

UDK 616-008.9-056.7
COBISS.SR-ID 46921993

ISSN 2466-2992 (Online) (2021) br.1, p. 15-22

POMPEOVA BOLEST – PREGLED LITERATURE

POMPE DISEASE – LITERATURE REVIEW

Milan Elenkov¹, Dragan Mitić¹, Dušica Janković², Ivana Ilić², Saša Ignjatijević², Tatjana Mičić²

¹Opšta bolnica Pirot, Srbija, ²Zavod za hitnu medicinsku pomoć Niš, Srbija

Sažetak: UVOD: Pompeova bolest je jedan kontinuum bolesti sa promenljivim stopama progresije bolesti i mogućim početkom u različitim uzrastima. Pompeova bolest se javlja kod svih populacija i etničkih grupa širom sveta. Procene incidencije kod onih evropskog porekla su, međutim, niže i kreću se od 1 na 100 000 do 1 na 200 000 osoba.

IZVOR PODATAKA I IZBOR MATERIJALA: Retrospektivna analiza literature sa odrednicama: „Pompeova bolest“. Pretraga je vršena putem: PubMed, Medline i elektronskih časopisa dostupnih preko KoBSON-a kao i literature dostupne u Biblioteci Medicinskog fakulteta u Nišu

REZULTATI SINTEZE: Pompeova bolest pripada grupi bolesti poznatih kao „Poremećaji Skladištenja Lizosoma“ (PSL) kao autosomno recesivno genetsko svojstvo. Zbog skraćivanja ovog proteina (enzima), kompleksni šećer nazvan „glikogen“ ne može se razgraditi do jednostavnog šećera poput glukoze. To dovodi do akumuliranja glikogena u svim vrstama tkiva, ali prvenstveno u skeletnim mišićima, glatkim mišićima i srčanim mišićima, gde uzrokuje oštećenje strukture i funkcije tkiva. Obično se javlja u prva tri meseca života sa brзом progresivnom slabošću mišića (floppi novorođenčad), hipotonijom, respiratornom insuficijencijom, hipertrofičnom kardiomiopatijom - uglavnom leve komore i zida između leve i desne komore što rezultira smanjenom srčanom funkcijom. Ovi problemi zajedno kulminiraju kardio-respiratornom insuficijencijom u prve dve godine života. Dijagnoza se postavlja na osnovu: kliničke procene prisutnih simptoma, rendgenskog snimka grudnog koša, EHO i EKG, laboratorije – povišenih vrednosti kreatin kinaza, alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, aktivnosti alfa-glukozidaze lizozomskih enzima i potvrđnog testiranja na molekularni genetski profil. Terapija zamenom enzima je odobreni tretman za sve pacijente sa Pompeovom bolešću i uključuje intravensku primenu rekombinantne a-glukozidaze humane kiseline. Nekim pacijentima može biti potrebna respiratorna pomoć putem mehaničke ventilacije.

ZAKLJUČAK: Pompeova bolest je nasledni poremećaj izazvan stvaranjem složenog šećera glikogena u telesnim ćelijama, izazvan genetskom mutacijom.

Ključne reči: Pompeova bolest, glikogen, lizosomi, retka bolest.

