

# POMPEOVA BOLEST – SMJERNICE ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA

## POMPE DISEASE – GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ADULT PATIENTS

IVAN PEĆIN, DIANA MUAČEVIĆ-KATANEC, IVETA ŠIMIĆ, KSENIJA FUMIĆ,  
KRISTINA POTOČKI, NEDILJKO SUČUR, ŽELJKO REINER\*

**Deskriptori:** Pompeova bolest – dijagnoza, farmakoterapija; Alfa-glukozidaza – terapijska primjena; Enzimsko nadomjesno liječenje; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Ove smjernice daju kratke naputke o Pompeovoj bolesti: kako dijagnosticirati, liječiti i pratiti bolesnike koji boluju od ove rijetke lizosomske bolesti nakupljanja. Rano postavljanje dijagnoze i liječenje bolesnika s Pompeovom bolesti zahtijevaju multidisciplinarni pristup niza stručnjaka. Smjernice su sastavili stručnjaci koji imaju iskustvo u radu s bolesnicima oboljelima od rijetkih bolesti metabolizma i plod su iskustva rada s rijetkim bolestima u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Referentnog centra Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti. Smjernice su prihvaćene na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora. Radi se o prvim takvim smjernicama u Republici Hrvatskoj pa se ovom inicijativom (uz smjernice o Gaucherovoj i Fabryjevoj bolesti) Hrvatska priključuje ostalim europskim državama koje su donijele smjernice iz područja rijetkih bolesti metabolizma.

**Descriptors:** Glycogen storage disease type II – diagnosis, drug therapy; Alpha-glucosidases – therapeutic use; Enzyme replacement therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

**Summary.** These guidelines provide a short summary of recommendations on Pompe disease, how to diagnose this disease, management of adult patients with this disease, follow-up of the patients and recommendations on therapy and genetic testing. Early diagnosis and management of patients with Pompe disease requires a multidisciplinary approach of several different experts. These guidelines were produced by the Division of Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Zagreb which is a Referral expert center for rare and metabolic diseases of the Ministry of Health of the Republic of Croatia. They were endorsed by the Croatian Society for Rare Diseases, Croatian Medical Association. These are the first guidelines published in Croatia on diagnosis, treatment and follow-up of Pompe disease.

Liječ Vjesn 2015;137:216–218

Pompeova je bolest rijetka, nasljedna, autosomno recesivna, progresivna i potencijalno smrtonosna metabolička miopatija, čija se incidencija u općoj populaciji procjenjuje na 1 od 40.000 rođene djece.<sup>1,2</sup>

Bolest uzrokuje genska greška koja za posljedicu ima nedostatak ili smanjenu aktivnost enzima kisele  $\alpha$ -glukozidaze (GAA). Glukozidaza-alfa razgrađuje lizosomski glikogen u glukozu, a nedostatak tog enzima dovodi do nakupljanja glikogena u različitim tkivima, osobito u srcu i skeletnim mišićima. Zbog toga se mijenja funkcija tih tkiva i organa. Ako se bolest na vrijeme ne prepozna i ne liječi, dolazi do razvitka hipertrofične kardiomiopatije s posljedičnim zatajivanjem srca, progresivne slabosti mišića s posebnom reperkusijom na respiratorne mišiće, što dovodi do slabljenja respiratorne funkcije i ovisnosti bolesnika o mehaničkoj ventilaciji.

Predmet ovih smjernica su odrasli bolesnici, ali valja napomenuti da se bolest može javiti i u dojenačkoj dobi. Tada se radi o tzv. »infantilnom obliku« obilježenom brzim napredovanjem simptoma (kardiomiopatija i respiratorna insuficijencija) već tijekom prve godine života.<sup>3</sup> Kasni oblik Pompeove bolesti može se javiti bilo kada: tijekom ranog djetinjstva, djetinjstva, adolescencije ili, što je najčešće, u mlađoj odrasloj dobi, a napreduje mnogo sporije od infantilnog oblika.<sup>4</sup> U bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti obično se javlja progresivna miopatija, ponajprije proksimalnih mišića zdjelice i ramenog pojasa, te različiti stupnjevi zahvaćenosti mišića ošita i pomoćnih mišića dišnog sustava, što u konačnici dovodi do teškog invaliditeta i nemogućnosti kretanja i/ili potrebe za mehaničkom ventilacijom zbog zatajenja disanja.

