

# Pompeova bolest - rijetka bolest nakupljanja glikogena

---

Sonnenschein, Ivan; Bučuk, Mira; Pongrac, Petra; Tomić, Zoran

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2014, 50, 197 - 205**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:707269>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# Pompeova bolest – rijetka bolest nakupljanja glikogena

## Pompe disease – a rare glycogen storage disease

Ivan Sonnenschein<sup>1\*</sup>, Mira Bučuk<sup>1</sup>, Petra Pongrac<sup>2</sup>, Zoran Tomić<sup>1</sup>

**Sažetak.** Pompeova bolest (PB) je autosomno recesivni poremećaj uzrokovan nedostatnošću alfa glukozidaze (lizosomskog enzima) koji oslobađa glukozu iz glikogena. U dojenačkoj dobi (rani oblik PB-a) nedostatak enzima je potpun, uzrokujući vrlo tešku kliničku sliku izrazite mišićne slabosti, hipertrofične kardiomiopatije, hepatomegalije i makroglosije. U djece, adolescenata i odraslih (kasni oblik PB-a) nedostatak enzima je djelomičan. Ovi pacijenti imaju manje izraženu mišićnu slabost, većinom u nogama, nemaju kardiomiopatiju, imaju česte respiratorne probleme zbog slabosti dijafragme i respiratornih mišića. Godine 2006. institucije Europe i SAD-a (EMA i FDA) odobrile su uporabu enzimske zamjenske terapije u pacijenata s ranim i kasnim oblikom PB-a.

**Ključne riječi:** enzimska zamjenska terapija; glikogenoze; Pompeova bolest

**Abstract.** Pompe disease (PD, autosomal recessive disorder) is caused by deficient activity of lysosomal alpha glucosidase enzyme (releases glucose from glycogen). A complete deficit in infants (early onset PD) leads to a severe clinical presentation with extreme muscle weakness, hypertrophic cardiomyopathy, hepatomegaly and macroglossia. Partial deficiency in children, adolescent and adults (later onset PD), leads to less prominent muscle weakness (mostly legs) and cardiomyopathy is rare, but respiratory problems due to diaphragmatic and respiratory muscle weakness are often. In 2006, the European and US authorities (EMA and FDA) approved the application of enzyme replacement therapy for early and late onset PD.

**Key words:** enzyme replacement therapy; glycogenoses; Pompe disease

<sup>1</sup>Klinika za neurologiju, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Primljeno: 12. 11. 2013.

Prihvaćeno: 17. 3. 2014.

**\*Dopisni autor:**

Mr. sc. Ivan Sonnenschein, dr. med.  
Klinika za neurologiju, KBC Rijeka  
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka  
e-mail: ivansonnenschein@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Glikogenoze, poznate i pod nazivom dekstrinoze, bolesti su poremećaja razgradnje glikogena u lizosomima stanica jetre, mišića i drugim vrstama stanica. Zajedno pripadaju skupini nasljednih lizosomskih bolesti nakupljanja različitih makromolekula uslijed kvalitativnih ili kvantitativnih enzimskih poremećaja. Postoji jedanaest različitih bolesti u kojima oštećenje enzima uzrokuje nakupljanje glikogena, prikazanih u tablici 1. Glikogenoza tip 0

Pompeova bolest nasljeđuje se autosomno recesivno. Posljedica je mutacije gena za GAA koji nalazimo u lizosomima. Razlikujemo infantilni, juvenilni i adultni oblik. Težina bolesti dijelom ovisi o ostatnom enzimskom GAA-u. Klinička slika je blaža pri kasnijem nastupu bolesti. Kod sumnje na Pompeovu bolest možemo učiniti test probira (suha kap krvi).

spominje se u ovoj skupini bolesti, premda ne uzrokuje nakupljanje glikogena u lizosomima, s obzirom na to da enzim glikogen sintaza sudjeluje u metabolizmu glikogena i poremećaj njegove funkcije izaziva povremene grčeve mišića.

Metabolički put nastanka glikogena otkrili su i opisali 1952. godine Cori i Cori, ali su ujedno prepoznali i opisali bolesti nakupljanja glikogena, glikogenoze<sup>1</sup>. U isto vrijeme fiziolog de Duve prvi je opisao stanične organele lizosome, a 1963. su Hers i sur. pronašli enzim alfa kiselu glukozidazu (GAA), koja na poziciji alfa-1,4 i alfa-1,6 u kiselom pH oslobađa glukozu iz glikogena ili maltoze<sup>2</sup>. Glikogenoze karakterizira prekomjerno nakupljanje molekula glikogena (koji je često atipične građe) u stanicama različitih organa, posebice u jetri i mišićima, a obilježavaju ih i česte hipoglikemijske krize.

Unutar skupine glikogenoza nalazi se Pompeova bolest (PB) za koju se upotrebljavaju sinonimi nedostatak kisele maltaze i glikogenoza tip II. Nasljeđuje se autosomno recesivnim načinom, a posljedica je mutacije gena koji kodira GAA. Uslijed kvalitativnog i/ili kvantitativnog nedostatka GAA-a dolazi do prekomjernog nakupljanja glikogena u lizosomima. Kod PB-a se ne javljaju hipoglikemijske krize, a glikogen je normalne strukture.

