczna PD, wiek jej wystąpienia a także rokowanie w głównej mierze zależą od poziomu resztkowej aktywności GAA. Im niższa aktywność, lub całkowity jej brak, tym choroba przybiera bardziej agresywny przebieg i wcześniejsze wystąpienie objawów. [3]

Przegląd dotychczasowej literatury pozwala na różnicowanie dwóch głównych podtypów PD. Pierwszym z nich jest postać wczesnodziecięca, która charakteryzuje się wiekiem zachorowania poniżej 12 miesiąca życia. Jest to jednocześnie najcięższa postać tej jednostki chorobowej, która manifestuje się klinicznie obrazem tzw. dziecka wiotkiego [2].

Cechami charakterystycznymi tego podtypu jest szybko postępująca kardiomiopatia przerostowa (HCM), niedrożność odpływu z lewej komory, postępujące osłabienie mięśni, niewydolność oddechowca i szybka utrata niezależnej wentylacji. Osłabienie mięśni zwykle charakteryzuje się początkiem w partiach dystalnych, a dopiero w następnej kolejności zajmowane są mięśnie proksymalne. [3], [7]

Zaobserwować można problemy w karmieniu, zmiany w przewodzie pokarmowym m.in. powiększenie wątroby i znaczne opóźnienie rozwoju motorycznego co skutkuje często brakiem osiągnięcia podstawowych zdolności takich jak siadanie, przewracanie czy chodzenie. Nieleczona wczesnodziecięca postać choroby najczęściej prowadzi do zgonu pod koniec 1 roku życia, głównie z powodu niewydolności krążeniowo- oddechowej. [8] Wykazano także dowody na zajęcie OUN u pacjentów z IOPD, które może klinicznie prezentować się niedosłuchem czuciowo-nerwowym, nieprawidłowościami w badaniu MRI mózgu a także zaburzeniami w sferze poznawczej. [9] Zaobserwowano także podgrupę młodych pacjentów z objawami bardzo podobnymi do klasycznej IOPD jednak ze słabiej wyrażonymi objawami ze strony mięśnia sercowego, która stanowi nieklasyczną IOPD. [7]

Kolejnym podtypem PD jest jej postać w wieku dorosłym, której obraz różni się w zależności od poziomu aktywności GAA oraz warunków osobniczych. U pacjentów z LOPD nie dochodzi do całkowitego zniesienia aktywności kwaśnej maltazy a jedynie jej ograniczenia, co powoduje wystąpienie objawów w wieku późniejszym. W tej postaci objawy kliniczne najczęściej pojawiają się około 30-40 roku życia chociaż jej mogą pojawić się one w dowolnym momencie, po ukończonym 1 roku życia. Do najczęstszych objawów w chwili rozpoznania u pacjentów z LOPD należą powikłania z układu szkieletowo-mięśniowego. [8]

Objawy przedmiotowe oraz podmiotowe najczęściej obejmują osłabienie mięśni kończyn dolnych oraz przykręgosłupowych, słabą tolerancję wysiłku a ostatecznie doprowadza do zaników mięśniowych oraz niewydolności oddechowej.

W LOPD zwykle nie dochodzi do istotnego zajęcia mięśnia sercowego, możliwe jest jednak występowanie zaburzeń rytmu i przewodzenia takich jak zespół Wolfa-Parkinsona-White'a czy częstoskurcze nadkomorowe. [7] [3] Pacjenci z tej grypy mają także zwiększone ryzyko zaburzeń repolaryzacji. [9] W badaniach laboratoryjnych zaobserwować można następujące wykładniki związane z uszkodzeniem mięśni: zwiększenie stężenia kinazy kreatyninowej, dehydrogenazy mleczanowej i transaminaz. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych mogą być pierwszym lub jedynym objawem LOPD. [1]