Svakako je važno istaknuti značenje ranog prepoznavanja bolesnika s Pompeovom bolesti jer danas postoje lijekovi (enzimsko nadomjesno liječenje) koji iz temelja mijenjaju klinički tijek i pridonose manjoj smrtnosti bolesnika s Pompeovom bolesti iako ne uspijevaju uvijek i trajno ukloniti slabost skeletnih mišića.<sup>5</sup>

### Način rada

Tijekom 2013. godine, prigodom održavanja stručnih skupa i sastanaka u organizaciji Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora iskristalizirala se potreba za pisanjem smjernica za metaboličke rijetke bolesti te potreba da se one predstave kolegama liječnicima koji se potencijalno susreću s tim bolesnicima. Tako su na ljeto

\* Hrvatsko društvo za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti (dr. sc. Ivan Pećin, dr. med.; prof. dr. sc. Diana Muačević-Katanec, dr. med.; doc. dr. sc. Iveta Šimić, dr. med.; Nediljko Sućur, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.), Hrvatsko društvo za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Ksenija Fumić, dr. med.), Hrvatsko društvo za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Kristina Potočki, dr. med.)

Adresa za dopisivanje; Dr. sc. I. Pećin, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, e-mail: [ipeccin@kbc-zagreb.hr](mailto:ipeccin@kbc-zagreb.hr)

Primljeno 2. ožujka 2015., prihvaćeno 20. travnja 2015.

2014. u Liječničkom vjesniku objavljene smjernice za liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom i Fabryjevom bolesti.<sup>6,7</sup> Ove smjernice nastavak su inicijative Referentnog centra Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti odraslih da sastave postupnike kojima bi se olakšali dijagnostika, probir i liječenje odraslih bolesnika s rijetkim bolestima metabolizma. Navedene smjernice sukladne su prijedlogu Nacionalnog plana za rijetke bolesti donesenom u proljeće 2013. godine koji je usuglašen s direktivom Europske komisije o donošenju nacionalnih planova i strategija za rijetke bolesti. Smjernice za liječenje Pompeove bolesti odraslih sastavili su stručnjaci koji imaju iskustvo u radu s bolesnicima oboljelima od rijetkih bolesti metabolizma i plod su iskustva rada s rijetkim bolestima u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Referentnog centra Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti. Prijedlog smjernica javno je prezentiran koncem prosinca 2014. godine na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora te je nakon rasprave jednoglasno prihvaćen. Radi se o prvim takvim smjernicama, uz smjernice za liječenje Gaucherove<sup>6</sup> i Fabryjeve<sup>7</sup> bolesti u odraslih, u Republici Hrvatskoj pa se ovom inicijativom Hrvatska priključuje ostalim europskim državama koje su donijele smjernice iz područja rijetkih bolesti metabolizma.

Izrada ovih smjernica nije bila financirana ni od koje organizacije ili tvrtke.

### Inicijalna procjena

Klinički znakovi Pompeove bolesti, ako se radi o *infantilnom obliku*, javljaju se već u ranoj dojenačkoj dobi (usporen neuromotorni razvoj, kardiomegalija, respiratorna insuficijencija). *Adultni oblik (kasni)* javlja se kasnije, u kasnom djetinjstvu, adolescenciji ili odrasloj dobi (progressivna slabost proksimalnih mišićnih skupina, slabost respiracijskih mišića).<sup>8</sup>

Ako se bolest ne prepozna na vrijeme, bolesnik postaje teško pokretan, ovisan o pomoći druge osobe (kolica), zbog respiratorne insuficijencije moguće su česte upale pluća, a terminalni stadij bolesti obilježen je ovisnošću o mehaničkoj ventilaciji (potpori).<sup>9</sup>

### Postavljanje dijagnoze Pompeove bolesti

Dijagnoza Pompeove bolesti, prema radovima iz literature, postavlja se na žalost često i više od 10 do 15 godina nakon pojave prvih simptoma. Nakon postavljanja sumnje na Pompeovu bolest potrebno je provesti dijagnostičke postupke koji će dokazati ili isključiti bolest:

- osobna i obiteljska anamneza uz osobitu pozornost na podatak o mišićnoj slabosti (nemogućnost penjanja uza stube, nemogućnost samostalnog ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja), eventualne česte infekcije dišnog sustava,
- klinički pregled,
- određivanje aktivnosti enzima – uzorak suhe kapi na filtrir-papiru (kao osnovna i primarna metoda). Ako se nađe snižena aktivnost, treba odrediti aktivnosti enzima iz uzorka EDTA pune krvi (limfociti),
- laboratorijske pretrage (ponajprije kreatinin kinaza – CK), ali i elektroliti, urin, kreatinin, glomerularna filtracija, proteinurija, aminotransferaze (AST, ALT),<sup>10</sup> LDH, lipidogram (radi procjene konkomitantnih bolesti i rizičnih čimbenika),

- radiološke pretrage (rentgensko snimanje srca i pluća),
- elektrokardiogram (EKG), 24-satno snimanje EKG-a, UZ srca),<sup>11</sup>
- pulmološke pretrage (spirometrija, acidobazni status, zasićenost krvi plinovima, polisomnografija – *sleep apnea*),<sup>12</sup>
- pregled kod fizijatra (manualni test mišićne snage, 6-minutni test hoda),
- oftalmološki pregled (ptoza vjeđa je česta u adultnom obliku bolesti),<sup>13</sup>
- elektromioneurografija (EMNG) – miopatski profil, slabost proksimalnih skupina mišića, paravertebralne muskulature,
- biopsija mišića (pronalazak vakuola glikogena). Međutim, odsutnost vakuola glikogena u bioptatu mišića ne isključuje dijagnozu Pompeove bolesti.

