

Научно-практический медицинский журнал

ISSN 2072-1757 (print)  
ISSN 2307-3217 (online)

# ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



# PRACTICAL MEDICINE

The scientific and practical medical journal

WWW.MFVT.RU WWW.PMARCHIVE.RU

Педиатрия

Pediatrics

16+

№ 9 (85) 2014

УДК 612.6.05-053.2

**М.Н. ШВАРЦ, Т.А. ДУТОВА, И.И. СУВОРОВА**

Детская областная больница, 236017, г. Калининград, ул. Дмитрия Донского, д. 23

## Клинический случай болезни Помпе (инфантильная форма)

**Шварц Марина Николаевна** — врач-невролог неврологического отделения, тел.: (4012) 21-47-76, +7-911-071-90-40, e-mail: marina.shvartc@gmail.com**Дутова Татьяна Александровна** — заведующий неврологическим отделением, тел. (4012) 21-47-76**Суворова Ирина Ивановна** — врач-невролог неврологического отделения, тел. (4012) 21-47-76

*В статье описан случай наблюдения ребенка с установленным диагнозом болезни Помпе, клиническая картина заболевания и динамика изменений в состоянии ребенка на фоне ферментозаместительной терапии (ФЗТ) алглюкозидазой альфа (препарат зарегистрирован в России в 2014 г., применялся по жизненным показаниям). ФЗТ является единственным патогенетическим методом лечения болезни Помпе.*

**Ключевые слова:** болезнь Помпе, ферментозаместительная терапия.

**M.N. SCHWARTZ, T.A. DUTOVA, I.I. SUVOROVA**

Children Regional Hospital, 23 Dmitry Donskoy St., Kaliningrad, Russian Federation, 236017

## Clinical case of Pompe disease description (infantile onset form)

**Schwartz M.N.** — neurologist of neurology department, tel.: (4012) 21-47-76, +7-911-071-90-40, e-mail: marina.shvartc@gmail.com**Dutova T.A.** — Head of neurology department, tel. (4012) 21-47-76**Suvorova I.I.** — neurologist of neurology department, tel. (4012) 21-47-76

*The case of child with confirmed Pompe disease is described in the article: clinical picture of the disease and clinical dynamics of patient condition receiving enzyme replacement therapy (ERT) by alglucosidase alpha (registered in Russia in 2014, used for vital need). ERT is the only possible pathogenetic treatment of Pompe disease.*

**Keywords:** Pompe disease, enzyme replacement therapy.

Болезнь Помпе — это гликогеновая болезнь II типа, редкое генетическое метаболическое расстройство, обусловленное врожденным отсутствием фермента лизосомальной альфа-глюкозидазы, необходимой для разрушения гликогена — вещества, которое является источником энергии для организма.

### История вопроса

Ян Касьянус Помпе (J.C. Pompe), нидерландский патологоанатом, впервые в 1932 году в публикации «Идиопатическая гипертрофия миокарда» описал симптомы погибшего от пневмонии 7 месячного ребенка. Помимо проблем с сердцем у ребенка отмечалась общая слабость. Доктор сделал несколько образцов миокарда и под микроскопом обнаружил, что мышечная ткань деформирована накоплением субстанции, которая при дальнейших тестах была определена как гликоген. В том же году доктор М. Чар описал случай еще одного пациента со сход-

ной клинической картиной. В 1954 г. Д.Т. Кори опубликовал список различных гликогенозов, болезнь Помпе (БП) заняла в этом списке второе место, поэтому в последующем получила название гликогеноза II типа (GSD II) [1].

### Эпидемиология

В зависимости от страны и этнической принадлежности частота этого заболевания варьирует от 1:14 000 до 1:300 000 [2].

