
ULOGA FIZIKALNE MEDICINE I REHABILITACIJE U LIJEČENJU BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

THE ROLE OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POMPE DISEASE

Tamara Vukić, Ivan Pećin

Tamara Vukić: Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Ivan Pećin: Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje: dr. sc. Tamara Vukić, dr. med., Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb,
Božidarevićeva 11, Zagreb, e-adresa: tvukic555@yahoo.com

SAŽETAK

Pompeova bolest ili glikogenoza tipa II nasljedni je autosomno recesivni metabolički poremećaj uzrokovan manjkom ili potpunim nedostatkom enzima kisele alfa-glukozidaze (GAA), čiji nedostatak dovodi do toksičnog nakupljanja glikogena u različitim tkivima i posljedičnih brojnih patoloških procesa. Postoje dva osnovna oblika bolesti: infantilni i kasni oblik bolesti, koji se razlikuju ovisno o dobi pojave prvih simptoma te o težini kliničke slike. Infantilni oblik je karakteriziran progresivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom, progresivnom slabošću mišićne mase te neizbježnom smrću najčešće u prvoj godini života ako se pravodobno ne postavi dijagnoza i započne s liječenjem. Kasni oblik bolesti karakteriziran je progresivnom miopatijom skeletne mišićne mase, slabošću respiratorne mišićne mase, posebice ošita, te će većina bolesnika s ovim oblikom bolesti imati neki oblik respiratornih tegoba, a najteži oblici mogu dovesti do teške respiratorne insuficijencije. Progresijom bolesti bolesnici često razviju i promjene mišićno-koštanog sustava te se pojavljuju kontrakture zglobova, skolioza, osteoporoza i druge promjene te daljnja progresija bolesti u konačnici može dovesti do teškog invaliditeta. Bolest je često dugo neprepoznata, a dijagnoza se može postaviti jednostavnim testom analize aktivnosti GAA-a iz suhe kapi krvi. Enzimsko nadomjesno liječenje (ENL) je zlatni standard u liječenju Pompeove bolesti te se s liječenjem treba započeti prije nego nastanu ireverzibilne promjene na pojedinim organima. Studije su pokazale da provođenje rehabilitacijskog

liječenja kao suportivne terapije uz osnovno liječenje ENL doprinosi i većoj učinkovitosti samog ENL-a. Stoga je kod ovih bolesnika uz primjenu ENL-a nužno provoditi i odgovarajući program rehabilitacijskog liječenja s ciljem očuvanja i poboljšanja kliničkog i funkcionalnog statusa bolesnika. Respiratorna rehabilitacija te određeni modaliteti fizikalne terapije s posebnim naglaskom na kineziterapiju važan su faktor za što povoljniji ishod liječenja ovih bolesnika. Rehabilitacijsko liječenje u ovih bolesnika treba biti sveobuhvatno i prilagođeno specifičnim potrebama svakog bolesnika, za što je potrebno sudjelovanje cijelog multidisciplinarnog tima.

SUMMARY

Pompe disease or glycogen storage disease type II is an autosomal recessive metabolic disorder caused by a deficiency of the enzyme acid alpha-glucosidase (GAA). The deficiency of GAA leads to toxic accumulation of glycogen in various tissues and consequent numerous pathological processes. There are two basic forms of the disease: infantile and late-onset form, which differ depending on the severity of symptoms and on the age of onset of first symptoms. The infantile form is characterized by progressive hypertrophic cardiomyopathy, progressive muscle weakness with fatal course often in the first year of life, if untreated. Late-onset form is characterized by progressive myopathy of skeletal muscles and respiratory muscle weakness with most patients having some form of respiratory involvement, which can lead to severe respiratory failure. With disease progression patients often develop changes in the musculoskeletal system; joint contractures, scoliosis, osteoporosis etc., and further progression can eventually lead to severe disability. The disease is often unrecognized for a long time, and the diagnosis can be made by a simple assay GAA activity in dried blood spot. Enzyme replacement therapy (ERT) is the gold standard in the treatment of Pompe disease and should be started before irreversible organ damage. Studies have shown that the implementation of rehabilitation treatment in the management of these patients is a useful tool to strengthen the effects of ERT. Therefore, it is necessary to implement rehabilitation programs in the management of these patients in order to preserve and improve their clinical and functional status. Pulmonary rehabilitation and certain modalities of physical therapy with special emphasis on kinesitherapy are important factors in the management of patients with Pompe disease. Rehabilitation treatment in these patients should be comprehensive and individualized for the specific needs of each patient, which requires participation of the entire multidisciplinary team.

