

Болезнь Помпе, инфантильная форма (первый случай диагностики в Воронеже)

В.П. Федотов¹, И.С. Клейменова², Т.В. Федотова¹, Д.С. Степанов¹, Е.А. Проскурина³, Е.Ю. Захарова³

¹ Медико-генетическая консультация БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»;

² БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»;

³ Лаборатория наследственных болезней обмена ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН», Москва

Контакты: Валерий Павлович Федотов fed_val@list.ru

Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз II типа, — редкое аутомно-рецессивное лизосомное заболевание накопления гликогена в миокарде, скелетных мышцах, печени. БП, являясь орфанным заболеванием с очень низкой частотой распространенности, в то же время отличается выраженным клиническим полиморфизмом, что затрудняют ее раннюю диагностику. Эффективность же патогенетического лечения тесно связана со временем постановки диагноза, что особенно актуально для инфантильной формы БП. Приводим свое клиническое наблюдение больного ребенка с прижизненно диагностированной инфантильной формой БП. Клиническими критериями диагностики явились: неонатальная форма быстро прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатии, макroglossia, синдром «вялого ребенка». При энзимодиагностике в пятнах высушенной крови выявлена низкая активность фермента альфа-глюкозидазы. Методом прямого секвенирования гена GAA у родителей ребенка обнаружены мутации: у отца с.1799 G>A (p.Arg600His) и у матери с.1951_1952 delGGinsT в гетерозиготном состоянии, что делает возможной раннюю, в сроке 9–11 нед беременности пренатальную диагностику.

Ключевые слова: болезнь Помпе, инфантильная форма, гликогеноз II типа, α -глюкозидаза, энзимодиагностика, мутации гена GAA, гипертрофическая кардиомиопатия, макroglossia

Infantile-onset Pompe disease (the first case diagnosed in Voronezh)

V.P. Fedotov¹, I.S. Kleimenova², T.V. Fedotova¹, D.S. Stepanov¹, E.A. Proskurina³, E.Yu. Zakharova³

¹Medical Genetic Counseling Center, Voronezh Regional Clinical Hospital One;

²Voronezh Regional Clinical Hospital One;

³Laboratory of Inherited Metabolic Diseases, Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Pompe disease (PD), or glycogen storage disease type II, is a rare autosomal recessive lysosomal disease caused by glycogen storage in the myocardium, skeletal muscles, and liver. PD, as an orphan disease with a very low prevalence rate, shows a marked clinical polymorphism, making its early diagnosis difficult. Yet, the efficiency of pathogenetic treatment for the disease is closely related to the time of its diagnosis, what is particularly relevant for infantile-onset PD. We present our clinical case of a sick baby with this condition diagnosed during life. The clinical diagnostic criteria were the neonatal form of rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy, macroglossia, floppy baby syndrome. Enzymatic diagnosis in the dried blood spots revealed the low activity of the enzyme α -glucosidase. Direct GAA gene sequencing identified heterozygous mutations in the infant's parents: c.1799 G>A (p.Arg600His) in his father and c.1951_1952 delGGinsT in his mother, which allows its early prenatal diagnosis at 9–11 weeks of gestation.

Key words: Pompe disease, glycogen storage disease type II, infantile form, α -glucosidase, enzymatic diagnosis, GAA gene mutation, hypertrophic cardiomyopathy, macroglossia

Болезнь Помпе (БП), или гликогеноз II типа (OMIM 232300), — редкое наследственное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма гликогена с аутомно-рецессивным типом наследования. Впервые БП была описана еще в 1932 г. датским патологоанатомом Йоханом Помпе у ребенка с признаками тяжелой кардиомегалии. По тяжести и срокам манифестации клинических признаков БП различают младенческую (инфантильную, или классическую) и позднюю (юношескую и взрослую) формы заболевания. Инфантильная форма БП характеризуется ранним дебютом на первых месяцах жизни младенца, неуклонно нарастающей гепато- и кардиомегалией,

приводящей к тяжелой сердечно-сосудистой и легочной недостаточности и летальному исходу на первом году жизни при отсутствии патогенетической терапии.

