

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

на тему: Болезнь Помпе

Выполнила: ординатор 1 года обучения

кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология

Гамидова Д.М.

Красноярск, 2022

Содержание

Введение	3
Этиология и патогенез	4
Классификация	6
Диагностика	7
Дифференциальная диагносика.....	10
Лечение	12
Заключение	13
Список литературы	14

Введение

Болезнь Помпе (БП), также широко известная как гликогеноз II типа, относится к редким мультисистемным наследственным болезням накопления, связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы) в лизосомах. Преимущественное накопление гликогена отмечено в скелетных мышцах, но в разной степени может обнаруживаться и в других органах и тканях, включая сердечную мышцу, печень, нервную систему, гладкую мускулатуру и т.п.

Ранняя инфантильная форма возникает в первые месяцы жизни и характеризуется плаксивостью, снижением двигательной активности, генерализованной прогрессирующей мышечной слабостью, включая дыхательную мускулатуру. Наблюдается задержка психомоторного развития: ребенок не держит голову, не сидит, при пальпации может выявляться гипертрофия мышц. Выявляются трудности вскармливания за счет дисфагии, гипотрофия. Характерными признаками заболевания являются макроглоссия, выраженная кардиомегалия и гепатомегалия. Смерть больных наступает в возрасте до 1 года от сердечной или сердечно-легочной недостаточности,

Поздняя инфантильная и ювенильная формы начинаются в младенчестве, в раннем и старшем детском возрасте - от 3 до 10 лет. Клинические проявления характеризуются прогрессирующей мышечной дистрофией и висцеромегалией (кардиомегалия, гепатомегалия, спленомегалия). Смерть наступает на втором десятилетии жизни от декомпенсированной сердечно-легочной недостаточности.

Взрослая форма манифестирует на 2-3 десятилетии жизни и проявляется симптомами дистальной миопатии, сколиозом грудного отдела, лордозом, медленно прогрессирующей сердечной недостаточностью. Больные доживают до старости.

Этиология и патогенез

Генетический дефект при БП проявляется недостаточностью фермента кислой альфаглюкозидазы (КАГ), который относится к группе лизосомальных гидролаз. Ген GAA, кодирующий КАГ, локализован на длинном плече 17 хромосомы (17q25.2-q25.3), состоит из 20 экзонов и имеет размер 20 Кб. Сегодня идентифицировано более 350 мутаций гена и их число постоянно растет. Хотя некоторые мутации гена GAA встречаются преимущественно в определенной этнической группе (Табл. 1), для большинства популяций отсутствуют так называемые founder-мутации, составляющие сколько-нибудь значимую долю всех мутаций популяции и потому целесообразные для прицельного выявления.

Таблица 1. Наиболее распространенные в некоторых популяциях мутации при БП [2,3,19]

Генотип	Этническая группа
'IVS1-13T>G (c.-32-13T>G)	Европеоиды
Asp645Glu (c.1935C>A)	Тайвань
Arg854X (c.2560C>T)	Афро-Карибский регион
del525T (c.525delT)	Голландия
del exon 18	Голландия

Патофизиология

Мутации в двух копиях гена GAA, кодирующего лизосомальный энзим GAA, отвечающий за деградацию гликогена в лизосомах, приводят к разной степени дефицита энзима.

- Младенческая форма БП (МБП) развивается при значительном снижении или полном отсутствии активности КАГ,
- Болезнь Помпе с поздним началом (БППН) – при менее 7 выраженном дефиците активности КАГ, обусловленном «мягкими» мутациями гена GAA.

Больше всего гликоген накапливается в скелетных мышцах и печени. Отложение или утилизация гликогена зависят от потребности организма в глюкозе. Биохимические превращения гликогена в печени способствуют поддержанию нормального уровня глюкозы в крови.

В скелетных мышцах при метаболизме гликогена образуется глюкозо-6-фосфат, участвующий в процессе окисления и продукции энергии, необходимой для нормальной работы мышц (ее сокращения и расслабления). Метаболизм гликогена происходит путём последовательного отщепления остатков глюкозы в виде глюкозо-1-фосфата. Гликозидная связь расщепляется с использованием неорганического фосфата и фермента гликогенфосфоорилазы:

- Гликогенфосфорилаза расщепляет только α -1,4-гликозидные связи. Поэтапное отщепление остатков глюкозы прекращается, когда до точки ветвления остаётся 4 мономера (реакция 1).
- Реакция 2 заключается в переносе трех оставшихся до точки ветвления глюкозных остатка на нередуцирующий конец соседней цепи при участии олигосахаридтрансферазы, удлиняя её и таким образом создавая условия для действия фосфорилазы.
- Реакция 3 происходит при участии фермента КАГ, что приводит к гидролитическому отщеплению глюкозного остатка в виде свободной глюкозы. В результате отщепления свободной глюкозы неразветвленный участок гликогена может вновь атаковаться фосфорилазой. Отсутствие или значимый дефицит КАГ приводит к массивному накоплению гликогена в лизосоме и ее перерастяжению, вплоть до разрушения.