Ključne riječi: Pompeova bolest; glikogenoza tipa II; rehabilitacija; fizikalna terapija; enzimsko nadomjesno liječenje

Key words: Pompe disease; glycogen storage disease type II; rehabilitation; physiotherapy; enzyme replacement therapy

UVOD

Pompeova bolest ili glikogenoza tipa II nasljedni je autosomno recesivni metabolički poremećaj uzrokovan manjkom ili potpunim nedostatkom enzima kisele alfa-glukozidaze i ubraja se u bolesti lizosomskog nakupljanja^{1,2}. Nedostatak enzima kisele alfa-glukozidaze (GAA) dovodi do toksičnog nakupljanja glikogena u različitim tkivima, prvenstveno glatkim i poprečno-prugastim mišićima te u srčanom mišiću^{1,2}. Pompeovu bolest je 1932. godine prvi prikazao nizozemski patolog Joannes Cassianus Pompe, koji je u sedmomjesečnog djeteta s idiopatskom hipertrofičnom kardiomiopatijom opisao masivno vakuolarno odlaganje glikogena ne samo u srčanom mišiću već gotovo u svim ostalim tkivima³. Povezanost između patohistološkog nalaza i enzimskog deficita opisao je tridesetak godina kasnije belgijski biokemičar Henri-Géry Hers, koji je otkrio da enzim maltaza, jedna vrsta enzima alfa-glukozidaze, kojemu je uloga da katalizira hidrolizu glikogena u glukozu, nedostaje u ovih bolesnika⁴.

Etiološki, Pompeova bolest je uzrokovana varijacijama na genu za GAA⁵. Klinički simptomi bolesti ovise o preostaloj aktivnosti enzima te se stoga mogu javiti u različitoj životnoj dobi i s različitom kliničkom slikom od blažih do težih oblika bolesti te stoga govorimo o različitom kliničkom spektru fenotipova ove bolesti⁶. Incidencija uvelike ovisi geografskom području i etničkoj pripadnosti, pa je tako incidencija znatno veća među Afroamerikancima (1 : 14 000)¹ nego na europskom kontinentu (1 : 40 000)⁷.

KLINIČKA SLIKA

Postoje dva osnovna oblika bolesti: infantilni (IOPD – od engl. *infantile onset Pompe disease*) i kasni oblik bolesti (LOPD – od engl. *late onset Pompe disease*), no ovisno o dobi pojave prvih simptoma i stupnju zahvaćenosti pojedinih organa razlikujemo i podtipove ova dva oblika bolesti. Tako infantilni oblik dijelimo na dva podtipa, klasični i neklasični infantilni oblik, a kasni oblik bolesti dijelimo na dva podtipa, juvenilni i adultni oblik, ovisno o dobi pojave prvih simptoma i težini kliničke slike⁸. Iako postoje nedosljednosti u terminologiji među brojnim autorima, u definiranju podtipova ove bolesti ipak je podjela na navedene podtipove najprihvaćenija⁸.

Infantilni oblik Pompeove bolesti razvija se u bolesnika s ostatnom aktivnošću GAA-a < 1 % i očituje se u novorođenačkoj ili ranoj dojenačkoj dobi. Prvi znakovi i simptomi bolesti često su nespecifični, najčešće su to poteškoće pri hranjenju, nedostatak spontanih pokreta te zaostajanje u motoričkom

razvoju. Dojenčad postupno razvije generaliziranu mišićnu hipotoniju, tzv. sindrom „mlohavog djeteta“ (engl. *floppy infant*), a mnogi razviju i umjerenu hepatomegaliju te makroglosiju⁹. Najznačajnije obilježje klasičnog oblika bolesti je brzo progresivna hipertrofična kardiomiopatija koja može dovesti do kongestivnog zatajenja srca^{1,4}. Ovaj oblik bolesti karakteriziran je težom kliničkom slikom i bržom progresijom simptoma^{1,4}. Progresivna hipertrofična kardiomiopatija i uznapredovala respiratorna insuficijencija, koja nastaje zbog slabosti respiratorne muskulature, mogu dovesti do smrti ako se pravodobno ne postavi dijagnoza i započne s odgovarajućim liječenjem^{1,4}. Kod neklaasičnog infantilnog oblika bolesti simptomi se također javljaju u prvoj godini života, ali je bolest sporije progresivna, s manje izraženom kliničkom slikom kardiomiopatije¹⁰.

Kasni oblik Pompeove bolesti povezuje se s ostatnom aktivnošću GAA-a između 1 % i 30 % i s velikom varijabilnosti u kliničkoj prezentaciji simptoma⁶. Kasni oblik bolesti nastaje bilo kada iza prve godine života, a najčešće se prvi simptomi jave u mladoj odrasloj dobi (29-33 godine života)¹¹.