### Генетика

Ген, кодирующий кислую глюкозидазу (GAA; MIM\* 606800), картирован на длинном плече 17 хромосомы (локус 17q25). Мутация была расшифрована в 1989 г. и состоит из 20 экзонов, кодирующих последовательность из 952 аминокислот [3]. Белок-предшественник массой 110 КДа синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме и реплицируется под контролем белков-шаперонов. После завершения



процесса гликозилирования в аппарате Гольджи промежуточный белок переносится в лизосомы, где происходит его распознавание с участием катион-независимых рецепторов маннозо-6-фосфата (CI-MPR) и в конечном итоге протеолиз на 2 изоформы массой 76 и 90 КДа. Функция белка GAA состоит в расщеплении в кислой среде гликозидных связей, которая затем активно транспортируется через мембрану лизосомы посредством специфического переносчика. Мутантные белки GAA разрушаются в цитозоле, в результате чего нарушается метаболизм гликогена и происходит его накопление в лизосомах. Клинические проявления в основном определяются патологическим накоплением гликогена, хотя патогенез заболевания этим не исчерпывается [4].

**Тип наследования:** аутосомно-рецессивный.

#### Патогенез

Дефект фермента кислой  $\alpha$ -D-гликозидазы приводит к накоплению негидролизованного гликогена в лизосомах различных тканей, при этом наиболее серьезно повреждаются сердечные, скелетные мышцы и гладкая мускулатура («пенистые» клетки — при морфологическом исследовании). Дефект фермента проявляет себя в печени, почках, селезенке, мышцах, нервной ткани, лейкоцитах. Полученные в последнее время данные о патофизиологических механизмах заболевания подтверждают, что накопление гликогена в лизосомах вследствие биаллельной мутации в гене GAA приводит к целому каскаду событий: увеличению в объеме («раздуванию») и разрыву лизосом, дезорганизации внутриклеточного транспорта и межмембранных взаимодействий. Запускается процесс аутофагоцитоза, происходит перенасыщение клетки убихиновыми белками, и в конечном итоге клетка погибает.

**Клинические проявления** варьируют.

**БП с ранним началом (инфантильная)** возникает в первые месяцы жизни и характеризуется плаксивостью, снижением двигательной активности, генерализованной прогрессирующей мышечной слабостью, включая дыхательную мускулатуру. Наблюдается задержка психомоторного развития: ребенок не держит голову, не сидит, при пальпации может выявляться гипертрофия мышц. Выявляются трудности вскармливания за счет дисфагии, гипотрофия. Характерными признаками заболевания являются макроглоссия, выраженная кардиомегалия и гепатомегалия. Наблюдается расстройство дыхания, беспокойство или адинамия. Отмечаются отсутствие аппетита, задержка роста, мышечная гипотония. Увеличиваются размеры сердца, печени, почек, селезенки. Сердце приобретает шаровидную форму, в связи с гипертрофией миокарда появляются изменения ЭКГ. Возникают часто гипостатические пневмонии, бронхиты, ателектазы легких, наблюдаются миодистрофия, гипорефлексия, спастические параличи. Смерть больных наступает в возрасте до 1 года от сердечной или сердечно-легочной недостаточности.

**Болезнь Помпе с поздним началом** манифестирует обычно на 2-3 десятилетия жизни. На начальных этапах болезни появляются снижение мышечной силы и атрофии проксимальных отделов нижних конечностей, в дальнейшем поражаются диафрагма и другие группы мышц, участвующие в акте дыхания, что приводит к легочной недостаточности и затруднению/нарушению дыхания во сне.

При этом виде болезни происходит медленное прогрессирование и не поражается сердце. Поздняя форма, или **болезнь Помпе с поздним дебютом**, долго считалась относительно доброкачественной, однако в последнее время доказано, что она имеет тяжелое течение с быстрой инвалидизацией пациента.

#### Клинические проявления

Клинически заболевание проявляется у всех больных поражением мышечной ткани (миопатия), но различается по возрасту начала, вовлечения органов и скоростью прогрессирования. Миопатия, ярко выраженная у больных с инфантильной формой болезни Помпе, присутствующая в разной степени у всех пациентов более старшего возраста, приводит к прогрессирующей слабости мышц туловища, нижних конечностей и диафрагмы. Тяжелая кардиомегалия и кардиомиопатия выражены только у пациентов с инфантильной формой заболевания.