UVOD

Pompeova bolest, teška metabolička miopatija, uzrokovana je mutacijama gena koji kodira Kiselu Alfa-Glukozidazu (KAG), enzim koji razgrađuje glikogen u lizozomu. Jedino iz lizozoma, glikogen može da izađe u obliku glukoze nakon potpune razgradnje KAG. Nedostatak enzima dovodi do lizosomske akumulacije glikogena u više tkiva, ali su srčani i skeletni mišići najteže pogođeni. Bolest se takođe naziva i naziv „Tip II bolesti za skladištenje glikogena “ ili „Nedostatak kiselinske maltaze“. Ime je dobio po holandskom patologu Johannesu Cassianusu Pompeu, koji je opisao obdukciju sedmomesečne devojčice kojoj je dijagnostikovana „idiopatska hipertrofija miokarda“ i generalizovana mišićna slabost. [1] Doktor Pompe je pružio uvid u osnovnu biologiju bolesti - masivno skladištenje vakuolarnog glikogena u gotovo svim tkivima. Iste 1932. godine opisani su slični slučajevi. [2] Decenijama kasnije, osnovna naučna otkrića dovela su do otkrića metaboličkog puta glikogena [3] i nove ćelijske organele, lizozoma, sveprisutne vezikule vezane za membranu koja sadrži hidrolitičke enzime i kiseli intraluminalni pH. [4] Enzim za razgradnju glikogena, KAG koji normalno boravi u lizozomu i nedostaje kod Pompeove bolesti, otkrio je belgijski biohemičar Henri-Geri Hers 1963. godine. [5] Dalje, dr Hers je predvideo da bi se „druge bolesti taloženja mogle objasniti na osnovu odsustva drugih lizosomskih enzima“, što je pokrenulo potragu za enzimima odgovornim za skladištenje različitih jedinjenja. Pompeova bolest se razlikuje po tome što je prva dokumentovana bolest skladištenja lizozoma a sada postoji više od 60 takvih poremećaja. Pompeova bolest se predstavlja kao kontinuum kliničkih fenotipova koji se razlikuju prema starosti, ozbiljnosti i zahvaćenosti organa. Klinički tok u velikoj meri zavisi od specifične mutacije i rezultujućeg nivoa rezidualne aktivnosti KAG, mada genetska podloga i modifikujući faktori mogu igrati ulogu. [6] Potencijalna uloga polimorfizma enzima koji konvertuje angiotenzin u modulaciji kliničkog ishoda

prikazana je u grupi pacijenata sa kasno započetim oblikom bolesti. [7] Od jula 2017. godine, u Registar Pompe upisano je 1.753 saglasnih pacijenata. Na osnovu kriterijuma za uključivanje, analizirani su podaci za 1.079 pacijenata iz 26 zemalja u pet geografskih regiona (Evropa, Severna Amerika, Azija-Pacifik, Latinska Amerika i Bliski Istok). Više od polovine (58,0%) svih pacijenata bilo je iz Evrope. Većina (71,2%) se izjasnila kao bela rasa. [8] Tačan broj obolelih u Srbiji nije dostupan.

IZVOR PODATAKA I IZBOR MATERIJALA

Retrospektivna analiza literature sa odrednicama: Pompeova bolest. Pretraga je vršena putem: PubMed, Medline i elektronskih časopisa dostupnih preko KoBSON-a, kao i literature dostupne u biblioteci Medicinskog fakulteta u Nišu.

SINTEZA PODATAKA

Kliničke manifestacije

Pompeova bolest pogađa ljude svih starosnih grupa različitog stepena težine. Prepoznaju se dva široka tipa na osnovu pojave simptoma i prisustva ili odsustva kardiomiopatije (KMP). Najteži oblik, koji se naziva Pompe-ovom klasičnom infantilnom bolešću, karakteriše pojavu bolesti ≤ 12 meseci, brza progresivna hipertrofična KMP, opstrukcija izlaza leve komore, hipotonija i slabost mišića, respiratorni distres i progresivni gubitak samostalne ventilacije. Teškoće sa disanjem, problemi sa hranjenjem i makroglosija su uobičajene manifestacije. Razvoj motorne funkcije je značajno odložen, a sposobnost prevrtanja, sedenja ili stajanja, često se ne postižu. Samo mali procenat nelečenih pacijenata preživljava prvu godinu života a glavni uzrok smrti je srčana i respiratorna insuficijencija [9]. Podgrupa pacijenata sa sličnom kliničnom slikom tokom prve godine života, ali sa manje ozbiljnom KMP (i odsustvom opstrukcije izlaza leve komore) naziva se „neklasičnom Pompe-ovom infantilnom bolešću“. Ako se ne leči, ozbiljna mišićna slabost dovodi do respiratorne

insuficijencije do ranog detinjstva. Manje razarajuća „Pompeova bolest kasnog početka“ manifestuje se bilo kada posle 12 meseci starosti, obično bez značajnijeg srčanog zahvatanja. Pacijenti sa kasnim početkom obično se javljaju sa simptomima miopatije proksimalnog pojasa udova. Napredovanje simptoma je relativno sporo, ali ipak na kraju dovodi do duboke slabosti i gubitka mišića, zavisnosti u invalidskim kolicima i respiratorne slabosti zbog zahvaćenosti dijafragme. Istorija „nemogućnosti da ide u korak sa drugima“ tokom fizičkih aktivnosti može pomoći kliničkoj dijagnozi kod tinejdžera ili odraslih. Uvođenje enzimske terapije i sve veći naučni interes privukli su više pažnje, a na videlo su izašli mnogi dodatni simptomi: dizartrija i disfagija, osteoporoza, skolioza, apneja tokom spavanja, neuropatija malih vlakana, gubitak sluha, oštećena funkcija želuca, zahvaćenost urinarnog trakta i analnog sfinktera, kao i bol i umor, kao i rizik od srčane aritmije i cerebralnih i intrakranijalnih aneurizmi. [10] Ova otkrića ističu multisistemsku prirodu Pompeove bolesti.