Поздняя форма БП была описана в 1962 г. с дебютом в разные возрастные периоды и с относительно медленным течением. Эта форма заболевания характеризуется в первую очередь мышечной слабостью, поражением скелетной и дыхательной мускулатуры, развитием проксимальных парезов конечностей, дыхательной недостаточностью, но, как правило, без развития кардиомиопатии [1]. Общая заболеваемость всеми формами БП оценивается как 1:40 000 с большими колебаниями в разных этнических группах [2].

В отечественной литературе имеются немногочисленные научные обзоры, посвященные БП [3–6] и единичные клинические наблюдения ее инфантильной формы [7].

БП является лизосомной болезнью накопления, при которой дефицит кислой α -глюкозидазы приводит к внутрилизосомному накоплению гликогена и наконец к разрушению мышечной ткани. Полный дефицит α -глюкозидазы вызывает прогрессирующее нарастание сердечной недостаточности, поражение скелетных мышц и соответствует инфантильной форме БП. Частичный дефицит приводит к более мягким проявлениям фенотипа заболевания, характерным для поздней формы БП. Тяжесть заболевания обычно обратно коррелирует с остаточной активностью кислой α -глюкозидазы.

Взросший в последнее время интерес практикующих врачей (педиатров, неврологов, кардиопедиатров) к БП связан с появлением ферментзаместительной терапии (ФЗТ) и доступностью методов лабораторной диагностики, позволяющих прижизненно верифицировать заболевание. Однако воспользоваться этими достижениями медицинской науки в отношении БП возможно лишь при своевременной клинической диагностике. БП, являясь орфанным заболеванием с очень низкой частотой распространенности, в то же время отличается выраженным клиническим полиморфизмом, что затрудняет ее раннюю диагностику. Эффективность же патогенетического лечения, разработанного для БП, тесно связана со временем постановки диагноза [1, 8].

Приводим свое клиническое наблюдение больного ребенка с прижизненно диагностированной инфантильной формой БП.

А. Ф-ва, 13.09.2012 г. рожд., была направлена в медико-генетическую консультацию (МГК) г. Воронежа из Областной детской клинической больницы №1 (ОДКБ №1) в возрасте 3,5 мес для исключения наследственных болезней обмена с жалобами на мышечную слабость, небольшую одышку в покое и с диагнозом: гипертрофическая кардиомиопатия.

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности с гестозом, от 2-х родов путем кесарева сечения, с массой 4000 г., длиной тела — 55 см. Ребенок в возрасте 7 сут был переведен из Областного перинатального центра в отделение патологии новорожденных ОДКБ №1 в связи с признаками кардиомегалии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), установленной после родов. Результаты доплеровской ЭхоКГ: признаки гипертрофии миокарда левого и правого желудочка без обструкции кровотока. Открытое овальное окно (ООО) с минимальным сбросом. Дилатация правых полостей сердца, регургитация I степени. Клинический диагноз: гипертрофическая кардиомиопатия. Персистирующий фетальный кровоток и ООО, недостаточность кровотока. Церебральная ишемия II степени. Синдром угнетения центральной

нервной системы (ЦНС). Пневмопатия. Состояние ребенка при выписке стабильное, средней степени тяжести, в весе прибавляет, активна, недостаточность кровообращения не нарастает. Масса тела при выписке в возрасте 1,5 мес — 4559 г, окружность головы — 36 см. В последующем у ребенка стали нарастать мышечная слабость, одышка, утомляемость. Повторно госпитализирована в ОДКБ №1, где была обследована и проконсультирована кардиологом, инфекционистом, неврологом для исключения внутриутробной инфекции, миокардита, врожденного гипотиреоза.

Родители ребенка из Воронежской области, славянской национальности, не состоящие в кровнородственном браке. Мать 26 лет, здорова, отец 35 лет, здоров, служил в армии. От 1-го брака у матери имеется дочь 3 лет, здорова.