Gromadzenie glikogenu wpływa także na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych co skutkuje zwiększonym ryzykiem wad naczyniowych oraz tworzeniem się tętniaków, głównie tętnic mózgowych. Jest to niebezpieczne powikłanie, które skutkuje śmiercią u dużej części populacji, szczególnie u tej z postacią z późnym początkiem. Dlatego obecnie jest zalecane wykonywanie badań angiograficznych naczyń mózgowych u pacjentów z tą jednostką chorobową. [9]

Zajęcie mięśni opuszkowych oraz powiększenie języka stanowią niebezpieczeństwo wystąpienia dysfagii dlatego wielu pacjentów wymaga żywienia dojelitowego poprzez zgłębnik. Dodatkowo zajęcie mięśni gładkich przewodu pokarmowego może skutkować zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi takimi jak biegunki czy zaparcia. [9]

W ciągu ostatnich kilkunastu lat, dzięki większym możliwościom terapeutycznym, zaczęto także obserwować nowy fenotyp pacjentów z LOPD. Klasycznie uważano, że postać ta opiera się głównie na zajęciu układu mięśniowego i oddechowego. Obecnie coraz częściej jednak obserwuje się inne objawy, rozwijające się w związku z coraz to dłuższym przeżyciem tej grupy pacjentów. Spektrum tych objawów obejmuje między innymi dyzartrię i dysfagię, skoliozę, osteoporozę, bezdech senny, zespół sztywnego kręgosłupa, neuropatie drobnowłóknista, zajęcie dolnych dróg moczowych a także zwieraczy odbytu. [20] Ten zmienny fenotyp charakteryzuje się jednak zwykle typowym pojawieniem się osłabienia mięśni osiowych, oddechowych oraz obręczy miednicy co skutkuje różnego stopnia niepełnosprawnością. [21]

Szeroki zakres tych objawów powoduje jeszcze większe trudności w rozpoznaniu a także w efektywnych terapiach i zapewnieniu jak największego komfortu pacjentom.

Tabela 1. Charakterystyczne objawy kliniczne pacjentów z PD z różnicowaniem na postać wczesnodziecięcą oraz postać o późnym początku

Postać wczesnodziecięca (IOPD)	Postać o późnym początku (LOPD)
Postępująca kardiomiopatia przerostowa, zaburzenia rytmu serca	Oslabienie mięśni szczególnie kończyn dolnych oraz przykręgosłupowych, lordoza/skolioza
Postępujące osłabienie mięśni ,	Zaburzenia rytmu serca, tętniaki mózgu/aorty
Postępujące objawy ze strony układu oddechowego, niewydolność oddechowa	Nietolerancja wysiłku, Orthopnoe ,duszność wysiłkowa
Opóźnienie rozwoju motorycznego	Niewydolność oddechowa
Hepatomegalia, Powiększenie języka, Trudności w karmieniu	Hepatomegalia, Dysfagia

## 5. Diagnostyka

Podstawową metodą służącą do rozpoznania Choroby Pompego jest stwierdzenie niedoboru lub braku aktywności lizosomalnej alfa-glukozydazy we krwi (mierzonej w leukocytach lub izolowanych limfocytach) ,fibroblastach skóry lub w biopsji mięśnia a także badanie molekularne potwierdzające występowanie mutacji w obu allelach genu GAA.

Badanie molekularne jest w większości przypadków rozstrzygające i często stosowane jako etap potwierdzający wyniki innych badań. Obecnie znanych jest ponad 500 możliwych mutacji genu GAA, których występowanie może różnić się w zależności od grupy etnicznej oraz postaci choroby, między innymi popularna mutacja tajwańska czy mutacją miejsca składania IVS c.-32-13T>G związaną z chorobą o początku po 1 roku życia. [9]

