

Pompes slimības klīniskās izpausmes un diagnostikas principi

Dr.Med. Zita Krūmiņa

05.05.2017

Klīniskais gadījums

♀ 49 gadi

Muguras sāpes (no 40g.)

Grūti kāpt pa kāpnēm (no 45g.)

Grūtības staigāt (no 47g.)

Grūti pacelt rokas (no 47g.)

Proksimālo muskuļu vājums

Pozitīvs Gowersa simptoms

Diagnozes

- Reaktīvs artrīts
- Osteohondroze, spondiloze
- Reimatoīdais artrīts
- Plecu-iegurņa joslas muskuļu distrofija
- Kāju paraparēze

Analīzes

- ALAT 54 U/L (norma <40)
- ASAT 46 U/L (norma <40)
- LDH 264 U/L (norma <243)
- Kreatīnkināze 269 U/L (norma <175)

Apstiprina Pompes slimību

Klīniskais gadījums

♀ 23 gadi

Sūdzības par stiprām galvas sāpēm 2 nedēļas, nevar strādāt

Ģ.ārsts nozīmē pretsāpju zāles, ieteikts oftalmologs (N)

Sūdzības turpinās, vizītes pie dažādiem ārstiem

Neirologs nozīmē MR un CT galvai (N)

Asins bioķīmijā CK >

Nosūta pie reimatologa, izmeklējot aizdomas par muskuļu vājumu, nozīmēta muskuļu biopsija:

Diagnoze: Iekaisuma miopātija

Terapijā steroidi, bet bez uzlabošanās (bezmiegs, svara pieaugums)

31.g., izkāpjot no mašīnas, nokrīt zemē un nespēj piecelties.

Ģ.ārsts nosūta pie cita neirologa, kurš nozīmē 6 dienu steroidu kursu, bet bez labošanās.

Atkārtota muskuļu biopsija: nav datu par iekaisuma miopātiju

EMG – nav neirogena bojājuma

Neirolgs nosūta pie neiromuskulāro slimību speciālista, kurš paziņo, ka nezin neiromuskulāru slimību, kas noris ar galvas sāpēm, tomēr nozīmē pēc 9 mēnešiem jau 3-o muskuļu biopsiju un EMG, kas ir bez redzamas patoloģijas

Sūdzības turpinās

Papildus ir pievienojies klepus

Nosūta pie pulmonologa

Nozīmēti aerosoli ar steroīdiem

Parādījušās sāpes kājās, rokās, muguras muskuļos

32.g.

Stipras galvas sāpes, jūtīgums uz gaismu, skaņu

Ilgstoši DNL

Neirologa konsultācija Minesotā

Nozīmēta EMG un sirds izmeklēšana (bez būtiskas atrades)

Izsaka aizdomas par Pompe slimību un nosūta uz enzīma aktivitāti

33.g. – apstiprina Pompe slimību



Tifānijas stāsts

Biežas ARS no agras bērnības

Regulāri klupa un krita ejot un skrienot

Svara un garuma deficīts

- Pnevmonija 7g.v., aizdomas par CF
- Regulāras vizītes pie dažādiem speciālistiem saistībā ar biežo slimošanu un mazo svaru

11 gadi

- Tēva brālēna (pediatrs no Maijo klīnikas) ciemošanās mājās
- Aizdomas par miopātiju

Stacionēta Maijo klīnikā: apstiprināta Pompes slimība

Tifānijas stāsts

12 gadi

- Ķermeņa svars 22 kg (<<<3 pec.)
- Plaušu funkcija 40% no normas
- Papildus skābekļa terapija naktī
- Progresējoša skolioze

16 gadi

- Plaušu funkcija 20% no normas
- Invalīdu ratiņos
- Iesaistīta EAT klīniskajā pētījumā

Pompes slimība

- Patofizioloģija
- Klīniskie simptomi
- Diagnoze
- Secinājumi



- Pompes slimība ir reta, progresējoša, dzīvību apdraudoša lizosomālā uzkrāšanās slimība (glikogenoze 2.tips), kas izraisa neatgriezeniskus muskuļu bojājumus
- Holandiešu patologs Pompe 1932. gadā pirmais aprakstīja šīs slimības klasisko (zīdaiņu) variantu, atzīmēdams masīvu glikogēna uzkrāšanos audos.
- Glikogēna uzkrāšanos audos izraisa progresējošu muskuļu vājumu, progresējošus elpošanas funkcijas traucējumus un daudzos gadījumos arī priekšlaicīgu nāvi