Kardiološke manifestacije

Kod infantilne Pompeove bolesti, efekti akumulacije glikogena su veoma izraženi u srcu. Akumulacija lizozomnog glikogena rezultira značajnom količinom srčane hipertrofije koja može započeti još u materici i to je značajno čak i u starosti ploda od 4-8 nedelja. Srčani odgovor na akumulaciju glikogena može rezultirati hipertrofičnom ili hipertrofičnom i dilatantnom KMP. U Pompeovoj bolesti postoji promenljivo zahvatanje srca zavisno od enzimske aktivnosti u rasponu od nepromenjene do umerene srčane hipertrofije i srčane disfunkcije. Kod pacijenata sa Pompeovom bolešću sa kasnim početkom uglavnom nema klinički identifikovane bolesti srca. [11] Interferencija sa specijalizovanim provodnim tkivima dovodi do skraćivanja atrioventrikularnog-PR intervala na elektrokardiogramu (EKG). [12] Mehanizam ubrzane atrioventrikularne provodljivosti kod Pompeove bolesti može biti povezan sa

izolatornim efektom glikogena u sprovodnom tkivu. [13] Postoje podaci da se Volf-Parkinson-White-ov sindrom javlja kod Pompeove bolesti [14], mada slučajna pojava ne može biti isključena. Stoga se kod ovih pacijenata javljaju različiti oblici poremećaja srčanog ritma a u kombinaciji sa hipertrofičnom KMP, stavljaju ove pacijente pod visok rizik od iznenadne smrti. Upravo zbog toga se 24h EKG (Holter monitoring) predlaže kao obavezna dijagnostička metoda kod ovih pacijenata kako bi se registrovala pojava malignih poremećaja srčanog ritma.

Pulmološke manifestacije

Kako Pompeova bolest napreduje, mišići slabe što dovodi do smanjenja kapaciteta pluća, oslabljenog kašlja, abnormalnosti nivoa gasova u krvi i poremećaja sna. Ove promene su slične onima kod pacijenata sa osnovnom neuromuskularnom slabošću, poput Duchenneove mišićne distrofije i spinalne mišićne distrofije. Pacijenti sa Pompeovom bolešću su u povećanom riziku od aspiracione upale pluća. [15] Približno 60% pacijenata sa kasnom pojavom Pompeove bolesti ima blago smanjenje vitalnog kapaciteta (<80%), a 30-40% ima umereno smanjenje (<60%). [16] Iako je obrazac mišićne slabosti promenljiv, primećena je gruba korelacija između merenja plućne funkcije i slabosti proksimalnih mišića, posebno u donjim ekstremitetima. Slabost funkcije dijafragme može biti rano i važno otkriće jer se respiratorna insuficijencija često razvija dok se pacijenti leče još u ambulantnim uslovima, tačnije, to može biti čak i početna klinička manifestacija bolesti. [17] Povišena arterijska pCO₂ i koncentracija bikarbonata u serumu i hipoksemija (smanjeni arterijski pO₂ i zasićenje kiseonikom) se javljaju kako mišićna slabost napreduje, obično se registruju prvo u snu, a kasnije i u budnom stanju. Kod pacijenata sa kasnim početkom bolesti promene u acidobaznom statusu su minimalne.

