

Як «впізнати» хворобу Помпе серед інших нервово-м'язових захворювань?

На визначному й цікавому заході III Школа з нервово-м'язових захворювань та захворювань периферичної нервової системи, що пройшов у Львові 24-25 травня 2019 р., одну з сесій було присвячено патологіям накопичення, зокрема хворобі Помпе (ХП). Для цієї рідкісної генетичної хвороби характерний дуже широкий спектр клінічних проявів, що ускладнює її ранню діагностику та, відповідно, знижує шанси на ефективне лікування. До вашої уваги представлено огляд двох доповідей, присвячених проблемам діагностики та терапії цієї патології, а також опис клінічного випадку підтверженої ХП.



Із доповіддю «Коли хвороба Помпе імітує весь нервово-м'язовий спектр: розпізнавання, діагностика та лікування» виступив голова всевітньо відомої Паризької літньої школи з міології, професор Інституту міології (Париж) Андрій Уртізбера.

Лектор нагадав слухачам, що ХП – це одна з лізосомних хвороб накопичення, яка характеризується порушенням гідролізу глікогену та інших олігосахаридів до вільної глюкози через недостатність відповідного ферменту, а саме α -1,4-глюкозидази (кислої мальтази). Відомі й інші генетичні метаболічні хвороби, пов'язані з накопиченням глікогену (хвороби Гірка, Форбса, Фабрі, Мак-Арда тощо), але у плані прогнозу ХП є однією з найбільш несприятливих. Водночас ХП може піддаватися лікуванню – існує препарат для ферментозамісної терапії (ФЗТ). Є кілька синонімів назви цієї хвороби: недостатність кислотої мальтази, недостатність α -1,4-глюкозидази, глікогеноз II типу. Захворюваність на ХП становить приблизно 1 випадок на 40 тис. населення.

ХП – метаболічна міопатія, за якої порушення обміну глікогену веде до його аномального накопичення в лізосомах, передусім м'язових волокон. Поступове нагромадження гранул глікогену призводить до незворотного ураження скелетних м'язів, міокарда, непосумованих м'язів. Це мультисистемне захворювання, адже порушення обміну глікогену зумовлює також ураження центральної нервової системи, шкіри, печінки, селезінки, інших органів та систем.

Недостатність кислотої мальтази спричинена мутацією в гені GAA, що кодує цей фермент, локалізованому на 17-й хромосомі. Для ХП характерний автосомно-рецесивний тип успадкування. На сьогодні описано вже близько 400 мутацій гену GAA, одна з яких – с.-32-13T>G в екзоні 2 – наявна у 40-70% пацієнтів із ХП з пізнім початком.

Професор А. Уртізбера зазначив, що виділяють варіанти ХП із раннім та пізнім початком. Ці фенотипи ХП можна чітко розрізнити за віком появи симптомів: рання інфантильна (класична) форма хвороби маніфестує у віці до 1 року, тоді як ХП з пізнім початком – після 1 року (у дитячому, підлітковому та дорослому віці).

Мінімально інвазивне дослідження – аналіз активності α -1,4-глюкозидази методом «сухої плями крові» (DBS) – рекомендоване як метод першої лінії діагностики ХП. Також визначати активність ферменту можна у лімфоцитах. За наявності типової клінічної картини ХП на тлі нормальної активності α -1,4-глюкозидази показано проведення тестів другої лінії – ДНК-діагностики для виявлення мутацій у гені GAA. Для підтвердження діагнозу ХП потрібно знайти принаймні дві мутації. Якщо тести демонструють, що α -1,4-глюкозидаза неактивна, а у відповідному гені є дві мутації, то ситуація зрозуміла – випадок ХП підтверджено. Але часто спостерігають менш виразну картину – наприклад, активність α -1,4-глюкозидази дещо знижена, а в гені GAA наявна одна мутація. У таких випадках рекомендовані інвазивні методи третьої лінії досліджень – біопсія м'язів та/або шкіри. Побачити включення глікогену в клітинах можна при забарвленні препарату м'язового біоптату Шифф-йодною кислотою (PAS), а також за допомогою методу електронної мікроскопії.