Postoji nekoliko oblika PB-a: PB ranog početka ili klasični infantilni oblik PB-a, neklasični infantilni

oblik PB-a i PB kasnog početka koji obuhvaća juvenilni i adultni oblik. Hers i sur. su 1963. godine u tkivu oboljelih od infantilnog oblika PB-a dokazali nepostojanje enzima GAA<sup>2</sup>. Potrebno je nasljeđivanje obiju kopija mutiranih genskih alela, kako bi se bolest razvila (genski lokus 17q23). Nositelji kopije jednog oštećenog alela nemaju razvijenu kliničku sliku, s obzirom na to da imaju jedan normalan i jedan mutirani gen. Ako u tih osoba mutirani gen stvara cca 20 % uredne enzimске aktivnosti, one imaju enzimsku aktivnost od 60 % (100 % aktivnosti normalnog plus 20 % aktivnosti mutiranog gena : 2 iznosi 60 %). Tih 60 % dovoljno je da osoba nema simptome bolesti. Primijećeno je kako simptomi bolesti nastaju kod znatno smanjene enzimске aktivnosti, manje od 25 %<sup>3</sup>.

Mutacije mogu uzrokovati: a) izostanak proizvodnje mRNA, kao i proizvodnje GAA enzima; b) smanjenu aktivnost, odnosno smanjen afinitet enzima za glikogen uz urednu količinu GAA-a; c) smanjenu količinu enzima uz normalnu aktivnost. Enzimska aktivnost ne može se otkriti u infantilnom obliku, dok je njegova aktivnost promjenjiva u juvenilnom i adultnom obliku. Do danas je otkriveno više od 200 mutacija GAA gena, a najučestalija mutacija kod bijele rase u juvenilnom i adultnom obliku PB-a je IVS1-13T>G(c.-32-13T→G, a nije prisutna u klasičnom infantilnom obliku PB-a, kao što ni srčani mišić nije zahvaćen tom mutacijom u pojedinaca<sup>4,5</sup>. Mutacija c.1935C>A (p.Asp645Glu) česta je na Tajvanu, a mutacije C.del525, del exon18 i Gly309Arg česte su u Nizozemskoj, ali i u drugim zemljama<sup>6,7</sup>. Posljednje tri mutacije uzrokuju potpun gubitak enzimске aktivnosti. Povijesno gledano, danas se smatra da je do prve mutacije gena došlo u populaciji sjevernog dijela centralne Afrike prije 800 do 900 godina i migracijom se prenijela u obalno područje zapadne Afrike, a potom se, tijekom 18. stoljeća i trgovinom robljem, bolest prenijela u Ameriku<sup>8</sup>.

## PATOFIZIOLOGIJA

Bolest je opisana prvi put 1932. godine, kada je nizozemski patolog Joannes Cassianus Pompe (1901. – 1945.) opisao slučaj sedmomjesečne djevojčice koja je umrla zbog razvoja idiopatske hipertrofične kardiomiopatije<sup>9</sup>. Pompe je primijetio abnormalno nakupljanje glikogena u svim tki-

Tablica 1. Sažeti prikaz pojedinih tipova glikogenoza i njihovih kliničkih simptoma

TIP	Oštećen enzim	Eponim	Hipo-glikemija	Hepato-megalija	Hiperlipidemija	Mišićni simptomi	Prognoza	Drugi simptomi
Glikogenoza tip I	Glukoza-6-fosfataza	Von Gierkeova bolest	Da	Da	Da	Nema	Izostanak rasta	Laktička acidoza, hiperuricemija
Glikogenoza tip II	Kisela $\alpha$ -glukozidaza	Pompeova bolest	Ne	Da	Ne	Mišićna slabost	Smrt oko druge godine života (infantilni oblik)	Šrčano zatajivanje
Glikogenoza tip III	Amilo-1,6-glukozidaza	Corieva ili Forbesova bolest	Da	Da	Da	Miopatija	-	-
Glikogenoza tip IV	Glikogen granajućii enzim	Andersenova bolest	Ne	Da uz cirozu	Ne	Nema	Izostanak razvoja, smrt oko 5. godine života	-
Glikogenoza tip V	Mišićna glikogen fosforilaza	McArdleova bolest	Ne	Ne	Ne	Grčevi nakon vježbe, rabdomioliza	-	Mioglobinurija, bubrežno zakazivanje
Glikogenoza tip VI	Jetrena glikogen fosforilaza	Hersova bolest	Da	Da	Ne	Nema	-	-
Glikogenoza tip VII	Mišićna fosfofruktokinaza	Taurisova bolest	Ne	Ne	Ne	Grčevi i slabost nakon vježbe	Usporenje rasta	Hemolitička anemija
Glikogenoza tip IX	Fosforilaza kinaza, PHKA2	-	Da	Da	Da	Nema	Odgodjen motorni razvoj, usporenje rasta	-
Glikogenoza tip XI	Glukoza transporter, GLUT2	Fanconi-Bickelov sindrom	Da	Da	Ne	Nema	-	-
Glikogenoza tip XII	Aldolaza A	Deficijencija aldolaze crvenih stanica	?	?	?	Nepodnošenje napora, grčevi	-	-
Glikogenoza tip XIII	B-enolaza	-	?	?	?	Nepodnošenje napora, grčevi	Pojačane mialgije tijekom desetljeća	Povremeno povišen serumski CK, snižen po odmoru
Glikogenoza tip 0	Glikogen sintaza	-	Da	Ne	Ne	Povremeni grčevi	-	-