- Klīnisko simptomu spektrs ir plašs un to sākums, izpausmju veidi un smaguma pakāpe ir variabla
- Autosomāli recesīva slimība
- Incidence 1 in 40,000 (14'000 – 300'000) pasaulē
- Pompes slimības sinonimi: Skābās maltāzes nepietiekamība/ acid maltase deficiency (AMD), Glikogena uzkrāšanās slimība, 2 tips (GSD-II), Glikogenozes 2-ais tips

Iedzimtība, epidemioloģija, ģenētika

Autosomāli recesīvs iedzimšanas veids

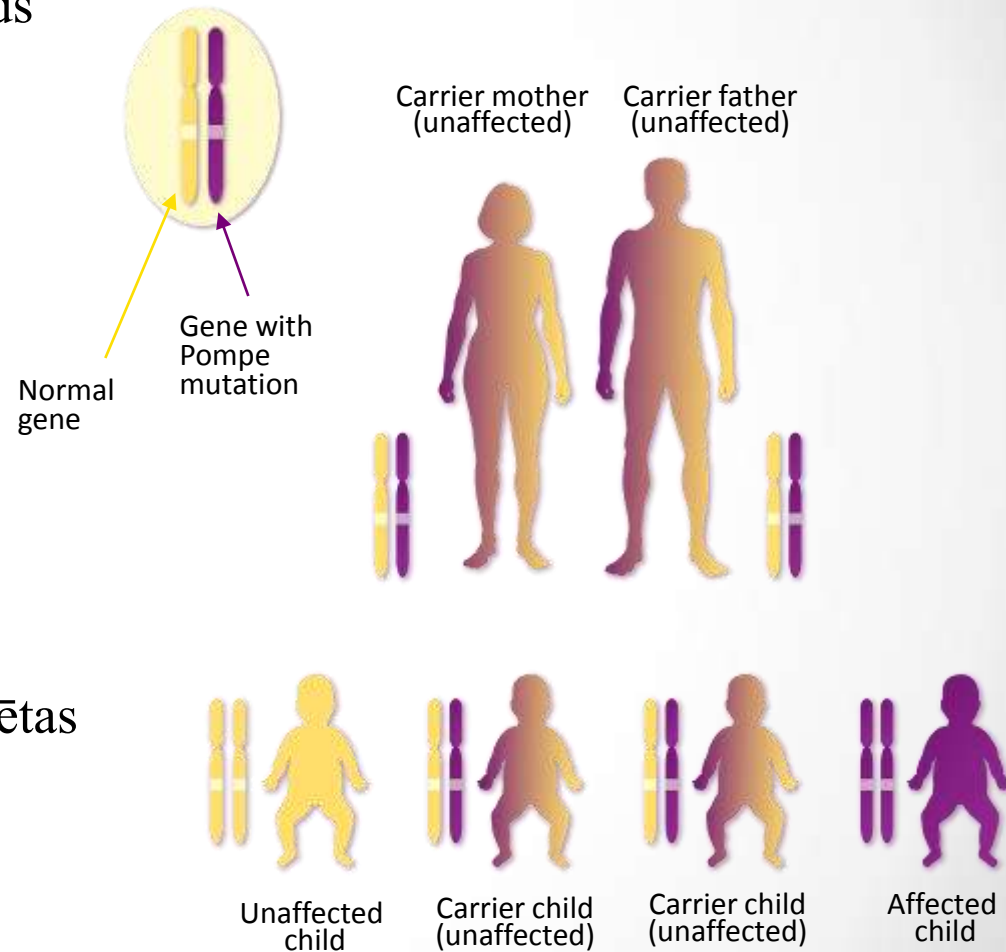
- Abi vecāki ir 1-as mutācijas nesēji
- 25% risks atkārtota slima bērna piedzimšanai

Epidemioloģija/Incidence

- 1:40,000

Ģenētika

- GAA gene located on chromosome 17q251
- Aptuveni 300 mutācijas ir identificētas