Якщо біохімічні аналізи потребують відносно небагато часу, то генетичні можуть тривати тижнями, а то й місяцями. Сьогодні в західних країнах набули поширення технології секвенування

нового покоління (NGS), які дозволяють швидко проводити аналіз цілих геномів або пошук мутацій, пов'язаних із певними групами хвороб (метаболічна, гематологічна, онтогенетична NGS-панелі тощо). Але NGS поки не використовують для виявлення ранньої форми ХП. Крім того, на жаль, ці методи наразі не дуже доступні у країнах, що розвиваються.

Лектор звернув увагу слухачів на те, що рання інфантильна форма ХП розпочинається у віці до п'яти місяців і швидко прогресує. Для неї характерні дуже низька (<1%) активність кислотої мальтази, тяжка кардіоміопатія, виразна м'язова гіпотонія (синдром млявої дитини), збільшення печінки. Рання форма ХП без застосування ФЗТ у 98% випадків закінчується летальним наслідком через серцево-дихальну недостатність у віці до 18 місяців. Синдром млявої дитини, кардіомегалія, виявлена при рентгенологічному обстеженні, підвищений рівень креатинфосфокінази (КФК) у крові є приводом запідозрити ХП. У такій ситуації критичними є швидке уточнення діагнозу (DBS-тест і генетичне тестування) та початок ФЗТ. Чим раніше розпочати лікування, тим кращими будуть відповіді на нього та прогноз для маленького пацієнта.

Інфантильна форма ХП потребує диференційної діагностики. Так, синдром млявої дитини характерний для спінальної м'язової атрофії (при цьому немає кардіоміопатії та кардіомегалії), вроджених міотонічної дистрофії, міопатій, м'язових дистрофій. ХП слід диференціювати від мітохондріальних розладів (пов'язаних із недостатністю цитохром с-оксидази) та хвороби Данона (інша форма глікогенозу).

Професор А. Уртізбера зазначив, що при ХП із пізнім початком патологічний процес прогресує повільніше. У пацієнтів зберігається до 40% активності α -1,4-глюкозидази, кардіоміопатія не розвивається, але мають місце міопатія та респіраторні порушення. Він звернув увагу на те, що при ХП із пізнім початком перші симптоми часто є неспецифічними, що зумовлює постановку хибного діагнозу або значну затримку із встановленням правильного діагнозу. Пацієнти звертаються до лікаря зі скаргами на респіраторні порушення, у них можуть виявляти безсимптомне підвищення рівня КФК у крові або наростання слабкості м'язів кінцівок, плечового та тазового поясів (LGMW). До того ж ХП може проявлятися атипово: синдромом ригідної спini, птозом, синдромом хронічної втоми, міалгією тощо, а м'язова біопсія не завжди показує накопичення глікогену в м'язових волокнах. Єдиним клінічним проявом ХП із пізнім початком може бути непереносимість фізичних навантажень (м'язова слабкість), синдром ригідності спini, ізольований птоз, слабкість язика, абдомінальних або параспинальних м'язів, порушення постави (гіперлордоз, сколіоз), задишка тощо. За наявності цих ознак варто виключити ХП.

ХП із пізнім початком може нагадувати численні нервово-м'язові хвороби, зокрема спінальну м'язову атрофію, моторні невропатії, міастенії, а також інші метаболічні, дистрофічні, міотонічні та запальні хвороби м'язів.