Nerijetko se prve nespecifične tegobe javljaju već u djetinjstvu, no često im se ne pridaje velika pažnja i ostaju neprepoznate. Značajan broj bolesnika je već u djetinjstvu imao blaže poteškoće kojima nisu pridavali važnost (tromost, motorička nespretnost, nepodnošenje napora, otežano uspravljanje iz pognutog položaja)¹². Kasni oblik bolesti dijelimo na dva podtipa, juvenilni i adultsni oblik bolesti, a klinička slika je obično teža, a bolest brže progresivna ako se prvi simptomi jave u mlađoj životnoj dobi^{6,8}. Tijek bolesti je sporije progresivan nego kod infantilnog oblika, a od simptoma se obično javlja progresivna miopatija, ponajprije proksimalnih mišića udova, mišića ramenog i zdjeličnog pojasa, mišića trupa te različit stupanj zahvaćenosti respiratornih mišića¹³. U rijetkim slučajevima je u kasnom obliku bolesti zahvaćen i srčani mišić¹³. Jedno od najznačajnijih obilježja ove bolesti je zahvaćenost respiratorne muskulature posebice ošita te će većina bolesnika s ovom bolesti imati neki oblik respiratornih tegoba, a najteži oblici mogu dovesti do teške respiratorne insuficijencije i u konačnici primjene mehaničke ventilacije¹⁴. Respiratorne komplikacije su glavni uzrok smrti u kasnom obliku bolesti¹⁴. Klinički simptomi se manifestiraju dispnejom, poteškoćama pri kašljanju, zaduhom u naporu, pospanošću i glavoboljom zbog noćne hipoventilacije, kao i učestalim infekcijama respiratornog sustava¹⁴. Juvenilni oblik bolesti se javlja tijekom djetinjstva, pri čemu neki kao dobnu granicu za ovaj podtip uzimaju dob od 15 godina, a drugi dob od 18 godina⁶. Najčešće su prvi znakovi juvenilnog oblika bolesti zaostajanje u psihomotoričkom razvoju i pojasna mišićna slabost⁶. Nešto je drukčija raspodjela zahvaćenih mišićnih skupina miopatijom te su najčešće zahvaćeni fleksori vrata, abduktori ramena i ekstenzori kuka te je često prvi znak bolesti otežano podizanje glave iz ležećeg položaja zbog slabosti fleksora vrata⁶.

Progresijom bolesti bolesnici često razviju i promjene na mišićno-koštanom sustavu te se pojavljuju kontraktura zglobova, skolioza i osteoporoza, a posebice je to naznačeno kod bolesnika koji dopiju u invalidska kolica¹⁵. Uznapredovali simptomi ove bolesti u konačnici mogu dovesti do teškog invaliditeta i nemogućnosti kretanja¹⁵. Pompeova bolest zahvaća i druge organske sustave, tako da s manje ili više izraženim simptomima mogu biti zahvaćeni srčano-krvožilni sustav (aneurizma torakalne aorte, aneurizme intrakranijskih arterija, razni oblici aritmija srca), mokraćni sustav (inkontinencija urina), probavni sustav (dismotilitet probavne cijevi, slabost analnog sfinktera), mogu se javiti strabizam, ptoza, oštećenje sluha i drugo^{6,16}.

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE POMPEOVE BOLESTI

Posumnjati na ovu dijagnozu uz kliničku sliku možemo i iz abnormalnih nalaza nekih standardnih laboratorijskih i dijagnostičkih pretraga koje nas mogu navesti da se radi o ovoj dijagnozi i da uputimo bolesnika na detaljniju obradu. Od standardnih laboratorijskih testova najčešće nalazimo povišenu vrijednost kreatin kinaze (CK), koja je osjetljiv iako vrlo nespecifičan biljeg za Pompeovu bolest¹⁷. Serumski enzimi aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) te laktat dehidrogenaza (LDH) također mogu biti povišenih vrijednosti¹⁸, no nisu specifični kao CK. Od drugih dijagnostičkih pretraga često nam elektromiografski nalaz miotonije ili pseudomiotonije, koji je u odraslih bolesnika često prisutan samo u paravertebralnoj muskulaturi¹⁹, abnormalni nalazi pulmoloških pretraga, kardioloških pretraga (EKG, UZV srca) te radioloških pretraga (rtg srca i pluća), mogu pobuditi sumnju u ovu dijagnozu^{6,20,21}. No, najpouzdanijom i primarnom metodom za detekciju Pompeove bolesti koristimo pretragu mjerenja aktivnosti enzima GAA iz suhe kapi krvi^{8,20}. Ako se detektira nalaz snižene aktivnosti GAA-a u suhoj kapi krvi, dijagnozu Pompeove bolesti treba potvrditi ili mjerenjem aktivnosti enzima u drugoj vrsti uzorka, najčešće limfocitima periferne krvi, ili genskom analizom kojom se detektira postojanje mutacija specifičnih za Pompeovu bolest^{6,20}. Genska analiza je, uz enzimsku, zlatni standard u dijagnosticiranju Pompeove bolesti, a najčešće se radi sekvenciranje gena (metode sekvenciranja sljedeće generacije (NGS))^{6,22}.