Dostępne jest badanie przesiewowe mierzące poziom GAA w suchej kropli krwi DBS ( Dried Blood Spot Testing) , szczególnie przydatne przy podejrzeniu choroby w okresie niemowlęcym, jednak ze względu na ryzyko wyniku fałszywie dodatniego badanie to należy zawsze potwierdzić w innym typie próbki lub badaniu genetycznym, które jest rozstrzygające w rozpoznaniu. [10],[9] Zastosowanie testu przesiewowego daje duże szansę na wczesne rozpoznanie i leczenie choroby, szczególnie w postaci wczesnodziecięcej. Jego zastosowanie pozwala w wielu przypadkach na uniknięcie lub odwrócenie wystąpienia objawów sercowych i znacząco zmniejsza odsetek konieczności wentylacji. [18] Jego zastosowanie ma szczególne znaczenie przy objawach sugerujących wystąpienie tej choroby spichrzeniowej, takich jak hipotonia, niewyjaśnione opóźnienia motoryczne czy współistnienie kardiomiopatii w młodym wieku. U starszych pacjentów 'czerwoną flagą' mogą być zmęczenie i wysiłkowe bóle mięśniowe, szczególnie przy współistniejących podwyższonych stężeniach enzymów wątrobowych lub CK w surowicy. [9]

Jednak coraz szersze wprowadzanie tego testu skriningowego u noworodków pozwala także na identyfikację pacjentów bez objawów chorobowych, co umożliwia rozpoczęcie procesu monitorowania i terapii na jak najwcześniejszym etapie. [21]

Standardowo biopsja mięśnia przy wczesnym podejrzeniu wystąpienia PD nie jest zalecana, jednak pozwala dostarczyć cennych informacji o chorobie. Morfologia mięśni u pacjentów z IOPD jest zwykle jednorodna, brak jest normalnych włókien a architektura mięśnia jest w większości utracona. Z kolei u pacjentów z LOPD występuje szeroka niejednorodność stopnia uszkodzenia włókien mięśniowych. Dodatkowo odkryto ,że cechą charakterystyczną chorób z grupy zaburzeń mięśniowych, w tym w PD, występuje nagromadzenie autofagicznych szczątków. W przeprowadzonych badaniach wykazano także, że zdolność regeneracyjna mięśni u pacjentów z PD jest nieobecna. [16]

Do pozostałych pomocniczych narzędzi diagnostycznych należą przede wszystkim badania laboratoryjne oceniające stopień uszkodzenia mięśni (CK, dehydrogenaza mleczanowa czy transaminazy) a także stężenie tetrasacharydu w moczu. [6] Badania diagnostyczne takie jak RTG klatki piersiowej, EKG lub ECHO serca czy MRI również znajdują zastosowanie szczególnie przy ocenie obecności i zaawansowania typowych objawów

kardiologicznych PD. Badanie elektromiografii mięśni ukazuje liczne wyładowania miotoniczne, szczególnie w mięśniach przykręgosłupowych. [21]

W ocenie układu oddechowego ważnym badaniem pozostaje pomiar natężonej pojemności życiowej (FVC), gdzie zmiana wartości z pozycji pionowej do leżącej wynosząca powyżej 20% może wskazywać na zajęcie przepony.[3] Inne parametry służące ocenie mięśni oddechowych to między innymi maksymalne ciśnienie wydechowe oraz pletyzmograficzna ocena objętości płuc.

Wczesne rozpoznanie PD jest kluczowe dla poprawy odsetka przeżycia pacjentów, co szczególnie krytyczne jest w postaci pojawiającej się przed ukończeniem 12 miesiąca życia, gdzie przebieg choroby jest niezwykle szybki i ciężki. [4]

Ze względu na charakter objawów występujących w fenotypie PD o późnym początku, który często przypomina obraz innych chorób neurologicznych próba dojścia do właściwego rozpoznania często jest nieoczywista i długa. Szczególnie w fenotypie pojawiającym się w ciągu kilku ostatnich lat u pacjentów z LOPD i IOPD, związanych z wprowadzeniem terapii ERT, która znacząco wydłużyła życie i pozwoliła na dłuższe monitorowanie i obserwację zmian zachodzących u tych pacjentów.

Mniejsze trudności diagnostyczne sprawia postać IOPD jednak także u tych pacjentów często nie udaje się postawić rozpoznania przed wystąpieniem objawów i nieodwracalnych powikłań, co tylko potwierdza jak ważna jest rola badań przesiewowych i zwiększenie świadomości na temat choroby w środowiskach medycznych.