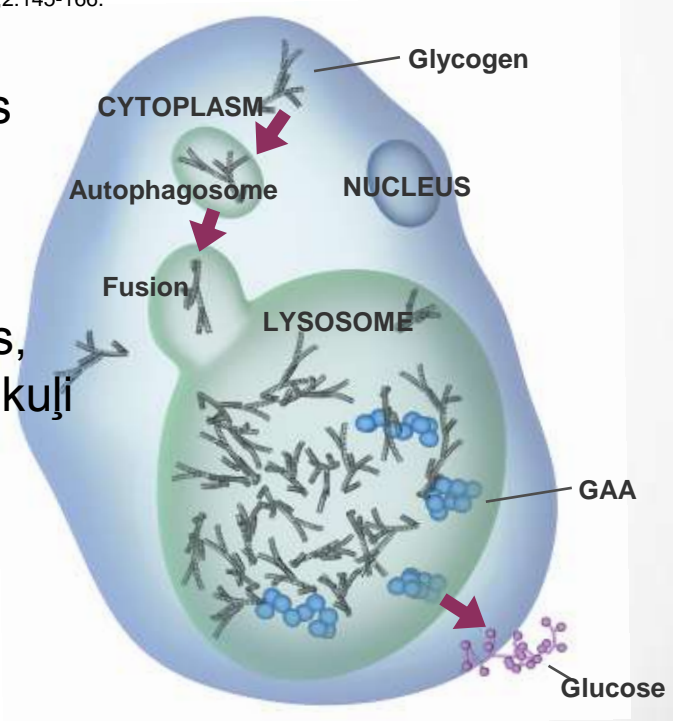


Pompes slimības patofizioloģija

- Pompes slimības gadījumā ir lizosomālā enzīma-skābās alfa glukozidāzes (**acid alpha-glucosidase (GAA)**) trūkums, kas ir atbildīgs par glikogēna sašķelšanu līdz glikozei

Illustration based on Raben et al. Curr Mol Med. 2002;2:145-166.

- GAA nepietiekamības dēļ, glikogēns uzkrājas audos
- Izteikta glikogēna uzkrāšanās ir muskuļaudos, galvenokārt skeleta, elpošanas un sirds muskuļi



Pompes slimības fenotipi

Klīniskie simptomi var sākties dažādos dzīves posmos un noritēt ar dažādām smaguma pakāpēm

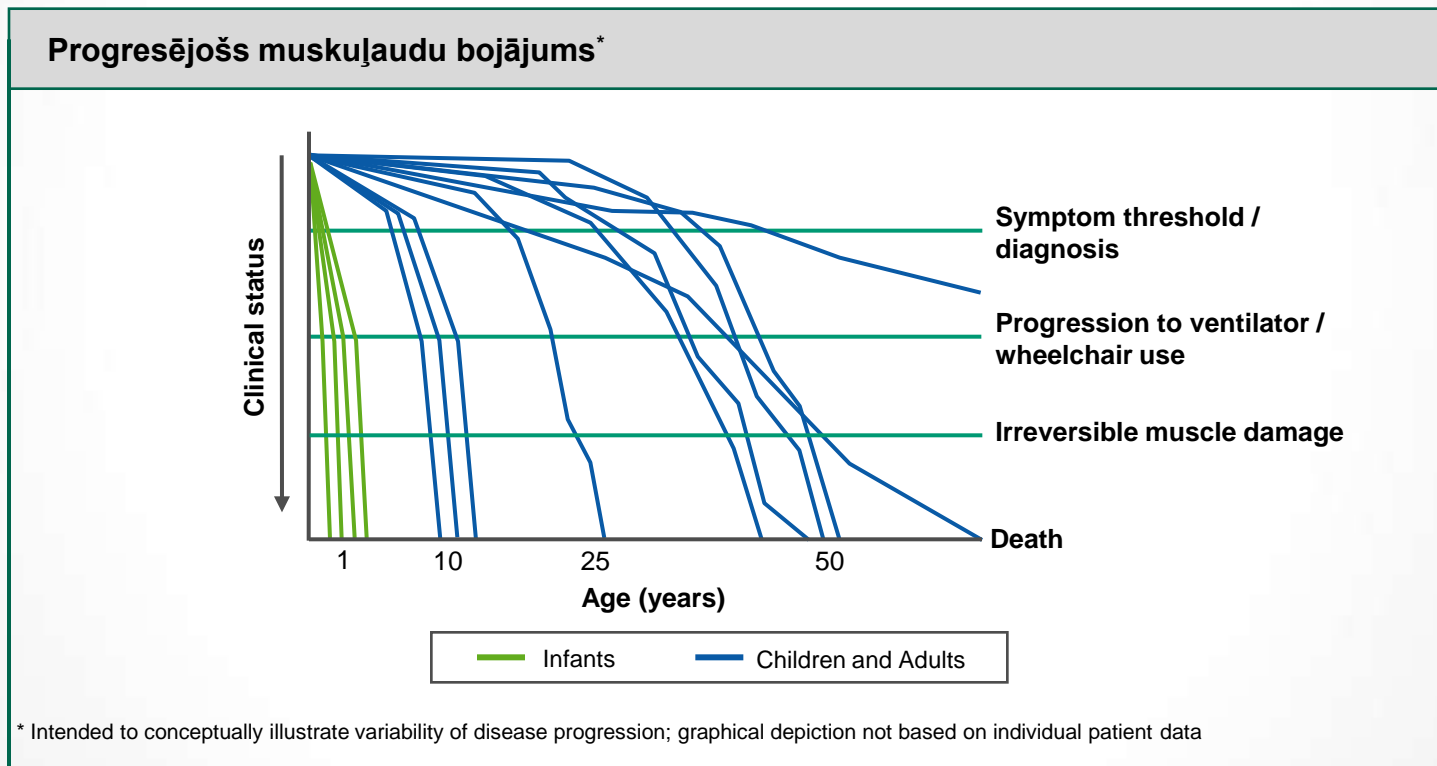
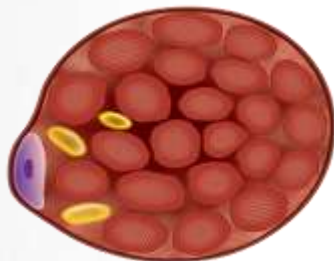


