

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Pompe disease: diagnosis and management

Petrauskaite Ieva<sup>1</sup>, Sarnauskas Tomas<sup>1</sup>, Grineviciute Migle<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

<sup>2</sup> *Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Internal Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

**Background and aim:** Pompe disease is a very rare, severe, progressive metabolic myopathy which affects the heart and skeletal muscles and results in neuromuscular dysfunction. It is difficult to diagnose because it is a rare disease that has a wide range of symptoms and is very similar to other neuromuscular diseases. The aim of this article is to review each form of Pompe disease and its expressions, investigation methods and possible treatments.

**Materials and methods:** scientific literature analysis was performed. The data was collected from March to April in 2021 using PubMed, Medscape, UpToDate international databases.

**Results:** 31 scientific articles about Pompe disease expressions, investigation methods and treatment possibilities were found and analysed.

**Conclusion.** There are three forms of Pompe disease distinguished based by the time when the first symptoms appear and whether the heart is damaged or not. Pathogenetically all three forms are similar - genetic changes lead to impaired glycogen splitting, and as a result it is stored in body tissues. Therefore, laboratory and instrumental diagnostics are based on finding mentioned glycogen storage and identifying injury of the heart and skeletal muscles. Despite of the scientific progress and growing interest - the illness is incurable. The most effective treatment for now is enzyme replacement therapy, which has to be used constantly throughout life. Symptomatic treatment, gene therapy may also be used, depending on the symptoms of the disease.

**Discussion.** The aim of this article is to draw attention to clinical manifestations, diagnosis and treatment options of rare diseases such as Pompe disease. In our opinion it is important to train all medical

specialists to detect early signs of this myopathy and differentiate from other neuromuscular pathologies. Due to its rarity, Pompe disease probably won't be included in neonatal screening program in Lithuania.

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

## Pompe ligos diagnostikos ir gydymo ypatumai

Petrauskaitė Ieva<sup>1</sup>, Šarnauskas Tomas<sup>1</sup>, Grinevičiūtė Miglė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno Klinikos, Vidaus ligų klinika, Kaunas, Lietuva

### Santrauka

Pompe liga yra labai reta, sunki, progresuojanti metabolinė miopatija, kurios metu pažeidžiami širdies ir skeleto raumenys, išsivysto neuroraumeninė disfunkcija. Diagnozę nustatyti sunku dėl ligos retumo ir plataus klinikinio pasireiškimo, panašumo su kitomis neuroraumeninėmis ligomis. Darbo tikslas – remiantis moksline literatūra apžvelgti skirtingų ligos formų išraiškas, taikomus tyrimų metodus bei gydymo galimybes.

**Metodai.** 2021 m. kovo- balandžio mėnesiais buvo atlikta mokslinės literatūros analizė, kurios metu naudotos „PubMed“, „Medscape“, „UpToDate“ duomenų bazių sistemos.

**Rezultatai.** Buvo išanalizuoti 31 mokslinis straipsnis, kuriame aprašoma Pompe ligos formos, naudojami diagnostikos metodai bei gydymo galimybės.

**Išvados.** Pagal pirmų simptomų atsiradimo laiką bei širdies pažeidimą išskiriamos trys ligos formos. Patogenetiškai visos yra panašios – dėl genetinių pakitimų glikogenas nėra suskaidomas ir kaupiasi audiniuose. Todėl laboratorinių ir instrumentinių tyrimų metu tiriama skeleto bei širdies raumens pažaida, pastarieji pažeidžiami labiausiai. Nepaisant mokslo pažangos ir didėjančio susidomėjimo šiuo sutrikimu, Pompe liga yra nepagydoma. Efektyviausias gydymas šiuo metu yra pakaitinė fermentų terapija, kuri taikoma visą žmogaus gyvenimą. Taip pat priklausomai nuo ligos pasireiškimo, taikomas simptominis gydymas, bandomi įvairūs genų terapijos metodai.

**Diskusija.** Šiuo straipsniu mes siekiame atkreipti dėmesį į retų ligų, tokių kaip Pompe liga, klinikinį pasireiškimą, diagnostikos ir gydymo ypatumus. Mūsų nuomone, tai sunkiai nustatoma metabolinė miopatija, kuri gali imituoti kitas neuroraumenines ligas, todėl reikalingas įvairių sričių specialistų mokymas. Visuotinė naujagimių patikra dėl šios ligos retumo Lietuvoje galimai nebūtų tikslinga.

**Raktažodžiai:** Pompe liga, miopatija, pakaitinė fermentų terapija, genų terapija.

## 1. Įvadas

Pompe liga - labai reta, sunkios formos, progresuojanti, autosominiu recesyviniu būdu paveldima metabolinė miopatija [1]. Pagal Europos Sąjungoje galiojančią susitarimą, retomis ligomis laikomi tokie sutrikimai, kurie pasireiškia ne daugiau nei 5 iš 10000 asmenų [2]. Pompe ligos paplitimas Europoje pagal Schoser ir bendraautorius yra 1:283000 naujagimių [3]. Pagrindinis patogenezinis mechanizmas - dėl genetinių pakitimų atsiradęs fermento rūgštinės alfa-gliukozidazės (GAA) trūkumas. Dėl šio pokyčio glikogenas nėra suskaidomas lizosomose ir dideliais kiekiais kaupiasi įvairiuose organizmo audiniuose, todėl ši liga dar vadinama II tipo glikogeno kaupimo (lizosomine) liga. Labiausiai pažeidžiami yra širdies ir skeleto raumenys [5]. Genetiniai pokyčiai, vykstantys šio sutrikimo metu, yra nepakankamai ištirti - nėra iki galo aišku, kaip liga sukelia neuroraumeninę disfunkciją, kuri atsiranda progresuojant ligai [5]. Klinikinis ligos pasireiškimas varijuoja ir priklauso nuo amžiaus, kada atsiranda sutrikimas, ligos sunkumo ir eigos, organų pažeidimo laipsnio [7]. Pompe ligos diagnostika yra itin sudėtinga ir dažnai vėluojama nustatyti tikrąją diagnozę. Todėl šiame straipsnyje aptarsime pagrindinius simptomus, diagnostikos metodus ir ligos gydymo galimybes.