Tabela 2. Jednostki chorobowe w diagnostyce różnicowej Choroby Pompego

Grupa chorób	Przykładowe jednostki chorobowe
Miopatie	Miopatie mitochondrialne Glikogenoza typu IIIa Glikogenoza typu IV Choroba McArdle'a Miopatia typu central core CCD Miopatia typu MmD Zapalenie wielomięśniowe Wtrętowe zapalenie mięśni Miopatia mięśniowo-włóknista
Dystrofie	Dystrofia mięśniowa Duchenne'a lub Dystrofia mięśniowa Beckera Dystrofia miotoniczna typu 2 Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramienna
Choroby neuronu ruchowego	Stwardnienie zanikowe boczne Rdzeniowy zanik mięśni Pierwotne stwardnienie boczne Choroba Kennedy'ego
Inne	Idiopatyczna kardiomiopatia przerostowa Zwłóknienie sprężyste wsierdzia Zapalenie wsierdzia Wrodzona niedoczynność tarczycy Miastenia i Wrodzone zespoły miasteniczne Fibromialgia, Reumatyzm Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## 6. Terapie

W przeszłości pacjenci z Chorobą Pompego mogli liczyć jedynie na postępowanie paliatywne. W wyniku licznych badań nad chorobą udało się jednak zmienić los tych pacjentów i zaproponować bardziej konkretne postępowanie.

Podstawową formą terapii w PD pozostaje enzymatyczna terapia zastępcza (ERT). Od 2006 roku, po długich latach badań przedklinicznych przeprowadzanych na modelu mysim oraz badań klinicznych, możliwa jest substytucja rekombinowaną kwaśną ludzką alfa-glukozydazą co radykalnie zmieniło naturalny przebieg choroby i rokowanie pacjentów z PD. Terapia polega na podaży dożylniej GAA co około 2 tygodnie w dawce zależnej od wieku pacjenta, zwykle 20-40mg/kg. [8] Do osiągnięcia pozytywnych efektów wymagana jest znacznie większa substytucja brakującego enzymu niż w przebiegu innych podobnych jednostek chorobowych. Przyczyna tej sytuacji nie jest jednak obecnie do końca poznana. [18] Rekombinowany enzym wprowadzono w USA pod nazwą Myozyme © i Lumizyme ©. [16]

W przełomowym badaniu kohortowym grupa pacjentów, która rozpoczęła terapię ERT przed ukończeniem 6 miesiąca życia, bez współistniejącej niewydolności oddechowej, odniosła stopień 100% przeżywalności do 18 miesiąca życia co pozwoliło na zatwierdzenie przez FDA w 2006 roku do stosowania w IOPP leku pod nazwą Myozyme ©. Z kolei po wynikach ukazujących utrzymanie funkcji mięśni i poprawę jakości życia przez terapię ERT w LOPD, preparat Lumizyme © został wprowadzony w 2010 roku. [18]

Terapia ERT okazała się szczególnym przełomem w leczeniu pacjentów z wczesnodziecięcą postacią choroby, poprzez między innymi poprawę czynności serca i odwrócenie kardiomiopatii przerostowej co zostawało osiągnięte już nawet w ciągu kilku pierwszych miesięcy terapii. Pozwoliło to na drastyczną zmianę przebiegu PD u najmłodszych pacjentów, znacząco wydłużając przeżycie długoterminowe. [6] [8]

Wielu chorych z LOPD także odnosi duże korzyści z tej terapii, jednak w tej grupie pacjentów istnieje duża zmienność odpowiedzi klinicznej. Część pacjentów wykazuje bardzo dobre wyniki nawet w perspektywie 10-letniej, poprzez stabilizację funkcji oddechowych czy motorycznych, niestety na sporą część chorych z tą postacią choroby terapia ERT pozostaje bez wpływu na objawy i przebieg. Przyczyna braku reakcji danej grupy pacjentów na rekombinowany enzym nie jest obecnie dokładnie poznana, podejrzewane są jednak czynniki związane ze stopniem uszkodzenia mięśni w momencie rozpoczęcia terapii. [16]

