

Цыганенко О.В.<sup>1,2</sup>, Волкова Л.И.<sup>1</sup>

## Клинический случай болезни Помпе с поздним дебютом

1 - ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург, 2 - ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург.

Tsyganenko O.V., Volkova L.I.

### Clinical case late-onset Pompe's disease

#### Резюме

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) - орфанное наследственное заболевание, имеющее аутомно-рецессивный механизм передачи и относящееся к группе лизосомальных болезней накопления. Для клинической картины заболевания характерны конечностно-поясная и туловищная слабость, слабость дыхательной мускулатуры, в некоторых случаях кардиомиопатия, гепатомегалия. В статье представлено клиническое наблюдение пациента с болезнью Помпе с поздним дебютом.

**Ключевые слова:** метаболическая миопатия, гликогеноз II типа, болезнь Помпе с поздним дебютом, мутация гена GAA

#### Summary

Pompe's disease (glycogenosis type II) is a rare disease with autosomal recessive inheritance, classified as lysosomal storage disorder. It is characterized by limb-girdle and trunk muscle weakness, cardiomyopathy, respiratory failure, hepatomegaly. The article describes the clinical case of late-onset Pompe's disease.

**Key words:** metabolic myopathy, glycogenosis type II, late-onset Pompe's disease, GAA gene mutation

#### Введение

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) - орфанное наследственное заболевание, имеющее аутомно-рецессивный механизм передачи и относящееся к группе лизосомальных болезней накопления. В настоящее время распространенность болезни Помпе в зависимости от страны и этнической принадлежности составляет от 1:14 000 до 1:300 000 [2]. Заболевание обусловлено мутациями гена GAA, картированным на 17 хромосоме в локусе 17q25.3 и кодирующем синтез кислой альфа-1,4-глюкозидазы. Дисфункция данного фермента приводит к нарушению реакции расщепления гликогена и накоплению его в лизосомах, далее к нарушению сократительной способности мышечного волокна и, в конечном итоге, гибели клеток [1]. Прежде всего, патологическому процессу подвержены скелетные мышцы, миокард, гладкомышечные клетки сосудов, прямой кишки и мочевого пузыря. Выделяют две формы течения заболевания: младенческая («классическая») с дебютом на первом году жизни, для нее характерно быстропрогрессирующее течение и летальный исход, и форма с поздним дебютом, характеризующаяся медленным прогрессированием [5]. На настоящий момент разработана патогенетическая терапия болезни Помпе: пожизненная ферментозаместительная терапия recombinantным аналогом кислой глюкозидазы человека - глюкозидазой альфа. Эффективность препарата доказана для обеих форм заболевания [2,3].

#### Материалы и методы

Представлен клинический случай пациента Ш., 41 год, (инженер), который был направлен на консультацию невролога во время прохождения лечения в пульмонологическом отделении ГБУЗ СО «СОКБ№1».

Дебют заболевания в 27 лет. С 2002 г. со слов жены, было отмечено изменение походки, с тех же пор затруднение дыхания в положении лежа. В 2010г. заметил одышку при прохождении больших расстояний, в сравнении с окружающими людьми. В 2011 г. сам стал замечать нарушение походки по типу «утиной», одышка стала более выраженной. С 2013 г. стала беспокоить дневная сонливость, эпизоды «отключения» при разговоре, утром отмечал выраженную слабость, ночью просыпался из-за нехватки воздуха. В мае 2014г. впервые появились отеки на ногах. В связи с чем, было проведено стационарное лечение по месту жительства, диагностирована легочная гипертензия и выявлена кардиомиопатия с формированием хронического легочного сердца.

При осмотре неврологом в 2014 г. впервые установлен диагноз: конечностно-поясная миодистрофия на основании клиники вялого тетрапареза с преимущественным поражением проксимальных групп мышц нижних конечностей. С декабря 2014 г. появилась необходимость в респираторной поддержке, использовал кислородный конденсатор, пульмонологом установлен диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких. В январе 2015

г. усиление слабости в ногах (сложность встать без помощи рук – «лестничное вставание»), появление одутимости слабости в руках, усиление одышки. В мае 2015 г. была диагностирована пневмония, кровохарканье в течение 5 дней. В сентябре 2015 г. усилилась общая слабость, «тяжесть» в области сердца, одышка при минимальной физической нагрузке, по этому поводу был госпитализирован в стационар ГБУЗ СО «СОКБ 1», пульмонологическое отделение. При оценке соматического статуса выявлены: дыхательный парадокс (на вдохе втягивание передней брюшной стенки), трудности при выполнении глубокого вдоха, низкая экскурсия грудной клетки (3,5 см). Снижение сатурации до 77% после физической нагрузки. Тест с 6-минутной ходьбой: расстояние 58% от нормы.