#### Диагностика

При исследовании сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), наблюдается повышение ее активности у всех пациентов с данным заболеванием. Наиболее высокая активность фермента, как правило, наблюдается при инфантильной болезни Помпе (до 2000 МЕ/л). Примерно у 95% пациентов с поздним началом также отмечается повышение уровня КФК. Активность сывороточных ферментов, таких как аспартат-аминотрансфераза (АСТ), аланин-аминотрансфераза (АЛТ) или лактатдегидрогеназа (ЛДГ), также повышена, что связано с процессами миолиза. Для подтверждения диагноза проводится определение активности кислой гликозидазы в сыворотке крови. Диагностика проводится в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН.

#### Лечение

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован препарат для фермент-заместительной терапии болезни — Майозайм® (алглюкозидаза альфа). ФЭТ при болезни Помпе направлена непосредственно на первичный дефект метаболизма путем внутривенного введения рекомбинантной кислой  $\alpha$ -гликозидазы человека для восполнения недостаточности фермента. Эффективность лечения зависит от стадии заболевания [6].

Приводим собственное наблюдение.

Ребенок, Денис Т., 29.05.2012 г.р., город Калининград. Получает курсовое лечение (препарат Майозайм® с ферментозаместительной целью) в неврологическом отделении ДООБ.

**Анамнез жизни.** Ребенок от 1-й беременности, на фоне ОРЗ на 7 и 22 неделях, без повышений температуры, угрозы прерывания на сроке 14-16 недель (стационарное лечение). На сроке 22 недели по УЗИ диагностирован ВПС плода. Роды в срок, с М=3190,0, рост 50 см, кричал сразу. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние после рождения тяжелое, за счет нарушения гемодинамики (разлитой цианоз). Диагностирован ВПС: Дискордантное желудочково-артериальное соединение: транспозиция магистральных сосудов, ДМПП, ОАП. На 1 сутки жизни переведен в ОРИТ, оперирован — процедура Рашкинда (ДМПП увеличен до 5 мм), на 3 сутки жизни радикальная коррекция ВПС (транспозиция магистральных сосудов). Выписан домой через 1 месяц в удовлетворительном состоянии.

Формула развития: голову держит с 1,5 мес., переворачивается с 5 мес., сел в 7 мес., ползает по-пластунски с 8 мес., ползает на четвереньках и встает у опоры с 10 мес., ходит самостоятельно с 1 года 3 мес.

**Анамнез заболевания.** С 4 суток жизни отмечалось увеличение печени до 2,5 см, после оперативного лечения ВПС размеры печени сократились до нормальных. В 3 месяца в ОАК отмечалась анемия, принимали препараты железа. При повторных анализах выявлено снижение лейкоцитов. В б/х анализе крови в 7 мес. выявлено повышение АЛТ до 317 Ед/л и АСТ до 398 Ед/л, ЩФ до 246 Ед/л и ЛДГ до 1247 Ед/л. В условиях ДОБ проводился дифференциальный диагноз между гепатитом и реактивной гепатопатией. Во время стац. лечения впервые выявлено снижение активности альфа-глюкозидазы. В II-2013 г. в лаборатории НБО МГНЦ РАМН был подтвержден диагноз: Болезнь Помпе. В III-2013 г. в лаборатории НБО МГНЦ РАМН проведена молекулярно-генетическая диагностика болезни Помпе (в 10 экзоне гена GAA обнаружено изменение нукле-

отидной последовательности, приводящее к замене с.1451С>Т).

07.05.13 г. по месту жительства проведен консилиум о необходимости проведения ферментозаместительной терапии алглюкозидазой альфа в дозировке 20 мг/кг каждые 2 недели.

