

Pompeova bolest – progresivna multiorganska bolest: dijagnostički i terapijski izazovi

Danijela Petković Ramadža*

Pompeova bolest je progresivna multiorganska bolest koja nastaje zbog nedostatka lizosomskog enzima kisele alfa-glukozidaze te posljedičnog nakupljanja glikogena i kaskade patoloških procesa. Klinički se očituje rasponom fenotipova, od fatalnog infantilnog do blažih oblika bolesti. Infantilni oblik je obilježen progresivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom, propadanjem mišića i, ako se ne liječi, neizbježnom smrću najčešće u prvoj godini života. Enzimskim nadomjesnim liječenjem postignuti su izvanredni rezultati: promijenjen je prirodni tijek bolesti i izbjegnuta rana smrt. Preživljenjem djece s infantilnim oblikom razotkrio se novi fenotip. Pacijenti razvijaju nove znakove bolesti i brojne poteškoće za koje tek treba pronaći novo terapijsko rješenje. Kasni oblik bolesti klinički može biti vrlo raznolik. Premda su slabost mišića koštanog sustava i onih dišnih vodeći simptomi, riječ je o multiorganskoj bolesti. Karakteristični klinički trijas (slabost pojasne, paravertebralne i dišne muskulature) razvija se u kasnijim fazama bolesti, dok su u ranim fazama često prisutni samo neki od navedenih ili drugi, netipični, simptomi i znakovi. Zbog toga se bolest kasno prepoznaje i gubi se dragocjeno vrijeme za početak liječenja, koje je najučinkovitije ako se započne u početnim fazama bolesti. Jednostavan put do dijagnoze je mjerenje aktivnosti enzima kisele alfa-glukozidaze iz suhe kapi krvi, što je uputno učiniti u svih osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom, nejasno povišenom kreatin kinazom i drugim znakovima Pompeove bolesti. Rezultati dugogodišnje primjene enzimske nadomjesne terapije u bolesnika s kasnim oblikom pokazali su da liječenje usporava bolest, stabilizira plućnu funkciju i pokretljivost te produljuje život bolesnika. S obzirom na ograničenja u učinkovitosti dostupne terapije i novootkrivena klinička obilježja, razvijaju se novi modaliteti liječenja.

Ključne riječi: RIJETKE BOLESTI; DJECA

UVOD

Pompeova bolest ili glikogenoza tipa II. (OMIM 232300) je autosomno recesivno nasljedna lizosomska bolest nakupljanja koja nastaje zbog nedostatne aktivnosti enzima kisele alfa-glukozidaze (GAA) (EC 3.2.1.20). GAA hidrolizira glikogen u lizosomima pa se zbog nedostatne enzimske aktivnosti nagomilava glikogen i nastaje oštećenje stanica i tkiva, prvenstveno glatkog, poprečno-prugastog i srčanog mišićja (1). U kliničkoj slici dominira slabost mišića pa se Pompeova bolest svrstava u neuromišićne bolesti, no zapravo je riječ o progresivnoj multisistemske bolesti sa zahvaćanjem brojnih organa, uključujući središnji živčani sustav (2). Klinički izražaj ovisi o preostaloj aktivnosti GAA-a i može biti vrlo raznolik pa govorimo o kliničkom spektru fenotipova Pompeove bolesti. Dva glavna oblika bolesti su infantilni i onaj kasni.

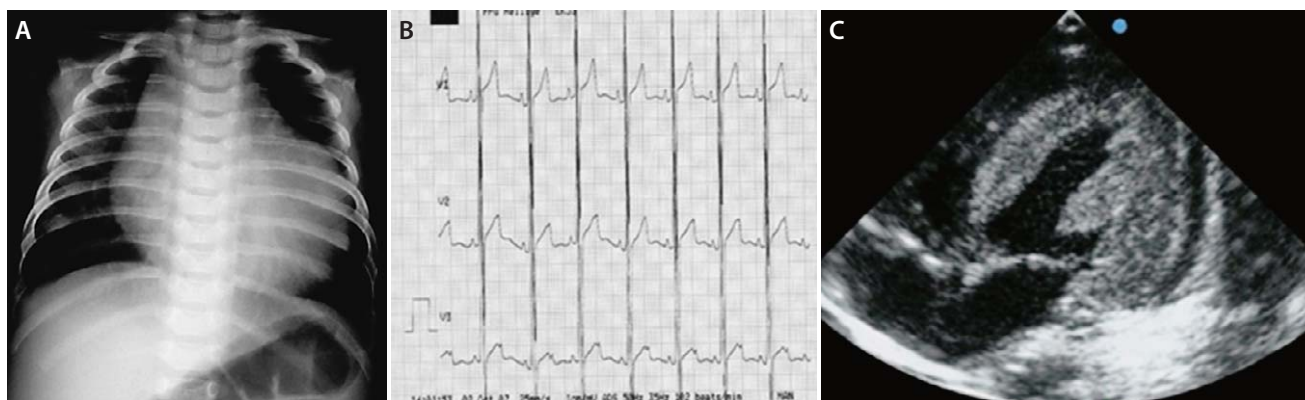
Infantilni ili klasični oblik IOPD (od engl. *Infantile Onset Pompe Disease*) teški je oblik bolesti, obilježen progresivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom i ranim zatajenjem disanja, a neliječen dovodi do rane smrti. U kasnom obliku LOPD-a (od engl. *Late Onset Pompe Disease*) simptomi se javljaju nakon prve godine života i nije značajnije zahvaćen srčani mišić, a tijekom bolesti je sporije progresivan (3). Neki autori

