

UDK 616.83-009.1
DOI 10.7251/SCEPED1802004M
COBISS.RS-ID 7659800

PRIKAZ SLUČAJA

INFANTILNA FORMA POMPEOVE BOLESTI

Nina Marić, Dario Đukić, Biljana Đurđević Banjac, Dragana Malčić-Zanić

Klinika za dječije bolesti, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske Bosna i Hercegovina

Abstrakt

Pompeova bolest je rijetko autozomno recesivno nasljedno metaboličko oboljenje uzrokovano nedostatkom enzima kisele alfa glukozidaze usljed mutacije GAA gena. Karakteriše se nakupljanjem glikogena u lizozomima svih ćelija, posebno ćelija mišića, jetre, srca i mozga. Simptomi bolesti mogu se javiti u različitoj dobi i mogu biti različite težine, što najviše zavisi od prirode mutacije i rezidualne enzimske aktivnosti. Najteži je infantilni oblik kod koga rano nastaju kardiomegalija, hepatomegalija, hipotonija i mišićna slabosti, i kod koga do smrtnog ishoda dolazi u toku prve godine života. Od 2006. godine dostupno je i odobreno liječenje Pompeove bolesti enzimskom supstitucionom terapijom. Uspješnost ovog vida liječenja najviše zavisi od stadija bolesti u vrijeme započinja liječenja, genotipa i CRIM statusa. Većinom pacijenti sa CRIM negativnim statusom imaju loš odgovor na liječenje, više komplikacija i samim tim lošiju prognozu.

U ovom radu smo prikazali prvi slučaj infantilne forme Pompeove bolesti koju smo liječili enzimskom supstitucionom terapijom u našoj zdravstvenoj ustanovi. Pompeova bolest se kod ovog pacijenta prvo manifestovala hipertrofičnom kardiomiopatijom i imala je brzu progresiju sa razvojem hepatomegalije, teške hipotonije, mišićne slabosti i konačno srčane i respiratorne slabosti. Enzimsku supstitucionu terapijom pacijent je počeo da prima u dobi od 3 mjeseca. Odgovor na terapiju je bio loš i pacijent je umro u dobi od 6 mjeseci.

Smatramo da bi prepoznavanje ove bolesti u ranijoj dobi i započinjanje liječenja prije razvoja kliničkih simptoma vjerovatno dalo bolji rezultat liječenja i produžilo životni vijek oboljelih od Pompeove bolesti.

Ključne riječi: Pompeova bolest, hipertrofična kardiomiopatija, enzimska supstitucionna terapija, CRIM status

INFANTILE FORM OF POMPE DISEASE

Nina Marić, Dario Đukić, Biljana Đurđević Banjac, Dragana Malčić Zanić

Clinic for children's diseases, University Clinical Centre of the Republic of Srpska Bosnia and Herzegovina

Abstract

Pompe disease is a rare autosomal recessive metabolic disorder caused by the deficiency of the acid alpha-glucosidase (GAA) enzyme due to mutation in the GAA gene. It is characterized by the aggregation of glycogen in the lysosomes of all cells, especially muscle, liver, heart and brain cells. The symptoms of the disease may develop at different ages and with varying rates of occurrence, which largely depends on the nature of the mutation and the degree of residual enzymatic activity. The most severe form is the infantile form which is characterized by rapidly progressive cardiomegaly, hepatomegaly, weakness, generalized hypotonia and death within the first year of life. Since 2006, an enzyme replacement therapy for the specific treatment of Pompe disease has been available and approved. Success of this kind of therapy mostly depends on the stage of the disease at the initial therapeutic regimen, the genotype and CRIM status. Mostly patients with CRIM negative status have had response on therapy, more complications and therefore a poor outcome.

We describe the first case of infantile form of Pompe disease treated in our institution with enzyme replacement therapy. In this case, Pompe disease presented initially with hypertrophic cardiomyopathy and had rapid progression, exhibiting hepatomegaly, severe weakness and hypotonia and finally cardiac and respiratory failure. The enzyme replacement therapy started when patient was 3 months old. His response to the therapy was poor and patient died in the age of 6 months.

We think that recognizing this disease earlier and starting with treatment prior to the development of clinical symptoms are likely to improve the results of the treatment and extend a lifespan of patients with Pompe disease.

Key words: Pompe disease, hypertrophic cardiomyopathy, enzyme replacement therapy, CRIM status

Uvod

Pompeova bolest (PB) rijetko autozomno recesivno nasljedno metaboličko oboljenje kod koga dolazi do nakupljanjem glikogena u lizozomima svih ćelija, a posebno ćelija mišića, jetre, srca i mozga, zbog nedostatka enzima kisele alfa glukozidaze.