При болезни Помпе, независимо от формы, гликоген может накапливаться практически в любых тканях, но при этом имеется преимущественное скопление гликогена в разных органах и тканях, которое уже зависит от формы болезни. Так, при МБП гликоген накапливается в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, печени, мышцах языка. Реже аномальные отложения гликогена могут встречаться в мышечном слое сосудистой стенки, определяя развитие аневризм и мальформаций, а также – в клетках центральной и периферической нервной системы.

При БППН, в отличие от МБП, больше всего страдает скелетная мускулатура, в то время как поражение остальных органов и тканей встречается значительно реже и по тяжести поражения не сопоставимо с МБП.

На далеко зашедших стадиях БППН снижение слуха, нарушение мочеиспускания и дефекации, а также случайно выявляемые внутримозговые сосудистые мальформации чаще всего являются проявлениями основного генетического дефекта. Вторичные факторы могут влиять на клиническое течение БП у пациентов с одинаковыми генетическими мутациями, что соответствует слабой корреляции между генотипом и фенотипом. Несмотря на разнообразие клинической картины, БП характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с разными вариантами прогрессирования.

Классификация

Сегодня, с учетом единого патогенеза гликогеноза II типа, выделяют только два варианта БП в зависимости от времени манифеста симптомов:

- Младенческая болезнь Помпе (МБП), манифестирующая в период новорожденности или младенческом возрасте. МБП характеризуется тяжелым прогрессирующим течением и быстрым развитием полиорганной патологии - мышечной гипотонии, слабости и сердечной недостаточности в результате гипертрофической кардиомиопатии, дыхательной недостаточности на фоне слабости диафрагмы и межреберных мышц, нарушений питания (трудности при вскармливании) из-за слабости лицевой мускулатуры и увеличения языка, увеличения печени. Смерть при МБП без своевременного лечения чаще всего наступает на первом году жизни от сердечно-дыхательной недостаточности.
- Болезнь Помпе с поздним началом (БППН). БППН отличается от МБП более мягкими клиническими проявлениями и течением, отсутствием полиорганной патологии (поражение сердца крайне редко) и более поздними осложнениями со стороны дыхательной системы в результате слабости мышц диафрагмы и межреберной мускулатуры. Обычно пациенты погибают от дыхательной недостаточности и инфекционных легочных осложнений. Время гибели пациентов при БППН зависит от момента начала и последующего характера течения болезни и может наступить в детстве, юношеском, взрослом или преклонном возрасте

Диагностика

Жалобы и анамнез:

При МБП мать часто жалуется на то, что ребенок:

- стал плохо брать грудь и отстаёт в весе, плохо глотает, быстро устает при сосании
- малоактивен, отстаёт в развитии, раздражителен, повышена потливость
- не держит голову, не может сам переворачиваться, не может сесть
- часто болеет респираторными инфекциями
- всегда держит рот приоткрытым, язык увеличен
- имеет частое дыхание
- часто бывают запоры, иногда рвота
- имеет сниженный слух

При БППН часто имеют место следующие жалобы:

- прогрессирующая мышечная слабость (особенно мышцы поясов конечностей и проксимальные отделы мышц конечностей)

Особенности сбора семейного анамнеза при подозрении на БП.

Следует выяснить:

- имели ли место быть ранние смерти в семье
- гибель детей в раннем детском возрасте
- наличие необычных мышечных проявлений, миопатии у родственников
- наблюдалась ли задержка физического развития в детском возрасте у родственников;
- имелось ли у пациента повышение КФК в анамнезе

Физикальное обследование

Первые признаки и симптомы МБП появляются уже на 2-3 месяцах жизни. При осмотре на педиатрическом приеме обращает внимание мышечная гипотония и прогрессирующая мышечная слабость. Лицо ребенка приобретает характерный вид: рот приоткрыт, полость рта заполнена увеличенным языком (у 1/3 младенцев), мимика ослаблена. Дальнейший осмотр выявляет плотность мышц, обнаруживаются признаки дыхательной и сердечной недостаточности: бледность кожи, центральный и акроцианоз, гипергидроз, стонущее учащенное дыхание, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, деформация грудной клетки по типу «сердечного горба», расширение границ относительной сердечной тупости, ослабление периферической пульсации, гепатомегалия, периферические отеки.