* Klinika za pedijatriju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Referentni centar Ministarstva zdravstva za medicinsku genetiku i metaboličke bolesti djece i novorođenački probir

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Danijela Petković Ramadža, dr. med., Zavod za genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, e-adresa: dpetkovi@kbc-zagreb.hr

Primljeno/Received: 01. 11. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 07. 12. 2020.



SLIKA 1. Prikaz rengenograma srca i pluća na kojem se vidi uvećana sjena srca (A), elektrokardiografski nalaz visokih QRS potencijala (B) i ehokardiografski nalaz zadebljanog lijevog ventrikla (C) dojenčeta s hiperofičnom kardiomiopatijom zbog infantilnog oblika Pompeove bolesti.

zagovaraju dodatnu podjelu kasnog oblika na juvenilni i adultni oblik, jer je klinička slika teža, a bolest brže progredira ako se simptomi ranije pojave (4).

EPIDEMIOLOGIJA I GENETIČKA OSNOVA

Ukupna incidencija Pompeove bolesti je oko 1:40 000, a bolesnici s infantilnim oblikom čine trećinu od ukupnog broja bolesnika. U nekim populacijama, npr. Afroamerikanaca i Kineza, incidencija infantilnog oblika je značajno viša (3).

Gen *GAA* nalazi se na lokusu 17q25.2-q25.3 i kodira polipeptid koji se posttranslacijski modificira. Najprije se zbiva proces glikozilacije u endoplazmatskom retikulumu, a potom se oligosaharidni ogranci bogati manozom fosforiliraju u Golgijevom aparatu, nakon čega nizom proteolitičkih reakcija u endosomu i lizosomu nastaju preteče proteina, a potom i zrele izoforme *GAA*-a (5).

Opisano je više od 400 patogenih mutacija te još stotine varijanti nepoznatog značenja i benignih inačica. Patogene mutacije su raspoređene duž cijelog gena *GAA*, a opisane su mutacije pogrešnog smisla, male delecije, mutacije prekrivanja, besmislene mutacije, insercije, duplikacije i preuredbe gena. U bijeloj populaciji je česta mutacija prekrivanja c.-32-13T>G, koja u kombinaciji s drugom patogenom mutacijom uzrokuje kasni oblik bolesti (6). Mutacije koje dovode do potpunog ili gotovo potpunog nedostatka aktivnosti *GAA*-a uzrokuju infantilni oblik, a zbog potpune odsutnosti preteča ili zrelog proteina razvija se takozvani CRIM negativni infantilni oblik (od engl. *Cross-Reactive Immunologic Material*), koji je izrazito progresivan i bolesnici, usprkos liječenju, imaju loš ishod (7). Često se na osnovi genotipa ne može predvidjeti klinički izražaj, jer većina bolesnika ima privatne mutacije (prisutne samo u jednoj obitelji ili u malog broja bolesnika), ili su složeni heterozigoti (5). Homozigoti za mutaciju c.[1726A;2065A] imaju nisku izmjerenu aktivnost *GAA*-a, a bez kliničkih znakova Pompeove bolesti, pa se ova

varijanta povezuje s pseudodeficijenzijom *GAA*-a i može biti uzrok lažno pozitivnog nalaza enzimskog testa (8).