vima te je opisao najvažnije patološke karakteristike bolesti. Njemački su liječnici W. Putschar i G. Bischoff, neovisno jedan o drugome, iste godine također opisali bolest<sup>10,11</sup>. Trideset godina kasnije belgijski biokemičar H. G. Hers otkrio je temeljni patološki metabolički poremećaj i poveznicu između Pompeove bolesti, lizosoma i autofagije<sup>2</sup>. Kisela  $\alpha$ -glukozidaza odgovorna je za razgradnju glikogena u lizosomima. Ako je enzim odsutan ili ga nema u dostatnoj količini, dolazi do nakupljanja glikogena u lizosomima. Nije u potpunosti jasno kako se glikogen transportira iz citoplazme u lizosome. Ako ovaj transport uključuje dostavu glikogena pomoću autofagosoma, moguće je da bi supresija autofagije smanjila transport i količinu lizosomskog glikogena. Potom bi se razgradnja citoplazmatskog glikogena nesmetano nastavila. Makroautofagija, ili poznatija još i kao autofagija, evolucijski je stanični mehanizam kojim se istrošene makromolekule i organele (mitohondriji na prvom mjestu) dostavljaju u lizosome radi degradacije i recikliranja (pogotovo prilikom gladovanja), a zbog dobivanja energije i hranjivih tvari<sup>12-14</sup>. Ovaj mehanizam ima svoju ulogu i u Pompeovoj bolesti. Engelova grupa suradnika izvijestila je kako se autofagne vakuole u poprečnoprugastim mišićima češće javljaju u slučajevima s kasnim početkom Pompeove bolesti, za razliku od infantilnog oblika koji karakteriziraju nakupine glikogena u lizosomima uz obilje glikogena u citoplazmi<sup>15</sup>. Opisane promjene tek odnedavno postaju ponovnim predmetom zanimanja<sup>16,17</sup>. U nekoliko navrata opisani su morfološki dokazi abnormalne autofagije u mišićnim biopsijama odraslih pacijenata<sup>18-20</sup>. Za razliku od infantilnog oblika PB-a u kojem su zahvaćeni srčani i skeletni mišići, u obliku PB-a s kasnim početkom srčani mišić je obično manje zahvaćen, dok sporo napredujuća skeletna miopatija na kraju dovodi do prijevremene smrti uzrokovane respiratornom insuficijencijom. U mišjim modelima Pompeove bolesti pokazalo se kako srčana mišićna vlakna te skeletna oksidativna mišićna vlakna tipa I pokazuju vrlo dobar terapijski odgovor, za razliku od skeletnih glikolitičkih mišićnih vlakana tipa II gdje i nakon dugotrajnije enzimске nadomjesne terapije zaostaju velika područja autofagosomnih i lizosomskih nakupina glikogena u središnjim područ-

jima mišićnih stanica<sup>21</sup>. U okolini navedenog područja zamjećuje se gomilanje istrošenog staničnog materijala predviđenog za reciklažu, koji nije u mogućnosti biti razgrađen zbog pretjeranog nakupljanja glikogena u lizosomima. Količina autofagosoma u centralnom dijelu mišićnih stanica povećava se starenjem životinja, što uništava citoarhitektoniku više nego periferne nakupine lizosoma<sup>22</sup>. Nakupljanje neprobavljenog autofagosomnog sadržaja i značajno povišene količine potencijalno toksičnih ubikvitiniranih proteina, koji mogu stvarati netopljive nakupine, govore u prilog neučinkovitog mehanizma recikliranja putem autofagosoma<sup>23,24</sup>. Heterogenost kliničke slike i mišićne patologije neliječenih pacijenata s kasnim početkom bolesti dijelom je posljedica razlike u ostatnoj enzimskoj aktivnosti, ali ostaje nerazjašnjen uzrok nejednakosti u mišićnoj patologiji tih pacijenata. Abnormalnosti autofagocitnog puta prisutne su u mišićnim stanicama pacijenata s kasnim početkom, i to vrlo izražajno<sup>17,20,25</sup>. Ovakve abnormalnosti čini se izostaju u infantilnom obliku bolesti, za koji je značajna prisutnost velikih, proširenih lizosoma (ali bez jasnih granica), što bi bilo u skladu s hipotezom o lizosomskom raspadanju kao uzroku oštećenja mišića<sup>17,26,27</sup>. Nije u potpunosti jasno koji uzroci dovode do takvih razlika između pojedinih oblika Pompeove bolesti. Još jedne stanične organele doživljavaju promjene u PB-a, što je poznato duži niz godina, a to su mitohondriji. Nedugo nakon otkrića enzimskog poremećaja u PB-a Engel i Dale su pronašli povećane mitohondrije u nalazima biopsije skeletnih mišića pacijenata oboljelih od PB-a s kasnim početkom<sup>28</sup>. Ti su mitohondriji bili nepravilnog oblika, a sadržavali su gusti zrnati materijal i parakristaline inkluzije između mitohondrijskih krista. Trebalo je proći više desetljeća kako bi navedene mitohondrijske promjene došle opet u žarište zanimanja<sup>20,29,30</sup>. Također je zanimljiv nalaz nakupljanja glikogenom ispunjenih membranskih čestica unutar mitohondrija, kao i prisustvo Hirano tjelešaca<sup>18,19</sup>. Kako dolazi do nakupljanja glikogena u mitohondrijima nije poznato, a nalaz Hirano tjelešaca (sastoje se od aktina i s njim vezanih proteina, karakteristična su za neuronalna tkiva u neurodegenerativnim bolestima) dodatno čini nejasnim ukupni patološki proces. Nepravilni mi-