Procjenjuje se da se incidenca svih oblika PB u populaciji kreće od 1:40000 do 1:300000 (1). Bolest je dobila ime po patologu Johannes Cassianus Pompe-u koji je

dao njen prvi opis 1932 godine. On je kod sedmomjesečne djevojčice, koja je iznenađeno umrla od zatajenja srca, uočio velike količine glikogena unutar vakuola u srčanom mišiću (2). Mehanizam nastanka bolesti je utvrđen tek 1963. godine otkrićem enzima kisele alfa glukozidaze i njegovog nedostatka u uzorcima tkiva četvero pacijenata oboljelih od PB (3).

Vrijeme pojave simptoma bolesti i njena težina najviše zavise od vrste mutacije i rezidualne enzimske aktivnosti. Najteži oblik PB je klasični infantilni oblik kod koga je rezidualna enzimska aktivnost manja od 1%. Ovaj oblik bolesti se karakteriše brzim razvojem kardiomegalije, hepatomegalije, hiponije i mišićne slabosti, te smrću u prvoj godini. Hipertrofična kardiomiopatija, kao jedan od najkarakterističnijih znakova bolesti, može biti vidljiva i u prenatalnom periodu. Abnormalno skladištenje glikogena u srčanim ćelijama dovodi do zadebljanja ventrikularnog mišića i interventrikularnog septuma dovodeći do opstrukcije izlaznog dijela lijevog ventrikula, opstruktivne kardiomiopatije i srčane insuficijencije (3). Kod oboljelih su u serumu povišene vrijednosti CK, CK-MB, AST, ALT i LDH i njihovo određivanje je važno, ne samo u postavljanju dijagnoze, nego i za praćenje toka bolesti. Mjerenje aktivnosti alfa glukozidaze zlatni je standard u dijagnostici PB (4). Analiza GAA gena u regionu 17q25.3, koji kodira enzim alfa glukozidazu, je značajna za potvrdu dijagnoze PB, kao i za otkrivanje nosioca i prenatalnu dijagnostiku (3). Enzimska supstitucionna terapija dostupna je i odobrena od strane EMEA (engl. *European Medicines Evaluation Agency*) i FDA (engl. *Food and Drug Administration*) od 2006. godine za specifično liječenje PB. Riječ je o rekombinantnom humanom enzimu alfa glukozidazi (rhGAA) koji se primjenjuje intravenski, svakih 14 dana, u dozi od 20–40 mg/kg. Lijek povećava razgradnju glikogena, ublažava tegobe i produžava dužinu i poboljšava kvalitet života oboljelih od PB (5). Uspješnost liječenja zavisi od brojnih faktora, vremena započinjanja liječenja, kliničkog stanja pacijenta, doze lijeka i dr. Kao najbitniji prediktor ishoda liječenjem navodi se CRIM (engl. *cross-reactive immunological material*) status. CRIM negativni status je povezan s tendencijom razvoja visokog titra antitijela koji neutraliziraju terapijski efekat i povezani su sa lošim ishodom. Kod CRIM negativnog statusa se zato primjenjuje, prije ili odmah nakon započinjanja enzimske terapije, imunomodulacija kombinacijom metotreksata, rituksimaba i intravenske aplikacije gama globulina, kako bi se postigla imunotolerancija i poboljšao uspjeh liječenja (3).

Prikaz slučaja

Prikazujemo slučaj muškog dojenčeta sa infantilnom formom Pompeove bolesti koje je liječeno na našoj klinici enzimskom supstitucionom terapijom.

Radi se o prvom djetetu zdravih nesrodnih roditelja kod koga je prenatalno viđena kardiomegalija. Rođen je u terminu, prirodnim putem, PM 3870 g, PD 55 cm i po rođenju ispitivan u drugoj, mjestu rođenja najbližoj, zdravstvenoj ustanovi. Po rođenju kod njega je uočena blaža hipotonija, u serumu su nađene povišene vrijednosti CK (1060 IJ/l), CK-MB (40,2 IJ/l) i AST (210 IJ/l), a ehokardiografija je utvrdila postojanje