## 2. Metodologija

Buvo atlikta aprašomoji analizė. 2021 m. kovo-balandžio mėnesiais atlikta literatūros paieška, naudotos „PubMed“, „Medscape“, „UpToDate“ duomenų bazių sistemos. Paieška atlikta pasitelkus šiuos raktinius žodžius ir jų derinus: Pompe disease, myopathy, enzyme replacement therapy, gene therapy. Straipsnių tinkamumas vertintas pagal iškeltus kriterijus: dėl literatūros stygiaus straipsnis neturėjo būti senesnis nei 10 metų, o dėl trūkstamos literatūros miopatių tema, paieškos kriterijai praplėsti į daugiau nei 10 metų senumo literatūrą.

## 3. Rezultatai ir jų aptarimas

Iš viso buvo surasti ir išanalizuoti 31 mokslinis straipsnis, kuriame pateikta informacija apie Pompe ligos simptomus, išskiriamas formas ir diagnostiką bei naudojamus gydymo metodus ir galimybes.

## 4. Diagnostika

### 4.1. Pompe ligos formų klinikinė išraiška

Pirminis sergamumas Pompe liga svyruoja priklausomai nuo geografinės vietovės ir tautybės - tarp baltosios rasės atstovų infantilinės ligos formos paplitimo dažnis siekia 1:1380000 [8]. Pagal tai, kada pasireiškia pirmieji simptomai, ir ar nustatyta kardiomiopatija, ar ne - išskiriamos 3 Pompe ligos formos. Klasikinė infantilinė Pompe liga laikoma pačia sunkiausia ir blogiausių prognozę turinčia forma [4]. Šios formos pirminis sergamumas svyruoja nuo 1/100000 gyventojų

iki 1/200000 gyventojų [9]. Simptomai išryškėja pirmaisiais gyvenimo mėnesiais (<12 mėn.): atsiranda labai greitai progresuojanti hipertrofinė kardiomiopatija, kairiojo skilvelio išmetimo trakto obstrukcija, generalizuota hipotonija su raumenų silpnumu, kvėpavimo distresu. Pacientas palapsniui nustoja savarankiškai kvėpuoti [4]. Dėl to sergantys kūdikiai dažnai turi maitinimo sutrikimų, jie negali priaugti pakankamai svorio, sutrinka augimas ir vystymasis. Raumenų silpnumas sukelia disfagiją, GERL, gastroparezę ir vidurių užkietėjimą. Taip pat dažnas požymis yra hepatomegalija ir/ar splenomegalija [4,10,11]. Sergančiojo motorinis vystymasis ženkliai vėluoja, nepasiekiami svarbiausi raidos etapai, vaikas negali apsiversti, sėdėti ar stovėti. Atlikti tyrimai rodo, kad negydant tik nedidelė dalis pacientų išgyvena ilgiau nei vienerius metus. Dažniausiai sulaukus vidutiniškai 4-5 mėnesių jiems pradeda taikyti dirbtinę plaučių ventiliaciją dėl progresuojančio kvėpavimo nepakankamumo, o sulaukę 6-9 mėnesių miršta dėl kardiopulmoninio nepakankamumo [10].

Taip pat išskiriama ir neklasikinė infantilinė Pompe ligos forma, kurios pradžia gali svyruoti nuo 6 mėnesių amžiaus iki 13 metų. Pagrindinis skirtumas nuo klasikinės formos yra ženkliai mažesnio laipsnio kardiomiopatija arba jos nebuvimas. Ligos metu labiausiai pažeidžiami kaklo lenkiamieji raumenys, todėl pacientams sunku pakelti galvą gulint. Dėl galūnių proksimalinių raumenų silpnumo pacientai dažnai krenta, jiems sunku lipti laiptais, negali bėgti ar užsiimti kita sportine veikla. Šiems pacientams gali būti stebimas „miopatinis veidas“- bejausmis, nusileidusiais skruostais bei lūpų kampučiais, su abipuse ptoze veidas. Skoliozė stebima iki 50

proc. vaikų, sergančių šia liga. Taip pat šiems pacientams galima arefleksija, makroglosija, hepatomegalija, dažnai stebimas motorinės raidos atsilikimas [6,11]. Dažnai neklasikinė infantilinė Pompe ligos forma yra laikoma klasikinės formos potipiu [4].

Vėlyvos pradžios Pompe ligos forma pasireiškia vyresniems nei 18 metų pacientams [6]. Pirminis sergamumas šia forma nėra tiksliai žinomas - pavyzdžiui, Nyderlanduose buvo nustatytas, kad vėlyvos pradžios Pompe liga serga 1 iš 57000 gyventojų. [12]. Nepaisant modernių diagnostikos metodų, šios formos patvirtinimas dažnai vėluoja. Jai būdingas lėtai progresuojantis galūnių proksimalinių raumenų silpnumas, dažniausiai apatinių galūnių raumenys paveikiami labiau nei viršutinių. Labiausiai pažeidžiami paraspinaliniai, dubens srities raumenys ir diafragma [13]. Šiai formai taip pat būdingas liežuvio ir bulbarinių raumenų silpnumas, asimetrinė ptozė ir patologinis kraujagyslių išsiplėtimas, dažniausiai smegenų pamatinės arterijos, nusileidžiančiosios aortos. Kai kuriems pacientams pirmiausia atsiranda kvėpavimo sistemos sutrikimai, kurie gali pasireikšti somnolencija, rytiniais galvos skausmais, ortopnėja ar dusuliu fizinio krūvio metu [14]. Šie sutrikimai vėliau gali sukelti su miegu susijusius kvėpavimo sutrikimus bei kvėpavimo nepakankamumą, kuris ženkliai padidina pacientų, sergančių vėlyvos pradžios Pompe ligos forma, mirštamumą. Pamatinės smegenų arterijos aneurizmos plyšimas taip pat yra viena iš priežasčių, kuri lemia didesnę mirštamumą. Pacientams, kurie serga šia Pompe ligos forma, taip pat buvo nustatyti virškinamojo trakto sutrikimai tokie kaip pilvo pūtimas po valgio, disfagija, ankstyvas sotumo jausmas, viduriavimas, lėtinis vidurių

užkietėjimas ar dirgliosios žarnos sindromas [6,13].