Доповідач навів дані, згідно з якими діагноз ХП було підтверджено в генетичних тестах у 5-15% пацієнтів із тазово-плечовою формою м'язової дистрофії (LGMD) та 2-4% із безсимптомним підвищенням активності КФК у крові. Отже, скринінг усіх осіб із LGMD або підвищенням активності КФК дає змогу виявляти кілька випадків ХП. Чи слід лікувати пацієнта із ХП з ізольованим безсимптомним підвищенням активності КФК? Згідно з сучасним консенсусом, таких хворих не лікують, але їхній стан треба контролювати.

Підсумовуючи свою доповідь, професор А. Уртізбера порадив слухачам використовувати в роботі керівництво для лікарів «Pompe Disease (Glycogen storage disease, type II; Acid maltase deficiency)», розроблене Національною організацією з боротьби із рідкісними захворюваннями США (NORD) у 2013 р. (<https://rare-diseases.org/physician-guide/pompe-disease>), а також зазначив, що:

- поширеність ХП із пізнім початком значно вища, ніж вважається;
- ХП із пізнім початком у багатьох пацієнтів залишається недіагностованою;
- ХП із пізнім початком завжди треба розглядати як можливий діагноз;
- DBS-тест має бути включений в систематичний скринінг пацієнтів із LGMD або підвищенням активності КФК;
- рання діагностика ХП підвищує ефективність лікування.



Лікар-педіатр Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ) Наталія В'ячеславівна Самоненко продовжила тему діагностики, а також презентувала клінічний випадок ХП.

Доповідачка зазначила, що на сьогодні у світі відомо 6-8 тис. рідкісних патологій, на які хворіють 8-10% відсотків світової популяції; 80% рідкісних захворювань мають генетичну природу, близько 400 потребують застосування специфічної терапії, але їхня кількість постійно зростає.

Лектор звернула увагу на таку групу орфанних захворювань, як лізосомні хвороби накопичення, їх відомо близько 50. При більшості з них через недостатність того чи іншого ферменту в лізосомах не відбувається гідроліз складних молекул, і нерозщеплені продукти метаболізму накопичуються у клітинах. При ХП недостатня активність кислотої мальтази призводить до накопичення в клітинах глікогену, що, у свою чергу, призводить до прогресуючої дегенерації скелетної, дихальної та, у більшості дітей, серцевої м'язової тканини.

Серед клінічних проявів ХП у немовлят слід відзначити глибоку та швидко прогресуючу м'язову слабкість (м'язова гіпотонія, аміотонія, закидання голови), а також затримку фізичного розвитку. У 92% немовлят віком у середньому чотири місяці із ХП спостерігаються ураження серця, зокрема збільшення його розмірів та розвиток серцевої недостатності. Н.В. Самоненко зазначила, що своєчасно розпочата ФЗТ дозволяє повністю позбутися кардіологічних порушень.

Як у дорослих, так і у дітей спостерігаються ураження скелетних м'язів (первинне ураження м'язів кінцівок, труднощі при ходьбі, підйомах сходами, вставанні зі стільця або з підлоги, важкість при хапанні та киданні речей, часті падіння), атрофія м'язів (сколіоз, кіфоз, лордоз, крилоподібні лопатки). Також при ХП уражається дихальна система, що проявляється дихальною недостатністю / дистрес-синдромом, слабкістю діафрагми, порушенням дихання уві сні / нічною гіповентиляцією, задишкою при навантаженні, періодичною потребою у штучній вентиляції. З боку шлунково-кишкового тракту при ХП виникають труднощі з харчуванням та ковтанням, слабкість жувальних м'язів, зригування, повільний набір ваги. Доповідачка представила клінічний випадок хлопця із ХП, який перед

