

Клинический случай

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 616-053.3-056.7-009.1/5

Шашель В.А., Фирсова В.Н., Трубилина М.М.

Болезнь Помпе у ребенка 5 лет

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, Россия

Цель. Продемонстрировать клинический случай орфанного наследственного заболевания из группы лизосомных болезней накопления — болезни Помпе (гликогеноза II типа) у ребенка 5 лет.

Материалы и методы. Представлены анамнестические данные, клинико-лабораторные показатели и лечение ребёнка 5 лет с болезнью Помпе, который наблюдался в гастроэнтерологическом отделении.

Результаты. Ребёнок, поступил с жалобами на мышечную слабость, трудности при подъёме по лестнице, редкие головные боли. Из анамнеза известно, что мать ребёнка обращалась к педиатру по поводу затяжного течения респираторной инфекции. Амбулаторно при обследовании было выявлено значительное повышение уровней аланин- и аспаратаминотрансферазы, исключены вирусные гепатиты. Ребёнок был госпитализирован в стационар для дальнейшего обследования с диагнозом: гепатит неуточнённой этиологии (неинфекционный). При обследовании выявлены отставание в физическом развитии, мышечная гипотония, гепатомегалия, дисфункция печени, повышение уровня общей креатинфосфокиназы и IgE. Определены снижение активности кислой α -1,4-глюкозидазы в пятне высушенной крови по данным тандемной масс-спектрометрии и мутации в гене *GAA* методом ДНК-диагностики. Установлен диагноз: болезнь Помпе (гликогеноз II типа). Миопатический синдром. Начато лечение генно-инженерным ферментозаменяющим препаратом майозаймом в дозе 20 мг/кг внутривенно, 1 раз в 2 нед.

Заключение. Болезнь Помпе — редкая патология, для которой характерны низкая частота распространённости и полиморфизм клинических проявлений, что затрудняет постановку диагноза. Необходимы своевременная диагностика заболевания и как можно более раннее назначение патогенетической терапии, что позволит улучшить качество жизни пациентов, замедлить прогрессирование заболевания и предупредить развитие жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: дети; лизосомные болезни накопления; болезнь Помпе; ферментозаменяющая терапия; ген *GAA*; алглюкозидаза альфа; клинический случай

Для цитирования: Шашель В.А., Фирсова В.Н., Трубилина М.М. Болезнь Помпе у ребенка 5 лет. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(3): 209–212. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-209-212>

Для корреспонденции: Шашель Виктория Алексеевна, доктор мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: veta52@list.ru

Участие авторов: Шашель В.А., Фирсова В.Н. — концепция и дизайн, сбор материала; Трубилина М.М. — написание текста, обработка; Шашель В.А. — редактирование. Утверждение окончательного варианта клинического случая, ответственность всех частей статьи — все авторы.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.06.2021
Принята к печати 23.06.2021
Опубликована 16.07.2021

Viktoriya A. Shashel, Violetta N. Firsova, Marina M. Trubilina

Pompe disease in a five-year child

Kuban State Medical University, Krasnodar, 350063, Russian Federation

Aim. To demonstrate a clinical case of orphan hereditary disease from the group of lysosomal storage diseases — Pompe disease (glycogenosis type II) in a five-year child.

Materials and methods. Anamnestic data, clinical and laboratory parameters and treatment of a five-year child with Pompe disease. The patient was observed in the gastroenterological department of the Children's Regional Clinical Hospital.

Results. Child admitted with complaints of muscle weakness, difficulty climbing stairs, rare headaches. According to his history, his mother turned to the pediatrician about the prolonged course of a respiratory infection. An outpatient examination revealed a significant increase in the levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase. Viral hepatitis was excluded. The child was hospitalized in a hospital for further examination with hepatitis, unspecified etiology (non-infectious). Examination of the child revealed a lag in physical development, muscle hypotension, hepatomegaly, liver dysfunction, and increased total creatine phosphocinase and IgE. A decrease in the activity of acid α -1,4-glucosidase in the spot of dried blood was determined according to tandem mass spectrometry and gene mutations *GAA* DNA diagnostic method. Diagnosed with Pompe disease (glycogenosis type II). Myopathic syndrome. The treatment with the genetic engineering enzyme-substituting drug Mayozyme was started at a dose of 20 mg/kg, intravenously, once every two weeks.