## 4.2. Laboratoriniai tyrimai

### 4.2.1. Kraujo ir šlapimo tyrimai

Atliktuose kraujo tyrimuose dažniausiai randamas padidėjęs kraujo plazmos kreatinkinazės (KK) aktyvumas, kuris rodo raumens pažeidimą. Tačiau normalus KK aktyvumas pacientams, sergantiems vėlyvosios formos Pompe liga, nepadeda paneigti šios diagnozės. Kitų fermentų, tokie kaip ALT, AST ar LDH aktyvumas taip pat dažnai būna padidėjęs. Pacientams rekomenduojama atlikti šlapimo tyrimą, kuriame nustatomas padidėjęs gliukozės tetrasacharido (Glc(4)) kiekis. Šio rodiklio padidėjimas dažniau stebimas kūdikiams nei suaugusiems. Tęstinė naujagimių patikros studija Taivane nustatė koreliaciją tarp ankstyvosios formos Pompe ligos bei Glc(4) kiekio padidėjimo šlapime [15,16]. Šis tyrimas yra patvirtintas kaip neinvazyvus biomarkeris, kuris padeda pagrįsti Pompe ligos diagnozę bei monitoruoti pakaitinės fermentų terapijos efektyvumą [4,17].

### 4.2.2. GAA aktyvumo nustatymas

Remiantis 2017 metų Europos sutarimu, Pompe ligos diagnozė yra patvirtinama nustatant sumažėjusį GAA fermento aktyvumą arba nustačius GAA mutaciją [18]. Šio fermento aktyvumą galima nustatyti kraujyje, taip pat atliekant sauso kraujo lašo mėginį, raumenų biopsijos metu ar iš odos fibroblastų kultūrų [4]. Rekomenduojama

atliekant kraujo tyrimus naudoti akarbozę,  $\alpha$ -gliukozidazės inhibitorių, tokiu būdu yra padidinamas atliktų tyrimų jautrumas [15]. Esant klasikinei infantilinei Pompe ligos formai, fermentas būna neaktyvus arba beveik neaktyvus (<1 proc.), tuo tarpu išlikęs mažas aktyvumas (apytiksliai iki 30 proc. normalaus aktyvumo) labiau būdingas kitoms klinikinėms formoms [4,19].

## 4.3. Instrumentiniai tyrimai

- **EKG.** Esant infantilinei formai, dažniausiai stebimas trumpas P-R intervalas, labai platūs QRS kompleksai, Q-T intervalo dispersija. Taip pat galima stebėti kardiomiopatijos požymius su kairiojo skilvelio hipertrofija ir širdies ritmo sutrikimais [4,11].
- **Echokardiografija.** Pacientams, sergantiems klasikine infantiline Pompe ligos forma, šio tyrimo metu stebima sustorėjusi kairiojo skilvelio sienelė (hipertrofinė kardiomiopatija) su ar be išmetimo trakto obstrukcijos. Vėlesnėse ligos stadijose gali atsirasti dilatacinė kardiomiopatija [4,11].
- **Krūtinės ląstos rentgenograma.** Esant infantilinei Pompe ligos formai, stebimi kardiomegalijos požymiai, sumažėjęs plaučių tūris ir/ar atelektazės sritys. Tuo tarpu esant vėlyvos pradžios Pompe ligos formai, krūtinės ląstos rentgenograma dažniausiai būna normali [4, 11].
- **Elektromiografija.** Šis tyrimas padeda diferencijuoti Pompe ligą nuo kitų neuroraumeninių sutrikimų. Infantilinės formos metu stebimos didelio dažnio iškrovos, miotoninės iškrovos bei esant

valingam raumens susitraukimui atsiranda trumpi, mažos amplitudės polifaziniai motorinių vienetų veikimo potencialai. Tuo tarpu vėlyvos pradžios Pompe ligai būdinga proksimalinių raumenų miopatija be denervacinio aktyvumo arba apsiribojama tik tam tikromis raumenų grupėmis, pavyzdžiui paravertebralniais raumenimis [11].

- **Magnetinis branduolių rezonansas (MRT).** Šis tyrimas yra naudingas vertinant raumenų pažeidimo apimtį ir lokalizaciją pacientams, sergantiems vėlyvos pradžios Pompe ligos forma. Nors GAA aktyvumas sumažėjęs visuose raumenyse, kai kurios raumenų grupės išlieka mažiau pažeistos net ir esant pažengusiai ligai [3]. Naudojant T1w režimą, siekiama identifikuoti riebalinės raumenų infiltracijos požymius, kurie yra svarbūs raumeninių ligų diagnostikoje [20]. Vėlyvos pradžios Pompe ligos metu MRT matoma riebalinė infiltracija paraspinaliniuose, pilvo, menčių ir krūtinės sričių raumenyse bei liežuvyje [4,21]. Taip pat MRT padeda nustatyti tinkamiausią vietą raumenų biopsijai [4].
- **Raumenų biopsija.** Nors raumenų biopsija laikoma svarbiu diagnostikos metodu patvirtinant daugelį raumeninių ligų, tačiau ji nėra atliekama rutiniškai, bet gali būti taikoma kaip pagalbinis tyrimas diagnozuojant Pompe ligą, ypač tais atvejais, kai diagnozė nėra iki galo aiški. Pompe ligos metu dėl GAA trūkumo histologiškai matomi specifiniai pokyčiai raumeninėse skaidulose: glikogeno sankaupos ir/ar dėl patologinių procesų lizosomose atsiradę charakteringi vakuoliniai pakitimai raumeninėse ląstelėse