LIJEČENJE POMPEOVE BOLESTI

Liječenje Pompeove bolesti provodimo specifičnim enzimskim nadomjesnim liječenjem (ENL) i suportivnim oblicima terapije. Suportivno liječenje podrazumijeva liječenje kardioloških i pulmoloških komplikacija, prevenciju i liječenje osteoporoze, razne modalitete fizikalne terapije, preporuke za dobro izbalansiranu prehranu s malo masti, po potrebi i nutritivnu potporu da se izbjegne neishranjenost, a ovisno o kliničkoj slici koriste se i druge mjere i

terapijski postupci^{6,8,20}. Stoga se liječenje Pompeove bolesti može započeti samo u referentnom centru uz suradnju multidisciplinarnog tima²⁰. Za enzimsko nadomjesno liječenje (ENL) koristi se alglukozidaza alfa, dobivenom tehnikom rekombinantnog DNA (rhGAA)²³. Dugotrajna klinička ispitivanja i primjena ENL u kliničkoj praksi pokazala su da ENL dramatično mijenja prirodni tijek bolesti te se tako u djece s klasičnim infantilnim oblikom uz primjenu ENL postiglo dulje preživljenje, poboljšanje kardiomiopatije te odgađanje potrebe za mehaničkom ventilacijom, a u nekih ispitanika i psihomotorički napredak²⁴. U bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti primjena ENL pokazala je dulje preživljenje, poboljšanje plućne funkcije te poboljšanje pokretljivosti bolesnika²⁵. Na osnovi svega navedenog jasno se razabire kako je ENL zlatni standard u liječenju Pompeove bolesti te kako s liječenjem treba započeti prije nego nastanu ireverzibilne promjene na pojedinim organima jer nastankom tih promjena značajno se umanjuje učinkovitost ENL²⁶.

REHABILITACIJSKO LIJEČENJE U BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

Pompeova bolest je multiorganska bolest koja može zahvatiti više organskih sustava te se uz pogoršanje kliničke slike pogoršava i funkcionalni status bolesnika. Studije su pokazale da provođenje rehabilitacijskog liječenja kao suportivne terapije uz osnovno liječenje ENL doprinosi i većoj učinkovitosti samog ENL-a²⁷. Stoga je kod ovih bolesnika uz primjenu ENL-a nužno provoditi i odgovarajući program rehabilitacijskog liječenja^{8,27,28}. Ciljevi rehabilitacijskog liječenja su očuvanje i poboljšanje kliničkog i funkcionalnog statusa bolesnika, umanjivanje pojedinih simptoma bolesti te u konačnici poboljšanje kvalitete života i odgovarajuća psihosocijalna reintegracija bolesnika. U postupku rehabilitacijskog liječenja nužan je multidisciplinarni pristup, a ovisno o tome koji je organski sustav ili sustavi zahvaćeni koristimo razne modalitete rehabilitacije^{8,28}. To podrazumijeva fizikalnu terapiju, radnu terapiju, respiratornu terapiju, logopedsku terapiju, rane intervencije/edukativne/profesionalne rehabilitacije, primjenu odgovarajućih ortopedskih pomagala, adaptirane opreme i raznih tehničkih pomagala te, ukoliko je potrebno, i kirurško liječenje^{8,28}. Rehabilitacijsko liječenje u ovih bolesnika treba biti sveobuhvatno i prilagođeno specifičnim potrebama svakog bolesnika, za što je potrebno sudjelovanje cijelog multidisciplinarnog tima.

RESPIRATORNA REHABILITACIJA U BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

Jedno od najznačajnijih obilježja ove bolesti je progresivna slabost respiratorne muskulature, posebice ošita, te će većina bolesnika s ovom bolesti imati neki oblik respiratornih tegoba, a najteži oblici mogu dovesti do teške

respiratorne insuficijencije i u konačnici primjene neinvazivnih ili invazivnih metoda mehaničke ventilacije¹⁴. Klinički simptomi se manifestiraju dispnejom, poteškoćama pri kašljanju, zaduhom u naporu, pospanošću i glavoboljom zbog noćne hipoventilacije, kao i učestalim infekcijama respiratornog sustava¹⁴. Budući da su respiratorne komplikacije vodeći uzrok smrti, važno je što prije započeti i kontinuirano provoditi terapijske mjere radi boljeg očuvanja plućne funkcije. To uključuje respiratornu fizikalnu terapiju, redovitu higijenu dišnih puteva, prevenciju infektivnih bolesti cijepljenjem, liječenje postojećih infekcija odgovarajućom medikamentoznom terapijom, primjenu kisika te ako je potrebno primjenu