biventrikularne hipertrofične kardiomiopatije. Pod sumnjom da pacijent boluje od PB, uzorak krvi na filter papiru je poslat u inostranstvo na analiza aktivnosti enzima alfa glukozidaze u limfocitima. U međuvremenu pacijent je počeo da se zamara pri hranjenju, da ubrzano diše i plavi oko usta. Kontrolni nalazi su pokazali pogoršanje hipertrofije miokarda i pojavu hepatomegalije. Bio je na peroralnoj kardiološkoj terapiji. Po prispjeću nalaza izrazito snižene vrijednosti alfa glukozidaze u limfocitima, upućen je na našu kliniku, a uzorak DNK je poslat na genetičku analizu. Dijete je primljeno da našu kliniku, na Odjeljenje hematonekologije sa imunologijom, u dobi od nepuna 3 mjeseca, a po obezbjeđivanju lijeka koje je bilo praćeno složenom administrativnom procedurom. Na prijemu je bio blijed, tihog plaća, tahipnoičan, promjenjivog filiformnog pulsa, sa čujnim sistolnim šumom duž lijeve ivice sternuma jačine 3/6, hepatomegalijom (5 cm ispod DRL), povremeno prisutnim horizontalnim nistagmusom i generalizovanom hipotonijom (Slika 1.). CRIM status i genetička analiza su rađeni u inostranstvu. CRIM statusa je kod ovog pacijenta određen kao negativan, što je u skladu sa rezultatom genetičke analize koja je utvrdila da je pacijent složeni heterozigot za mutacije GAA gena c.[2261dupC];[2269C>T]. U rezultatima krvnih analiza su se zduvale visoke vrijednosti CK (635-1466 U/L), CK-MB (48-53 U/L), AST (323-613 U/L), ALT (114-203 U/L) i LDH (1269-1532 U/L). Radiografski pregledom pluća i srca nađena je kardiomegalija i zastoje promjene na plućima. Ehokardiografija je pokazala ekstremnu biventrikularnu hipertrofiju miokarda sa otežanim punjenjem usljed intrakavitarne hipertrofije i poremećaja relaksacije (Slika 2). Korigovana je kardiološka uz ostalu potpurnu terapiju. Prema protokolu za CRIM negativne bolesnike započeta je imunomodulacija, primjenom rituksimaba, metotreksata i intravenskog imunoglobulina. U toku primjene prve doze rituksimaba, uz premedikaciju, došlo je do pojave urtrikarije, te je pacijent primio trećinu predviđene doze lijeka. Tokom primjene preostale tri doze rituksimaba nije došlo do pojave komplikacija. Drugi i treći brok metotreksata nije primio zbog izuzetno visokih vrijednosti transaminaza. Započeto je specifično liječenje aplikacijom rekombinantnog humanog enzima alfa glukozidaze (rhGAA) preko *in-line* intravenskog seta sa filterom sa slabim vezivanjem proteina promjera 0,2µm. Prije započinjanja liječenja i 28. dan terapije uzeti su uzorci seruma za testiranje na prisustvo IgG antitijela na rhGAA i uzorci urina za testiranje postojanja oligosaharida koji su poslani na analizu u inostranstvo. Pacijent je primio ukupno tri doze lijeka. Prva doza je iznosila 20 mg/kg, a druga i treća 40 mg/kg. Tokom primjene druge doze pacijent došlo je do pojave komplikacije u vidu priapizma u trajanju od nekoliko sati. Nakon primjene treće doze zabilježio se pad vrijednosti CK (947-730 U/L) i AST (254 U/L), dok je istovremeno ehokardiografski nalaz pokazivao dalje pogoršanje nalaza na srcu. Viđena je ekstremna biventrikularna hipertrofija miokarda sa obrascem protoka po tipu poremećaja relaksacije, pseudonormalan profil protoka, sa smanjenjem zapremine kavuma komora, redukcijom udarnog volumena i elementima opstrukcije LVOT i RVOT. Svo vrijeme kod djeteta su praćeni vitalni parametric i laboratorijski nalazi prema protokolu i kliničkom stanju pacijenta (KKS, subpopulacije limfocita, AST, ALT, CK, CK-MB, nivo imunoglobulina) i korigovana terapija. Bio je pod kontrolom kardiologa, neurologa, pulmologa i specijaliste za poremećaje ishrane. Povremeno je

zahtijevao primjenu oksigenoterapije. Trideset i trećeg dana hospitalizacije dolazi do pogoršanja opšteg stanja, uznemirenosti i febrinosti. Zbog daljeg pogoršanja stanja djeteta, razvijanja znakova kardiorespiratorne insuficijencije, 37-og dana hospitalizacije je premiješten na Odjeljenje intenzivne njege i terapije gdje se zbrinut intubacijom, mehaničkom ventilacijom, lijekovima i ostalim mjerama intenzivnog liječenja. Prekinuto je davanje četvrte doze lijeka zbog pojave komplikacija u vidu bradikardije i eritema lica. Bez obzira na sve primijenjene mjere specifičnog i simptomatskog liječenja, kod ovog pacijenta nije došlo do poboljšanja stanja i četrdeset i sedmog dana hospitalizacije došlo je do smrtnog ishoda. Naknadno su dobijeni negativni rezultati ispitivanja prisustva antitijela na rhGAA kao i pad vrijednosti oligosaharida Glc4 u urinu (početna 54,18 mmol/mol Cre, 28. dana terapije 38,12 mmol/mol Cre).