tohondriji su također viđeni u autofagnim vakuolama biopтата mišićnih tkiva u starijih pacijenata, gdje ostaju zbog poremećenog procesa mitofagije, s obzirom na to da autofagne vakuole ne mogu doći do lizosoma koji su prepunjeni glikogenom<sup>31,32</sup>. Moguće je kako defekt u procesu autofagije dovodi do poremećaja mitohondrija, s obzirom na to da supresija autofagije u miševa dovodi do takvih rezultata, no neovisan tijek događaja također se ne može isključiti<sup>33</sup>.

### EPIDEMIOLOGIJA

U SAD-u se učestalost PB-a procjenjuje na 1 : 40.000 stanovnika za sva tri oblika. U Tajvanu i južnoj Kini procjenjuje se na 1 : 50.000 stanovnika, a u Nizozemskoj na 1 : 40.000 (1 : 138.000 za infantilni oblik)<sup>34</sup>. U tablici 2 prikazana je incidencija Pompeove bolesti u pojedinim područjima<sup>35</sup>.

### KLINIČKA SLIKA

Ovisno o tome kada se javlja, razlikujemo PB s ranim početkom ili klasični infantilni oblik, neklasični infantilni oblik PB-a i PB s kasnim početkom, kojem pripadaju juvenilni i adultni oblik. U PB-a s ranim početkom (klasični infantilni oblik) glikogen se nakuplja: u srčanom mišiću gdje se razvija kardiomegalija, zadebljanje lijevog ventrikla, opstruktivna kardiomiopatija; u skeletnim mišićima gdje uzrokuje hipotoniju i slabost; u stanicama jetre što uzrokuje hepatomegaliju; a u respiratornim mišićima hipoventilaciju uz progresivno zatajivanje disanja; u mišićima jezika uzrokujući makroglosiju<sup>36,37</sup>. Unutar središnjeg živčanog sustava posljedice bolesti su ograničene uglavnom na motorne stanice prednjih rogova kralježnične

moždine i na motorne stanice moždanih živaca moždanog debla. Simptomi se javljaju u prvih 6 mjeseci života: opća mišićna slabost i hipotonija (sindrom mlohavog djeteta), otežano hranjenje, otežan rast i razvoj, otežano disanje (tablica 3)<sup>36,37</sup>. Dojenčad umire u prvoj godini života zbog kardiopulmonarnog zatajivanja. Neklasični infantilni oblik PB-a obično se javlja do prve godine života. Klinički je obilježen mišićnom slabošću i odgođenim razvojem motornih vještina (okretanje, sjedenje). Javlja se kardiomegalija koja nema tako

U Pompeove bolesti dolazi do prekomjernog nakupljanja glikogena u lizosomima, vjerojatno putem autofagosoma procesom makroautofagije. Supresija autofagije mogla bi smanjiti transport i količinu dostavljenog glikogena u lizosomima, čime bi se nastavila nesmetana razgradnja glikogena u citoplazmi. Enzimaska nadomjesna terapija dostupna je od 2006. godine nakon odobrenja EMEA-a i FDA-a.

brzu progresiju kao u klasičnom obliku, a djeca ponekad imaju ili uopće nemaju srčanih tegoba, već dominira mišićna slabost skeletne muskulature i smetnje disanja koje mogu biti fatalne. Postaviti dijagnozu PB-a kasnog početka (juvenilni i adultni oblik) često nije lako jer nalikuje brojnim drugim neuromišićnim bolestima. Ovaj oblik karakterizira slabost tjelesnih mišića i smetnje disanja, sporo progresivnog je tijeka, a srčani mišić često je pošteđen, pa se kardiomiopatija rijetko razvija. Slabost mišića zdjelice i ramena i natkoljenica češće se vidi nego slabost mišića ramena. Težina i progresija bolesti ovise o dobi

Tablica 2. Incidencija Pompeove bolesti<sup>37</sup>

Populacija	Incidencija	Izvor
Afroamerikanci	1 : 14,000	Hirschhorn i Reuser [2001.]
Nizozemska	1 : 40.000 svi oblici 1 : 138.000 infantilni oblik 1 : 57.000 adultni oblik	Ausems i sur. [1999.] Poorthuis i sur. [1999.]
SAD	1 : 40.000 svi oblici	Martiniuk i sur. [1998.]
Južna Kina/Tajvan	1 : 50.000	Lin i sur. [1987.]
Europski potomci	1 : 100.000 infantilni oblik 1 : 60.000 kasni početak	Martiniuki sur. [1998.]
Australija	1 : 145.000	Meikle i sur. [1999.]
Portugal	1 : 600.000	Pinto i sur. [2004.]