При осмотре ребенка в возрасте 3,5 мес: масса тела — 6100 г, длина тела — 61 см, окружность груди — 38 см. правильного телосложения, череп — долихоцефальной формы, 2-сторонний эпикант, макроглоссия (рис. 1.) В покое отмечается одышка, цианоз носогубного треугольника. Кожные покровы бледные, чистые, влажные. Отеков на ножках не определяется. Пальпаторно печень выступает из-под края правого подреберья на 2 см. Частота сердечных сокращений — 134 в мин, частота дыхательных движений — 48 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, короткий систолический шум по левому краю грудины.

Неврологический статус: Черепно-мозговые нервы без особенностей. Мышечная гипотония, диффузная. Голову удерживает плохо. Самостоятельно не переворачивается на живот. Ножки подтягивает к животу слабо, поднимает ручки вверх вяло. Опора на ножки слабая. Сухожильные рефлексы с рук и ног равномерно низкие.

Рентгенография органов грудной клетки: рентгенологические признаки кардиомегалии (рис. 2).

ЭКГ от 25.12.2012 г. — ритм синусовый. Электрическая ось сердца отклонена влево под углом 25°. Признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). Выраженное нарушение периода реполяризации миокарда.



Рис. 1. Общий вид ребенка с инфантильной формой БП в возрасте 3,5 мес. Отмечается макроглоссия, мышечная гипотония, увеличение живота, одышка

Данные ЭхоКГ от 26.12.2012 г.: гипертрофия миокарда левого и правого желудочков без обструкции выходного отверстия ЛЖ. Дилатация полости ЛЖ, недостаточность митрального клапана (МК) III ст., трикуспидальный клапан I ст. Заключение кардиолога: гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма.

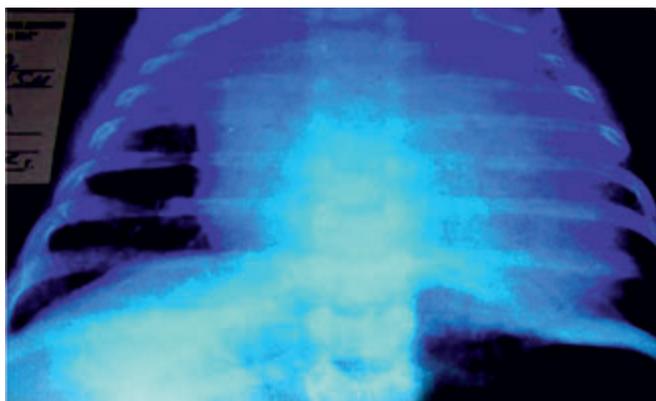


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки в возрасте 3 мес. Значительное увеличение сердечной тени (кардиомегалия)

Биохимические анализы крови в пределах нормы, кроме выраженной гиперферментемии (см. табл. 1).

На основании клинических признаков (макроглоссия, гепатомегалия), биохимических (высокий уровень креатинкиназы — до 936 ЕД/л (норма до 190), ЛДГ — 1250 ЕД/л) и инструментальных данных (ЭхоКГ: дилатация желудочков с гипертрофией миокарда) был предположен диагноз: инфантильная форма БП. Рекомендовано: энзи-

Таблица 1. Показатели активности ферментов сыворотки крови у ребенка Ф-ва в динамике

Фермент сыворотки крови	В возрасте 2 нед	В возрасте 3,5 мес	Референсные значения
Креатинфосфокиназа, Е/л	920	1136	40–245
Лактатдегидрогеназа, Е/л	634	1256	200–400
АсАт, Е/л	58	305	до 41
АлАт, Е/л	38	106	до 37

модиагностика активности альфа-глюкозидазы и ДНК-анализ гена GAA.

В лаборатории наследственных болезней обмена Медико-генетического научного центра РАМН (Москва) проведена энзимодиагностика: выявлена низкая активность фермента α -глюкозидазы в клетках высушенной крови — 0,58 мкМ/л/ч (при норме 1–25 мкМ/л/ч). Таким образом, активность α -глюкозидазы составила 3,4 % от нормы. Для верификации диагноза было рекомендовано проведение ДНК-диагностики мутаций в гене GAA.

У отца ребенка методом прямого секвенирования гена GAA обнаружена мутация с.1799 G>A (p.Arg600His), описанная в базе по мутациям HGMD (CM990614), у матери неопределенная мутация с.1951_1952 delGGinsT в гете-

розиготном состоянии. Таким образом, больной ребенок является компаунд-гетерозиготой, что молекулярно-генетическим методом подтверждает диагноз гликогенноза II типа (БП).