(vakuolinė miopatija), kurių išplitimas dažniausiai koreliuoja su klinikinių simptomų sunkumu. Vakuolinei miopatijai būdingos diastazei jautrios, besidažančios Šifo reagentu (angl. PAS) ir teigiamos rūgštinei fosfatazei vakuolės [4,6]. Dažymas Šifo reagentu padeda nustatyti glikogeno depozitus, kurie mikroskopiškai matomi kaip ryškios rožinės spalvos sankaupos po sarkolema ir raumeninių skaidulų citoplazmoje. Norint tiksliau įvertinti šiuos pakitimus, rekomenduojama naudoti ir kitus reagentus, pavyzdžiui rūgštinę fosfatazę su Alizarino raudonuoju [6,22]. Ultrastruktūriniu lygmeniu dažniausiai nustatomos ekstraląstelinės ir intraląstelinės glikogeno sankaupos bei randamos ženkliai sumažėjusios miofibrilės ir autofaginės vakuolės, kurios atsiranda dėl struktūrinių pakitimų [6]. Visi anksčiau išvardinti histologiniai pakitimai labiau vyrauja esant klasikinei infantilinei Pompe ligos formai. Vėlyvos pradžios Pompe ligai būdinga tai, jog biopsijos metu pakitimų gali nebūti, tačiau kartais randami tokie pat pakitimai kaip ir klasikinės formos atveju. Biopsijos metu rasti patologiniai pokyčiai, būdingi Pompe ligai, turi būti patvirtinti atliekant GAA aktyvumo nustatymą arba genetinius tyrimus. Neradus pakitimų biopsijos metu, Pompe ligos negalima atmesti [4,6].

#### 4.4. CRIM testas

Kryžmiškai reaguojančių imunologinių medžiagų (angl. CRIM) tyrimas yra svarbus prognostinis kriterijus pacientams, sergantiems

infantiline Pompe ligos forma ir gydomiems pakaitine fermentų terapija. Pacientams, kuriems ištyrus odos fibroblastus Western blot metodu, randama nors ir neaktyvi rūgštinė alfa gliukozidazė, laikomi CRIM teigiamais. Apie 30 proc. kūdikių, kurie serga šia ligos forma, visiškai neaptinkama GAA, todėl jie yra laikomi CRIM- neigiamais. Šiems pacientams dažnai susidaro dideli kiekiai anti -rhGAA IgG klasės antikūnų, kurie ženkliai sumažina pakaitinės fermentų terapijos efektyvumą ir yra susiję su ankstyvesne pacientų mirtimi [23,24].

#### 4.5. Genetiniai tyrimai

GAA genas, esantis 17 chromosomos ilgajame petyje, yra atsakingas už GAA baltymo produkciją. Skirtingi patogeniniai GAA geno pokyčio variantai pacientams lemia nevienodą GAA fermento trūkumą ir nenormalų aktyvumą, kas lemia ligos sunkumą ir įvairų klinikinį pasireiškimą. GAA geno identifikavimas suteikia informacijos, padedančios patvirtinti diagnozę ar nustatyti geno nešiotą, taip pat nustatyti fenotipą ir genotipo-fenotipo koreliaciją. Turint šiuos duomenis, pacientams galima suteikti genetinę konsultaciją [25]. Taip pat genetiniai tyrimai padeda išsiaiškinti kryžmiškai reaguojančių imunologinių medžiagų (angl. CRIM) statusą, kai biocheminiai tyrimai negalimi. Pagrindiniai tyrimo metodai, naudojami GAA geno nustatymui, yra Sanger sekoskaita arba naujos kartos sekoskaita (angl. NGS) [6].

## 5. Gydymas

### 5.1. Pakaitinė fermentų terapija

Vienintelis šiuo metu efektyvus gydymo metodas pacientams, sergantiems Pompe liga, yra pakaitinė fermentų terapija, kuri turi būti taikoma visą žmogaus gyvenimą. Rekombinantinė žmogaus alfa gliukozidazė (rhGAA) yra preparatas, skiriamas pakaitinės terapijos metu tam, kad pakeistų neaktyvią ar mažai aktyvią endogeninę rūgštinę alfa-gliukozidazę [6]. Šio gydymo tikslai priklauso nuo ligos progresavimo stadijos, todėl įvairiais laikotarpiais siekiama skirtingų rezultatų:

- 1) Sulėtinti, stabilizuoti ar pakeisti ligos progresavimo eigą.
- 2) Sumažinti mirčių skaičių ir padidinti išgyvenamumą.
- 3) Pagerinti pacientų judėjimo galimybes, išsaugoti motorines funkcijas, atitolinti pagalbinių priemonių, skirtų judėjimo funkcijai gerinti, poreikį.
- 4) Pagerinti arba apsaugoti paciento savarankiškumą ir gyvenimo kokybę [26,27].