**Tablica 3.** Promjene koje se nalaze kod infantilnog oblika Pompeove bolesti<sup>38,39</sup>

Fizikalni nalaz	Postotak slučajeva
Hipotonija/mišićna slabost	52 – 96 %
Kardiomegalija	92 – 100 %
Hepatomegalija	29 – 90 %
Hipertrofija lijevog ventrikla	83 – 100 %
Kardiomiopatija	88 %
Smetnje disanja	41 – 78 %
Šum na srcu	46 – 75 %
Makroglosija	29 – 62 %
Otežano hranjenje	57 %
Otežano hranjenje	53 %
Ugašeni miotatskirefleks	33 – 35 %
Uredne spoznajne funkcije	95 %

kada se bolest javi, tako da je, ako se javi ranije, klinička slika ozbiljnija i bolest brže napreduje. Ponekad se vidi slabost mišića lica, obostrana ili jednostrana ptoza kapaka, krilata lopatica, atrofijska paraspinalne muskulature, skolioza<sup>38,39</sup>. Mišićna slabost napreduje sporije nego kod infantilnog oblika, a ponekad može rano zahvatiti dijafragmu i pomoćnu dišnu muskulaturu<sup>40</sup>. Kada se bolest javi u djetinjstvu, nakon 1. godine života (dječji oblik), vodeći simptom je progresivna mišićna slabost te se javljaju smetnje gutanja, odgođeni razvoj motorike i smetnje disanja. Postoje izvještaji i o nekoliko slučajeva pacijenata s juvenilnim oblikom PB-a kada su pacijenti umrli zbog aneurizme bazilarne arterije, a kod svih je dokazano nakupljanje glikogena unutar lizosoma arterijskih glatkih mišićnih stanica<sup>36,41</sup>.

U slučaju adultnog oblika bolesti, pacijenti mogu preživjeti nekoliko desetljeća nakon postavljanja dijagnoze. U jednoj skupini neliječanih pacijenata s PB-om kasnog nastanka srednja životna dob postavljanja dijagnoze bila je 38 godina, prosječno vrijeme preživljavanja nakon postavljene dijagnoze 27 godina, a smrt je nastupila između 23 i 77 godina (prosječno s 55 godina)<sup>42</sup>. Razvoj proksimalne mišićne slabosti može smetati u svakodnevnim životnim aktivnostima (otežano penjanje uz stepenice), a pacijenti mogu postati ovisni o invalidskim kolicima. Respiratorna insuficijencija, koja se razvija u oko trećine slučajeva, često je povezana sa *sleep* apnejom. Mogu biti pridruženi i sljedeći simptomi: otežano vježbanje, somno-

lencija, glavobolja tijekom noći ili prilikom hodanja<sup>36</sup>. Zatajivanje disanja osnovni je uzrok smrti kod ovog oblika PB-a<sup>42</sup>. Kod osoba s adultnim oblikom PB-a pronađene su aneurizme moždanih krvnih žila, kao i ektazija bazilarne i karotidne arterije<sup>36</sup>. Promjene na krvnim žilama manifestirale su se dilatirajućom arteriopatijom i simptomima prolazne moždane ishemije<sup>43,44</sup>. Promjene vidljive u PB-a kasnog početka prikazane su u tablici 4<sup>36</sup>.

**Tablica 4.** Kliničke manifestacije Pompeove bolesti kasnog početka<sup>38</sup>

Klinički simptomi
• Progresivna proksimalna mišićna slabost
• Respiratorna insuficijencija
• Nepodnošenje napora
• Dispneja kod vježbi
• Ortopneja
• <i>Sleep</i> apneja
• Hiperlordoza i/ili skolioza (pretežno dječja i adolescentna dob)
• Hepatomegalija (pretežno dječja i adolescentna dob)
• Makroglosija (pretežno dječja dob)
• Otežano gutanje i žvakanje
• Učestale respiratorne infekcije
• Oslabljeni miotatski refleksi
• Pozitivan Gowersov znak
• Kontraktura zglobova
• Hipertrofija srca (pretežno dječja dob)

## PRETRAGE

Kod infantilnog oblika PB-a kreatinkinaza u serumu povišena je do 10 puta u odnosu na normalne vrijednosti<sup>45</sup>. Zbog promjena u mišićima povišene su vrijednosti laktat dehidrogenaze, aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, što se ponekad krivo dijagnosticira kao posljedica bolesti jetre i srca, osobito kod infantilnog oblika bolesti, gdje ovi enzimi kao i kreatinkinaza mogu biti povišeni zbog oštećenja jetre, odnosno srčanog mišića.