Аускультативно в легких жесткое дыхание, часто - проводные хрипы, ослабление дыхания слева, тахипноэ; тоны сердца глухие, систолический шум над всей областью сердца, нарушение ритма сердца (тахикардия, брадикардия, желудочковая аритмия). При более позднем дебюте МБП - в анамнезе частые респираторные инфекции.

Неврологический осмотр обнаруживает выраженную задержку физического

развития в виде нарушения формирования моторных навыков: снижена спонтанная и произвольная двигательная активность, ребенок не держит голову, не переворачивается самостоятельно, не сидит. Слабость проксимальных мышц в положении лежа придает ребенку характерную "позу лягушки", при попытке поднять его за руки голова откидывается назад. При удержании ребенка на руке - типичный вид "вялого ребенка". Возможна избирательная гипертрофия и пальпаторная плотность мышц нижних конечностей. Сухожильные рефлексы в дебюте могут быть сохранены, но по мере прогрессирования заболевания угасают. В табл. 2 представлены основные симптомы МПБ.

Таблица 2. Основные симптомы МБП по данным литературы [2,3,5,10,11,13,18,24]

Клинический симптом	Частота
Синдром «вялого ребенка», быстрое прогрессирование мышечной слабости, аксиальная гипотония, снижение моторной активности, слабость мимических мышц, арефлексия в поздней стадии заболевания, икроножные мышцы плотные при пальпации	до 96%
Кардиомегалия (перкуссия) и признаки сердечной недостаточности	до 95%
Гепатомегалия (перкуссия, пальпация)	до 82%
Макроглоссия	до 62%
Трудности при вскармливании и низкая прибавка в весе	до 50%
Частые респираторные инфекции, респираторный дистресс и снижение дыхательной функции	30-40%
Быстрое и неуклонное прогрессирование заболевания	100%

Особенности физикального обследования при БППН

При осмотре пациента крайне важно выделитьстораживающие симптомы БППН:

- Слабость мышц передней стенки живота
- Слабость параспинальных мышц (лордоз, кифоз, сколиоз)
- Слабость ягодичных мышц и трудность удержания равновесия при вставании
- Сохранность силы четырехглавых мышц при слабости мышц других отделов
- Слабость сгибателей шеи
- Слабость диафрагмы, одышка
- Слабость мышц языка
- Слабость мимических мышц, особенно асимметричная
- Утренняя головная боль, тахикардия, дневная сонливость, необычная утомляемость

При осмотре рекомендуется провести тестирование мышц разных групп с выполнением простых заданий, по результатам которых можно со значительной вероятностью обосновать необходимость обследования пациента на наличие БППН.

Таблица 3. Выполнение двигательных тестов при БППН [11]

Предъявляемое задание	Выполняет без труда	Выполняет с трудом	Не может выполнить
Поднять руки над головой	55 %	29 %	16 %
Принять вертикальное положение из положения наклонившись вперед	14 %	45 %	41 %
Встать с низкого стула	12 %	53 %	35 %
Встать без помощи рук из положения лежа на спине	8 %	37 %	55 %
Подпрыгнуть на месте	6 %	29 %	65 %
Ходьба вверх/вниз по лестнице	2 %	57 %	41 %
Поднять ноги в положении лежа	2 %	43 %	55 %
Подняться с корточек	2 %	22 %	76 %

Лабораторная диагностика

- Рекомендуются проведение биохимического анализа крови с определением уровня сывороточной КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ
- Рекомендуются определение активности КАГ (кислой мальтазы) в пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге, лейкоцитах периферической крови.
- Рекомендуются определение уровня натрийуретического пептида (NT-proBNP) для МБП
- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене GAA методом секвенирования кодирующих и прилегающих интронных областей
- Рекомендовано гистологическое, либо иммуногистохимическое исследование мышечного биоптата – только при невозможности определения активности КАГ или проведения молекулярно-генетического тестирования

Инструментальная диагностика

- Рекомендовано проведение стимуляционной и игольчатой ЭМГ
- Рекомендовано проведение рентгенографии органов грудной клетки
- Рекомендовано проведение УЗИ брюшной полости, ЭКГ, ЭхоКГ, ФВД

Дифференциальная диагностика

Сложность диагностики БППН определяется отсутствием специфических клинических симптомов, характерных для большинства нервно-мышечных болезней, а также 18 разнообразием их сочетания, временем появления и тяжести в процессе развития болезни. Дифференциальная диагностика МБП проводится со всеми заболеваниями, основным клиническим проявлением которых является синдром вялого ребенка. Перечень основных заболеваний входящий в дифференциальный диагноз при БППН представлен в табл. 5.