Według wytycznych opracowanych przez komitet ekspertów EPOC (European Pompe Consortium) rozważenie zaprzestania terapii ERT należy podjąć przy pogorszeniu stanu klinicznego lub jego braku stabilizacji w ciągu pierwszych 2 lat leczenia. Jej rozpoczęcie powinno być stosowane u pacjentów objawowych. Natomiast pacjentów bezobjawowych należy ściśle monitorować. [16] [17]

Mimo oczywistych osiągnięć tej terapii nie pozwala ona na całkowite wyleczenie lub eliminację wszystkich objawów, z którymi borykają się pacjenci, szczególnie w perspektywie długoterminowej.

Wraz z rozpoczęciem zastosowania substytucji enzymu, zaobserwowano rozwój innych fenotypów choroby, które typowo charakteryzują się zaburzeniem funkcji mięśniowych, zaburzeniami chodu i postawy, dysfunkcją mięśni oddechowych a także zmianami w istocie białej prowadzącej do zaburzeń OUN. Zmiany te, wcześniej rzadko obserwowane z powodu szybkiej śmiertelności pacjentów z postacią wczesnodziecięcą, zostały coraz częściej opisywane u pacjentów mimo prowadzonej podaży rekombinowanego enzymu GAA. [16]

Dodatkowo, w trakcie badań klinicznych nad pacjentami stosującymi terapię substytucyjną, zaobserwowano wytwarzanie się specyficznych przeciwciał przeciwko dostarczanemu enzymowi. Wykazano że przeciwciała anti-rhGAA IgG rozwijają się z czasem u wszystkich leczonych pacjentów, większość z nich jednak jest w stanie tolerować je i z czasem ich serokonwersja powoli spada. Jednak długo utrzymujące się wysokie stężenia tych przeciwciał, szczególnie w grupie chorych z IOPD, mają negatywny wpływ na wyniki terapii. [18]

Bardzo ważnym aspektem determinującym odpowiedź na to leczenie jest także czas jej rozpoczęcia a więc i potwierdzenia diagnozy. Wykazano, że im wcześniej zostanie wprowadzona substytucja enzymu GAA, tym lepsza odpowiedź kliniczna, szanse na dłuższe przeżycie i późniejsze rozwinięcie objawów. W populacji LOPD najlepsze wyniki otrzymuje się gdy leczenie rozpoczęto jeszcze przed zaburzeniem architektury mięśniowej. [6].

Oprócz terapii ERT chorzy wymagają wielodyscyplinarnego podejścia w radzeniu sobie z powikłaniami powodowanymi spichrzaniem glikogenu. Bardzo ważną rolę pełni fizjoterapia. Liczne stanowiska zalecają ćwiczenia wzmacniające i rozciągające (aerobowe lub trening oporowy) oraz trening mięśni oddechowych należy jednak pamiętać aby unikać forsownego przepracowania i nadmiernego zmęczenia mięśni. [12]

W przeglądzie literatury znaleźć również można zalecenia dietetyczne dla pacjentów z PD, szczególnie odnoszące się do zwiększenia spożycia białka o wyższej wartości biologicznej np. ryby, chude mięso czy jaja w ilości większej niż zalecana populacji ogólnej (ok. 1,4g/kg/d). Praktyczne z racji prezentacji klinicznej i występujących objawów, szczególnie często występującej dysfagii, występujących w PD wydają się także być suplementacja witaminami, między innymi witaminą D, a także minerałami. [12] [13] [14]

Ogromnym potencjałem w leczeniu PD jest terapia genowa, dla której aktualnie prowadzone są liczne badania. Badane są zarówno możliwości leczenia przy użyciu swoistych wektorów wirusowych a także próby doskonalenia enzymów GAA nowej generacji. [11] [5]

Do takich rekombinowanych enzymów GAA należą między innymi Neo-GAA i AT-GAA. Aktualnie od kilku lat trwają badania nad porównaniem skuteczności tych enzymów z obecnie stosowaną standardową ERT.