neinvazivnih ili invazivnih metoda mehaničke ventilacije²⁹. Progresijom bolesti dolazi do sve veće slabosti respiratorne muskulature i s vremenom se značajno smanjuje vitalni respiratorni kapacitet pluća¹⁴. Slabljenjem paravertebralne muskulature kralježnice (specifično za ovu bolest)¹¹ uz slabljenje respiratorne muskulature te prsne i trbušne muskulature dolazi i do sve većih deformacija kralježnice koje također pridonose smanjenju vitalnog respiratornog kapaciteta pluća te se i na taj način povećava rizik razvoja plućnih komplikacija^{14,15}. Glavni cilj respiratorne rehabilitacije jest usporiti smanjenje vitalnog kapaciteta, a respiratornom fizikalnom terapijom pomažemo u održavanju pokretljivosti prsnog koša, jačanju respiratornih mišića, povećavamo dubinu disanja i pomažemo u lakšem odstranjivanju plućnog sekreta iz dišnih puteva²⁹. Respiratorna fizikalna terapija obuhvaća vježbe mobilizacije prsnog koša koje imaju za cilj održati ili poboljšati pokretljivost zglobova između prsne kosti, kralježnice i rebra te kralježnice u svim smjerovima, poboljšati elastičnost prsnog koša te što duže održati ili poboljšati uspravno držanje bolesnika, vježbe disanja koje bolesnik može izvoditi samostalno ili uz pomoćnika te uz otpor ili bez njega, zatim perkusija toraksa i položajna drenaža koji nam pomažu u izbacivanju plućnog sekreta²⁹.

Objavljene studije su pokazale važnost respiratorne fizikalne terapije u liječenju ove bolesti^{27,30,31}. U studiji Aslana i suradnika respiratorni trening u trajanju od 8 tjedana pokazao je značajno povećanje maksimalnog inspiratornog tlaka (MIT) ($p = 0,01$ vs. početne vrijednosti) u 8 bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti koji su primali ENL³⁰. Druga studija, gdje su bolesnici provodili odgovarajući respiratorni trening u trajanju od 24 mjeseca, također je pokazala značajno povećanje maksimalnog inspiratornog tlaka (MIT) ($p < 0,05$ nakon 3, 6, 9, 12 i 24 mjeseca vs. početne vrijednosti)³¹. U zaključku autori navode da je respiratorna fizikalna terapija potencijalni dodatni oblik terapije u liječenju respiratorne mišićne slabosti kod bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti^{30,31}.

S obzirom na to da se respiratorne tegobe razvijaju postepeno, potrebno je redovito provoditi preglede i kontrole specijalista pulmologa uz fizikalni

pregled i provođenje testova plućne funkcije da bi se odredio specifičan plan respiratorne terapije i prikladne tehnike respiratorne njege individualizirane za svakog bolesnika. Respiratorne komplikacije su glavni uzrok smrti kod ovih bolesnika te je pravodobna dijagnoza i što ranije započinjanje sa svim dostupnim modalitetima liječenja u koje ubrajamo i respiratornu rehabilitaciju važna za što povoljni ishod liječenja.

KINEZITERAPIJA U BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

U provođenju fizikalne terapije kod ovih bolesnika veliki naglasak je na provođenju kineziterapije kojom nastojimo djelovati na očuvanje mišićne funkcije, očuvanje pokretljivosti zglobova, tj. sprječavanje nastanka kontraktura, spriječiti druge sekundarne komplikacije na mišićno-koštanom sustavu te općenito utjecati na poboljšanje kvalitete života ovih bolesnika^{8,28}. Kineziterapija obuhvaća vježbe snage i izdržljivosti za skeletnu muskulaturu te vježbe za održavanje pokretljivosti zglobova s vježbama istezanja. Vježbe mogu biti aktivne (s otporom ili bez otpora), aktivno potpomognute i pasivne vježbe. Kineziterapija ne može samostalno usporiti razvoj mišićne slabosti, ali kao suportivna terapija uz odgovarajuće druge terapijske metode nastoji spriječiti napredak bolesti te spriječiti nastanak ozbiljnijih komplikacija na mišićno-koštanom sustavu. Rezultati rehabilitacijskog liječenja su bolji i dugotrajniji što je početna snaga mišića očuvanija, stoga je potrebno što ranije započeti s odgovarajućim programom fizikalne terapije³².

Sustavnim pregledom literature nema dovoljno adekvatnih studija koje bi potvrdile koji bi se kineziterapijski programi trebali koristiti u liječenju bolesnika s Pompeovom bolesti.