Illustration based on:

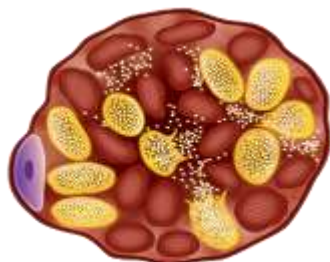
1. Hirschhorn R, Reuser AJJ., Beudet A, Sly W, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill, 2001:3389-3420.
2. Hagemans ML, Hop WJ, Van Doorn PA, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. Neurology 2006;66:581-3.

Glikogēna uzkrāšanās un slimības progress

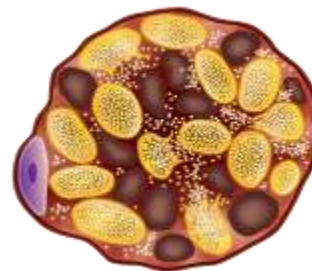
Slimības progresēšana



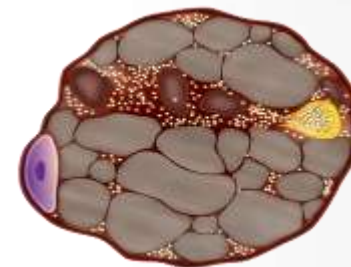
- Agrīnā periodā glikogēna uzkrāšanās vērojama tikai atsevišķās lizosomās
- Klīniskie simptomi var arī nebūt



- Glikogēna uzkrāšanās jau izteiktāka lizosomās
- Iespējama muskuļu disfunkcija
- Vieglas / vidējas pakāpes miopātija



- Lizosomu bojāeja un glikogens nokļūst citoplazmā
- Muskuļaudu bojājums
- Smaga miopātija



- Glikogens jau pārsvarā citoplazmā
- Muskuļaudu izteikts ultrastrukturāls bojājums
- Smaga miopātija ar fibrilu bojājumu un traucētu muskuļu funkciju

Enzīma aktivitāte un slimības norise

Enzīma aktivitātes līmenis ir saistīts ar slimības smaguma pakāpi un slimības progresēšanu¹

- Klasiskais zīdaiņu variants ar ļoti zemu vai nenosakāmo enzīma aktivitāti (<1%) - strauja un fatāla slimības gaita²
- Bērni un pieaugušie ar zemu vai vidēji pazeminātu enzīma aktivitāti (1-30%) – slimības gaita lēni progresējoša, slimības gaita variabla²