Conclusion. Pompe disease is a rare pathology characterized by a low frequency of prevalence and polymorphism of clinical manifestations, complicating the diagnosis. Timely diagnosis of the disease and the earliest possible appointment of pathogenetic

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

therapy are required to improve patients' quality of life, slow down the progression of the disease, and prevent the development of life-threatening complications.

Keywords: children; lysosomal storage diseases; Pompe disease; GAA gene; enzyme replacement therapy; alglucosidase alfa; clinical case

For citation: Shashel V.A., Firsova V.N., Trubilina M.M. Pompe disease in a five-year child. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(3): 209–212. (In Russian).
<https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-3-209-212>

For correspondence: *Victoriya A. Shashel*, MD, PhD, DSci., prof., head of the Department. of Pediatrics, Kuban State Medical University, Krasnodar, 350063, Russian Federation, e-mail: veta52@list.ru

Contribution: Shashel V.A., Firsova V.N. — concept and design, collection of material; Trubilina M.M. — writing the text, processing; Shashel V.A. — editing. Approval of the final version of the clinical case, responsibility of all parts of the article — all authors.

Information about the authors:

Shashel V.A., <https://orcid.org/0000-0002-4791-8017>

Firsova V.N., <https://orcid.org/0000-0001-9699-510X>

Trubilina M.M., <https://orcid.org/0000-0002-0305-7403>

Compliance with ethical standards: The study was conducted in full compliance with ethical standards defined in the Declaration of Helsinki. Official representatives of the patient gave free written informed consent to publish the clinical case description and photomaterials.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: June 3, 2021

Accepted: June 23, 2021

Published: July 16, 2021

Лизосомные болезни накопления относят к орфанным заболеваниям, представляющим собой редкую, угрожающую жизни или неуклонно прогрессирующую патологию, при отсутствии лечения приводящую к летальному исходу или инвалидизации [1]. Лизосомные болезни накопления включают более 70 форм патологии, характеризуются лизосомальной дисфункцией и наследуются в основном по аутосомно-рецессивному типу [2]. Нарушения процессов синтеза, катаболизма и транспорта лизосомных ферментов, белков-активаторов или транспортных белков, контролирующих транспорт субстратов, подлежащих гидролизу, приводят к их накоплению в клетках и полиорганному повреждению [3]. В совокупности частота лизосомных болезней накопления составляет 1 : 5000 живорожденных детей. В зависимости от химических свойств накопленного комплекса выделяют мукополисахаридозы, липидозы, гликопротеинозы, нейрональные цериодные липофусцинозы и другие болезни накопления [3].

Болезнь Помпе (БП; OMIM #232300) или гликогеноз II типа — редкое наследственное заболевание, вызванное мутациями гена лизосомального фермента кислой α -1,4-глюкозидазы (GAA), кодирующего кислотную мальтазу [4]. На сегодняшний день описаны более 450 мутаций гена GAA при БП [5]. Дефицит фермента приводит к генерализованному накоплению гликогена в тканях организма, особенно в кардиомиоцитах и поперечно-полосатых мышечных волокнах. Впервые БП была описана в 1932 г. датским патологом J.C. Pompe у 7-месячного ребенка с сердечной недостаточностью и мышечной слабостью [6].

В течение многих лет существовало мнение, что БП в основном поражает мышечную систему, однако в настоящее время заболевание рассматривается как мультисистемное расстройство, при котором часто определяются неврологические нарушения, поражения сердечно-сосудистой системы, костно-мышечные и костные изменения, а также нарушения желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей [7].