Таблица 5. Основные заболевания для дифференциального диагноза БППН

Тип нарушения	Диагноз	Основные схожие симптомы
Мышечные дистрофии	Поясно-конечностная мышечная дистрофия Дистрофинопатии (миодистрофия Дюшенна, Беккера) Миофибриллярная миопатия Миотоническая дистрофия 2 типа Плечелопаточно-лицевая миодистрофия Болезнь Данона Х-сцепленная миопатия Лицелопаточноконечностная мышечная дистрофия	Прогрессирующая слабость мышц поясов нижних конечностей, крыловидные лопатки, крампи, повышение КФК
Воспалительная миопатия	Полиммиозит Миозит с включениями	Постепенно развивающаяся слабость мышц, повышение КФК
Врожденные миопатии	Немиелиновая миопатия Болезнь центрального стержня и мультистержневая миопатии Центронуклеарная миопатия Миопатия с гиалиновыми тельцами Прочие врожденные миопатии	Мышечная слабость, гипотония при нормальном или умеренно повышенном уровне КФК, наличии скелетных нарушений
Метаболические миопатии	Гликогенозы IIIa, IV V и VII типов Митохондриальные миопатии Жировые миопатии	Гипотония, гепатомегалия у детей, слабость мышц, утомляемость, слабость мышц, снижение устойчивости к нагрузкам, повышение КФК

Болезни мотонейрона	Спинальные мышечные атрофии, тип I и III Бульбоспинальная амиотрофия (болезнь Кеннеди) Боковой амиотрофический склероз	Слабость мышц, нарушение дыхания, атрофия мышц, возможно повышение КФК
Болезни нервно-мышечной передачи	Миастения гравис Врожденные миастенические синдромы Синдром Ламберта-Итона	Нарушения дыхания, слабость мышц, утомляемость
Асимптомное повышение КК	Вторичная миопатия, включая лекарственную	Повышение КФК

Лечение

Раньше болезнь Помпе считалась неизлечимым заболеванием, так как единственным способом ее лечения является заместительная терапия. Сегодня выпускается лекарственный препарат, который может расщеплять скопившийся в клетках гликоген. Это Майозайм, действующим веществом которого является алглюкозидаза альфа - фермент, полученный по технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной культуры яичника китайского хомяка. Производитель - фармацевтическая компания Джензайм (Нидерланды).

Клинические исследования подтвердили эффективность данного препарата при лечении болезни Помпе. Но эффективность во многом зависит от того, насколько своевременно было выявлено заболевание и начата заместительная терапия.

Если лечение было назначено вовремя, то возможно обратное развитие изменений в клетках скелетной и гладкой мускулатуры.

Лечение приводит к полному или частичному восстановлению функции внутренних органов и значительному снижению смертности при инфантильной форме заболевания (с 98% без лечения до 2% при правильно назначенном лечении). При взрослой форме заболевания также отмечается положительный эффект от лечения. Больным назначают внутривенное капельное введение препарата каждые две недели на протяжении длительного времени. Болезнь Помпе - это тяжелое наследственное заболевание, которое только-только начинают лечить при помощи заместительной терапии. Опыта длительного применения заместительной терапии у таких больных пока нет.

- Рекомендована пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной человеческой кислой α -глюкозидазой пациентам с подтвержденным диагнозом болезни Помпе
- При развитии дыхательной недостаточности рекомендована неинвазивная кислородная поддержка
- При развитии инфекционных осложнений рекомендовано незамедлительное начало агрессивной антибактериальной терапии в максимально возможных терапевтических дозах
- При необходимости (скопление секрета, рефлюкс) рекомендована санация дыхательных путей
- Рекомендовано применение препаратов кальция, магния, витамина D, бисфосфонатов

Заключение

Изначально надо отметить, что симптоматика данного заболевания может проявиться в любой момент и в любом возрасте, начиная с младенчества и заканчивая зрелостью. Однако все пациенты проходят один путь: постепенное накопления в организме гликогена, что неизменно приводит к мышечной дистрофии. При этом тяжесть заболевания может быть разной. Зависит все от возраста ее проявления, а также от вовлечения в болезнетворный процесс различных органов и систем (чаще всего бывают дыхательные, сердечные и скелетные поражения). Тут также важно отметить, что болезнь Помпе бывает разных видов. Так, медики говорят о классической и неклассической форме ее протекания.

Болезнь Помпе является генетически детерминированной. Предупредить ее развитие у ребенка можно только на этапе планирования беременности.

Список литературы

1. Авторы: Харламов Д.А., Сухоруков В.С., Мамедов И.С., Перевезенцев О.А.
2. <http://doctor-neurologist.ru/glikogenozy-vidy-simptomy-lechenie>
3. https://ru.wikipedia.org/wiki/Болезнь_Помпе
4. <http://fb.ru/article/190532/bolezni-pompe-simptomatika-i-lechenie>
5. http://rdkbchr.ru/wp-content/documents/klin/kr_pompe.pdf