Mišićno-skeletni sistem/mišićna slabost

Gubitak mišićne strukture i mišićne sile odavno se pripisuje progresivnom povećanju glikogenom napunjenih lizosoma u

intermiofibrilarnom prostoru praćenom lizosomskom rupturom, akumulacijom citoplazmatskog glikogena i pomeranjem miofibrila. [18] Nedavno je postalo potpuno jasno da brojni patogeni mehanizmi, poput autofagije, homeostaze kalcijuma, oksidativnog stresa i mitohondrijskih abnormalnosti doprinose oštećenju tkiva kod Pompeove bolesti, kao i kod drugih PSL. Osim slabosti mišića mogu se javiti sekundarna mišićno-skeletna oštećenja kao što su kontraktura, deformacija i osteoporoza. Komunikacija i interakcija mogu biti ugroženi motoričkom slabošću koja narušava artikulaciju i fonaciju i smanjenom respiratornom funkcijom za podršku fonaciji i produkciji zvuka. Uprkos slabosti mišići mogu biti čvrsti na dodir. Rasprostranjenost i opseg slabosti variraju u zavisnosti od težine bolesti, a slabost je obično veća proksimalno nego distalno i veća na donjim nego na gornjim ekstremitetima. Slabost je obično simetrična, ali neuravnotežena u zglobovima. Osteopenija i osteoporoza nedavno su prepoznate kao komplikacije Pompeove bolesti i viđena kod pacijenata starosti samo 4 meseca. Patofiziološki mehanizmi osteopenije/osteoporoze u Pompeovoj bolesti još uvek nisu dobro shvaćeni pa se njima generički upravlja. [19]

Gastrointestinalne poteškoće

Pacijenti sa Pompeovom bolešću imaju poteškoće sa hranjenjem i gutanjem uzrokovano je hipotonijom lica, makroglosijom i / ili slabošću jezika, slabim opsegom pokreta sa izuzetno ograničenim uzvišenjem jezika i smanjenom sposobnošću zaptivanja usana za sisanje. Ovi pacijenti imaju poteškoća u kontroli pljuvačke što izaziva udruživanje sekreta i slinjenja pa se kvalitet vokala često primećuje kao „mocar“. Kod pacijenata sa kasnom pojavom Pompeove bolesti, zamor mišića vilice sa poteškoćama pri gutanju bolusa i žvakanju hrane često je prvi simptom. Ako je rizik od aspiracije visok, možda će biti potrebno prekinuti oralnu hranu i hraniti pacijenta sondom. U slučajevima kada postoji značajan GE refluks, preporučuje se nasoduodenalno ili gastrojeunalno hranjenje

umesto nazogastričnog hranjenja da bi se rizik od aspiracije sveo na minimum.

Centralni nervni sistem

Studije obdukcije su pokazale akumulaciju glikogena u mozgu, jezgrima moždanog debla i ćelijama prednjeg roga. Uključenost ćelija prednjeg roga manifestuje se kao EMG znaci denervacije kod ove dece. Kognitivna funkcija se obično smatra normalnom u obe infantilne i kasne bolesti. Gubitak sluha prepoznat je kod nekih infantilnih pacijenata sa Pompeovom bolešću. Postoje izveštaji o akumulaciji glikogena u vaskularnim glatkim mišićima što rezultira aneurizmama / rupturama krvnih sudova kao što su bazilarna arterija, unutrašnja karotidna arterija i medijalne cerebralne arterije kod pacijenata sa Pompeovom bolešću sa kasnim početkom. To je rezultiralo fokalnim slabostima i u krajnjem slučaju čak i smrtnim slučajem. [20]

Dijagnostički parametri

Generalno, aktivnost Creatin Kinaze (CK) u serumu je povišena kod Pompeove bolesti, ali normalna vrednost CK ne isključuje dijagnozu. Ostali enzimi, kao što su aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) i laktat dehidrogenaza (LDH), često su povišeni. Većina pacijenata ima povišene nivoe glukoze tetrasaharida (Glc4) u urinu koji su veći kod novorođenčadi nego kod odraslih. Ovaj test može biti koristan za podršku dijagnozi i praćenje efekata terapije. Rentgenski snimci grudnog koša otkrivaju masivnu kardiomegaliju, a procena srca uključuje EKG i ehokardiografiju (Echo). EKG pokazuje skraćeni P-R interval, visoke QRS komplekse i povećane QT intervale; Echo otkriva povećanu debljinu i masu zida leve komore sa ili bez opstrukcije leve komore. Plućna funkcija u kasnim slučajevima se procenjuje merenjem maksimalnog inspiracijskog pritiska (MIP), maksimalnog ekspiracijskog pritiska (MEP), prinudnog vitalnog kapaciteta (FVC) i vitalnog kapaciteta (VC). Vitalni kapacitet se meri u uspravnom i ležećem položaju; poslednji pomaže u proceni stepena insuficijencije dijafragme. [21] Snimanje magnetne rezonance (MRI) može biti korisno za procenu obima i