U studiji koja je trajala 12 tjedana koristila se kombinacija aerobnih vježbi, vježbi snage i izdržljivosti te stabilizacijskih vježbi za kralježnicu, pritom uzimajući u obzir moguće kontraindikacije i komplikacije kod ovih bolesnika³³. Svi bolesnici koji su sudjelovali u studiji primali su i ENL za vrijeme trajanja studije³³. Takav kineziterapijski trening pokazao se izvedivim i sigurnim te je pokazao poboljšanje snage i izdržljivosti pojedinih mišićnih skupina te poboljšanje u snazi muskulature kralježnice³³. Kishnani i suradnici preporučuju provođenje prvenstveno aerobnih vježbi te vježbi sa submaksimalnim otporom uz izbjegavanje vježbi i aktivnosti koje pretjerano stimuliraju oslabljene mišićne skupine izlažući ih ekscentričnim kontrakcijama^{8,28}. U provođenju kineziterapijskih postupaka kod ovih bolesnika bitno je doziranje u intenzitetu i trajanju kineziterapije budući da preveliko funkcionalno opterećenje mišića te veliki intenzitet u vježbanju koje provocira umor može dodatno oštetiti distrofičnu muskulaturu, ali i utjecati na kardiorespiratorne tegobe kod ovih bolesnika^{8,28}.

Kod bolesnika koji više nisu sposobni provoditi aktivne vježbe, potrebno je redovito provoditi aktivno potpomognute i pasivne vježbe kojima se održava pokretljivost zglobova, usporava progresija kontraktura te poboljšava cirkulacija^{34,35}. Prilikom provođenja fizikalne terapije također je potreban i poseban oprez radi učestale pojave osteoporoze kod ovih bolesnika te mogućih osteoporotičnih prijeloma koje su osim kod bolesnika s kasnim oblikom Pompeove bolesti dijagnosticirane čak i kod bolesnika s infantilnim oblikom bolesti^{36,37}.

PRIMJENA ORTOPEDSKIH I DRUGIH POMAGALA U BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

Primjenom određenih ortopedskih i tehničkih pomagala kod ovih bolesnika možemo značajno poboljšati mobilnost bolesnika, utjecati na smanjivanje pojedinih simptoma, olakšati obavljanje aktivnosti svakodnevnog života te u konačnici poboljšati kvalitetu života ovih bolesnika. Primjenom pomagala za kretanje (štaka i hodalica) te odgovarajućom ortopedskom obučom ovim se bolesnicima omogućava veća mobilnost, poboljšava se narušena dinamika hoda, a kada je samostalan hod uz pomagalo ozbiljno narušen ili ako je došlo do potpune nepokretnosti bolesnika, primjenjuju se odgovarajuća invalidska kolica. Upotreba odgovarajućih invalidskih kolica nužna je i za sprječavanje ili minimaliziranje kontraktura i deformacija, posebice deformacija kralježnice⁸. Takva kolica trebaju bolesniku osigurati stabilno i simetrično pozicioniranje, sigurnu vožnju te omogućiti što veću funkcionalnost u obavljanju svih drugih aktivnosti svakodnevnog života²⁸. U odabiru i adaptaciji invalidskih kolica nužan je individualan i timski pristup, gdje se kroz timski rad liječnika specijalista, radnog terapeuta i ortopedskog tehničara bolesniku indiciraju odgovarajuća kolica.

Radi postizanja što veće neovisnosti ovih bolesnika u aktivnostima svakodnevnog života te poboljšanja njihove kvalitete života nužna je i primjena adaptirane opreme te raznih tehničkih pomagala, npr. adaptiranog pribora za jelo, higijenu, adaptiranog kompjutera, određenih komunikacijskih pomagala itd²⁸. Nužno je prilagoditi bolesniku njegov stambeni i radni prostor, uklanjanjem arhitektonskih barijera te prilagodbom i potrebnim preinakama radi omogućavanja što veće funkcionalnosti i mobilnosti.

LIJEČENJE KONTRAKTURA I DEFORMITETA MIŠIĆNO-KOŠTANOG SUSTAVA U BOLESNIKA S POMPEOVOM BOLESTI

Za prevenciju te u liječenju manjih do umjerenih kontraktura i deformiteta u bolesnika s Pompeovom bolesti potrebno je slijediti smjernice za liječenje kontraktura i deformiteta u neuromuskularnim bolestima³⁸. To podrazumijeva