Badania kliniczne nad możliwymi terapiami genowymi są przeprowadzane od kilku lat. Mają one na celu wprowadzenie funkcjonujących kopii genu GAA które mogłyby być przetwarzane w celu ciągłego wytwarzania enzymu GAA i dostarczaniu go do lizosomów.

Część badań 1 i 2 fazy została już ukończona i oferuje obiecujące wyniki. Otwarte badanie 1 i 2 fazy z użyciem bezpośredniego wstrzyknięcia do przepony dzieci wymagających wentylacji rAAV2/1-CMV-hGAA (wektor wirusowy) potwierdziło jego bezpieczeństwo i poprawę kliniczną u części pacjentów. W kolejnych etapach tego badania zostanie oceniona skuteczność większej dawki a także możliwości podań domięśniowych u pacjentów z LOPD. [19] Badane są także możliwości terapii genowej poprzez transfer genów wątrobowych, który opiera się na unikalnej cesze hepatocytów do wytwarzania i wydzielania eksperymentalnego enzymu do innych tkanek. [16]

Kolejną badaną strategią terapeutyczną jest strategia redukcji substratów przez inhibitory syntazy glikogenu 1 GYS1. Poprzez hamowanie enzymu syntazy glikogenu przez opracowaną cząsteczkę MZE001 ( małowcząsteczkowy inhibitor syntazy glikogenu mięśniowego) obniżono ilość akumulowanego glikogenu i uszkodzenia mięśni u myszy. W 2022 roku rozpoczęto badanie 1 fazy nad bezpieczeństwem zastosowania tej strategii u zdrowych ludzi. [21]

Badacze naukowci postanowili także pójść nieco dalej i zbadać możliwości terapeutyczne ERT wewnątrzmacicznie w imię zasady im wcześniej , tym lepiej. W 2022 roku przedstawili oni przypadek pierwszej takiej pacjentki leczonej in utero. Pacjentka ta była leczona poprzez iniekcje domaciczne od 24 tygodnia wieku płodowego, aż do urodzenia bez powikłań w 37 tygodniu. Po urodzeniu nie zaprzestano podaży enzymu i dodatkowo wykonano indukcję tolerancji immunologicznej. Po zbadaniu jej stanu wykazano brak jakichkolwiek oznak kardiomiopatii, prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i stosowne do wieku zdolności motoryczne. Wykazano także szybszy spadek miana przeciwciał przeciwko dostarczanemu enzymowi niż w historycznej grupie kontrolnej. [21]

Ważną kwestią w możliwych kwestiach przyszłych form terapii jest także jej skuteczność w przenikaniu do OUN i omijaniu bariery krew-mózg, co pozwoliło by na hamowanie i możliwą redukcję stopnia uszkodzeń, szczególnie u najmłodszych pacjentów. Aktualnie badane terapie mogą nie być w stanie umożliwić nam tego założenia, dlatego tak ważne jest przyszłe poszukiwanie metod ukierunkowanych również na ośrodkowy układ nerwowy. [9]

Dużą częścią leczenia jest także monitorowanie postępu choroby i efektów terapii. W tym aspekcie badane są parametry wydolności oddechowej (testy czynnościowe płuc), ocena czynności mięśnia sercowego a także ocena funkcjonalna siły mięśniowej i testy wysiłkowe w celu ogólnej oceny funkcjonalnej. Obraz kliniczny Choroby Pompego wymaga szerokiej oceny wieloukładowej co stanowi duże wyzwanie dla personelu opiekujących się tą grupą pacjentów. [9]

## 7. Podsumowanie

Choroba Pompego stanowi obecnie duże wyzwanie dla lekarzy i naukowców. Jest to choroba występująca rzadko, dlatego ważne jest zwiększenie świadomości na jej temat zarówno w populacji medycznej jak i ogólnej. Szczególnie ważnym aspektem tej edukacji jest postawienie nacisku na wszystkie możliwe fenotypy występujące w Chorobie Pompego, których objawy często mogą prezentować obraz innej, bardziej popularnej jednostki chorobowej co z kolei powoduje znaczące opóźnienie w rozpoznaniu i rozpoczęciu terapii.