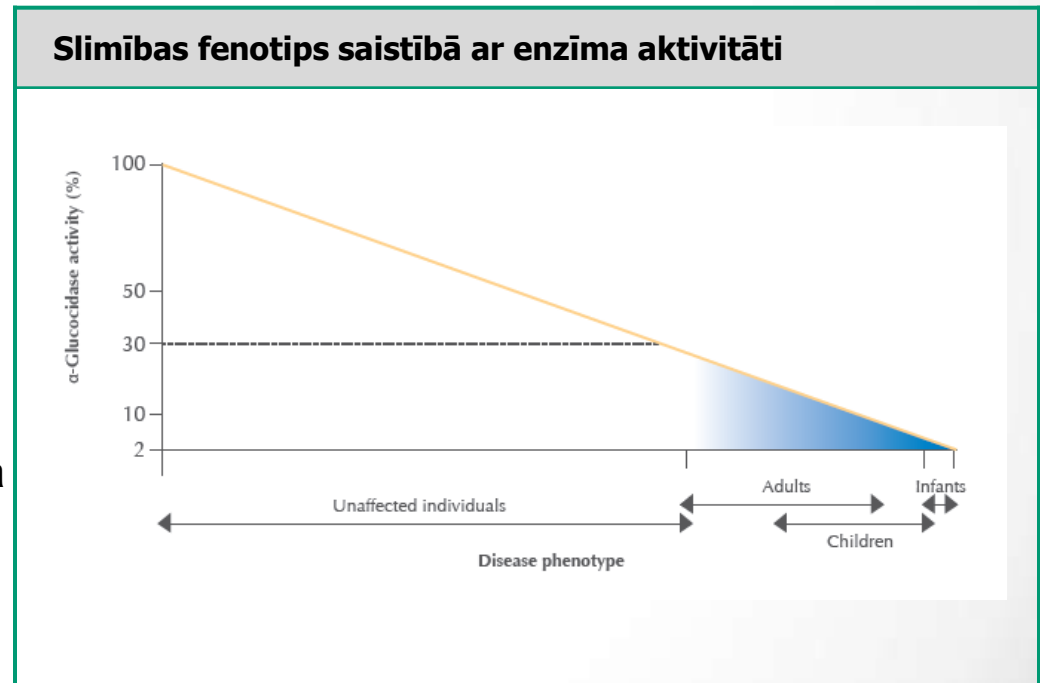


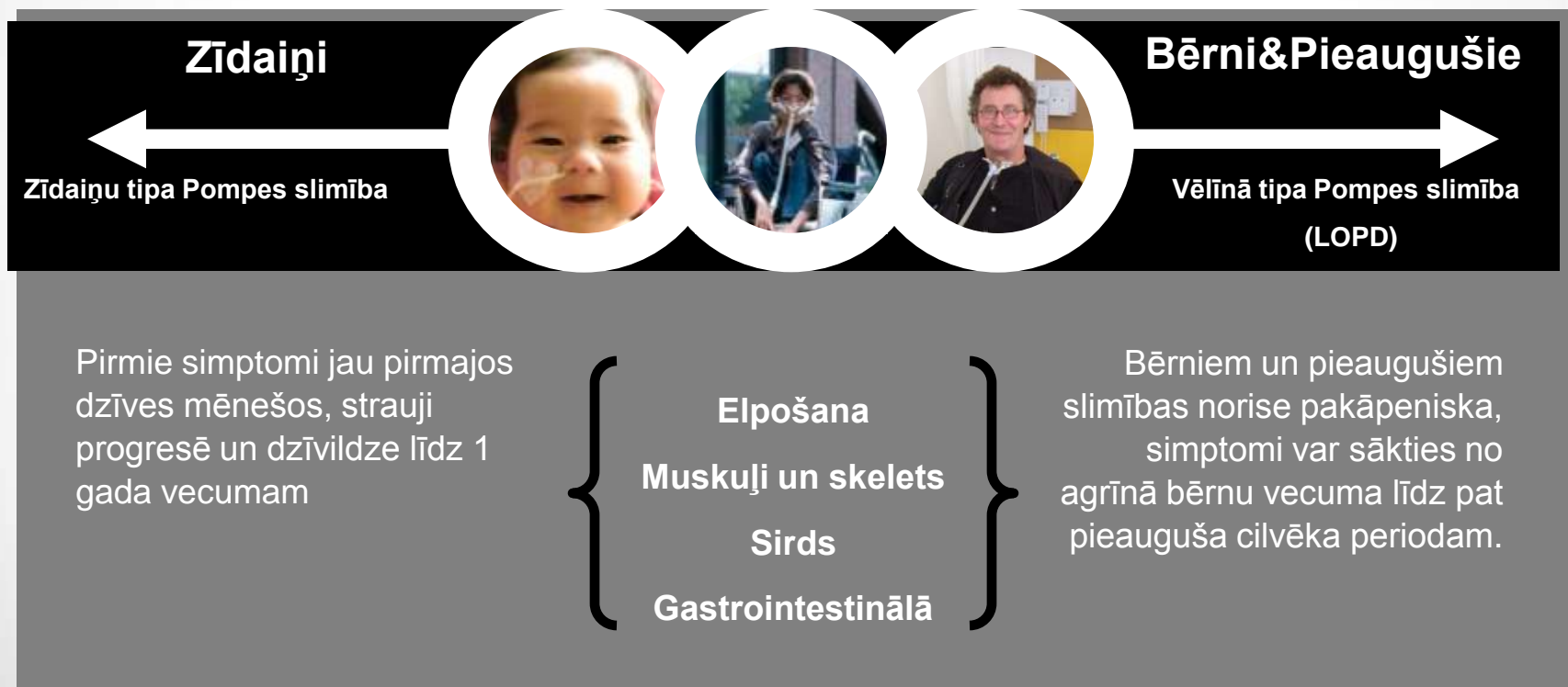
Figure reprinted from van der Ploeg AT, et al. Pompe's disease. Lancet. 2008;372:1342-1353