PATOFIZIOLOGIJA

Glikogen je polimer glukoze kojega najviše ima u jetri i poprečno-prugastim mišićima. U jetri služi kao zaliha iz koje se otpuštaju molekule glukoze u vrijeme gladovanja te se tako održava euglikemija, dok je glikogen u mišićima izvor energije za mišićni rad. *GAA* cijepa α -1,4- i α -1,6-glikozidne veze lizosomnog glikogena pa se zbog nedostatne aktivnosti enzima nagomilava glikogen u mišićnim stanicama. To uzrokuje povećanje i umnažanje lizosoma u ranom stadiju bolesti, a potom membrana lizosoma puca pa se glikogen, lizosomski enzimi i ostali sadržaj izlijevaju u sarkoplazmu, što dovodi do oštećenja kontraktilnih elemenata i drugih važnih staničnih struktura te na kraju edema i propadanja mišićne stanice (9). Uz nakupljanje glikogena ključnu ulogu u patogenezi bolesti imaju poremećaj autofagije, nakupljanje nerazgradivog pigmenta lipofuscina, narušena homeostaza kalcija i oksidacijsko oštećenje (10). Novija istraživanja upućuju na to da razvoju miopatije pridonosi i narušena regeneracija poprečno-prugastih mišićnih vlakana (11).

KLINIČKA SLIKA

Infantilni oblik Pompeove bolesti se razvija u bolesnika s ostatnom aktivnošću *GAA*-a manjom od 1% i očituje se u novorođenačkoj ili ranoj dojenačkoj dobi. Prvi simptomi i znakovi su često nespecifični. Najčešće su to poteškoće s hranjenjem, slabo napredovanje na tjelesnoj masi i zaostajanje u psihomotoričkom razvoju. Dojenčad postupno razvija generaliziranu hipotoniju i oslabljene duboke tetivne reflekse, a neki imaju miopatski izražaj lica, uvećan jezik i umjerenu hepatomegaliju (12). Najznačajnije obilježje ovog oblika bolesti je brzo progresivna hipertrofična kardiomiopatija koja može uzrokovati kongestivno zatajenje srca. U dojen-

TABLICA 1. Multiorganski simptomi i znakovi kasnog oblika Pompeove bolesti izdvojeni prema zahvaćenim organskim sustavima

Poprečno-prugasti mišići	Dišni sustav	Probavni i mokraćni sustav	Srčano-žilni sustav
Pojasna mišićna slabost	Zaduha u naporu	Slabost mišića jezika	Dolihoektazija i aneurizme bazilarnih arterija
Gegav hod	Loša kvaliteta sna	Otežano žvakanje i gutanje	Aneurizme drugih intrakranijskih arterija
Gowersov znak	Opstruktivne apneje u snu	Gastroezofagusni refluks	Aneurizma torakalne aorte
Pseudohipertrofija potkoljenica	Pospanost i glavobolje zbog noćne hipoventilacije	Kronični proljev	Hipertrofija lijeve klijetke
Bolovi i grčevi	Ubrzano disanje	Nelagoda i bolovi u trbuhu	Sindrom Wolff-Parkinson-White
Intolerancija napora	Učestale infekcije dišnog sustava	Nadutost	Ostali oblici aritmija srca
Slabost paravertebralnih mišića	Ortopneja zbog slabosti ošita	Opstipacija	
Slabost mišića trupa	Akutno respiratorno zatajenje	Pothranjenost	
Stršće lopatice	Kronično respiratorno zatajenje	Hepatomegalija	
Lumbalna lordoza		Inkontinencija stolice zbog slabosti analnog sfinktera	
Slabost mišića lica		Inkontinencija urina	
Ptoza (može biti asimetrična)		Otežano mokrenje	
Strabizam			
Oftalmoplegija			
Koštano-zglobni sustav	Periferni živčani sustav	Osjetilni organi	Opći simptomi i znakovi
Osteopenija i osteoporoza	Bolne parestezije udova	Perceptivno oštećenje sluha	Kašnjenje u motoričkom razvoju
Sklonost prijelomima	Ortostaza	Slabovidnost	Motorička nespretnost
Skolioza i kifozna	Seksualna disfunkcija		Fibromialgija
Sindrom rigidne kralježnice			Depresija
Kontraktura zglobova			

čadi s klasičnim oblikom bolesti na rengenogramu srca i pluća nađe se kardiomegalija, elektrokardiografski skraćeni PR interval i divovski QRS potencijali, a ehokardiografski zadebljan srčani mišić (Slika 1). Zbog odlaganja glikogena u provodnu mišićnu strukturu srca postoji sklonost aritmijama, koje mogu biti uzrok nagle srčane smrti, a često su potaknute anestezijom, infekcijama i drugim stresnim stanjima. Zatajenje srca, uz zatajenje disanja zbog slabosti dišne muskulature, glavni je uzrok smrti neliječene dojenčadi, koja najčešće nastupi unutar prve godine života (13).

Varijanta infantilnog oblika je neklasični infantilni oblik. Simptomi se razvijaju u prvoj godini života, ali je bolest sporije progresivna, a kardiomiopatija, iako može biti prisutna, najčešće nije izražena. Stoga je preživljenje neliječenih bolesnika dulje nego onih u klasičnom obliku (14).