Gydymą svarbu pradėti kuo anksčiau. Infantiline ligos forma sergantiems gydymą reikia pradėti pirmomis dienomis po gimimo, kai yra nustatoma diagnozė naujagimių patikros metu (Lietuvoje ši praktika nėra taikoma). Tai sąlygoja didesnę išgyvenamumą, nes yra ženkliai pagerinama širdies funkcija, tačiau raumenų funkcijos atsakas į pakaitinę fermentų terapiją yra ne toks ryškus. Kitokie gydymo pakaitine fermentų terapija rezultatai buvo stebimi vėlyvos pradžios Pompe ligos forma sergantiems pacientams. Remiantis atliktais tyrimais buvo pastebėta, kad taikant gydymą

pakaitine fermentų terapija ženkliai pagerėjo kvėpavimo sistemos funkcija, taip pat buvo pasiekti geresni rezultatai atliekant 6 minučių ėjimo testą. Tačiau ženklėsnio širdies funkcijos pagerėjimo nebuvo stebėta [28,29].

Toscano ir bendraautorų atliktos analizės metu pastebėta, jog rhGAA preparatu 1 m. laiko gydžius 278 pacientus (251 pac., kuriam nustatyta infantilinė Pompe ligos forma bei 27 pac., sergančius vėlyvos pradžios Pompe forma) - po gydymo 78 proc. pacientų pagerėjo 6 min. ėjimo testo rezultatai, 10 proc. tiriamųjų pagerėjo motorinė veikla, 70 proc. pacientų pagerėjo plaučių ventiliacinė funkcija [28].

Nepriklausomai nuo Pompe ligos tipo, gydymas rhGAA preparatu turi būti skiriamas tik specializuotuose centruose, kur pacientams, įvykus nepageidaujamai reakcijai į intraveninę infuziją, galėtų būti suteikiama būtinoji pagalba. Skiriant pakaitinę terapiją būtina informuoti šeimos narius apie šio gydymo tikslus, lūkesčius, priklausomai nuo ligos stadijos, ir duoti nurodymus dėl paciento sekimo ir gydymo efektyvumo vertinimo [23]. Gydymą rhGAA preparatu turi prižiūrėti gydytojas, turintis patirties dirbant su pacientais, sergančiais Pompe liga ar kitomis paveldimomis medžiagų apykaitos ar nervų ir raumenų ligomis. Standartinė šio medikamento dozė yra 20 mg/kg, skiriant intraveniškai kas 2 savaites. Pacientams, kuriems nėra teigiamo atsako į pradinį gydymą, vaisto dozė yra didinama iki 20mg/kg vieną kartą per savaitę[12]. Pompe liga sergantiems pacientams, kurie yra gydomi pakaitine fermentų terapija rhGAA preparatu, įvyksta serokonversija ir 95 proc. atvejų, jie tampa IgG teigiami. Itin aukšti antikūnių titrai gali aktyvuoti komplemento sistemos kaskadą ir neutralizuoti rhGAA fermentą, taip

sumažindami pakaitinės fermentų terapijos efektyvumą ir sukeldami nepageidaujamus reiškinius [26].

## 5.2. Papildomo gydymo ir stebėjimo rekomendacijos

### 5.2.1. Kardiologiniai simptomai

#### 5.2.1.1 Infantilinė ligos forma

Vienas iš pagrindinių požymių, sergant šia ligos forma, yra kardiomegalija, kurios gydymas yra tik simptominis. Tinkamiausią gydymą turi parinkti patyręs gydytojas kardiologas. Sunkios skilvelių hipertrofijos su kairiojo skilvelio išmetimo trakto obstrukcija gydymui skiriama beta receptorių blokatorių ir palaikomas skysčių balansas. Rekomenduojama vengti dehidratacijos ir hipotenzijos, nes šios būklės gali predisponuoti skilvelines aritmijas ar kardiovaskulinį nepakankamumą. Inotropinę funkciją gerinantys ir pokrūvį mažinantys vaistai gali pabloginti išmetimo trakto obstrukciją ir juos vartoti galima tik esant staziniam širdies nepakankamumui. Beta blokatoriai taip pat gali būti vartojami supraventrikulinėmis aritmijoms gydyti. Prieš pradėdant pakaitinę fermentų terapiją, pacientus būtina iširti dėl skilvelinio ekstopinio ritmo [27].

#### 5.2.1.2 Vėlyvos pradžios Pompe ligos forma

Kardiologiniai simptomai randami tik mažai daliai pacientų ir dažnai jie būna labai minimalūs. Jų gydymas iš esmės nesiskiria nuo ankstyvos pradžios Pompe ligos metu esančių širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo gydymo[27].

### 5.2.2. Gastrointestinaliniai simptomai



### **5.2.2.1 Infantilinė Pompe ligos forma**

Nėra atlikta jokių specifinių tyrimų, kurie apibrėžtų maistinių medžiagų poreikį kūdikiams, sergantiems infantiline Pompe ligos forma. Žinoma, kad blogas raumenų tonusas, rijimo sutrikimai ir GERL gali turėti įtakos reikalingų medžiagų įsisavinimui. Gresiant aspiracijai ar esant nepakankamam augimo greičiui, būtina įvesti nazogastrinį zondą ir taikyti enterinę mitybą [27].

### **5.2.2.2 Vėlyvos pradžios Pompe ligos forma**

Pompe liga sergantys pacientai susiduria su rijimo ir mitybos sutrikimais. Jų atsiradimą predisponuoja veidinių raumenų hipotonija, makroglosija, susilpnėję liežuvio raumenys. Dėl seilių ir kitų sekretų kaupimosi ant balso stygų gali atsirasti kvėpavimo sutrikimai. Dažnai pacientai skundžiasi, jog greitai pavargsta kramtyti ir ryti tam tikrą maistą, jaučia žandikaulį judinančių raumenų silpnumą [26].