lokalizacije promena mišića, takođe može pomoći u identifikovanju mesta za biopsiju mišića. Biopsija mišića pokazuje vakuolarnu miopatiju. Vakuole su osetljive na diastazu i pozitivne su na periodičnu kiselu-Schiff (PAS) i kiselu fosfatazu, kombinaciju koja potvrđuje prirodu materijala za skladištenje i njegovo lizosomsko poreklo. Dijagnostička vrednost biopsija mišića kod odraslih pacijenata prilično je ograničena i s pravom se dovodi u pitanje jer različite mišićne grupe, pa čak i vlakna unutar iste mišićne grupe, pokazuju izrazito varijabilnu patologiju. [22] Treba napomenuti da je histološka identifikacija inkluzija lipofuscina pozitivnih na fosfatazu pozitivna kao novi dijagnostički marker, posebno kod odraslih pacijenata. [23] Dijagnoza se pre svega dokazuje nedostatkom enzimske aktivnosti KAG. Aktivnost se može meriti u krvi, isušanim mrljama krvi, kultivisanim fibroblastima kože ili biopsijom mišića. Kod klasičnog oblika bolesti aktivnost enzima je odsutna ili gotovo odsutna (<1%), dok su niski nivoi rezidualne aktivnosti, do približno 30% normalne, obično merljivi u svim ostalim kliničkim oblicima. Danas većina akademskih i neakademskih institucija vrši analizu KAG mutacije ne samo da bi potvrdila dijagnozu, već i da bi procenila korelaciju genotip-fenotip, identifikovala nosioce unutar porodica i pružila genetsko savetovanje.

Diferencijalne dijagnoze

Bolesti koje mogu da liče uključuju distrofiju mišića udova, Duchenneovu mišićnu distrofiju i Beckerovu mišićnu distrofiju, facioskapulohumeralnu mišićnu distrofiju (FSHD), skapuloperonealni sindromi, sindrom rigidne kičme, miastenija gravis, poliomiiozitis, fibromialgija, sindrom hroničnog umora. Klinički nalazi i smanjena aktivnost enzima dovoljni su za potvrdu dijagnoze.

Terapijske mogućnosti

Proboj u lečenju se dogodio slučajnim otkrićem puta izlučivanja i ponovnog preuzimanja lizosomskih enzima: Neufeld i kolege pokazali su da su kultivisani fibroblasti kod pacijenata sa dva različita poremećaja skladištenja lizosoma, Hunter-om i Hurlerovom bolešću,

uspeli da isprave jedni druge. [24,25] Naknadne studije su pokazale da izlučeni lizosomski enzimi mogu ući u endocitni put i doći do lizozoma preko katjon-nezavisnih receptora M6P (CI-MPR) na površini ćelije. [26] Ova metabolička unakrsna korekcija koja se javlja u prirodi sugerise da su PSL možda podložni terapiji egzogeno primenjenim funkcionalnim enzimima, koncept koji je postao poznat kao enzimska supstituciona terapija. Pompeova bolest je jedini PSL kod kojeg su mišići primarna meta. Prvo kliničko ispitivanje kod novorođenčadi sproveda je roterdamska grupa koristeći rekombinantnu alfa-glukozidazu humane kiseline (rhKAG) iz transgenog zečjeg mleka [27], a zatim grupa Duke koristeći enzim proizveden i prečišćen iz jajnika kineskog hrčka. [28] Od 2006. godine, rhKAG (na tržištu se prodaje kao Lumizime u SAD-u i kao Miozime van SAD-a; Sanofi Genzyme, Cambridge, MA) dobila je odobrenje za široku prodaju u Evropi i u SAD. Rezultati kliničkog ispitivanja 18 novorođenčadi zavisnih od ventilatora (starosti <6 meseci) lečenih 52 nedelje jasno su pokazali da je terapija značajno poboljšala KMP i srčanu funkciju, dramatično smanjila rizik od smrti (za 99%) i rizik od nastanka invazivne ventilacije (za 92%) u poređenju sa ishodima u nelečenoj kohorti. [29] Tokom dužeg perioda praćenja do 3 godine, stopa preživljavanja pala je na 67,5%, broj pacijenata koji su postali zavisni od ventilatora porastao je na 50%, a 40% onih koji su u početku naučili da hodaju i dalje su to činili. Slično tome, drugo ispitivanje od 21 pacijenta pokazalo je da je lek značajno poboljšao srčanu funkciju, smanjio rizik od smrti (za 79%) i smanjio potrebu za invazivnom ventilacijom (za 58%). [30] Nema sumnje, terapija je promenila prirodni tok bolesti i značajno je produžila životni vek novorođenčadi; svi pacijenti su imali upečatljivo i trajno poboljšanje srčanih parametara sa izraženim smanjenjem indeksa mase leve komore i debljine zida leve komore, korekcijom abnormalnih EKG parametara i poboljšanjem srčane funkcije; mnogi pacijenti postižu glavne prekretnice u motoričkom razvoju. Međutim, podjednako je jasno da većina dugoročno preživelih i dalje nosi teret