Kasni oblik Pompeove bolesti se povezuje s ostatnom aktivnošću GAA-a između 1% i 30%. Prvi simptomi se mogu pojaviti u drugoj pa sve do nakon 70. godine života, a najčešće su posljedica slabosti poprečno-prugastih mišića. Obično su zahvaćeni proksimalni mišići udova, u početku jače donjih nego gornjih, i udno-pojasni mišići, pa pacijenti imaju pojasnu mišićnu slabost i gegav hod (15). Drugo karakteristično obilježje je zahvaćenost paravertebralnih mišića. Bolesnici mogu imati i ptozu vjeđa, bulbarnu slabost i krilate lopatice (16). Najznačajnije obilježje je zahvaćenost dišne muskulature, a osobito ošita, pa često imaju dispneju, zaduhu u naporu, pospanost i glavobolje zbog noćne hipoventilacije, kao i učestale infekcije dišnog sustava. Zatajenje disanja može biti vodeći simptom, a respiratorne komplikacije su glavni uzrok smrti. Prema podacima iz registra bolesnika, respiratorni simptomi su bili prvi znak bolesti u 10% bolesnika mlađih od 12 godina i čak 20% starijih od 12 godina, a

najčešći prvi respiratorni simptom je bila zaduha u naporu (17). U bolesnika s adultnim oblikom prve tegobe nerijetko počnu u djetinjstvu, ali budu neprepoznate. Prema nizozemskoj studiji medijan pojave prvih simptoma u 54-ero ispitanika je bio 28 godina, ali je čak njih 58% već u djetinjstvu imalo blaže poteškoće kojima nisu pridavali važnost (tromost, motorička nespretnost, nepodnošenje napora, otežano uspravljanje iz pognutog položaja) (18).

U juvenilnom obliku znakovi bolesti se razvijaju tijekom djetinjstva. Neki kao dobnu granicu za ovaj podtip uzimaju dob od 15, a drugi od 18 godina života. Najčešći prvi znakovi su zaostajanje u psihomotoričkom razvoju i pojasna mišićna slabost, koja se u male djece očituje češćim padovima, otežanim trčanjem i hodanjem po stepenicama. Nešto je drukčija raspodjela zahvaćenih mišićnih skupina u odnosu na adultni oblik. U djece s kasnim oblikom bolesti najjače su zahvaćeni ekstenzori kukova, abduktori ramena i fleksori vrata. Zbog slabosti fleksora vrata otežano je podizanje glave iz ležećeg položaja, što se kod nekih opisuje kao prvi znak bolesti. Značajan udio djece s Pompeovom bolešću ima slabost mišića lica, skoliozu i kontraktura zglobova (19).

Uz mišićne koštano-zglobne sustava kasni oblik bolesti zahvaća i druge organske sustave pa pacijenti mogu biti neishranjeni zbog disfagije i dismotiliteta probavne cijevi i imati slabost mišića jezika, slabost analnog sfinktera, osteoporozu, arteriopatiiju i intrakranijske aneurizme, neuropatiju tankih vlakana, oštećenje sluha, opstruktivne apneje, sindrom preekscitacije i drugo (Tablica 1) (20). Kasni oblik Pompeove bolesti je progresivna bolest, što najbolje pokazuju rezultati ispitivanja na 255-ero neliječenih simptomatskih bolesnika u kojih se sa svakom godinom od postavljanja dijagnoze

rizik za upotrebu invalidskih kolica povećao za 13%, a upotrebu potpore disanju za 8% (21).