Itin svarbu užtikrinti pakankamą pacientų, sergančių Pompe liga, mitybą, tačiau taip pat būtina kontroliuoti glikogeno akumuliaciją ir aminorūgščių gamybą. Dėl šių sutrikimų yra neužtikrinama adekvati mityba. Rekomenduojama taikyti daug baltymų turinčią dietą (20-25 proc. bendrai gaunamos energijos iš baltymų, 30-35 proc. iš angliavandenių ir 35-40 proc. iš riebalų), taip pat skirti vitaminų ir mineralinių medžiagų, atkreipti dėmesį į maisto konsistenciją. Dieta, praturtinta baltymais ir/ar L-alanino aminorūgštimi ir turinti mažai angliavandenių, turėjo teigiamą poveikį pacientams, sergantiems vėlyvos pradžios Pompe ligos forma. Rekomenduojama nuolat sekti KMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), liemens apimtį ir/ar poodinio riebalinio audinio storį. Reikalui esant,

gydytojai turi apsvarstyti nazogastrinio zondo įvedimą, gastrostomos ar gastrojejunostomos suformavimą [26,27].

### **5.2.3. Pulmonologiniai simptomai**

#### **5.2.3.1 Infantilinė ligos forma**

Blogėjant kvėpavimo funkcijai dėl kvėpavimo raumenų silpnumo, vaikams ir naujagimiams atsiranda hipoventiliacija ir su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai. Šias būkles pablogina aspiracijos rizika ir gretutinė širdies liga. Vaikams, kuriems naujai nustatyta Pompe liga, būtina atlikti spirometriją ir apsvarstyti neinvazinės plaučių ventiliacijos poreikį [27].

#### **5.2.3.2 Vėlyvos pradžios Pompe ligos forma**

Pagrindiniai simptomai, atsirandantys dėl kvėpavimo raumenų silpnumo ir pasireiškiantys dažniausiai dienos metu - tai dispnėja ramybės ar krūvio metu ir sumažėjęs fizinis pajėgumas. Miego metu dažniausiai pastebima ortopnėja, pacientai skundžiasi miego sutrikimais, galvos skausmu, nuovargiu. Alveolių hipoventiliacija dažniausiai atsiranda REM miego fazės metu, kai raumenų tonusas fiziologiškai yra sumažėjęs. Sutrikus kosulio refleksui, pacientams dažniau vystosi kvėpavimo takų infekcijos, jų obstrukcija gleivėmis, aspiracija. Šiems sutrikimams kontroliuoti ir gydyti taikomos įvairios priemonės, atliekami laboratoriniai tyrimai, nuolat sekama paciento būklė. Rekomenduojama kas metus arba pakitus ligos eigai atlikti kvėpavimo funkcijos įvertinimą (pvz.: spirometriją), tikslinga paimti ir arterines kraujo dujas. Dėl sekreto susikaupimo kvėpavimo takuose reikalingas nuolatinis atsiurbimas, gali būti naudojami kosulio asistentai. Miego metu atsirandančius

kvėpavimo sutrikimus rekomenduojama gydyti taikant nuolatinio teigiamo slėgio aparatų (CPAP) arba neinvazinę naktinę ventiliaciją [26].

Įvairūs minėti veiksniai gali sąlygoti ūmaus kvėpavimo nepakankamumo (ŪKN) atsiradimą. Tai viena dažniausių mirties priežasčių tarp pacientų, sergančių vėlyvos pradžios Pompe ligos forma. Išsivysčius šiai būklei pacientus būtina stacionarizuoti į intensyvios terapijos skyrių, taikyti invazinę ar neinvazinę plaučių ventiliaciją, skirti plataus spektro veikimo antibiotikus (ŪKN dažnai predisponuoja infekcijas), vengti opioidų ir neuroraumeninės jungties blokatorių [28].

#### 5.2.4 Atramos ir judėjimo sistemos

##### 5.2.4.1 Infantilinė Pompe ligos forma

Net ir taikant pakaitinę fermentų terapiją infantiline ligos forma sergantiems pacientams pasireiškia atramos - judėjimo sistemos sutrikimų, kurių sunkumas varijuoja nuo lengvų (savarankiško vaikščiojimo) iki vidutinių (savarankiško sėdėjimo), ar net sunkių (nesugebėjimas sėdėti be atramos). Pacientams, kurie serga lengvesne ligos forma, pakenkimas randamas ne visuose raumenyse - dažniausiai pažeidžiami veido, kaklo lenkiamieji, klubo tiesiamieji, pėdos dorzofleksiniai raumenys. Nepaisant teigiamo atsako į keletą metų trunkantį gydymą pakaitine fermentų terapija, daugeliui pacientų progresuoja raumenų silpnumas, kuris sąlygoja išmoktų motorinių gebėjimų praradimą. Taip pat šiems pacientams stebimos juosmeninės hiperlordozės, dažnai išsivysto skoliozė, kuri yra koreguojama chirurginiu būdu. Nėra iki galo žinoma, nuo ko priklauso šios sistemos pažeidimo sunkumas.

Manoma, kad tam įtakos turi pakaitinės fermentų terapijos pradžia (kuo anksčiau pradedama, tuo geresni rezultatai), CRIM statusas ir antikūnų titras [29].

##### 5.2.4.2 Vėlyvos pradžios Pompe ligos forma

Ligai pažeidus atramos - judėjimo sistemą, pacientams pasireiškia progresuojantis raumenų silpnumas, atsiranda netaisyklinga laikysena ir kompensuojamieji judesiai. Siekiant įvertinti simptomų sunkumą yra taikomi įvairūs diagnostiniai testai (6 minučių ėjimo testas, lipimo laiptais mėginys, raumenų jėgos įvertinimas). Norint išvengti ar bent sumažinti atramos - judėjimo aparato pažeidimus, rekomenduojamos įvairios mankštos bei aerobiniai pratimai (vaikščiojimas, ėjimas ant bėgtakio, važinėjimas su dviračiu, plaukimas), tačiau būtina vengti didelio krūvio pratimų. Norint išvengti osteoporozės pacientams skiriamas vitaminas D, kalcio preparatai, o jau išsivysčius šiai būklei pradedamas gydymas bifosfonatais, kasmet atliekamas DEXA tyrimas [26].