rehabilitacijsko liječenje odnosno primjenu kineziterapije, korištenje udlaga ili specifičnih ortoza, korekciju položaja, pružanje adekvatne potpore u svim položajima sjedeći i stojeći uz potporu prema potrebi te edukaciju bolesnika i njegove obitelji³⁸. Od kineziterapije provode se aktivne i pasivne vježbe istezanja te vježbe održavanje pokretljivosti zglobova, osim vježbi korisnim se pokazalo i hodanje te stajanje (samostalno ili u stalku za vertikalizaciju) po barem nekoliko sati dnevno³⁴. Od ortoza kod slabosti dorzalnih i plantarnih fleksora koristimo potkoljene ortoze za stabilizaciju gležnjeva i stopala (engl. Ankle Foot orthosis (AFO)), dok se kod slabosti koja osim slabosti stopala zahvaća i mišiće natkoljenica (ekstenzore kuka i koljena) koriste ortoze za stabilizaciju koljena, gležnjeva i stopala (engl. Knee Ankle Foot orthosis (KAFO)) te se koriste razne udlage za ručni zglob/prste kako bi se spriječile fleksijske kontrakture u ručnom zglobu ili pojedinim prstima šake^{8,39}.

Radi postojanja uznapredovalih kontraktura pojedinih zglobova, izraženih deformiteta na kralježnici, kao što je skolioza, koje mogu značajno utjecati na pogoršanje respiratorne funkcije u ovih bolesnika, nekada je potrebno konzultirati i ortopede, kirurge radi mogućih korektivnih operativnih zahvata. No, bitno je naglasiti da su operativni zahvati u ovih bolesnika uvijek rizični prvenstveno zbog brojnih kardioloških i respiratornih komplikacija koje prate ovu bolest te konačnu odluku o operativnom zahvatu treba donijeti timski uz dogovor svih specijalista koji liječe ove bolesnike te privolu anesteziologa⁸.

Općenito sve postupke rehabilitacijskog liječenja uključujući kineziterapiju, primjenu odgovarajućih ortoza, pozicioniranje, dugotrajno stajanje (samostalno ili u stalku za vertikalizaciju) i druge postupke specijalist fizijatar treba koordinirati u dogovoru s drugim nadležnim specijalistima radi mogućih kontraindikacija, posebice kardioloških i pulmoloških.

VAŽNOST NOVIH ZNANSTVENIH STUDIJA

Sustavnim pregledom literature vidljivo je da nema dovoljno metodoloških studija za potvrdu učinkovitosti pojedinih rehabilitacijskih programa u liječenju ovih bolesnika. Sve navedene studije su studije s malim uzorkom bolesnika i jednom kohortnom skupinom, nijedna navedena studija nije koristila kontrolnu kohortnu skupinu ili randomizirano kliničko istraživanje. To zasigurno predstavlja značajno ograničenje svih navedenih studija te je potrebno provesti buduće studije s većim uzorkom bolesnika te randomizirana klinička istraživanja za utvrđivanje te potvrdu učinkovitosti odgovarajućih rehabilitacijskih programa u liječenju bolesnika s Pompeovom bolesti.

ZAKLJUČAK

Pompeova bolest ili glikogenoza tipa II nasljedni je autosomno recesivni metabolički poremećaj uzrokovan manjkom ili potpunim nedostatkom enzima kisele alfa-glukozidaze. Bolest je često dugo vremena neprepoznata, a dijagnoza se može postaviti jednostavnim testom analize aktivnosti GAA-a iz suhe kapi krvi. Zlatni standard u liječenju Pompeove bolesti je ENL, a uz njega i druge

modalitete liječenja nužno je provoditi i odgovarajući program rehabilitacijskog liječenja s ciljem očuvanja i poboljšanja kliničkog i funkcionalnog statusa bolesnika. To podrazumijeva korištenje odgovarajućih programa fizikalne terapije, radne terapije, respiratorne terapije, logopedске terapije, rane intervencije/edukativne/profesionalne rehabilitacije, primjenu odgovarajućih ortopedskih i drugih pomagala te kirurško liječenje. Respiratorna rehabilitacija te određeni modaliteti fizikalne terapije s posebnim naglaskom na kineziterapiju važan su faktor za što povoljniji ishod liječenja ovih bolesnika. Rehabilitacijsko liječenje u ovih bolesnika treba biti sveobuhvatno i prilagođeno specifičnim potrebama svakog bolesnika, za što je potrebno sudjelovanje cijelog multidisciplinarnog tima.