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Pri postavljanju dijagnoze mogu biti korisni indirektni pokazatelji, kao što su povišena aktivnost kreatin kinaze (CK), koji je najosjetljiviji laboratorijski pokazatelj oštećenja mišića, i aminotransferaza (AST i ALT). CK u infantilnom obliku može biti do 10 puta viši od gornje granice referentnog raspona za dob (3). Relativno dostupna pretraga je i citološka analiza razmaza periferne krvi, kojom se mogu naći vakuole u limfocitima (22). U dijagnostici može pomoći elektromiografski nalaz mionije ili pseudomionije, koji je u odraslih bolesnika često prisutan samo u paravertebralnoj muskulaturi (23). Biopsijom mišića, koja se zbog invazivnosti danas rjeđe izvodi, nađe se vakuolarna miopatija. Vakuole su PAS (od engl. *Periodic Acid-Schiff*) pozitivne, što dokazuje prisutnost glikogena. Elektronsko mikroskopski mogu se vidjeti autofagne vakuole, nakupine glikogena u lizosomima i u sarkoplazmi. Patohistološki nalaz, kao i nalazi ostalih spomenutih pretraga, mogu biti uredni, a pogotovo u bolesnika s kasnim oblikom bolesti (24). Stoga pri kliničkoj sumnji treba izmjeriti aktivnosti GAA-a u suhoj kapi krvi ili limfocitima. Enzimsku aktivnost se može mjeriti i u fibroblastima ili mišićnom tkivu, ali je to nepraktično i izvodi se u dvojbjenim slučajevima. Određivanje aktivnosti GAA-a iz suhe kapi krvi je jednostavna i dostupna metoda, vrlo prikladna za selektivni probir pacijenata s izolirano povišenim CK, pojasnom mišićnom slabošću ili drugim simptomima Pompeove bolesti (25). Analiza tetrasaharida glukoze u urinu, koji je nespecifični biokemijski biljeg nakupljanja glikogena, može se primijeniti u razlikovanju snižene aktivnosti GAA-a zbog pseudo-deficijencije, kao i za praćenje učinka terapije (26). Nalaz snižene aktivnosti GAA-a u suhoj kapi krvi treba potvrditi mjerenjem aktivnosti enzima u drugoj vrsti uzorka, najčešće limfocitima periferne krvi ili genskom analizom. Genska analiza je, uz enzimsku, zlatni standard u dijagnosticiranju Pompeove bolesti. Najčešće se radi sekvenciranje gena *GAA* i MLPA analiza (od engl. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), potonja za dokaz velikih delecija, a u nekim slučajevima se primjenjuju i metode sekvenciranja sljedeće generacije (27). Definiranje genske osnove bolesti je preduvjet za eventualnu prenatalnu dijagnostiku u obitelji.

U nekim se državama provodi novorođenački probir i na taj se način bolest dijagnosticira u presimptomskoj fazi. Probirom otkriveni bolesnici s infantilnim oblikom bolesti u kojih je rano započeto liječenje imaju bolji ishod (28).

LIJEČENJE I ISHODI PACIJENATA NA TERAPIJI

Enzimsku nadomjesna terapija alglukozidazom alfa (Myozyme) od 2006. godine do danas je jedina dostupna etio-

loška terapija i standard u liječenju Pompeove bolesti. Primjenjuje se u intravenskoj infuziji, a registrirana doza je 20 mg na kilogram tjelesne mase svaki drugi tjedan (29). Nadomjesni enzim alglukozidaza alfa, koji se dobiva tehnikom rekombinantnog DNA-a (rhGAA), prekursor je koji sadrži N-glikane obogaćene manozom 6-fosfatom (MP6). Nakon intravenske primjene rhGAA ulazi u stanice endocitozom putem receptora MP6 te se, kao i endogeni enzim, proteolitički prerađuje u biološki aktivnu izoformu, koja nakon odvajanja M6P-a u kasnom endosomu ulazi u lizosome i razgrađuje nakupljeni glikogen (30).

Prvi rezultati kliničkih ispitivanja su pokazali da ENT dramatično mijenja prirodni tijek bolesti. Primjenom ENT-a u dojenčadi s klasičnim infantilnim oblikom bolesti postiglo se produljenje života, odgađanje potrebe za ventilacijom i poboljšanje kardiomiopatije, a u nekim ispitanika i psihomotrički napredak (31). Dodatna klinička ispitivanja s duljim praćenjem i iskustva u kliničkoj primjeni jasno su potvrdili učinkovitost ENT-a (32). No preživljavanjem bolesnika i mijenjanjem prirodnog tijeka bolesti razotkrio se novi fenotip, različit od onog koji imaju osobe s kasnim oblikom bolesti. Pacijenti s klasičnim infantilnim oblikom, koji su preživjeli zahvaljujući ENT-u, ulaskom u djetinjstvo i adolescenciju razvijaju distalnu mišićnu slabost (kojoj vjerojatno pridonosi oštećenje donjeg motoneurona zbog odlaganja glikogena), oštećenje sluha, hipernazalan i nerazgovijetan govor, disfagiju i dismotilitet probavne cijevi (zbog čega mogu biti neishranjeni i imaju rizik od mikroaspiracija), osteopeniju, perifernu neuropatiju, disfunkciju mokraćnog mjehura, promjene bijele tvari mozga, a neki i kognitivne poteškoće (33, 34). Loš ishod, usprkos ranoj primjeni ENT-a, imaju CRIM negativni bolesnici, koji zbog odsutnosti endogenog proteina i imunološkog odgovora na strani protein brzo razvijaju visok titar antitijela (35). Antitijela na rhGAA uzrokuju pojavu alergijskih reakcija na lijek, ali i kliničko pogoršanje, pa se u CRIM negativnih pacijenata provode imunomodulacijski protokoli radi postizanja imunološke tolerancije na rhGAA (36).