bolesti. Početak terapije pre navršenih 6 meseci života već odavno ispunjava definiciju „rano“. Međutim, ova paradigma je promenjena uvođenjem skrining programa za novorođenčad, a trenutno je stanovište da je najbolji vremenski okvir za početak lečenja u prvim danima nakon rođenja. [31]

Imunomodulatorna genska terapija

Ciljana genska terapija indukuje imunološku toleranciju na rhKAG i sistemski ispravlja nedostatak KAG kod pacijenata sa Pompeovom bolešću, i novina je u budućem lečenju. Jetra je atraktivna meta za genske terapije jer sadrži specijalizovane ćelije koje posreduju u „tolerogenom odgovoru“. [32] Ova tolerogena svojstva mogu se iskoristiti da spreče imuni sistem da uništava strane, ali korisne elemente uvedene u gensku terapiju. Genska terapija depoa jetre sa rekombinantnim (r) AAV8 vektorom mogla bi da leči hemofiliju, PSL i metaboličke bolesti koje uključuju jetru, što bi moglo da obezbedi novu terapiju za genetske bolesti na globalnom nivou. Strategija indukovanja imune tolerancije sa AAV nazvana je „imunomodulatorna genska terapija“. [33] Transdukcija jetre sa visoko ekspresivnim AAV vektorom mogla bi efikasno izlečiti Pompeovu bolest stvaranjem stabilnog depoa jetre za proizvodnju KAG i tolerisanjem imunološkog sistema na rhKAG.

Ekperimentalne terapije

Terapija redukcije supstrata (TRS), po definiciji, nudi novi pristup dizajniran da smanji ili čak spreči akumulaciju glikogena. Inhibicija glikogenina ili glikogen sintaze, dva glavna enzima uključena u sintezu glikogena, smanjila je akumulaciju lizosomskog glikogena i veličinu lizosoma u mioblastima sa nedostatkom KAG. [34]

Genetska supresija autofagije selektivnom inaktivacijom kritičnog autofagičnog gena u skeletnim mišićima rezultirala je značajnim smanjenjem količine uskladištenog lizosomskog glikogena. [35]

Stimulacija lizosomske egzocitoze Ovaj pristup iskorišćava unutrašnju sposobnost lizosoma da prolaze kroz egzocitozu, proces lizosomskog spajanja za plazmu, zavisao od

kalcijuma, praćen fuzijom sa membranom i ispuštanjem lizosomskog sadržaja izvan ćelije. [36]

ZAKLJUČAK

Pompeova bolest se prezentuje progresivnom slabošću mišića, respiratornom insuficijencijom i aspiracionim pneumonijama, srčanom insuficijencijom u ranom uzrastu ali i poremećajima srčanog ritma, poremećajima gutanja, govora pa i pojavim aneurizmi na krvnim sudovima mozga. Spada u retke bolesti, sa progresivnim pogoršanjem i na kraju smrtnim ishodom. Zbog mogućnosti specifične terapije veoma je bitno njeno rano prepoznavanje.

Komentar autora: Pompeova bolest spada u jako retka nasledna oboljenja za koje većina nas nije nikada ni pročitala a ni čula. Međutim, takva oboljenja ipak postoje i svakom doktoru, a naročito onima koji se bave urgentnom medicinom, se može desiti da u toku dežurstva ili redovnog rada dođu u kontakt sa ovakvim pacijentima. Meni se ovo desilo u kasnim noćnim satima, kada sam dobio poziv da dete staro tri godina zbog izrazite slabosti i mlitavosti pratim 350 km do referentne ustanove. U tom momentu najveće znanje o ovoj bolesti imala je majka deteta. Na svu sreću, ovaj pacijent je imao već postavljenu dijagnozu bolesti. Ovu dijagnozu imaju dva pacijenta u gradu u kome radim, po rečima majke deteta.