В мае-июне 2013 г. находился на обследовании и лечении в отделении медицинской генетики ФГБУ РДКБ, выписан с диагнозом: Дегенеративное заболевание нервной системы (G31.8). Гликогеноз II типа — болезнь Помпе. Задержка психомоторного развития. Сопутствующий: Корригированный ВПС — ТМС. Пролабирование а-в клапанов. Доброкачественная нейтропения.

**На момент начала ФЗТ** (май 2013 г.) — выраженная диффузная мышечная гипотония, сила мышц снижена до 3-4-х баллов, преимущественно в мышцах нижних конечностей, мышцы тестовой консистенции, рефлексы резко снижены, коленные не вызываются. Мышцы при пальпации тестовой консистенции. При подъеме из положения сидя использует приемы миопата. Самостоятельно не ходит,

**Таблица 1.**  
**Биохимический анализ крови**

	27.05.13	08.07.13	26.08.13	21.10.13	23.12.13	24.02.14	21.04.14	16.06.14	04.08.14	норма
Белок	56	61	58	60	67	57	69	59	62	51-73
Мочевина	3,2	3,5	2,8	4,5	3,2	5,7	6,2	4,7	4,9	1,4-6
Креатинин	29	48	56	51	42	47	35	42	43	10-62
Билирубин общий	3,9	5,4	4,8	3,9	6,2	5,7	11,7	5,2	5,9	2-13,7
Билирубин прямой	0	0,6	1,2	1,0	0,3	1,7	1,7	0	0,2	0,0-5,1
АЛТ	336	267	295	312	242	284	278	215	289	10-45
АСТ	479	376	315	279	327	288	291	273	262	10-42
КФК	2035	2215	2168	1840	1986	1217	1410	1649	1433	25-175
ЛДГ	1596	1931	1527	1262	1891	2221	1327	980	1441	100-320
Щелочная фосфатаза	170	224	187	329	211	415	227	158	221	50-350
Глюкоза	5,3	4,3	5,1	5,2	4,2	5,3	5,2	4,8	5,2	3,5-5,8
Лактат	-	2,1	1,9	-	-	-	-	1,7	2,0	
Мочевая кислота	-	-	228	-	-	315	307	-	-	200-415
Калий						4,2	4,2			4,1-5,3
Натрий						139	138,8			139-146
Кальций						1,27	1,25			0,8-1,2

**Таблица 2.**  
**Динамика размеров органов брюшной полости и почек**

Показатель	Дата	28.05.13	21.04.14	08.07.14
Печень, мм		78x33	80x47	75x40
Контуры		Ровные	Ровные	Ровные
Паренхима		Однородная	Однородная	Однородная
Эхогенность		Не изменена	Не изменена	Не изменена
Поджелудочная железа, мм		11x7x13	12x8x12	13x9x15
Контуры		Ровные	Ровные	Ровные
Паренхима		Однородная	Несколько неоднородная	Однородная
Эхогенность		Не изменена	Не изменена	Не изменена
Желчный пузырь		Стенки не изменены, просвет чистый, холедох не расширен	Просвет чистый, стенки не изменены, холедох не расширен	Не деформирован, стенки не изменены, просвет чистый, холедох не расширен
Селезенка, мм		Не увеличена	Не увеличена	Не увеличена
Паренхима		Не изменена	Не изменена	Не изменена
Почки				
Правая		51x26(9) мм	58x26(9) мм	-
Левая		59x28(10) мм	61x28(9) мм	-
ЧЛС		Не расширена	Не расширена	-