В возрасте 4,5 мес у ребенка на фоне ОРВИ с высокой температурой развилась бронхопневмония. Ребенок был госпитализирован в ЦРБ, где проводилась антибиотикотерапия (получала цефотаксим внутримышечно 300 000 ЕД 2 раза в сутки в течение 5 дней), симптоматическая терапия для поддержания сердечной деятельности. Однако, несмотря на принятые меры, ребенок умер в возрасте 5 мес 7 дней от сердечно-легочной недостаточности на фоне полиорганных дистрофических изменений.

Проведенное патологоанатомическое исследование продемонстрировало характерные для гликогенноза II типа (инфантильной формы БП) изменения.

Наружное исследование: правильного телосложения, пониженного питания. Антропометрические данные: масса тела 5534 г, длина тела 65 см, окружность головы 42 см. Язык резко увеличен в размере (макроглоссия).

Внутреннее исследование: сердце правостороннее, расположено слева, размерами 7,5 × 7,5 × 5, 2 × 5 см. Толщина мышцы левого желудочка 1,7 см, правого 0,5 см. Масса вскрытого сердца 176 г (при норме 35 г). Расположение магистральных сосудов правильное. Овальное окно в межпредсердной перегородке закрыто, на его месте располагается овальная ямка, размерами 0,4 × 0,3 см. Дефектов в межжелудочковой и межпредсердной перегородках не обнаружено. Мышца сердца наощупь плотная, на разрезах светло-красная, однородная. Клапаны сердца и крупных сосудов тонкие, прозрачные, эластичные. Правый желудочек расширен. Ширина аорты над уровнем клапанов 2,7 см, легочного ствола 2,8 см. Артериальный проток закрыт.

Печень размерами 15,2 × 9,5 × 10 × 7,5 см, масса 348 г (при норме 227 г). Капсула ее сероватая, поверхность гладкая, передний край заострен, ткань наощупь плотная, на разрезах темно-коричневая с участками желтого цвета, рисунок долек хорошо различим.

Легкие занимают весь объем плевральных полостей. Почки размерами: правая — 6,7 × 2,2 × 1,7 см, левая — 6,2 × 2,5 × 2 см, весом соответственно 24 г и 26 г.

Гистологическое исследование. Сердце — строма умеренно отечна с полнокровными сосудами. Во всех полях зрения кардиомиоциты светлые, лишены поперечной исчерченности, резко контурированы (рис. 3).

Печень: нарушение балочного строения из-за неравномерного полнокровия капиллярной сети и выраженного отека пространства Диссе. Цитоплазма гепатоцитов светлая, с признаками баллонной дистрофии, часть гепатоцитов, расположенных в области перипортальных трактов, с крупнокапельной вакуолизацией цитоплазмы (рис. 4).

Легкие в состоянии дистелектаза — большая часть альвеол эмфизематозно расширена, часть спавшиеся.

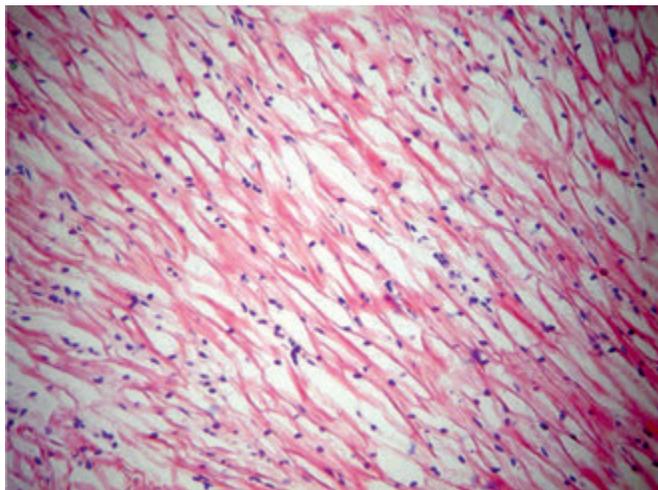


Рис. 3. Гистологический препарат миокарда, окраска гематоксилин-эозином ($\times 200$). Кардиомиоциты резко контурируются со светлой цитоплазмой, похожие на «растительные» клетки.