##### 5.2.5 Anestezijos ypatumai

Anestezijos skyrimas pacientams, sergantiems Pompe liga, yra planuojamas itin kruopščiai. Būtina atsižvelgti į tokių komplikacijų kaip širdies aritmijos, širdies sustojimas ir mirtis dėl tiesioginio anestetikų poveikio riziką. Medikamentai turėtų būti titruojami lėtai ir mažesnėmis dozėmis, nes kraujotaka dėl kardiomiopatijos yra sulėtėjusi. Šiems pacientams dažniau pasireiškia nepageidaujamas bendrinei nejautrai vartojamų anestetikų poveikis, ypač, jeigu skiriamas

halotano ir sukcinilcholino mišinys. Jeigu įmanoma, reikėtų vengti trachėjinės intubacijos. Esant lengvo ar vidutinio sunkumo paciento būklei, rekomenduojama rinktis inhaliacinius anestetikus. Pompe liga sergantiems pacientams dėl hiperkalemijos rizikos nerekomenduojama skirti depoliarizaciją sukeliančių medikamentų [26].

### 5.2.6 Skiepai

Siekiant išvengti infekcinių ligų vakcinacija atlieka itin svarbų vaidmenį Pompe liga sergančių pacientų gyvenime. Nepriklausomai nuo to, ar sergantieji gauna pakaitinę fermentų terapiją, ar ne, rekomenduojama, jog jie būtų skiepijami taip pat, kaip ir to paties amžiaus asmenys, ar žmonės, sergantys tomis pačiomis gretutinėmis ligomis. Kasmetinė vakcinacija nuo gripo rekomenduojama nustačius kliniškai reikšmingą kvėpavimo raumenų pažeidimą. Pagal nustatytas rekomendacijas skiepai nuo pneumokokinės infekcijos turėtų būti privalomi [28].

## 5.3. Eksperimentiniai gydymo būdai

### 5.3.1 Eksperimentinio gydymo būdai, orientuoti į pakaitinės fermentų terapijos efektyvumo padidinimą

Pakaitinės fermentų terapijos efektyvumas priklauso nuo 2 pagrindinių veiksnių: manozės-6- fosfato (M6P) kiekio, esančio rekombinantiniame fermente, bei nuo katijonų nepriklausančių manozės 6 fosfato receptorių (angl. *cation-independent mannose 6-phosphate receptor (CI-MPR)*) skaičiaus

audiniuose-taikiniuose, į kuriuos nukreipta PFT. M6P yra svarbus junginys, atsakingas už efektyvų rekombinantinio fermento pasisavinimą ir dalyvaujantis lizosominiame pernešime. Šiuo metu mokslininkų tikslas - padidinti manozės-6-fosfato kiekį rekombinantiniame fermente, kad būtų užtikrintas geresnis jo patekimas į audinius. Taip pat bandoma pagerinti PFT efektyvumą padidinant CI-MPR receptorių jautrumą prie jų prisijungiančiam M6P. Kol kas šioje srityje vyksta tik ikiklinikiniai tyrimai [30].

### 5.3.2 Genų terapija

Genų terapija yra potenciali alternatyva PFT. Ji paremta geno (kitaip vadinamo transgenu), koduojančio GAA gamybą, įterpimu į žmogaus audinį, nepašalinant mutavusio paties žmogaus geno. Tam pasitelkiami virusiniai vektoriai, kurie nugabena transgeną į reikiamą vietą ląstelės genome. Viena iš taktikų, kuri gali būti naudojama, yra tiesiogiai injekuojamo į raumenį virusinio vektoriaus su GAA baltymą koduojančiu transgenu įvedimas. Tačiau taikant šį metodą pagerėja tik to raumens, į kurį įvedamas vektorius, funkcija, o kiti raumenys ir toliau lieka pažeisti. Atliktuose tyrimuose su pelėmis buvo atrasta, kad toks būdas nepaveikia motoneuronų, kuriuose taip pat aptinkamos didelės glikogeno sandėlios, todėl raumens funkcija vistiek išlieka pažeista [30]. Kitas genų terapijos būdas yra sisteminis virusinio vektoriaus tiekimas organizmui. Tačiau šiuo atveju susiduriama su kita problema - organizmo imuniniu atsaku į gydymą, kuris dažniausiai pasireiškia reakcija į viruso kapsidę ir į patį transgeną. Reakcija dažnai įvyksta pakartotinai suleidus tos pačios serogrupės

viruso pacientui, todėl geresni rezultatai buvo pasiekti skiriant skirtingų serogrūpių virusų injekcijas. Dar vienas būdas, kuris gali būti taikomas Pompe liga sergantiems pacientams, yra kepenų kaip organo - taikinio pasirinkimas, pasitelkiant genų terapiją. Kepenys tampa GAA depu, iš kurio palaipsniui išsiskiria fermentas. Atlikus tyrimus su pelėmis ir primatais, buvo pasiektas geras šio metodo efektyvumas ir saugumas, todėl jau yra planuojami klinikiniai tyrimai su žmonėmis [30,31].

Lyginant genų terapiją su PFT, pirmasis yra pigesnis, patogesnis, nes gali užtekti vieno gydymo kurso per gyvenimą lyginant su PFT, kurios metu vaistas leidžiamas kas 1-2 savaites, priklausomai nuo ligos sunkumo. Jeigu ateityje pavyks šį gydymo metodą patobulinti - jis bus žymiai efektyvesnis už PFT [30].

Kalbant apie visišką paciento pasveikimą, daug vilčių suteikia naujoji CRISPR/CAS sistemos technologija. Dabartinė šios technologijos versija jau yra taikoma gydant Diušeno distrofiją pelėse ir yra pasiekti teigiami rezultatai. Šią technologiją būtų galima pritaikyti ir gydant Pompe ligą, tačiau dar būtina atlikti ikiklinikinius ir klinikinius tyrimus [30,31].