**Таблица 3.**  
**Динамика показателей Эхо-КГ. (Общее — «состояние после коррекции ТМС»)**

Показатель	Дата	30.05.13	27.03.14	08.07.14
КДР, мм		26	29	20
ФВ, %		69	74	71
ПП, мм		21x19	21x20	22x19
ЛП, мм		15	17	18
ПЖ, мм		10	12	15
МЖП, мм		4,0	4,5	5,5
ЗСЛЖ, мм		4,0	4,5	5,2
ЛА, мм		12	14	17
V max, см/с		135	129	145
PG, мм рт.ст.		7,0	6,7	8,0
Среднее давление, мм рт. ст.		14	19	17
АК, мм		13	16	18
V max, см/с		105	94	115
PG, мм рт. ст.		4,4	3,5	5,3
МПП		Потоков шунтирования крови через МПП не определяется	Потоков шунтирования крови через МПП не определяется	Потоков шунтирования крови через МПП не определяется
Пролапсы AV-клапанов		+	-	-
Регургитация на ТК (степень)		1	0-1	0-1
Регургитация на МК (степень)		0-1	0-1	0

*Примечание: КДР — конечный диастолический размер, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ПП — правое предсердие, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ЛА — легочная артерия, V max — максимальная скорость на клапане, PG — градиент давления на клапане, МПП — межпредсердная перегородка, ТК — трикуспидальный клапан, МК — митральный клапан*



стоит с поддержкой и у опоры, переступает вдоль опоры, произносит отдельные упрощенные слова.

С 20.03.14 по 08.04.14 г. получал лечение в отделении медицинской генетики ФГБУ РДКБ с диагнозом: Дегенеративное заболевание нервной системы (G31.8). Гликогеноз II типа — болезнь Помпе. Вторичный миопатический синдром. Задержка речевого развития. Соп.: Корригированный ВПС — ТМС. НК 0-I. Отмечена положительная динамика в развитии ребенка и по данным обследований. Повторным консилиумом подтверждена необходимость поддерживающего лечения препаратом Майозайм® в дозировке 20 мг/кг каждые 2 недели по жизненным показаниям.

За прошедшие 15 месяцев на фоне регулярных курсов инфузии отмечена положительная динамика в развитии ребенка и выраженности миопатического синдрома. Помимо ФЭТ курсами получал: Элькар, Кудесан, Когитум, Нейромультивит, Церебролизин, массаж, ЛФК.

#### На настоящий момент

Состояние средней тяжести. Рост — 95 см, вес — 15 кг. Кожные покровы смуглые, чистые. На коже передней грудной клетки по средней линии — постоперационный рубец, в нижней трети левой голени рубец (после ПВК), рубец в паховой области (ЦВК). Видимые слизистые розовые, зев спокоен. Носовое дыхание не затруднено. Периферические лимфоузлы единичные безболезненные. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 30 в 1 мин. Сердечные тоны ритмичные, систолический шум. ЧСС 100 в 1 мин. Живот не увеличен, мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул, диурез в норме.

**В неврологическом статусе.** В сознании. Менингеальных нет. Фенотипические особенности: эпикант, запавшая переносица, развернутые ноздри, дизотия, удлинённый фильтр, относительная макроглоссия, симптом «обсосанных» пальцев. ОГ=47,5 см. Б.р. закрыт, швы сомкнуты. ЧМН — глазные щели D=S, зрачки D=S, фотореакция (прямая, содружественная) в норме, легкое сходящееся альтернирующее косоглазие, движения глазных яблок в полном объеме, носогубные складки симметричны. Язык по средней линии. Нистагма, бульбарных нарушений нет. Глоточный и небный рефлексы живые. Аксиальные знаки отрицательные.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Deduve C. From cytoases to lysosomes. — Fed Proc. — 1964. — P. 2697-716.
2. Van der Ploeg A.T., Reuser A. Pompe's disease // Lancet. — 2008. — 372. — P. 1342-53.
3. Hoefsloot L.H., Hoogeveen-Westerveld M., Reuser A.J. et al. Characterization of the human lysosomal alpha-glucosidase gene // Biochem. J. — 1990. — 272 (2). — P. 493-7.