LITERATURA

1. Pompe JC. Over idiopatische hypertrophie van het hart. Ned Tijdschr Geneesk. 1932; 76:304.
2. Bischoff G. Zum klinischen Bild der Glykogen-Speicherungs-Krankheit (Glykogenose) Zeitschrift für Kinderheilkunde. 1932; 52:722.
3. Cori GT. Enzymes and glycogen structure in glycogenosis. Österreichische Zeitschrift für Kinderheilkunde und Kinderfürsorge. 1954; 10(1-2): 38-42. [PubMed] [Google Scholar]
4. De Duve C, Pressman BC, Gianetto R, Wattiaux R, Appelmans F. Tissue fractionation studies. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. Biochem J. 1955; 60(4): 604-17. [PubMed]
5. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease) Biochem J. 1963; 86:11. [PMC free article] [PubMed]

6. Wisselaar HA, Kroos MA, Hermans MM, van Beeumen J, Reuser AJ. Structural and functional changes of lysosomal acid alpha-glucosidase during intracellular transport and maturation. *J Biol Chem.* 1993; 268(3): 2223–31. [PubMed]
7. De Filippi P, Ravaglia S, Bembi B, et al. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modifies the clinical outcome in patients with Pompe disease. *Genet Med.* 2010; 12(4): 206–11. [PubMed]
8. GAA variants and phenotypes among 1,079 patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. Arnold JJ Reuser, Ans T. van der Ploeg, Yin-Hsiu Chien, Juan Llerena Jr, Mary-Alice Abbott, Paula R Clemens, et al. On behalf of the Pompe Registry SitesHum Mutat. 2019 Nov; 40(11): 2146–64. Published online 2019 Aug 7. doi: 10.1002/humu.23878.
9. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics.* 2003; 112(2): 332–40. [PubMed]
10. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2017; 120(3): 163–72. [PubMed]
11. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8:267–88. [PMC free article] [PubMed]
12. Wiegand V, Rumpf K, Bardosi A, et al. Hemodynamic findings in the adult form of type II glycogenosis. *Z Kardiol.* 1986; 75: 44–6. [PubMed]
13. Gillette PC, Nihill MR, Singer DB. Electrophysiological mechanism of the short PR interval in Pompe disease. *Am J Dis Child.* 1974; 128: 622–6. [PubMed]
14. Bulkley BH, Hutchins GM. Pompe's disease presenting as hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J.* 1978; 96: 246–52. [PubMed]
15. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. American Thoracic Society. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 456–65. [PubMed]
16. Mellies U, Ragette R, Schwake C, et al. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology.* 2001; 57: 1290–5. [PubMed]
17. Keunen RW, Lambregts PC, Op de Coul AA, Joosten EM. Respiratory failure as initial symptom of acid maltase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984; 47(5): 549–52. doi: 10.1136/jnnp.47.5.549.
18. Fukuda T, Ahearn M, Roberts A, et al. Autophagy and mistargeting of therapeutic enzyme in skeletal muscle in pompe disease. *Mol Ther.* 2006; 14(6): 831–9. [PMC free article] [PubMed]
19. Biggar WD, Bachrach LK, Henderson RC, et al. Bone health in Duchenne muscular dystrophy: a workshop report from the meeting in Cincinnati, Ohio. July 8, 2004. *Neuroscuscul Disord.* 2005; 15:80–5. [PubMed]
20. Makos MM, McComb RD, Hart MN, Bennett DR. Alpha-glucosidase deficiency and basilar artery aneurysm: report of a sibship. *Ann Neurol.* 1987; 22: 629–33. [PubMed]
21. Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, Young P, Quartel A, Berger KI. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016; 26(2): 136–45. [PubMed]
22. Vissing J, Lukacs Z, Straub V. Diagnosis of Pompe disease: muscle biopsy vs blood-based assays. *JAMA Neurol* 2013; 70(7):923-7. Doi:10.1001/2013.jamaneurol.486. [PubMed]
23. Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, et al. Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology. *Neuromuscul Disord.* 2012; 22(5): 389–93. [PubMed]
24. Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. Hurler and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. *Science.* 1968; 162(3853): 570–2. [PubMed] [Google Scholar]
25. Neufeld EF. From serendipity to therapy. *Annu Rev Biochem.* 2011; 80:1–15. [PubMed]
26. Dahms NM, Lobel P, Kornfeld S. Mannose 6-phosphate receptors and lysosomal enzyme targeting. *J Biol Chem.* 1989; 264(21): 12115–8. [PubMed]
27. Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, Van der Ploeg AT. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet.* 2000; 356(9227): 397–8. [PubMed]
28. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med.* 2001; 3(2): 132–8. [PubMed]
29. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007; 68(2): 99–109. [PubMed]
30. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009; 11(3): 210–9. [PubMed]
31. Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, et al. Management of confirmed newborn-screened patients with Pompe disease across the disease spectrum. *Pediatrics.* 2017; 140(Suppl 1): S24–S45. [PubMed]
32. Karimi MH, Geramizadeh B, Malek-Hosseini SA. Tolerance Induction in Liver. *Int J Organ Transplant Med.* 2015; 6:45–54. [PMC free article] [PubMed]
33. Sun B, Kulis MD, Young SP, et al. Immunomodulatory gene therapy prevents antibody formation and lethal hypersensitivity reactions in murine pompe disease. *Mol Ther.* 2010; 18:353–60. [PMC free article] [PubMed]
34. Douillard-Guilloux G, Raben N, Takikita S, Batista L, Caillaud C, Richard E. Modulation of glycogen synthesis by RNA interference: towards a new therapeutic approach for glycogenosis type II. *Hum Mol Genet.* 2008; 17(24): 3876–86. [PubMed]
35. Raben N, Schreiner C, Baum R, et al. Suppression of autophagy permits successful enzyme replacement therapy in a lysosomal storage disorder-murine Pompe disease. *Autophagy.* 2010; 6(8): 1078–89. [PMC free article] [PubMed]
36. Andrews NW. Regulated secretion of conventional lysosomes. *Trends Cell Biol.* 2000; 10(8): 316–21. [PubMed]