1. Hirschhorn R, Reuser AJJ., Beudet A, Sly W, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill, 2001:3389-3420.

2. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Lancet. 2008;372(9646):1342-1353.

Slimības spektrs

- Slimības gaita ir atšķirīga zīdaiņiem, bērniem, pieaugušiem
- Pacienti novēro simptomus no vairākām orgānu sistēmām: muskuļaudi un skelets, elpošanas sistēma, kardiovaskulārā (sirds), gastrointestinālā



1. Kishnani PS, et al. J Pediatr 2006;148:671-676.

2. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, et al. Neuromuscul Disord. 2007;17(9-10):698-706.

Pirmie simptomi un diagnoze

Pirmie simptomu parādīšanās laiks vidēji ir 30 gadi (0–57.5) gadi:

- 18.9 % simptomi jau pirms 12 gadiem
- 27.9 % pirms 18 gadiem

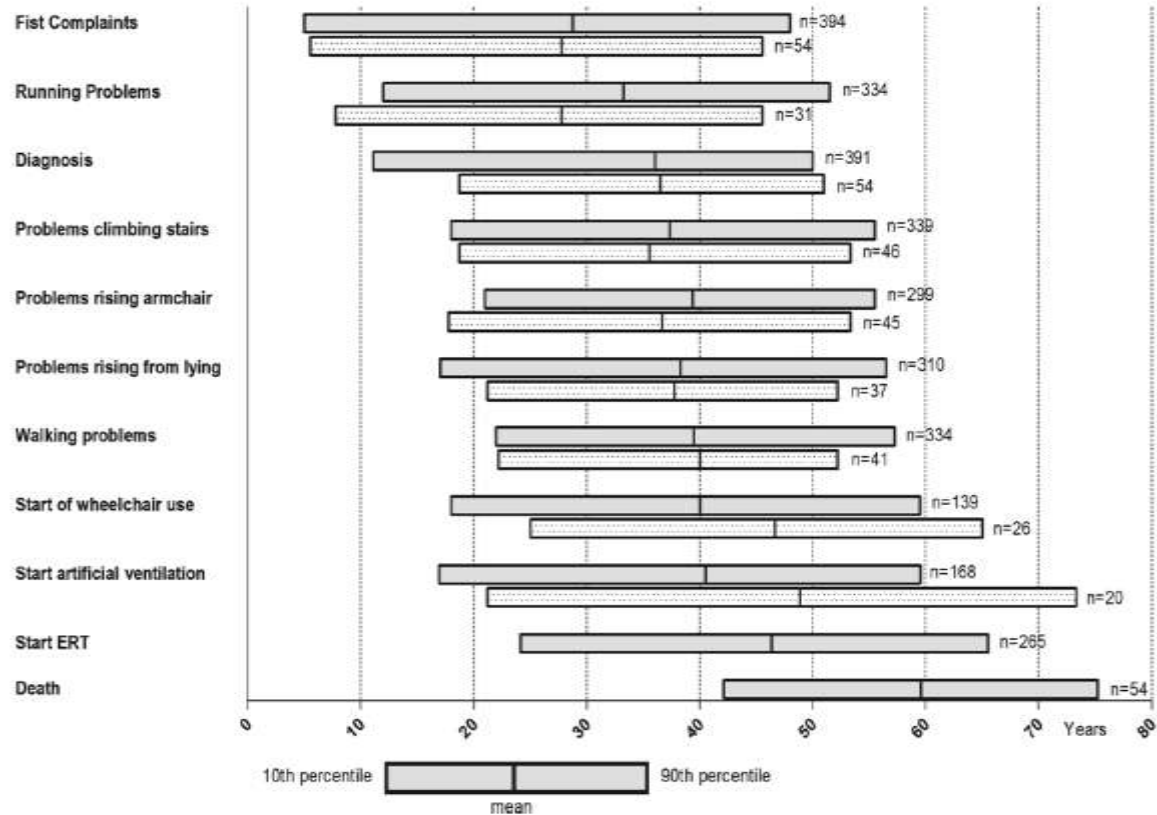
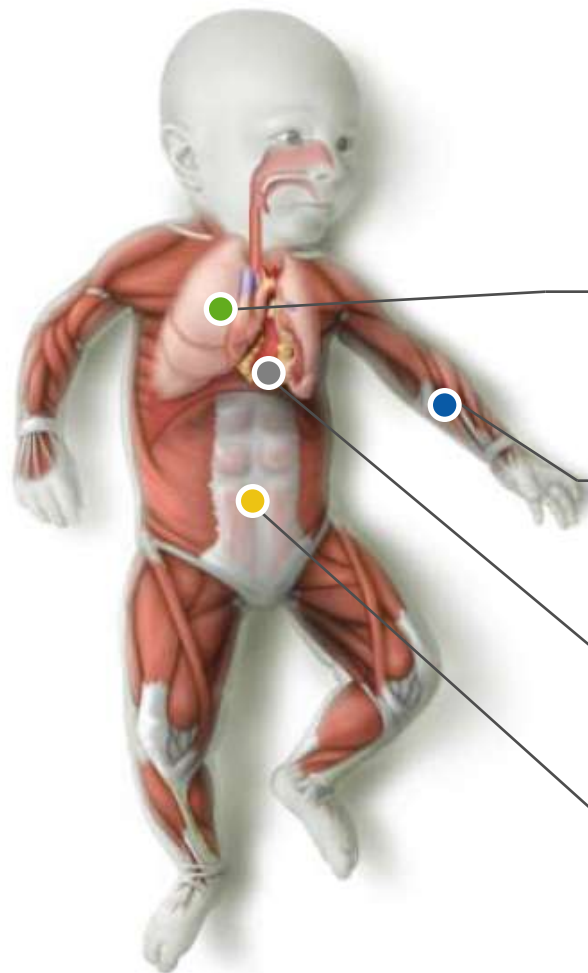


Fig. 2 Age distribution in 2013 for specific events in the course of disease for 408 child and adult Pompe patients (gray bars) relative to that of the original cohort of 54 Dutch patients (dotted bars) that started in 2002. The number behind each bar indicates how many patients provided

information on the age at which these events occurred. In the case of ERT and death the number indicates the number of patients that underwent the event

Zīdaiņu klasiskais tips



Zīdaiņiem izteikta muskuļu hipotonija, kardiomiopātija

Elpošana

- Progresējošs elpošanas muskuļu vājums
- Biežas elpošanas ceļu infekcijas
- Nakts apnoe

Muskuļi un skelets

- Progresējošs muskuļu vājums
- Izteikta hipotonija/ "floppy baby"
- Aizkavēta motorā attīstība

Sirds

- Kardiomegalija
- Progresējoša kardiomiopātija

Gastrointestināla

- Makroglosija
- Ēšanas problēmas
- Svara deficīts
- Hepatomegalija

1. Kishnani PS, Hwu W-L, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. J Pediatr 2006;148:671-676.

2. Hirschhorn R, Reuser A, Beaudet A, Sly W, et al., The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill, 2001:3389-3420.