Выделяют младенческую (инфантильную) форму БП и форму с поздним началом. Инфантильная форма БП ха-

рактеризуется началом заболевания в возрасте до 12 мес с генерализованной мышечной слабостью (floppy baby — синдром вялого ребенка) и полиорганной патологией, наиболее типичны кардиомиопатия, гепатомегалия и макроглоссия. При отсутствии патогенетической терапии заболевание приводит к летальному исходу на 1-м году жизни вследствие тяжелой сердечно-сосудистой и легочной недостаточности. Инфантильная форма БП ассоциирована с полным или почти полным отсутствием активности кислой α -1,4-глюкозидазы (<1%) [8]. Для БП с поздним началом характерен дебют в возрасте от 12 мес до зрелого возраста и медленно-прогрессирующее течение. Заболевание проявляется слабостью, утомляемостью, болью в параспинальных мышцах, постепенным развитием кифоза и сколиоза, снижением толерантности к обычной физической нагрузке [9, 10]. Поражение сердца, как правило, отсутствует. Нередко в патологический процесс вовлекается лицевая мускулатура, мышцы глотки и гортани, что приводит к затруднениям пережевывания пищи и глотания. По некоторым данным, в 30% случаев заболевание дебютирует с дыхательных нарушений [11]. В этом случае ведущими симптомами являются одышка при нагрузке или ортопноэ, апноэ во время сна, дневная сонливость, утренние цефалгии, склонность к развитию инфекций верхних и нижних дыхательных путей [9]. При прогрессировании патологического процесса усугубляются проявления пояснично-конечностной миодистрофии, формируется характерная «утинная» походка. Для поздней формы БП характерен частичный дефицит кислой α -1,4-глюкозидазы (до 30% от нижней границы возрастной нормы), что и обуславливает более мягкие проявления заболевания по сравнению с младенческим вариантом [8]. Тем не менее без лечения болезнь неуклонно прогрессирует, летальный исход обычно обусловлен дыхательной недостаточностью.

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики БП является определение активности фермента α -1,4-глюкозидазы в пятнах высушенной крови (метод «сухого пятна крови») при помощи тандемной масс-спектрометрии. В некоторых случаях в качестве субстратов для диагно-

стики могут быть использованы мышечные биоптаты или клетки культуры кожных фибробластов. Следует отметить, что выраженный полиморфизм клинической картины затрудняет своевременную диагностику БП. По данным литературы, среднее время постановки диагноза БП от момента обращения к врачу составляет 5–7 лет [4], а в России, по некоторым данным, до 10 лет и более [12]. В то же время известно, что эффективность патогенетического лечения БП коррелирует со временем постановки диагноза [9].

На сегодняшний день единственным эффективным методом лечения БП является пожизненная ферментозаместительная терапия. Для патогенетического лечения БП в России в 2013 г. зарегистрирован рекомбинантный аналог кислой α -1,4-глюкозидазы человека — алглюкозидаза альфа (майозайм), положительный эффект которой проявляется увеличением продолжительности жизни пациентов, улучшением статодинамических функций, повышением качества жизни, замедлением прогрессирования заболевания, сохраняющимся с течением времени, а также предотвращением ухудшения дыхательной функции [13]. При инфантильной форме БП на фоне лечения в первую очередь уменьшаются проявления кардиомиопатии и в меньшей степени симптомы миопатии, тогда как при поздней форме заболевания положительный эффект в основном отражается в изменении функции скелетных мышц [14].

Цель исследования — продемонстрировать клинический случай орфанного наследственного заболевания из группы лизосомных болезней накопления — БП (гликогеноза II типа) у ребенка 5 лет.

Материалы и методы

Проведённое исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации. От официальных представителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Проведён анализ анамнестических сведений, течения заболевания, результатов клинико-лабораторного исследования (физикального осмотра, биохимического анализа крови, метода тандемной масс-спектрометрии, ДНК-диагностики) и проводимой терапии ребенка 5 лет с БП, который наблюдался в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Краснодара.

Результаты

Ребенок Г., 5 лет, поступил в отделение с жалобами на мышечную слабость, трудности при подъёме по лестнице, редкие головные боли.

Из анамнеза настоящего заболевания известно, что мать ребёнка обратилась на прием к участковому педиатру по поводу длительного течения респираторной инфекции у ребёнка. Было проведено биохимическое исследование крови, где выявлено значительное повышение уровней аланин- (до 145 Ед/л) и аспартатаминотрансферазы (до 586 Ед/л). Исключены вирусные гепатиты. Ребёнок был госпитализирован в стационар с диагнозом: гепатит неуточненной этиологии (неинфекционный) с целью установления диагноза и дальнейшего лечения. Получал терапию гепатопротекторами, однако вышеперечисленные жалобы сохранялись.