Клінічний випадок підтверженої ХП

Пацієнт, юнак 24 років, звернувся до відділення неврології Вінницької обласної неврологічної лікарні зі скаргами на виразну слабкість у нижніх кінцівках, особливо при підйомі сходами. Він вважає себе хворим із 15 років, коли помітив деформацію грудної клітки та хребта. Тоді ж його почали турбувати труднощі при ходьбі. Значне погіршення стану відбулося рік тому. Протягом року спостерігався з діагнозом «м'язова дистрофія за типом Ерба». Об'єктивно: гіпотрофія м'язів обличчя; фонація та ковтання не порушені; S-подібний вигин хребта, значно виражений грудний лордоз, воронко-кільцеподібна деформація грудної клітки, «крилоподібні» лопатки; значна гіпотрофія м'язів поясів кінцівок та проксимальних відділів верхніх та нижніх кінцівок; м'язова сила знижена. При обстеженні було виявлено: рівень аланінамінотрансферази підвищений до 1,08, активність КФК – 735 Од/л, активність α -глюкозидази в сухій краплі – 0,28 (норма 0,3-1,2); активність α -глюкозидази в лімфоцитах – 0,1 нмоль/год/мг білка (норма – 2-15 нмоль/год/мг білка).

початком ФЗТ мав трахеостому, але завдяки лікуванню відновив здатність дихати самостійно.

Вона також акцентувала увагу на клінічних обстеженнях, результати яких можуть бути корисними для діагностики ХП:

- підвищення рівня активності трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази) іноді є єдиним проявом ХП;
- підвищення рівня активності КФК (при ХП зазвичай не перевищує 1,5 тис. Од/л);
- збільшення вмісту тетрасахаридів глюкози (Glc4) у сечі (методика використовується для контролю стану пацієнта із ХП, але недоступна в Україні);
- виявлення кардіоміопатії у дитини може свідчити про ХП із раннім початком;
- електроміографія малоінформативна при ХП: результати бувають нормальними, а може спостерігатися міопатичний патерн проксимальних м'язів;
- магнітно-резонансна томографія є корисною на більш пізніх стадіях ХП, коли прогресує пошкодження м'язів;
- біопсію м'язів для виявлення включень глікогену при ХП в Україні поки що не виконують;
- полісомнографія для виявлення нічного апное;
- спірометрія для оцінки дихальної функції.

Н.В. Самоненко зазначила, що золотим стандартом лабораторної діагностики ХП є кількісне визначення активності ферменту α -1,4-глюкозидази. Як DBS-тест, так і аналіз активності ферменту в лімфоцитах (використовують для підтвердження) доступні на базі НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Діагностика ХП в Україні розпочалася 2002 р. в лабораторії медичної генетики НДСЛ «ОХМАТДИТ». За ці роки було проведено 614 досліджень. Якщо в перші роки до закладу скеровували 5-8 пацієнтів із підозрою на ХП за рік, то в 2018 р. таких скерувань було вже 113. Ці дані не враховують великої кількості хворих, яким у проведених діагностиці допомагає ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» (компанія за власний рахунок покриває витрати на ферментну та молекулярно-генетичну діагностику для пацієнтів по всій Україні – прим. ред.). На сьогодні в Україні діагноз ХП встановлено в 9 осіб: у 4 – із раннім початком, у 5 – з пізнім.

Доповідачка зазначила, що першим та єдиним у світі препаратом для патогенетичної терапії ХП (ФЗТ) є Міозим*, який було схвалено в США та Європі 2006 р. Це рекомбінантна кисла мальтаза (α -1,4-глюкозидаза), яка розщеплює глікоген до глюкози, як і нативний фермент GAA. Міозим призначають у дозі 20 мг/кг 1 раз на два тижні.

Підготувала Тетяна Ткаченко

* Лікарський засіб Міозим, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, зареєстрований в Україні (р/п UA/11618/01/01, наказ МОЗ України № 1166 від 03.11.2016).



ПОМПЕ

ЧИ ЗМОЖЕ ВОНА ПІДВЕСТИСЯ ТА ЖИТИ – ЗАЛЕЖИТЬ ВІД ТОЧНОСТІ ВАШОГО ДІАГНОЗУ

Змініть
майбутнє
пацієнтів із
хворобою
Помпе

Хвороба
ПОМПЕ

SANOFI GENZYME 