Definitivna dijagnoza postavlja se u specijaliziranim laboratorijima dokazivanjem nedostatka aktivnosti enzima  $\alpha$ -glukozidaze (GAA) te genskom analizom kojom se otkriva postojanje mutacija specifičnih za Pompeovu bolest.

Bez dokazivanja nedostatka aktivnosti enzima i specifične mutacije uz barem neke kliničke simptome nije opravdano davanje enzimskog nadomjesnog liječenja (ENL).

### Kliničko zbrinjavanje

Zbrinjavanje ove bolesti zahtijeva individualno prilagođen multidisciplinarni pristup koordiniran od dobro educiranih liječnika i uz pomoć kliničkih multidisciplinarnih timova u sklopu referentnih centara za metaboličke bolesti djece i odraslih. U timove trebaju biti uključeni pedijatar ili internist koji se bave metaboličkim bolestima, neurolog, kardiolog, pulmolog, radiolog, klinički biokemičar te mjerodavni liječnik primarne zdravstvene zaštite.

### Liječenje Pompeove bolesti

U liječenju Pompeove bolesti rabe se dvije vrste liječenja: specifično enzimsko nadomjesno liječenje (ENL) i suportivna terapija.

#### a. Specifično liječenje (ENL)

Liječenje Pompeove bolesti može se započeti samo u referentnom centru uz suradnju multidisciplinarnog tima. Ciljanim ENL-om ostvaruje se nadoknada enzima čime se uspostavlja normalni metabolički ciklus u lizosomima.<sup>14</sup> S liječenjem optimalno treba započeti prije nastanka ireverzibilnih promjena na ciljnim organima, primarno na mišićima (srčani, skeletni) jer ako nastanu kronične promjene na tim organima, bolest najčešće više ne odgovara na specifično liječenje.<sup>15</sup> Jednom započeto enzimsko nadomjesno liječenje traje doživotno ako ne postoje neki od razloga za prekid liječenja. Enzimsko nadomjesno liječenje nije opravdano u svih odraslih bolesnika s Pompeovom bolesti.

Kriteriji za započinjanje ENL-a u odraslih jesu ovi:

- u bolesnika s dokazanom mutacijom i izostankom ili znatnim smanjenjem aktivnosti  $\alpha$ -glukozidaze (GAA), koje prati odgovarajuća klinička slika, ENL se započinje odmah nakon postavljanja dijagnoze.

Klinička slika:

- opći simptomi Pompeove bolesti (slabost proksimalnih mišićnih skupina, slabija kvaliteta života),
- znakovi bolesti srca (EKG-om ili UZ-om srca dokazana kardiomiopatija, smetnje provođenja, aritmije, puštanje srca),
- neurološki poremećaji (slabost proksimalnih mišića),

- respiratorne tegobe (respiratorna insuficijencija, česte upale pluća, *sleep apnea*),
- brza progresija znakova bolesti.

ENL se uvijek primjenjuje u intravenskoj infuziji, svakih 14 dana, kroz periferni ili centralni venski kateter u dozi ovisnoj o tjelesnoj masi.

Alfa-glukozidaza (GAA) primjenjuje se u dozi od 20 mg/ kg tijekom 4 sata.

Lijekovi se uglavnom dobro podnose, uz blaže nuspojave (glavobolja, mučnina), dok su teže nuspojave poput anafilaktičke reakcije izuzetno rijetke.

#### b. Suportivno liječenje

- liječenje mišićne boli,
- liječenje srčanih tegoba (diuretici, antianginozni lijekovi, antikoagulansi, antiaritmici, elektrostimulator srca, transplantacija srca),
- dijetna prehrana s malo masti,
- liječenje infekcija dišnog sustava.

#### Trudnoća

Kad god je moguće, trudnoća u žena s Pompeovom bolesti mora se planirati i brižljivo pratiti jer se u trudnoći bolest često može pogoršati.<sup>16</sup> Do sada je prijavljeno desetak slučajeva trudnoće u bolesnica s Pompeovom bolesti. ENL tijekom trudnoće i dojenja za sada nije pokazao štetne učinke na plod, ali rezultati su temeljeni tek na individualnim iskustvima i pojedinačnim izvještajima specijaliziranih centara, a ne na multicentričnim randomiziranim ispitivanjima.