Rezultati prvog kliničkog ispitivanja o učinkovitosti rhGAA-a u bolesnika s kasnim oblikom bolesti su pokazali da ENT poboljšava pokretljivost, stabilizira plućnu funkciju i odgađa progresiju bolesti (37). Učinak ENT-a na poboljšanje mišićne snage i plućne funkcije bio je bolji u pacijenata koji su bili boljeg kliničkog statusa na početku liječenja (38). Baš zato je važno što ranije prepoznati bolest i navrijeme započeti s liječenjem. Prema važećim smjernicama pacijente treba početi liječiti čim razviju prve znakove mišićne slabosti ili smetnje disanja, a one koji su u presimptomskoj fazi (npr. otkriveni tijekom obrade zbog povišenog CK-a ili pozitivne obiteljske anamneze) treba redovito i brižljivo pratiti, kako bi se nakon pojave kliničkih znakova bolesti navrijeme započelo liječe-

nje (39). Dugogodišnje praćenje je pokazalo da ENT utječe na dulje preživljenje pacijenata s kasnim oblikom Pompeove bolesti. Liječenjem se isprva poboljšava plućna funkcija, potom nastupa postupna regresija do početnog stanja, a zatim se plućna funkcija stabilizira. Isprva se također vidi poboljšanje pokretljivosti bolesnika tijekom prve dvije godine liječenja, a potom se postigne višegodišnja stabilizacija (40). Ipak, premda ENT u većine pacijenata usporava progresiju bolesti, dio njih ne odgovori na terapiju. Prema jednoj meta-analizi čak trećina bolesnika s kasnim oblikom bolesti nije imala nikakvog kliničkog odgovora na primjenu ENT-a (41).

Vjerojatni razlozi ograničenog učinka ENT-a na mišiće su: ulazak malog udjela primijenjenog rhGAA-a u mišićne stanice, narušen unutarstanični transport rhGAA-a do lizosoma zbog poremećene autofagije, neprolaženje preko krvno-moždane barijere pa ENT ne djeluje na nakupljanje glikogena u gornjem motoneuronu, imunološki odgovor na rhGAA (42). Kako bi se postigla veća količina rhGAA-a u mišićima i tako pokušalo utjecati na bolji dugoročni ishod, u nekim se centrima primjenjuju više doze rhGAA-a (do 40 mg/kg tjelesne mase na tjedan) od registrirane, premda ranija klinička ispitivanja nisu pokazala njihovu jasnu prednost. Prema retrospektivnom ispitivanju *Khana i sur.*, 11-ero djece koja su liječena četverostruko višom dozom (sedmero pacijenata s infantilnim i četvero s juvenilnim oblikom bolesti) su nakon dugogodišnjeg praćenja imali bolje rezultate testova grube mišićne snage, snage jezika i plućne funkcije, kao i bolje biokemijske biljege, u odnosu na kontrolnu skupinu. Pritom nije zabilježeno više neželjenih reakcija. Stoga su autori zaključili da vrijedi razmotriti liječenje višim dozama ENT-a svih bolesnika s infantilnim oblikom kao i onih s kasnim oblikom, koji imaju kliničko pogoršanje usprkos terapiji (43).

Zbog spomenutih ograničenja trenutno dostupne terapije razvijaju se novi lijekovi, a neki su u fazi kliničkih ispitivanja: nova generacija rhGAA-a obogaćena s M6P-om, koja bolje ulazi u stanice, modificirani rhGAA u kombinaciji s molekulom pratiteljem koja stabilizira enzim i rhGAA vezan na anti-tijelo 3E10 koje poboljšava unutarstanični transport enzima (44). Vrlo obećavajuća je genska terapija, koja je nakon dokazane učinkovitosti u pretkliničkim studijama, u pripremi ili prvim fazama kliničkih ispitivanja (45).

Uz ENT za dobar je ishod ključan multidisciplinski pristup bolesniku. Budući da su respiratorne komplikacije vodeći uzrok smrti, najvažniji segment skrbi su terapijske mjere radi očuvanja funkcije disanja. To uključuje respiratornu fizikalnu terapiju, redovitu higijenu dišnih putova, prevenciju infektivnih bolesti cijepljenjem, sprječavanje infekcija i liječenje bakterijskih infekcija pravodobnom primjenom antibiotika, a prema potrebi i primjenu kisika, neinvazivne i invazivne potpore disanju. Vrlo važna je redovita fizikalna terapija radi

očuvanja mišićne snage i opsega pokreta. Bolesnicima se preporučuje dobro izbalansirana prehrana bogata proteinima, a prema potrebi i nutritivna potpora da se izbjegne neishranjenost. Zbog sklonosti prijelomima važno je provoditi prevenciju i liječenje osteoporoze (39). Ovisno o kliničkom stanju bolesnika i komplikacijama bolesti treba osigurati i ostale mjere i terapijske postupke.