## 6. Išvados ir apibendrinimas

Pompe liga - tai reta metabolinė miopatija, kurios diagnostika dažnai būna apsunkinta. Gydytojams būtina atkreipti dėmesį į dažniausius simptomus, kad liga būtų diagnozuota laiku. Siekiant užtikrinti kuo geresnę šių pacientų priežiūrą, reikalingas įvairių sričių specialistų bendradarbiavimas. Šiuo metu vienintelis gydymo metodas yra

pakaitinė fermentų terapija. Aktyviai tiriamas ir genų terapijos efektyvumas, gavus teigiamus rezultatus jau planuojama pereiti į klinikinių tyrimų stadiją. Tobulėjant mokslui, ateityje tikimasi sulaukti ir dar efektyvesnių gydymo metodų.

## Literatūra

1. Rodwell C, Aymé S. Rare disease policies to improve care for patients in Europe. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(10):2329-2335.
2. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan Z, Tesoro T, Molsen E et al. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*. 2015;18(6):906-914.
3. Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar ME, et al. Minutes of the European Pompe Consortium (EPOC), Germany. *Acta Myol*. 2015;34(2-3):141-143.
4. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):928-942.
5. Falk D, Todd A, Lee S, Soustek M, ElMallah M, Fuller D et al. Peripheral nerve and neuromuscular junction pathology in Pompe disease. *Human Molecular Genetics*. 2014;24(3):625-636.
6. Tchan M, Henderson R, Kornberg A, Kairaitis K, Fuller M, Davis M et al. Is it Pompe Disease? Australian diagnostic considerations. *Neuromuscular Disorders*. 2020;30(5):389-399.
7. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati M, Gasperini S, Morandi L et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology*. 2008;71:S4-S11.

8. Chien Y, Hwu W, Lee N. Pompe Disease: Early Diagnosis and Early Treatment Make a Difference. *Pediatrics & Neonatology*. 2013;54(4):219-227.
9. Marsden D. Infantile onset Pompe disease: A report of physician narratives from an epidemiologic study. *Genetics in Medicine*. 2005;7(2):147-150.
10. Gupta N, Kazi Z, Nampoothiri S, Jagdeesh S, Kabra M, Puri R et al. Clinical and Molecular Disease Spectrum and Outcomes in Patients with Infantile-Onset Pompe Disease. *The Journal of Pediatrics*. 2020;216:44-50.e5.
11. Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2019;117(4).
12. Ausems M, Verbiest J, Hermans M, Kroos M, Beemer F, Wokke J et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *European Journal of Human Genetics*. 1999;7(6):713-716.
13. Kishnani P, Chen Y. Defects in Metabolism of Carbohydrates. In: Kishnani P, Chen Y, ed. by. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2020. p. 777-806.
14. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(13):284-284.
15. Lawrence Merritt II J. Lysosomal acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease, glycogen storage disease II, acid maltase deficiency). 2018
16. Chien YH, Goldstein JL, Hwu WL, et al. Baseline Urinary Glucose Tetrasaccharide Concentrations in Patients with Infantile- and Late-Onset Pompe Disease Identified by Newborn Screening. *JIMD Rep* 2015;
17. Pakanová Z, Matulová M, Uhliariková I. et al. Case study: monitoring of Glc4 tetrasaccharide in the urine of Pompe patients, use of MALDI-TOF MS, and 1H NMR. *Chem. Pap.* 73, 701–711 (2019).
18. Van der Ploeg A, Kruijshaar M, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann R et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *European Journal of Neurology*. 2017;24(6):768-e31.
19. Burton BK, Kronn DF, Hwu WL, Kishnani PS, Pompe Disease Newborn Screening Working G. The Initial Evaluation of Patients After Positive Newborn Screening: Recommended Algorithms Leading to a Confirmed Diagnosis of Pompe Disease. *Pediatrics* 2017;140(Suppl 1):S14-S23.
20. Figueroa-Bonaparte S, Segovia S, Llauger J, Belmonte I, Pedrosa I, Alejalde A et al. Muscle MRI Findings in Childhood/Adult Onset Pompe Disease Correlate with Muscle Function. *PLOS ONE*. 2016;11(10):e0163493.
21. Carlier P, Azzabou N, de Sousa P, Hicks A, Boisserie J, Amadon A et al. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2015;38(3):565-572.
22. Dubowitz V, Sewry C, Oldfors A. *Metabolic Myopathies I: Glycogenoses*. In: Dubowitz V, Sewry C, Oldfors A, ed. by. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 5th ed., 2020.
23. Bali D, Goldstein J, Rehder C, Kazi Z, Berrier K, Dai J et al. Clinical laboratory experience of blood CRIM testing in infantile

Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2015;5:76-79.

24. Van Gelder C, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos M, Plug I, van der Ploeg A, Reuser A. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014;38(2):305-314.

25. Reuser A, Ploeg A, Chien Y, Llerena J, Abbott M, Clemens P et al. GAA variants and phenotypes among 1,079 patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Human Mutation*. 2019;40(11):2146-2164.

26. Llerena J, Clinton J, Nascimento V, Osvaldo JM, Oliveira A, Souza B., et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 74(2), 166-176. 2015

27. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof B, Sirrs S, Sarnat H, Myers K et al. Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2016;43(4):472-485.

28. Boentert M, Prigent H, Várdi K, Jones H, Mellies U, Simonds A et al. Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(10):1735.

29. Hahn A, Schänzer A. Long-term outcome and unmet needs in infantile-onset Pompe disease. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(13):283-283.

30. Ronzitti G, Collaud F, Laforet P, Mingozi F. Progress and challenges of gene therapy for Pompe disease. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(13):287-287.

31. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in lateonset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol*. 2013;260(4):951-9.