POMPE DISEASE – LITERATURE REVIEW

Milan Elenkov¹, Dragan Mitić¹, Dušica Janković², Ivana Ilić², Saša Ignjatijević², Tatjana Mičić²

¹General Hospital Pirot, Serbia, ²Emergency Medicine Service Nis, Serbia

Summary: INTRODUCTION: Pompe disease is a single disease continuum with variable rates of disease progression and different ages of onset. Pompe disease occurs in various populations and ethnic groups around the world. Estimated incidences in those of European origin, however, are lower and range from 1 in 100,000 to 1 in 200,000.

DATA SOURCE AND THE CHOICE OF MATERIAL: A Retrospective analysis of literature with determinants: Pompe Disease. The search was carried out through: PubMed, Medline and electronic journals available through KoBSON as well as literatures available at the Library of the Medical Faculty in Niš

RESULTS OF THE SYNTHESIS: Pompe disease belongs to a group of diseases known as the 'lysosomal storage disorders' (LSDs) as an autosomal recessive genetic trait. Because of the shortage of this protein (an enzyme) a complex sugar 'glycogen' cannot be degraded to a simple sugar like glucose. This causes the glycogen to accumulate in all kinds of tissues, but primarily in skeletal muscle, smooth muscle and cardiac muscle, where it causes damage to tissue structure and function. It usually presents within the first three months of life with rapidly progressive muscle weakness (floppy infants), hypotonia, respiratory insufficiency, hypertrophic cardiomyopathy, mainly the left chamber and the wall between the left and right chamber resulting in diminished cardiac function. These problems together culminate in cardio-respiratory failure within the first 2 years of life. Diagnosis is made by assesment of: clinical evaluation of presenting symptoms, chest x-rays, ECHO, ECG, Laboratory: elevated creatine kinase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lysosomal enzyme acid alpha-glucosidase activity and confirmatory testing of molecular genetic profile. Enzyme replacement therapy is an approved treatment for all patients with Pompe disease. It involves the intravenous administration of recombinant human acid α -glucosidase. Some patients may need respiratory assistance through mechanical ventilation.

CONCLUSION: Pompe disease is an inherited disorder caused by the buildup of a complex sugar glycogen in the body's cells caused by a genetic mutation.

Key words: Pompe disease, glycogen, lysosomes, rare disease

Korespondencija/Correspondence

Milan ELENKOV

General Hospital Pirot

e-mail: melenkov80@gmail.com