Konačna dijagnoza postavlja se utvrđivanjem određene mutacije GAA gena kod pacijenata i u otkrivanju mogućeg nosioca. Postoje tri oblika mutacije: supstitucija, delecija i insercija. Pored utvrđivanja genske mutacije iznimno je važno odrediti aktivnost GAA enzima u fibroblastima, mišićnom tkivu ili u limfocitima periferne krvi<sup>46,47</sup>. Postoji i metoda probira, tzv. metoda suhe kapi krvi, koja se zbog jednostavne i brze primjene može učiniti prije navedenih testova enzimske aktivnosti. Mišićna biopsija pripomaže konačnoj dijagnozi, ali je invazivna metoda, čiji nalaz može biti uredan, te ne isključuje PB kasnog nastanka. Histopatološki nalaz mišićne biopsije pokazuje sliku vakuolarne miopatije s nakupinama glikogena u lizozomima. U klasičnom infantilnom obliku gotovo svi mišići sadrže vakuole, dok kod pacijenata s manje progresivnim oblikom PB-a mišići koji nisu klinički zahvaćeni imaju nespecifičan nalaz<sup>28,39</sup>. Analiza DNK-a korisna je u pronalaženju nositelja GAA gena u obitelji oboljelog člana. Pregled ultrazvukom daje uvid u stupanj zahvaćenosti srčanog mišića (uvećanje srca, izolirana hipertrofija lijevog ventrikla, hipertrofija oba ventrikla ili opstruktivna kardiomiopatija kod uznapredovale bolesti) te je moguće razlikovati infantilni od juvenilnog oblika Pompeove bolesti. Elektrokardiografski pregled otkriva skraćeni PR interval, kao i povećanje QRS kompleksa<sup>37</sup>. Radiološka obrada uključuje snimku grudnih organa kako bi se dokazala kardiomegalija, odnosno pneumonija kao česta komplikacija. Magnetska rezonancija pomaže postavljanju dijagnoze kod PB-a kasnog početka analizom skeletne muskulature. Promjene nisu specifične, ali se najprije vide u bedrenim mišićima, *m. adductor magnus* i *m. semimebranosus*, kasnije u dugoj glavi *m. biceps femoris*, *m. semitendinosus* i *m. quadriceps femoris* kao uvećanja vezivnog tkiva i nakupina masnog tkiva<sup>48</sup>.

Može se upotrijebiti i MR spektroskopija<sup>49</sup>. Cerebralne promjene nisu tipične za PB, premda su u nekih viđene ektažije arterija i aneurizme.

Elektromioneurografija otkriva miopatski uzorak u detekcijskom dijelu pretrage, premda u nekim mišićima nalaz može biti uredan. Kod odraslih se promjene mogu u početku naći samo u paravertebralnim mišićima<sup>50-52</sup>. Kod mnogih pacijenata prisutna su pseudomiotona izbijanja (miotona izbijanja bez klinički prisutne miotonije), fibrilacijski potencijali i pozitivni valovi zbog zahvaćenosti motornih stanica prednjih rogova kralježnične moždine<sup>52</sup>.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza infantilnog oblika PB-a obuhvaća Werdnig-Hoffman spinalnu mišićnu atrofiju (SMA1), Danonovu bolest, endokardijalnu fibroelastozu, poremećaj unosa karnitina, bolest nagomilavanja glikogena tip IIIa i tip IV, idiopatsku hipertrofičnu kardiomiopatiju, miokarditis, mitohondrijske bolesti i bolesti respiratornog lanca. Diferencijalna dijagnoza PB-a kasnog početka obuhvaća pojasne mišićne distrofije, Duchenneovu i Beckerovu mišićnu distrofiju, bolest nagomilavanja glikogena tip V i VI te polimiozitis.

## TERAPIJA

Enzimska nadomjesna terapija dostupna je od 2006. godine, kada su je odobrili EMEA i FDA<sup>53-55</sup>. Rekombinantni ljudski enzim  $\alpha$ -glukozidaza (engl. *recombinant human enzyme alpha-glucosidase*, rhGAA) indiciran je za liječenje Pompeove bolesti u dojenčadi<sup>56</sup>. Enzim se veže za manozu-6-fosfat receptor te se transportira u lizosome, prolazi proteolitičko cijepanje koje rezultira povećanom enzimskom aktivnošću i sposobnošću za razgradnju glikogena. Trogodišnje praćenje infantilnog i dječjeg oblika PB-a ukazalo je na značajno smanjenje rizika od fatalnog ishoda i ventilacijske potpore u liječenih pacijenata<sup>54</sup>. Kod adultnog oblika PB-a enzimska nadomjesna terapija dovodi do stabilizacije kliničke slike i usporenja napredovanja bolesti<sup>57,58</sup>. Otprilike polovica pacijenata koji primaju enzimsku terapiju razvije određene reakcije vezane uz infuzijsku primjenu lijeka, što se rješava primjenom premedikacije antipireticima, antinflativima ili antihistaminicima. Prema



jednoj studiji, korištenje lijeka u pacijenata s kasnim početkom nije imalo utjecaj na kardiovaskularni sustav, niti su zabilježeni neželjeni događaji<sup>59</sup>. Svakako je potrebno što ranije uvođenje terapije. Genska terapija te terapija farmakološkim chaperonima (peroralna terapija) u fazi su istraživanja<sup>60</sup>. Obitelji je potrebno savjetovanje kliničkog genetičara o riziku za buduće trudnoće. Postoji rizik od 25 % za pojavu bolesti sa svakom sljedećom trudnoćom. Prenatalna dijagnostika također je moguća amniocentezom i biopsijom korionskih resica<sup>61</sup>. Dječji kardiolog obavlja procjenu dojenčadi, djece i adolescenata u kojih se sumnja na Pompeovu bolest. Također je uputno učiniti test probira u obitelji (suha kap krvi) kako bi se otkrili potencijalni nositelji.