Из анамнеза: ребёнок от 1-й беременности, проходившей в условиях токсикоза I степени в I триместре. Роды в срок, физиологические. Ребенок отставал в физическом развитии от сверстников.

Объективно: состояние средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Физическое развитие ниже медианного уровня, гармоничное. Рост 88 см (10–25-й перцентиль), вес 12 кг (25–50-й перцентиль), окружность головы 49 см (25–50-й перцентиль). Кожные покровы чистые, бледные. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонии. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке и в V точке. Живот при пальпации мягкий, болезненность отсутствует. Нижняя граница печени выходит из-под границы рёберной дуги на 3,5 см по правой срединно-ключичной линии. Селезёнка не пальпируется. Общемозговые и менингеальные симптомы отсутствуют.

Биохимический анализ крови: аспартатаминотрансфераза — 395 МЕ/л, аланинаминотрансфераза — 123 МЕ/л, лактатдегидрогеназа — 1357 Ед/л, креатининфосфокиназа — 825 Ед/л. Исследование иммуноглобулинов крови: IgE — 409,7 МЕ/мл. В связи с подозрением на БП было проведено исследование крови методом тандемной масс-спектрометрии и выявлено снижение активности α -1,4-глюкозидазы (0,63 мкмоль/л/ч при норме 1–25 мкмоль/л/ч). Проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования. Полный анализ гена *GAA* выявил изменение нуклеотидной последовательности с.-32-13T>G/с.-45T>G в гетерозиготном состоянии, описанное в международной базе данных по мутациям (CS941489), изменение нуклеотидной последовательности с.584T>A, приводящей к замене p.Leu195Term в гетерозиготном состоянии.

Ребёнку был установлен диагноз: Болезнь Помпе (гликогеноз II типа). Миопатический синдром. По жизненным показаниям назначен генно-инженерный ферментозамещающий препарат майозайм («Genzyme Ireland Limited», Ирландия), 20 мг/кг внутривенно, 1 раз в 2 нед.

В представленном клиническом наблюдении следует отметить достаточно ранний возраст дебюта заболевания и характерные сложности в постановке диагноза. Наличие выраженного поражения печени на фоне затяжного течения респираторной инфекции вызвало необходимость дифференциальной диагностики с гепатитами различной этиологии. При обследовании ребёнка обращали на себя внимание гепатомегалия, дисфункция печени (повышение уровней трансаминаз, лактатдегидрогеназы), повышение уровня общей креатининфосфокиназы и IgE. Наличие миопатического синдрома позволило предположить одно из наследственных заболеваний. Диагноз БП верифицирован при определении снижения активности кислой α -1,4-глюкозидазы в пятне высушенной крови по данным тандемной масс-спектрометрии и методом ДНК-диагностики мутаций в гене *GAA*. Не вызывает сомнения, что своевременное назначение ферментозаместительной терапии в подобной ситуации приводит к улучшению общего состояния пациента, повышению качества жизни и замедляет прогрессирование заболевания.

Заключение

Редкая встречаемость, возможность дебюта заболевания в разных возрастных периодах, разнообразие и не-

специфичность клинической симптоматики обуславливают сложности диагностики БП. В реальной клинической практике опыт врачей ограничен в отношении редких болезней, и на установление правильного диагноза может потребоваться достаточно много времени. Вместе с тем существуют доступные методы лабораторной диагностики, которые позволяют прижизненно верифицировать заболевание. Своевременное распознавание БП позволяет назначить ферментозаместительную терапию, что особенно важно для прогноза и качества жизни больных.