Пациент консультирован неврологом. В неврологическом статусе: сознание ясное, менингеальных знаков нет. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет, щеки надувает (но сила снижена), глотание и фонация сохранены. Сила мышц шеи достаточная. «Крыло-видные лопатки», гипотрофия мышц спины, ограничение объема активных движений в руках проксимально до 160 градусов с двух сторон, гипотрофия грудных мышц, в кистях 5 баллов. В нижних конечностях объем движений полный, сила проксимально 4 балла, дистально 5 баллов. «Утиная походка», поясничный гиперлордоз. При вставании со стула без помощи рук: перенос центра тяжести для удержания равновесия. Чувствительных расстройств нет. Сухожильные и периостальные рефлексы не вызываются. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Функцию тазовых органов контролирует.

По данным лабораторных исследований выявлены: повышение уровня гемоглобина, гиперкапния, метаболический ацидоз, увеличение трансаминаз: ЛДГ 392Е/л, АЛТ 83Е/л, АСТ 99Е/л, увеличение КФК до 682Е/л.

Данные инструментальных методов исследования: КТ грудной клетки: легочная гипертензия, компрессионные ателектазы субплевральных отделов базальных сегментов легких на фоне высокого стояния диафрагмы. Бодиплетизмография: рестриктивный механизм изменений механики дыхания, сочетающийся со значительным ухудшением легочного газообмена в покое. ЭКГ: синусовая тахикардия 100 в минуту. Признаки гипертрофии правого желудочка и предсердия. УЗИ сердца: увеличение и гипертрофия правого желудочка. Увеличение обоих предсердий. Трикуспидальная регургитация I ст. УЗИ брюшной полости: признаки умеренных диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы.

ЭНМГ: признаки умеренной аксональной моторной нейропатии диафрагмального нерва.

К моменту выписки из стационара неврологом установлен предварительный диагноз: конечностно-поясничная форма первичной мышечной дистрофии с периферическим характером дыхательных расстройств и кардиомиопатией, поздний дебют. Рекомендована симптоматическая терапия. Проведено полисомнографическое исследование и был подобран аппарат неинвазивной вен-

тиляции легких аппаратом BiPAP в режиме Bilevel ST для домашнего использования во время дневного и ночного сна.

В феврале 2016 г. проведена энзимодиагностика и генетическое тестирование на базе лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НИИ Педиатрии (г. Москва). Методом тандемной масс-спектрометрии определена активность фермента  $\alpha$ -гликозидазы в материале «сухое пятно крови», получено значение активности фермента 0.96 мкмоль/литр/час (при норме >2,32 мкмоль/литр/час).

Генетическое тестирование проведено методом прямого автоматического секвенирования, были исследованы все кодирующие экзоны гена GAA, а также прилегающие интронные области. Выявлены мутации с.-32-13T>G в гетерозиготном состоянии и с.2238 G>A в гетерозиготном состоянии в гене GAA, которые приводят к развитию болезни Помпе.

## Результаты и обсуждение

Таким образом, на основании медленно прогрессирующей конечностно-поясничной, туловищной миопатии с формированием гиперлордоза, кардиомиопатии, дыхательной недостаточности, повышения КФК, печеночных ферментов, снижения активности фермента  $\alpha$ -гликозидазы, мутаций гена GAA пациенту установлен диагноз: болезнь Помпе с поздним дебютом. Продолжен курс симптоматической терапии. Специфическая ферментозаместительная терапия на настоящий момент не проводится, так как согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 №403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» болезнь Помпе отсутствует.

## Заключение

Приведенный клинический пример подтверждает необходимость проведения энзимодиагностики и генетического тестирования пациентам, имеющим сочетание конечностно-поясничной и туловищной миопатии с кардиомиопатией, дыхательными нарушениями и увеличением печеночных ферментов, с целью своевременной диагностики метаболической миопатии, для которой разработана специфическая терапия.■

*Валкова Л.И. – д.м.н. ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, г. Екатеринбург, Цыганенко О.В., ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Цыганенко Ольга Владимировна, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, неврологическое отделение, тел. 8-950-652-54-11, e-mail: cuganenko.olga@mail.ru*

**Литература:**

1. Лерманн-Хорн Ф., Лудольф А. Лечение заболеваний нервной системы
2. Семячкина А.Н., Сухоруков В.С. Болезнь накопления гликогена, тип II (болезнь Помпе) у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014.4.48-56.
3. Dwight D. Koeberl, Stephanie Austin. *Adjunctive albuterol enhances the response to enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease. The FASEB Journal* 2014; 28, 2171-2176.
4. Van der Ploeg A.T., Reuser A. *Pompe's disease. Lancet* 2008; 372: 1342-1353.
5. Hagemans M.L.S., Wenkel L.P.F. *Clinical manifestation and clinical course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. Brain* 2005; 128:671-677.