Specijalist fizijatar će u pojedinim situacijama možda biti prvi liječnik kojem će se ovi bolesnici javiti na pregled s obzirom na poteškoće mišićno-koštanog sustava. Stoga može posumnjati na ovu bolest, poslati bolesnika na odgovarajuće testiranje te ga uputiti odgovarajućem specijalistu koji se bavi rijetkim metaboličkim bolestima. Pravodobno postavljanje dijagnoze ove bolesti te pravodobno započinjanje s terapijom ključni su za što povoljniji ishod liječenja.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

1. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Beaudet A, Scriver C, Sly W et al. eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill, 2001:3389-420.
2. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004; 144:S35-43.
3. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:177.
4. Hers HG. alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogenstorage disease (Pompe's disease). *Biochem J*. 1963;86:11-16
5. Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N, Hirakiyama A, Kamioka T, Seo JH, et al. A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan. *Mol Genet Metab Rep*. 2018;14:3-9.
6. Petković Ramadža D. Pompeova bolest – progresivna multiorganska bolest: dijagnostički i terapijski izazovi. *Paediatr Croat*. 2020;64:253-9

7. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999;7:713-6.
8. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8(5):267-88
9. 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.
10. 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.
11. Van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML, Hop WC, Kroos MA, Wokke JH, et al. 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
12. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*. 2005;128:671-7
13. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*. 2008;38:1236-45
14. van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, Hop WC, Van der Ploeg AT, Van Doorn PA, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2009;19:113-7.
15. 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.
16. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2017;120:163-72.
17. Ausems MG, Lochman P, van Diggelen OP, Ploos van Amstel HK, Reuser AJ, Wokke JH. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology* 1999;52:851-3.
18. Di Fiore MT, Manfredi R, Marri L, Zucchini A, Azzaroli L, Manfredi G. Elevation of transaminases as an early sign of late-onset glycogenosis type II. *Eur J Pediatr* 1993;152:784.
19. Hobson-Webb LD, Dearmey S, Kishnani PS. The clinical and electrodiagnostic characteristics of Pompe disease with post-enzyme replacement therapy findings. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:2312-7.
20. Pećin I, Muačević- Katanec D, Šimić. I, Fumić. K, Potočki. K, Šučur. N, i sur. Pompeova bolest - smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2015;137:216-18
21. Ward NS, Hill NS. Pulmonary function testing in neuromuscular disease. *Clin Chest Med* 2001;22:769-81.
22. Savarese M, Torella A, Musumeci O, Angelini C, Astrea G, Bello L, et al. Targeted gene panel screening is an effective tool to identify undiagnosed late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:586-91.
23. Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, Mattaliano RJ, Zaal K, Ralston E, et al. Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in Pompe disease. *Mol Ther*. 2006;14:831-9.
24. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009;11:210-19
25. Schooser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. 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.

26. 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.
27. Corrado B, Ciardi G, Iammarrone CS. Rehabilitation management of Pompe disease, from childhood through adulthood: A systematic review of the literature. *Neurol Int.* 2019;11(2):7983.
28. Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med.* 2006;8(5):318-27
29. Iolascon G, Vitacca M, Carraro E, Chisari C, Fiore P, Messina S, et al. The role of rehabilitation in the management of late-onset Pompe disease: a narrative review of the level of evidence. *Acta Myol.* 2018;37(4):241-51.
30. Aslan GK, Huseyinsinoglu BE, Oflazer P, Gurses N, Kiyan E. Inspiratory muscle training in late-onset pompe disease: the effects on pulmonary function tests, quality of life, and sleep quality. *Lung* 2016;194:555-61.
31. Jevnikar M, Kodric M, Cantarutti F, Cifaldi R, Longo C, Della Porta R, et al. Respiratory muscle training with enzyme replacement therapy improves muscle strength in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab Rep* 2015;5:67-71.
32. Vignos PJ, Watkins MP. The effect of exercise in muscular dystrophy. *JAMA* 1996; 197:843.
33. van den Berg LE, Favejee MM, Wens SC, Kruijshaar ME, Praet SF, Reuser AJ, et al. Safety and efficacy of exercise training in adults with Pompe disease: evaluation of endurance, muscle strength and core stability before and after a 12 week training program. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:87.
34. Fowler WM. Consensus Conference Summary. Role of Physical Activity and Exercise Training in Neuromuscular Diseases. *Am. J Med Rehabil.* 2002;81:187-195.
35. Kilmer DD. Response to Resistive Strengthening Exercise Training in Humans with Neuromuscular Diseases. *Am J Med Rehabil.* 2002;81:121-6.
36. Case LE, Hanna R, Frush DP, Krishnamurthy V, DeArmev S, Mackey J, et al. Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication. *Pediatr Radiol.* 2007;37(5):437-45.
37. Oktenli C. Renal magnesium wasting, hypomagnesemic hypocalcemia, hypocalciuria and osteopenia in a patient with glycogenosis type II. *Am J Nephrol* 2000; 20:412-17.
38. McDonald CM. Limb contractures in progressive neuromuscular disease and the role of stretching, orthotics, and surgery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998;9:187- 211.
39. Henesey WJ, Johson EW. Lower Limb Orthosis U: Braddom RL, Physical Medicine and Rehabilitation. Sec.edition. Philadelphia. WB.Saunders Company, 2000:326-52.