ZAKLJUČAK

Infantilni oblik Pompeove bolesti je životno ugrožavajuće stanje. Ako se navrijeme ne prepozna i ne započne liječenje, ishod je neizbježno fatalan. Zato u svakog dojenčeta s hipertrofičnom kardiomiopatijom treba žurno napraviti testiranje na Pompeovu bolest. ENT modificira prirodni tijek bolesti, dovodi do regresije kardiomiopatije i omogućuje preživljenje. Ipak, ne dovodi do izlječenja pa bolesnici s vremenom razvijaju dodatna klinička obilježja.

Kasni oblik Pompeove bolesti je multiorganska bolest, a u kliničkoj slici dominira mišićna slabost. Karakterističan je trijas simptoma: slabost udno-pojasnih mišića, paravertebralnih mišića i ošita. No bolesnici rijetko imaju sva tri navedena obilježja, a prvi simptomi su često netipični. Zbog toga se bolest kasno prepoznaje. Jednostavan način da se postavi dijagnoza je analiza aktivnosti GAA-a iz suhe kapi krvi. Pravodobno postavljanje dijagnoze i početak ENT-a ključni su za dobar ishod liječenja.

ZAHVALA

Članak je sponzorirao Sanofi Genzyme.

Samo za zdravstvene radnike MAT-HR-2000654-1.0. – 12/2020.

LITERATURA

1. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *Biochem J.* 1963;86:11-6. doi: 10.1042/bj0860011
2. Korlimarla A, Lim JA, Kishnani PS, Sun B. An emerging phenotype of central nervous system involvement in Pompe disease: from bench to bedside and beyond. *Ann Transl Med.* 2019;7:289. doi: 10.21037/atm.2019.04.49
3. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D i sur. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8:267-88. doi: 10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3
4. Güngör D, Reuser AJ. How to describe the clinical spectrum in Pompe disease? *Am J Med Genet A.* 2013;161A:399-400. doi: 10.1002/ajmg.a.35662
5. Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Ann Transl Med.* 2019;7:278. doi: 10.21037/atm.2019.04.13
6. Reuser AJJ, van der Ploeg AT, Chien YH i sur. GAA variants and phenotypes among 1,079 patients with Pompe disease: data from the Pompe Registry. *Hum Mutat.* 2019;40:2146-64. doi: 10.1002/humu.23878
7. Niño MY, In't Groen SLM, Bergsma AJ i sur. Extension of the Pompe mutation database by linking disease-associated variants to clinical severity. *Hum Mutat.* 2019;40:1954-67. doi: 10.1002/humu.23854