Двигательные навыки: голову держит, переворачивается, сидит, ходит самостоятельно, поднимается по лестнице с поддержкой за одну руку. Походка с легким миопатическим компонентом. Сила снижена в нижних конечностях до 4 баллов. Тонус мышц снижен диффузно, до умеренного в нижних конечностях. Мышцы при пальпации плотноватой консистенции. При подъеме из положения сидя реже использует миопатические приемы. СПР с рук S=D, снижены, коленные и ахилловы резко снижены, патологических кистевых знаков нет, сомнительный рефлекс Бабинского справа. Брюшные рефлексы: верхние D≤S, средние и нижние быстро истощаются, D=S. Расстройств чувствительности не выявлено. В позе Ромберга не стоит по возрасту, точные пробы не выполняет. Игрушки и предметы захватывает без интенции. Окружающим интересуется. Игрушками манипулирует. Речь из отдельных слов, коротких фраз.

#### Динамика лабораторно-инструментальных данных

При проведении ЭНМГ также отмечается положительная динамика: в сравнении с 2013 г. сохраняется смешанный тип нарушений регуляции мышечного тонуса: супрасегментарного характера (отмечается уменьшение залповой активности), признаки снижения функционального состояния п. *peroneus dex* и *sin* по типу аксонопатии (увеличение показателей CPV). Заинтересованности сегментарного аппарата на уровне шейного и поясничного утолщений в настоящее время не определяется. Отмечается увеличение абсолютных величин CPV по п. *medianus dex* и *sin*, п. *tibialis dex* и *sin* до нормальных возрастных величин.

Динамика лабораторных показателей, данных ЭХО-КС и УЗИ ОБП представлена в таблицах 1-3.

#### Заключение

Несмотря на сохраняющееся в литературе мнение [5, 6] о крайне невысокой продолжительности жизни детей с установленным диагнозом инфантильной формы болезни Помпе, приведенный случай показывает, что на данном этапе в условиях непрерывной ферментозаместительной терапии возможна не только остановка прогрессирования клинической картины заболевания, но и обратное развитие отдельных симптомов с улучшением качества жизни таких больных.

4. Fukuda T., Ewan L., Bauer M. et al. Dysfunction of endocytic and autophagic pathways in a lysosomal storage disease // Ann. Neurol. — 2006. — 59. — P. 700-8.
5. П/ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2001. — Т. 1. — С. 600-601.
6. П/ред. Баранова А.А. и Намазовой-Барановой Л.С. Атлас редких болезней. — 2013. — С. 81-84.

WWW.MFVT.RU





НЕВЕСЁЛЫЕ  
ЗАГАДКИ :-)



1. Сложно подниматься по лестнице. Сложно дышать, лёжа на спине. Сложно моему врачу правильно поставить диагноз. Что это такое?

2. Один врач думал, что это – полимиозит. Другой думал, что это – миастения. Ни один из диагнозов не был правильным. Что это?



3. Постановка диагноза какого прогрессирующего нервно-мышечного заболевания занимает в среднем 7 лет<sup>1</sup>, хотя оно диагностируется простым анализом крови?



# Б•О•Л•Е•З•Н•Ь П•О•М•П•Е

ТЯЖЕЛОЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ И ЧАСТО ФАТАЛЬНОЕ НЕЙРОМЫШЕЧНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ, НЕСМОТРИ НА ЯРКИЕ СИМПТОМЫ, ЧАСТО ОСТАЕТСЯ НЕДИАГНОСТИРОВАННЫМ<sup>1</sup>

 **Myozyme**  
(alglucosidase alfa)

Первый и единственный препарат для лечения болезни Помпе, который меняет естественное течение заболевания за счет улучшения и поддержания функции мышц, что позволяет пациентам вести более активную и полноценную жизнь<sup>2,3,4</sup>



1. Hirschhorn R, Reuser A.J. Glycogen storage disease type II: acid-alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al. The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: Mc Graw Hill 2001; 3389-3420.  
2. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. Mol Genet Metab. Nov 2012;107(3):456-461.  
3. Van Capelle C, van der Beek NA, Hagemans ML, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. Neuromuscul Disord. Dec 2010;20(12):775-782.  
4. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. Apr 2010. 362(15):1396-1406.