Выраженное полнокровие капилляров. Встречаются участки с выходом эритроцитов в полость альвеол. Альвеолярные перегородки утолщены за счет полнокровия, отека, пролиферации макрофагов и рассеянной смешанно-клеточной инфильтрации. Соединительная ткань вокруг крупных сосудов с выраженным отеком.

Головной и спинной мозг: картина периваскулярного

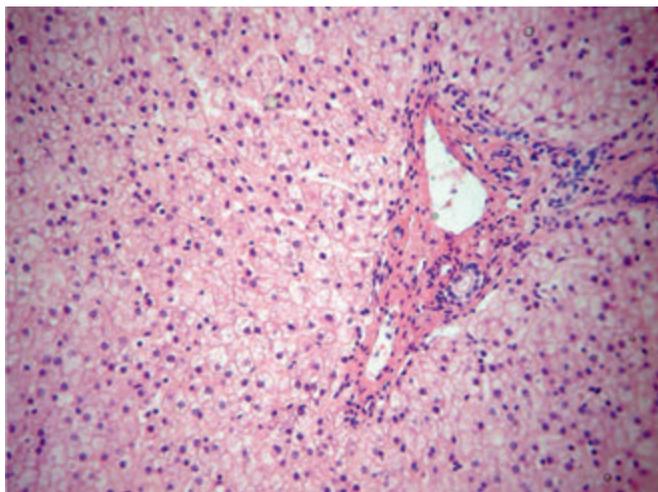


Рис. 4. Гистологический препарат печени, окраска гематоксилин-эозином ($\times 200$). Светлые «вздутые» гепатоциты с признаками баллонной дистрофии

и перичеллюлярного отека, местами до спонгиоза. Нейроны коры и подкорковых структур с признаками дистрофических изменений и с эозинофильными включениями, расположенными по периферии цитоплазмы. Малое количество тигрового вещества. Рассеянная лимфоцитарная и скудная макрофагальная инфильтрация в поверхностных участках коры.

Клинико-анатомический эпикриз. При патологоанатомическом исследовании трупа ребенка были выявлены признаки БП (гликогеноз II типа): кардиомегалия, дила-

тация правого желудочка, выраженные нарушения структуры кардиомиоцитов, гепатомегалия, выраженные нарушения структуры гепатоцитов, большое количество оксифильных гранул в клетках передних рогов спинного мозга, подкорковых структурах головного мозга и ядрах продолговатого мозга и двусторонней полисегментарной серозно-гнойной пневмонии. Комбинация выявленных патологических процессов осложнилась серозным миокардитом, серозным гепатитом, что, в свою очередь, привело к развитию полиорганной недостаточности и отеку головного мозга, которые явились непосредственной причиной смерти.

Обсуждение

Характерным для инфантильной формы БП явилось раннее, уже в неонатальном периоде, проявление кардиомегалии в сочетании с выраженной гиперферментемией в сыворотке крови (5-кратное превышение уровня креатинфосфокиназы и 3-кратное превышение лактатдегидрогеназы), что позволяло при первичном обследовании заподозрить БП. Наличие диффузной мышечной гипотонии, задержки моторного развития, а также макророссии при исключении лабораторными методами врожденного гипотиреоза позволяло предполагать у больного ребенка одно из наследственных метаболических заболеваний. Конечно, отсутствие семейного анамнеза (наличия в семье у молодых здоровых родителей других больных детей с аналогичными признаками) затрудняет выбор врачами такого диагностического предположения. Однако для метаболических заболеваний, большинство из которых имеют аутосомно-рецессивный характер наследования, такая ситуация типична при малолетности современных семей. Развитие в последующем (на 2–3-м месяце жизни) у больной девочки рентгенологических и ЭхоКГ-признаков гипертрофической кардиомиопатии с прогрессирующей сердечной недостаточностью сделало клиническую диагностику очевидной в пользу БП. В МГК было рекомендовано проведение энзимодиагностики БП. Используя технологию определения активности α -глюкозидазы в лимфоцитах из сухого пятна в лаборатории НБО МГНЦ РАМН, на 4-м месяце жизни больного ребенка установлена низкая активность GAA (3,4 % от нормы), характерная для инфантильной формы БП.