#### Praćenje tijeka bolesti

Kliničko praćenje odraslih bolesnika trebaju provoditi educirani specijalisti u referentnom centru za liječenje metaboličkih bolesti odraslih.

Kontrole se provode:

- u bolesnika kod kojih još nije indicirano započinjanje ENL-a svakih šest mjeseci ako nema pogoršanja,
- u liječenih bolesnika – kod svake primjene ENL-a: klinički status, nuspojave, konkomitantni lijekovi.

Svakih 6 mjeseci:

- anamnestički podaci o bolesti i kvaliteti života (standardni upitnik SF-36) i klinički pregled,
- laboratorijski nalazi (KKS, ureja, CK, elektroliti, jetrene probe, lipidogram),
- EKG.

Svakih 12 mjeseci:

- rentgenogram srca i pluća,
- spirometrija (forsirani vitalni kapacitet – FVC),
- UZ srca,
- 24-satno snimanje EKG-a,
- određivanje protutijela na  $\alpha$ -glukozidazu (GAA),
- MMT (manualni test snage), 6-minutni test hoda,
- denzitometrija.<sup>17</sup>

Ciljevi su liječenja poboljšanje, stabilizacija općeg stanja i sprečavanje pogoršanja:

- kvalitete života,
- funkcije i strukture srca,
- funkcije i strukture respiratornih mišića,
- neuroloških tegoba,
- rasta i razvoja kod djece i adolescenata.

Razlozi za prekid liječenja:

- nepodnošenje lijeka ili učestale teže nuspojave (razvijanje protutijela na ENL),
- maligne ili druge teške interkurentne bolesti,
- zahtjev bolesnika,
- promjene u životnim navikama bolesnika koje onemogućavaju adekvatno liječenje (abusuz narkotika, kronični alkoholizam),
- iseljenje bolesnika iz Republike Hrvatske.

Između specijalističkih pregleda i praćenja u referentnom centru, mjerodavni liječnik obiteljske medicine treba liječiti sve interkurentne bolesti u suradnji s liječnikom u referentnom centru.

Bolesnik i njegova bliža obitelj trebaju biti educirani o bolesti i razumjeti zbivanja i moguće komplikacije povezano u Pompeovu bolest. Moraju biti upoznati sa znakovima koji upućuju na promjenu ili pogoršanje simptoma bolesti, a koji zahtijevaju liječničku pomoć. Bolesnik i njegova obitelj moraju biti upoznati s mogućim učincima i nuspojavama liječenja, kao i s terapijskim ciklusima liječenja bolesti. U tome im znatnu pomoć mogu pružiti udruge bolesnika koji boluju od iste bolesti.

#### LITERATURA

1. Reiner Ž. Pompeova bolest. U: Vrhovac B i sur., ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1310.
2. van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372:1342–53.
3. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP i sur. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;112:332–40.
4. Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML i sur. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T->G haplotype. *Neurology* 2007;68:110–5.
5. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D i sur. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1396–406.
6. Merkler M, Šimić I, Pećin I, Muačević-Katanec D, Šučur N, Reiner Ž. Gaucherova bolest – smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:130–3.
7. Merkler M, Pećin I, Šimić I, Muačević-Katanec D, Šučur N, Reiner Ž. Fabryjeva bolest – smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:133–5.
8. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A i sur. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve* 2008;38:1236–45.
9. van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ i sur. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2009;19:113–7.
10. Hoeksma M, Boon M, Niezen-Koning KE, van Overbeek-van Gils L, van Spronsen FJ. Isolated elevated serum transaminases leading to the diagnosis of asymptomatic Pompe disease. *Eur J Pediatr* 2007;166:871–4.
11. Soliman OI, van der Beek NA, van Doorn PA i sur. Cardiac involvement in adults with Pompe disease. *J Intern Med* 2008;264:333–9.
12. Ward NS, Hill NS. Pulmonary function testing in neuromuscular disease. *Clin Chest Med* 2001;22:769–81.
13. Groen WB, Leen WG, Vos AM, Cruysberg JR, van Doorn PA, van Engelen BG. Ptosis as a feature of late-onset glycogenosis type II. *Neurology* 2006;67:2261–2.
14. Cupter EJ, Berger KI, Leshner RT i sur. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2012;45:319–33.
15. Merk T, Wibmer T, Schumann C, Kruger S. Glycogen storage disease type II (Pompe disease) – influence of enzyme replacement therapy in adults. *Eur J Neurol* 2009;16:274–7.
16. Karabul N, Berndt J, Kornblum C i sur. Pregnancy and delivery in women with Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2014;112:148–53.
17. van den Berg LE, Zandbergen AA, van Capelle CI i sur. Low bone mass in Pompe disease: muscular strength as a predictor of bone mineral density. *Bone* 2010;47:643–9.