Mimo obecnie praktykowanej klinicznie terapii enzymatycznej ERT i jej zbawiennych wyników dla populacji chorych z PD, nie jest ona ostatecznym rozwiązaniem i wiąże się z licznymi ograniczeniami takimi jak konieczność częstych dożylnych infuzji przez całe życie a także brakiem wpływu na dużą część chorych oraz restrykcjami w kwestii możliwości jej zastosowania. Obecnie prowadzone są badania nad ERT nowych generacji, które pozwoliłyby na osiągnięcie jeszcze lepszych wyników terapii i nakierowania jej na objawy z którymi nie pozwala sobie poradzić obecnie stosowana rekombinowana GAA.

Bardzo ważna jest świadomość konieczności podejścia wielodyscyplinarnego do pacjentów z PD, ukierunkowanego nie tylko na terapię ERT ale także na leczenie żywieniowe, rehabilitację ruchową i wsparcie psychologiczne, tak ważne w tej jednostce chorobowej. Dodatkowo wymaga ona zaangażowania wielu specjalistów w tym lekarzy kardiologów, pulmonologów, genetyków a także specjalistów fizjoterapii, dietetyki, logopedów i wielu innych .

W ciągu ostatnich kilkunastu lat poczyniono wiele postępów w zrozumieniu Choroby Pompego, jej patofizjologii, możliwych prezentacji klinicznych i możliwości terapeutycznych co zaowocowało nadzieją i dłuższą perspektywą przeżycia w komforcie dla pacjentów. Dodatkowo dzięki wprowadzonym badaniom przesiewowym jesteśmy w stanie o wiele szybciej wyodrębnić chorych z populacji i zająć się procesem monitorowania i leczenia. Są to ogromne kamienie milowe w historii tej jednostki chorobowej.

Potrzebujemy wielu badań nad nowymi sposobami terapii aby zapewnić jak najlepszą opiekę chorym z PD. Kluczowe w tym zakresie mogą zostać terapie genowe nad którymi od kilku lat prowadzone są badania a ich



wczesne wyniki są bardzo obiecujące i mogłyby stanowić rozwiązanie dla tych pacjentów, dla których terapia ERT nie przynosi wystarczających rezultatów.