В связи с высоким генетическим риском повторного рождения больного ребенка в семье (25 %) в лаборатории НБО МГНЦ РАМН была выполнена ДНК-диагностика с целью последующей дородовой диагностики БП. Методом прямого секвенирования гена GAA у родителей ребенка обнаружены мутации: у отца с.1799 G>A (p.Arg600His) и с.1951_1952 delGG insT у матери в гетерозиготном состоянии, что делает возможной раннюю, в сроке 9–11 нед беременности пренатальную диагностику.

ФЗТ ребенку не проводилась, так как вскоре после завершения верификации диагноза в возрасте

5 мес ребенок умер от бронхопневмонии на фоне прогрессирующей сердечно-легочной недостаточности. Изучение 20 собственных и 133 случаев инфантильной формы БП по данным литературы голландскими исследователями [9] показывает, что БП распространена повсеместно и клиническая картина и течение заболевания имеют большое сходство в различных популяциях. Симптомы БП начинаются вскоре после рождения (средний возраст 1,6 мес), возраст на момент госпитализации (2,8–4,0 мес), диагностика (в 4,5–5,3 мес), смерть без ФЗТ наступает в 6,0–7,7 мес.

Проведенные клинические испытания с заместительной терапией α -глюкозидазой у больных с инфантильной формой БП показали существенный регресс клинических проявлений, прежде всего уменьшение толщины стенки миокарда при гипертрофической кардиомиопатии, увеличение продолжительности и качества жизни [10, 11]. Решением проблемы ранней диагностики стало бы проведение неонатального

скрининга БП, пилотное исследование проведено китайскими учеными в популяции с относительно высокой частотой БП [2, 12]. У 6 новорожденных из 206 088, обследованных по скринингу (Тайвань), они диагностировали инфантильную форму БП в возрасте 12–26 дней жизни. Был получен положительный результат при назначении ФЗТ α -глюкозидазой (в течение 14–32 мес) в форме регресса симптомов гипертрофической кардиомиопатии и статистически достоверного увеличения выживания этих пациентов по сравнению с больными с диагностированным по клиническим признакам заболеванием.

Заключение

Прогноз младенческой формы БП неблагоприятный. Тем не менее с учетом появления ФЗТ данного заболевания сегодня есть возможность не только приостановить прогрессирование болезни, но и получить обратное развитие ее отдельных клинических проявлений и улучшить качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Claude Desnuelle. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы. *Нервно-мышечные болезни* 2012;3:20–32.
2. Chien Y.H., Lee C., Thurberg B.L. et al. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. *Pediatrics* 2009;124:e1116–e1125.
3. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтишев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М.: Медицина, 1971; с.109–114.
4. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. Гликогенная болезнь. М.: Медицина, 1979; с.97–116.
5. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М., 2005. 364 с.
6. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. Практическое руководство. М.: Литера, 2011. 352 с.
7. Котлукова Н.П., Михайлова С.В., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Инфантильная форма болезни Помпе: клиника, диагностика, лечение. *Нервно-мышечные болезни* 2012;4:66–73.
8. Rossi M., Parenti G., Della Gasa R. et al. Long-term enzyme replacement therapy for Pompe disease with recombinant human α -glucosidase derived from Chinese Hamster Ovary cells. *J Child Neurol* 2007;22:565–73.
9. van den Hout H.M., Hop W, van Digge-len O.P., et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;112:332–40.
10. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease: Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D, Berger K. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8(5):267–88.
11. Taglia A., Picillo E., D'Ambrosio P. et al. Long-Term Intravenous Treatment of Pompe Disease With Recombinant Human α -Glucosidase From Milk. *Acta Myol* 2011;30(3):79–81.
12. Zhang H., Kallwass H., Young S. et al. A comparison of methods for lysosomal acid α -glucosidase activity determination from dried blood spots for diagnosis of Pompe disease. *Genet Med* 2006;8:302–6.