**Izjava o sukobu interesa:** autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

#### LITERATURA

1. Cori GT. Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage disease. *Harvey Lect* 1956;48:145–71.
2. Hers HG. Alfa-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe disease). *Biochem J* 1963;86:11–6.
3. Chen YT, Amalfitano A. Towards a molecular therapy for glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Mol Med Today* 2000;6:245–51.
4. Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, Keulemans JL, Phipps M, DeRiso M et al. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T>G haplotype. *Neurology* 2007;68:110–5.
5. van der Beek NA, Soliman OI, van Capelle CI, Geleijnse ML, Vletter WB, Kroos MA et al. Cardiac evaluation in children and adults with Pompe disease sharing the common c.-32-13T>G genotype rarely reveals abnormalities. *J Neurol Sci* 2008;275:46–50.
6. Ko TM, Hwu WL, Lin YW, Tseng LH, Hwa HL, Wang TR et al. Molecular genetic study of Pompe disease in Chinese patients in Taiwan. *Hum Mutat* 1999;13:38084.
7. Hui MI, Chen AS, Tsujino S, Shanske S, Di Mauro S, Engel AG et al. Aberrant splicing in adult onset glycogen storage disease type II (GSDII): molecular identification of an IVS1(-13) mutation in a majority of patients and a novel IVS10(+1GTCT) mutation. *Hum Mol Genet* 1994;3:2231–6.
8. Becker JA, Vlach J, Raben N, Nagaraju K, Adams EM, Hermans MM et al. The African origin of the common mutation in African American patients with glycogen storage disease type II. *Am J Hum Genet* 1998;62:991–4.
9. Pompe JC. Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk* 1932;76:304.
10. Bischoff G. Zum klinischen Bild der Glykogen-Speicherungs-Krankheit (Glykogenose). *Zeitschrift fu Kinderheilkunde* 1932;52:722–5.
11. Putschar M. Uber angeborene Glykogenspeicher-Krankheit des herzens. „Thesaurismosis glycogenica“ (v. Gierke). *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1932;90:222.
12. Weidberg H, Shvets E, Elazar Z. Biogenesis and cargo selectivity of autophagosomes. *Annu Rev Biochem* 2011;80:125–56.
13. Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nat Cell Biol* 2010;12:814–22.
14. Yang Z, Klionsky DJ. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2010;22:124–31.
15. De Bleecker JL, Engel AG, Winkelmann JC. Localization of dystrophin and beta-spectrin in vacuolar myopathies. *Am J Pathol* 1993;143:1200–8.
16. Nascimbeni AC, Fanin M, Tasca E, Angelini C. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. *Neurology* 2008; 70:617–26.
17. Raben N, Ralston E, Chien YH, Baum R, Schreiner C, Hwu WL et al. Differences in the predominance of lysosomal and autophagic pathologies between infants and adults with Pompe disease: implications for therapy. *Mol Genet Metab* 2010;108:1383–8.
18. Bertagnolio B, Di Donato S, Peluchetti D, Rimoldi M, Storchi G, Cornelio F. Acid maltase deficiency in adults. Clinical, morphological and biochemical study of three patients. *Eur Neurol* 1978;17:193–204.
19. Fernandez R, Fernandez JM, Cervera C, Teijeira S, Teijeiro A, Dominguez C et al. Adult glycogenosis II with paracrystalline mitochondrial inclusions and Hirano bodies in skeletal muscle. *Neuromuscul Disord* 1999;9:136–43.
20. Lewandowska E, Wierzbica-Bobrowicz T, Rola R, Modzelewska J, Stepień T, Lugońska A et al. Pathology of skeletal muscle cells in adult-onset glycogenosis type II (Pompe disease): ultrastructural study. *Folia Neuropathol* 2008;46:123–33.
21. Raben N, Nagaraju K, Lee E, Kessler P, Byrne B, Lee L et al. Targeted disruption of the acid alpha-glucosidase gene in mice causes an illness with critical features of both infantile and adult human glycogen storage disease type II. *J Biol Chem* 1998;273:19086–92.
22. Raben N, Baum R, Schreiner C, Takikita S, Mizushima N, Ralston E et al. When more is less: excess and deficiency of autophagy coexist in skeletal muscle in Pompe disease. *Autophagy* 2009;5:111–3.
23. Xu S, Galperin M, Melvin G, Horowitz R, Raben N, Plotz P et al. Impaired Organization and Function of Myofilaments in Single Muscle Fibers from a Mouse Model of Pompe Disease. *J Appl Physiol* 2010;108:1383–8.
24. Raben N, Hill V, Shea L, Takikita S, Baum R, Mizushima N et al. Suppression of autophagy in skeletal muscle uncovers the accumulation of ubiquitinated proteins and their potential role in muscle damage in Pompe disease. *Hum Mol Genet* 2008;17:3897–908.
25. Raben N, Takikita S, Pittis MG, Bembi B, Marie SKN, Roberts A et al. Deconstructing Pompe disease by analyzing single muscle fibers. *Autophagy* 2007;3:546–52.
26. Griffin JL. Infantile acid maltase deficiency. I. Muscle fiber destruction after lysosomal rupture. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1984;45:23–36.
27. Thurberg BL, Lynch MC, Vaccaro C, Afonso K, Tsai AC, Bossen E et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for pompe disease. *Lab Invest* 2006;86:1208–20.