Литература

(п.п. 2; 4-7; 11; 13 см. References)

1. Подвызник М.В. Правовое регулирование лекарственного обеспечения лиц, страдающих орфанными заболеваниями, в субъектах Российской Федерации. *Российский ежегодник трудового права*. 2013; (9): 606–15.
3. Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления – актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59(4): 4–9.
8. Котлукова Н.П., Михайлова С.В., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение. *Нервно-мышечные болезни*. 2012; (4): 66–74. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2012-0-4-66-73>
9. Desnuelle C. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. *Нервно-мышечные болезни*. 2012; (3): 20–32. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2012-0-3-20-32>
10. Ключников С.А., Федотова Е.Ю., Волкова Л.И. Болезнь Помпе с поздним началом – клиническое наблюдение случая с выраженными респираторными нарушениями. *Нервные болезни*. 2017; (1): 68–74.
12. Курбатов С.А., Никитин С.С., Захарова Е.Ю. Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом пояснично-конечностной миодистрофии. *Нервно-мышечные болезни*. 2015; 5(3): 62–8. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2015-5-3-6268>
14. Смертина Л.П., Аушева Ф.И., Грязнов А.В., Колбасин Л.Н. Болезнь Помпе с поздним началом: предварительные результаты ферментозаместительной терапии. *Нервно-мышечные болезни*. 2019; 9(2): 43–9. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-2-43-49>

References

1. Podvyaznikova M.V. Legal regulation of medicines provision for people who suffer from orphan diseases in constituent units of the Russian Federation. *Rossiyskiy ezhegodnik trudovogo prava*. 2013; (9): 606–15. (in Russian)

2. Platt F.M., d'Azzo A., Davidson B.L., Neufeld E.F., Tift C.J. Lysosomal storage diseases. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018; 4(1): 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>
3. Novikov P.V. Lysosomal storage diseases: the topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014; 59(4): 4–9. (in Russian)
4. Chan J., Desai A.K., Kazi Z.B., Corey K., Austin S., Hobson-Webb L.D., et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol. Genet. Metab*. 2017; 120(3): 163–72. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.004>
5. Kishnani P.S., Amartino H.M., Lindberg C., Miller T.M., Wilson A., Keutzer J. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol. Genet. Metab*. 2014; 113(1-2): 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.014>
6. Pompe J.C. Over idiopatische hypertropie van het hart. *Ned. Tijdschr. Geneesk*. 1932; 76: 304–11.
7. Toscano A., Rodolico C., Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann. Transl. Med*. 2019; 7(13): 284. <https://doi.org/10.21037/ATM.2019.07.24>
8. Kotlukova N.P., Mikhaylova S.V., Bukina T.M., Zakharova E.Yu. Infantile Pompe disease: clinical picture, diagnosis, and treatment. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2012; (4): 66–74. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2012-0-4-66-73> (in Russian)
9. Desnuelle C. Late-onset Pompe disease: diagnostic and therapeutic approaches. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2012; (3): 20–32. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2012-0-3-20-32> (in Russian)
10. Klyushnikov S.A., Fedotova E.Yu., Volkova L.I. Late-onset Pompe disease with severe respiratory symptoms: case report. *Nervnye bolezni*. 2017; (1): 68–74. (in Russian)
11. Van der Ploeg A.T., Reuser A. Pompe's disease. *Lancet*. 2008; 372(9646): 1342–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61555-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61555-x)
12. Kurbatov S.A., Nikitin S.S., Zakharova E.Yu. Late-onset Pompe disease with phenotype of the limb-girdle muscular dystrophy. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2015; 5(3): 62–8. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2015-5-3-6268> (in Russian)
13. Schoser B., Stewart A., Kanters S., Hamed A., Jansen J., Chan K., et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol*. 2017; 264(4): 621–30. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8219-8>
14. Smertina L.P., Ausheva F.I., Gryaznov A.V., Kolbasin L.N. Late-onset Pompe disease: preliminary results of enzyme replacement therapy. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2019; 9(2): 43–9. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-2-43-49> (in Russian)

Сведения об авторах:

Фирсова Виолетта Николаевна, канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии № 1, ФГБОУ ВО КубГМУ, врач аллерголог-иммунолог консультативно-поликлинического отделения ГБУЗ ДККБ МЗ КК, Краснодар, e-mail: vela.firsova@mail.ru; **Трубилина Марина Михайловна**, канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии № 1, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, зам. гл. врача по поликлиническому разделу работы ГБУЗ ДККБ МЗ КК, Краснодар, e-mail: ddc-dkbb@mail.ru