8. Kroos MA, Mullaart RA, Van Vliet L i sur. p.[G576S; E689K]: pathogenic combination or polymorphism in Pompe disease? *Eur J Hum Genet.* 2008;16:875-9. doi: 10.1038/ejhg.2008.34
9. Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C i sur. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Lab Invest.* 2006;86:1208-20. doi: 10.1038/labinvest.3700484
10. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:177. doi: 10.3389/fnagi.2014.00177
11. Hiniker A, Margeta M. Skeletal myopathy in Pompe disease: a failure of satellite cell activation? *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6:133. doi: 10.1186/s40478-018-0638-6
12. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D; Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;148:671-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.11.033
13. 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. doi: 10.1542/peds.112.2.332
14. Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr.* 2000;137:283-5. doi: 10.1067/mpd.2000.107112
15. 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. doi: 10.1002/mus.21025
16. van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML i sur. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:88. doi: 10.1186/1750-1172-7-88
17. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J; Pompe Registry Boards of Advisors. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:2431-43. doi: 10.1002/ajmg.a.36110
18. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA i sur. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain.* 2005;128:671-7. doi: 10.1093/brain/awh384
19. van Capelle CI, van der Meijden JC, van den Hout JM i sur. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:65. doi: 10.1186/s13023-016-0442-y
20. Chan J, Desai AK, Kazi ZB i sur. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2017;120:163-72. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004
21. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology.* 2005;64:2139-41. doi: 10.1212/01.WNL.0000165979.46537.56
22. Hagemans ML, Stigter RL, van Capelle CI i sur. PAS-positive lymphocyte vacuoles can be used as diagnostic screening test for Pompe disease. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:133-9. doi: 10.1007/s10545-009-9027-4
23. Hobson-Webb LD, Dearnley S, Kishnani PS. The clinical and electrodiagnostic characteristics of Pompe disease with post-enzyme replacement therapy findings. *Clin Neurophysiol.* 2011;122:2312-7. doi: 10.1016/j.clinph.2011.04.016
24. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2009;40:149-60. doi: 10.1002/mus.21393
25. Lukacs Z, Nieves Cobos P, Wenninger S i sur. Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. *Neurology.* 2016;87:295-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002758
26. Manwaring V, Prunty H, Bainbridge K i sur. Urine analysis of glucose tetrasaccharide by HPLC; a useful marker for the investigation of patients with Pompe and other glycogen storage diseases. *J Inher Metab Dis.* 2012;35:311-6. doi: 10.1007/s10545-011-9360-2
27. Savarese M, Torella A, Musumeci O i sur. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:586-91. doi: 10.1016/j.nmd.2018.03.011
28. Bodamer OA, Scott CR, Giugliani R, Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Newborn screening for Pompe disease. *Pediatrics.* 2017;140:S4-S13. doi: 10.1542/peds.2016-0280C
29. Myozyme Sažetak opisa svojstava lijeka, 11/2019.
30. Fukuda T, Ahearn M, Roberts A i sur. Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscles in Pompe disease. *Mol Ther.* 2006;14:831-9. doi: 10.1016/j.ymthe.2006.08.009
31. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M i sur. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68:99-109. doi: 10.1212/01.wnl.0000251268.41188.04
32. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE i sur. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11:210-9. doi: 10.1097/GIM.0b013e31819d0996
33. Prater SN, Banugaria SG, DeArmy SM i sur. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genet Med.* 2012;14:800-10. doi: 10.1038/gim.2012.44
34. Spiridigliozzi GA, Keeling LA, Stefanescu M i sur. Cognitive and academic outcomes in long-term survivors of infantile-onset Pompe disease: a longitudinal follow-up. *Mol Genet Metab.* 2017;121:127-37. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.04.014
35. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArmy SL i sur. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab.* 2010;99:26-33. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.08.003
36. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT i sur. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile Pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. *PLoS One.* 2013;8:e67052. doi: 10.1371/journal.pone.0067052
37. 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. doi: 10.1056/NEJMoa0909859
38. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC i sur. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:73. doi: 10.1186/1750-1172-7-73
39. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT i sur. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve.* 2012;45:319-33. doi: 10.1002/mus.22329
40. Schoser B, Stewart A, Kanters S i sur. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264:621-30. doi: 10.1007/s00415-016-8219-8
41. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol.* 2013;260:951-9. doi: 10.1007/s00415-012-6636-x
42. Richard E, Douillard-Guilloux G, Caillaud C. New insights into therapeutic options for Pompe disease. *IUBMB Life.* 2011 Nov;63:979-86. doi: 10.1002/iub.529
43. Khan AA, Case LE, Herbert M i sur. Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature. *Genet Med.* 2020;22:898-907. doi: 10.1038/s41436-019-0738-0
44. Taverna S, Cammarata G, Colomba P i sur. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY).* 2020;12:15856-74. doi: 10.18632/aging.103794
45. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe disease: from basic science to therapy. *Neurotherapeutics.* 2018;15:928-42. doi: 10.1007/s13311-018-0655-y46.

SUMMARY

Pompe disease – a progressive multisystemic disorder: diagnostic and treatment challenges

Danijela Petković Ramadža

Pompe disease is a progressive multisystemic disease caused by deficiency of lysosomal enzyme acid alfa glucosidase, which leads to impaired lysosomal glycogen breakdown, subsequent glycogen accumulation, and cascade of pathological processes. Pompe disease presents as a continuous spectrum of phenotypes, from infantile onset to less severe late-onset type. Infantile-onset Pompe disease is characterized by progressive hypertrophic cardiomyopathy with fatal course within the first year of life, if untreated. Enzyme replacement therapy has dramatically changed the natural course of the disease and resulted in much longer survival. In children with infantile-onset disease, who survived thanks to the treatment, a new phenotype is emerging. Late-onset Pompe disease can present with variable signs, and although muscle weakness and respiratory involvement are dominant features, it is a multisystemic disease. The characteristic triad of clinical manifestation is limb-girdle, paraspinal and respiratory muscle weakness, which is usually present in later stages of the disease. However, in earlier stages, only some of the characteristic signs, or other unspecific signs may be present. Therefore, recognition of the disease and treatment are often delayed. A simple diagnostic method is dried blood spot enzyme activity assay. Analysis should be performed in the patients with positive family history, high serum creatine kinase of unclarified aetiology, including asymptomatic ones, and/or with other signs and symptoms of Pompe disease. Long term follow-up of patients with late-onset form treated with enzyme replacement therapy has shown that treatment lowers mortality rate, stabilizes respiratory function and slows down progression of the disease. Modifications of enzyme replacement treatment and novel therapeutic approaches are being developed to overcome the perceived limitations of currently available therapy.

Key words: RARE DISEASES; CHILDREN