28. Engel AG, Dale AJ. Autophagic glycogenesis of late onset with mitochondrial abnormalities: light and electron microscopic observations. *Mayo Clin Proc* 1968;43: 233–79.
29. Fernandez R, Fernandez JM, Cervera C, Teijeira S, Teijeiro A, Dominguez C et al. Adult glycogenesis II with paracrystalline mitochondrial inclusions and Hirano bodies in skeletal muscle. *Neuromuscul Disord* 1999;9:136–43.
30. Huang HP, Chen PH, Hwu WL, Chuang CY, Chien YH, Stone L et al. Human Pompe disease induced pluripotent stem cells for pathogenesis modeling, drug testing and disease marker identification. *Human Mol Genet* 2011:1–14.
31. Selak MA, de Chadarevian JP, Melvin JJ, Grover WD, Salganicoff L, Kaye EM. Mitochondrial activity in Pompe's disease. *Pediatr Neurol* 2000a;23:54–7.
32. Wang K, Klionsky DJ. Mitochondria removal by autophagy. *Autophagy* 2011;7:297–300.
33. Wu JJ, Quijano C, Chen E, Liu H, Cao L, Fergusson MM et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress mediate the physiological impairment induced by the disruption of autophagy. *Aging* 2009;1:425–37.
34. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Bemer 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; 76:713–6.
35. Leslie N, Tinkle BT. Glycogen Storage Disease Type II (Pompe Disease). *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, c1993-2013. [cited 2013 Nov 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>.
36. Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2001:3389–420.
37. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;112: 332–6.
38. Barnes D, Hughes RA, Spencer GT. Adult onset acid maltase deficiency with bulbar involvement and ptosis. *J R Soc Med* 1993;86:50.
39. Amato AA. Acid maltase deficiency and related myopathies. *Neurol Clin* 2000;18:151–65.
40. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol* 2005;252:875–84.
41. Miyamoto Y, Etoh Y, Joh R, Noda K, Ohya I, Morimatsu M. Adult-onset acid maltase deficiency in siblings. *Acta Pathol Jpn* 1985;356:1533–42.
42. Gungor D, de Vries JM, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:34.
43. El-Gharbawy AH, Bhat G, Murillo JE, Thurberg BL, Kampmann C, Mengel KE et al. Expanding the clinical spectrum of late-onset Pompe disease: dilated arteriopathy involving the thoracic aorta, a novel vascular phenotype uncovered. *Mol Genet Metab* 2011;103: 362–6.
44. Sacconi S, Bocquet JD, Chanalet S, Tanant V, Salviati L, Desnuelle C. Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe disease. *J Neurol* 2010;257:1730–3.
45. 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.
46. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267–88.
47. Kallwass H, Carr C, Gerrein J, Titlow M, Pomponio R, Bali D et al. Rapid diagnosis of late-onset Pompe disease by fluorometric assay of alpha-glucosidase activities in dried blood spots. *Mol Genet Metab* 2007;90:449–52.
48. Pichiecchio A, Uggeretti C, Ravaglia S, Egitto MG, Rossi M, Sandrini et al. Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2004;14:51–5.
49. Wary C, Laforet P, Eymard BM, Fardeau M, Leroy-Willing A, Bassez G. Evaluation of muscle glycogen content by <sup>13</sup>C NMR spectroscopy in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2003;13:545–53.
50. Barohn RJ, McVey AL, DiMauro S. Adult acid maltase deficiency. *Muscle Nerve* 1993;16:672–6.
51. 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.
52. American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM). Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle Nerve* 2009;40:149–60.
53. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009;66:329–35.
54. 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;11:210–9.
55. van der Ploeg AT, Reuser AL. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372:1342–53.
56. Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS. Infantile Pompe disease on ERT: update on clinical presentation, musculoskeletal management and exercise considerations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:69–79.
57. Merk T, Wibmer T, Schumann C, Krüger S. Glycogen storage disease type II (Pompe disease)-influence of enzyme replacement therapy in adults. *Eur J Neurol* 2009;16:274–7.
58. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 2013;260:951–9.
59. Forsha D, Li JS, Smith PB, van der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2011;13:625–31.
60. Boyd RE, Lee G, Rybczynski P, Benjamin ER, Khanna R, Wustman BA et al. Pharmacological Chaperones as Therapeutics for Lysosomal Storage Diseases. *J Med Chem* 2013;56:2705–25.
61. Cunniff C. Prenatal screening and diagnosis for pediatricians. *Pediatrics* 2004;114:889–94.