#### Bibliografia:

- [1] Orchel-Szastak K, prof. dr hab. n. med. Bik-Multanowski M, Zakład Genetyki Medycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Choroba Pompego-zarys diagnostyki i leczenia <https://www.mp.pl/neurologia/choroby-rzadkie/choroba-pompego/artykuly/234352,choroba-pompego-zarys-diagnostyki-i-leczenia> (dostęp: 04.12.2022r.)
- [2] Sebastian A Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Wrocław <https://www.mp.pl/reumatologia/smr-ptr/artykuly/119266,choroba-pompego> (dostęp: 12.12.2022r.)
- [3] Marques JS. The Clinical Management of Pompe Disease: A Pediatric Perspective. *Children (Basel)*. 2022 Sep 16;9(9):1404. doi: 10.3390/children9091404. PMID: 36138713; PMCID: PMC9497581.
- [4] Cerón-Rodríguez M, Castillo-García D, Acosta-Rodríguez-Bueno CP, Aguirre-Hernández J, Murillo-Eliosa JR, Valencia-Mayoral P, Escobar-Sánchez A, Salgado-Loza JL. Classic infantile-onset Pompe disease with histopathological neurologic findings linked to a novel GAA gene 4 bp deletion: A case study. *Mol Genet Genomic Med*. 2022 Jul;10(7):e1957. doi: 10.1002/mgg3.1957. Epub 2022 May 9. PMID: 35532199; PMCID: PMC9266604.
- [5] Unnisa Z, Yoon JK, Schindler JW, Mason C, van Til NP. Gene Therapy Developments for Pompe Disease. *Biomedicines*. 2022 Jan 28;10(2):302. doi: 10.3390/biomedicines10020302. PMID: 35203513; PMCID: PMC8869611.
- [6] Morales A, Anilkumar AC. Glycogen Storage Disease Type II. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470558/>
- [7] Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct;15(4):928-942. doi: 10.1007/s13311-018-0655-y. PMID: 30117059; PMCID: PMC6277280.
- [8] Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarrino S, Zizzo C, Francofonte D, Zora M, Scalia S, Brando C, Curto AL, Marsana EM, Olivieri R, Vitale S, Duro G. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Aug 3;12(15):15856-15874. doi: 10.18632/aging.103794. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32745073; PMCID: PMC7467391.
- [9] 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.
- [10] Sawada T, Kido J, Nakamura K. Newborn Screening for Pompe Disease. *Int J Neonatal Screen*. 2020 Apr 5;6(2):31. doi: 10.3390/ijns6020031. PMID: 33073027; PMCID: PMC7423004.
- [11] Schoser B. Pompe disease: what are we missing? *Ann Transl Med*. 2019 Jul;7(13):292. doi: 10.21037/atm.2019.05.29. PMID: 31392204; PMCID: PMC6642932.
- [12] Tarnopolsky MA, Nilsson MI. Nutrition and exercise in Pompe disease. *Ann Transl Med*. 2019 Jul;7(13):282. doi: 10.21037/atm.2019.05.52. PMID: 31392194; PMCID: PMC6642937.
- [13] Umpleby AM, Trend PS, Chubb D, Conaglen JV, Williams CD, Hesp R, Scobie IN, Wiles CM, Spencer G, Sönksen PH. The effect of a high protein diet on leucine and alanine turnover in acid maltase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Aug;52(8):954-61. doi: 10.1136/jnnp.52.8.954. PMID: 2507747; PMCID: PMC1031833.
- [14] Jones HN, Muller CW, Lin M, Banugaria SG, Case LE, Li JS, O'Grady G, Heller JH, Kishnani PS. Oropharyngeal dysphagia in infants and children with infantile Pompe disease. *Dysphagia*. 2010 Dec;25(4):277-83. doi: 10.1007/s00455-009-9252-x. Epub 2009 Sep 10. PMID: 19763689.

- [15] Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Ann Transl Med.* 2019 Jul;7(13):278. doi: 10.21037/atm.2019.04.13. PMID: 31392190; PMCID: PMC6642931.
- [16] Meena NK, Raben N. Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder. *Biomolecules.* 2020 Sep 18;10(9):1339. doi: 10.3390/biom10091339. PMID: 32962155; PMCID: PMC7564159.
- [17] Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar ME, Toscano A, van Doorn PA, van der Ploeg AT; European Pompe Consortium (EPOC). 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014. *Neuromuscul Disord.* 2015 Aug;25(8):674-8. doi: 10.1016/j.nmd.2015.04.006. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25998612.
- [18] Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol.* 2013 Aug;54(4):219-27. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.03.009. Epub 2013 Apr 28. PMID: 23632029.
- [19] Smith BK, Collins SW, Conlon TJ, Mah CS, Lawson LA, Martin AD, Fuller DD, Cleaver BD, Clément N, Phillips D, Islam S, Dobjia N, Byrne BJ. Phase I/II trial of adeno-associated virus-mediated alpha-glucosidase gene therapy to the diaphragm for chronic respiratory failure in Pompe disease: initial safety and ventilatory outcomes. *Hum Gene Ther.* 2013 Jun;24(6):630-40. doi: 10.1089/hum.2012.250. PMID: 23570273; PMCID: PMC3689178.
- [20] 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.
- [21] Bolano-Diaz C, Diaz-Manera J. Therapeutic Options for the Management of Pompe Disease: Current Challenges and Clinical Evidence in Therapeutics and Clinical Risk Management. *Ther Clin Risk Manag.* 2022 Dec 13;18:1099-1115. doi: 10.2147/TCRM.S334232. PMID: 36536827; PMCID: PMC9759116.