Diskusija

Sve do otkrića supstitutivne enzimske terapije, za liječenje PB bila je dostupna samo simptomatska terapija koja, naročito kod infantilne forme, nije značajno uticala da dužinu i kvalitet života ovih bolesnika. Rekombinantni humani enzim alfa glukozidaza se primjenjuje u liječenju ove bolesti od 2006. godine i do sada su sprovedena mnoga istraživanja sa ciljem povećanja efikasnosti ovog vida liječenja i smanjenja broja komplikacija. Zna se da liječenje optimalno treba započeti prije nastupa ireverzibilnih hroničnih promjena na organima, prvenstveno mišićima, jer ako iste nastupe, bolest najčešće više ne odgovara na primijenjenu terapiju (6). Dužina perioda prije započinjanja liječenja direktno zavisi i od vremena potrebnog za postavljanje pravilne dijagnoze i određivanje CRIM statusa, te o mogućnosti da se u što kraćem roku obezbijedi lijek. U našoj zemlji je razumljivo da je period potreban za postavljanje dijagnoze duži nego u razvijenijim zemljama jer je za mjerenje aktivnosti alfa glukozidaze, koje predstavlja zlatni je standard u dijagnostici PB, određivanje CRIM statusa i genetičke analize potrebno uzorke pacijenta poslati u različite laboratorije u inostranstvu. Smatra se da je od dobi pacijenta možda i važniji prognostički faktor za uspješnosti terapije njegovo kliničko stanje (7). Pored dobi i stanja pacijenta, kao najbitniji prediktor ishoda liječenjem je CRIM status. Za razliku od CRIM pozitivnih, CRIM negativni bolesnici ne mogu stvarati enzim zbog čega njihov imuni sistem prepoznaje rhGAA kao strani protein. Otprilike 20% bolesnika s klasičnim infantilnim oblikom, bez obzira na pravovremeni početak liječenja, upravo zbog razvoja visokog titra neutralizirajućih antitijela na rhGAA, ne reaguje na terapiju (8). Zahvaljujući imunomodulaciji se značajno poboljšao uspjeh liječenja enzimskom terapijom kod bolesnika sa CRIM negativnim statusom (3).

Mi smo prikazali prvi slučaj PB kod kog smo primijenili enzimsku supstitucionu terapiju u našoj zdravstvenoj ustanovi. Pacijent je, nažalost, imao najtežu infantilnu formu bolesti, CRIM negativni status i tešku kardiomiopatiju koja je imala prenatalni početak i nije reagovala na terapiju. Zbog pada vrijednosti CK i transaminaza u krvi i oligosaharida u urinu, mišljenja smo da je lijek imao izvjesno pozitivno dejstvo, a negativni nalaz antitijela dvadeset i osmog dana terapije govori da nije došlo do razvoja

rezistencije na lijek. U ovom slučaju je za bolji uspjeh liječenja najvjerojatnije bilo potrebno liječenje započeti u ranijoj fazi bolesti.

Zaključak

S obzirom da uspjeh liječenja enzimskom terapijom kod oboljelih od PB, pored CRIM statusa, najviše ovisi od vremena započinjanja liječenja i stanja pacijenta, važno je skratiti vrijeme potrebno za postavljanje dijagnoze na način da ćemo je, u prvom redu, uvrstiti u diferencijalnu dijagnozu kod sve novorođenčadi i mlade dojenčadi sa hipotonijom i hipertrofičnom kardiomiopatijom. Na taj način možemo uticati na poboljšanje ishoda liječenja, koje je i inače složeno, praćeno brojnim komplikacijama i često bez adekvatnog odgovora. Liječenjem ovog pacijenta smo stekli dragocjeno znanje i iskustvo o primjeni enzimske terapije kao specifičnog vida liječenja kod oboljelih od PB.

Literatura

1. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci* 2014;6:177.
2. Pompe J. Over idiopathische hypertrophie van het hart. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 1932;76:304-11.
3. Baethmann M, Straub V, Reuser AJ. Pompe disease: UNI-MED; 2008.
4. Umaphysivam K, Hopwood JJ, Meikle PJ. Determination of acid α -glucosidase activity in blood spots as a diagnostic test for Pompe disease. *Clinical Chemistry* 2001;47(8):1378-83.
5. Sonnenschein I, Bucuk M, Pongrac P, Tomić Z. Pompeova bolest – rijetka bolest nakupljanja glikogena. *Medicina Fluminensis* 2014;50(2):197-205.
6. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 2006;8(5):267-88.
7. Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372:1342-1353.
8. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Molecular genetics and metabolism* 2010;99(1):26-33.

Prilozi

SLIKA 1. - Pacijent u dobi od 3 mjeseca



SLIKA 2. - Ekstremna biventrikularna hipertrofija miokarda

