

## BOALA POMPE: CRITERII DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Dr. Georgeta Diaconu<sup>1</sup>, Dr. Ioana Grigore<sup>1</sup>, Dr. M. Burlea<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica a III-a Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

<sup>2</sup>Clinica a V-a Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

### REZUMAT

Boala Pompe este o afecțiune neuromusculară rară, cu transmitere autosomal recesivă, datorată unui deficit enzimatic lizozomal de acid alfa glucozidază (GAA) care determină acumularea de glicogen în țesuturi. Forma cu debut precoce, în perioada de sugar, este cea mai severă și se manifestă prin hipotonie și cardiomiopatie cu deces în primii ani de viață. Diagnosticul poate fi confirmat printr-o evaluare cantitativă a activității enzimei GAA la nivelul fibroblaștilor, prin biopsie musculară sau cutanată. Această metodă se realizează prin proceduri invazive, iar rezultatele se obțin după câteva săptămâni, ceea ce întârzie diagnosticul. În ultimii ani s-a dezvoltat o nouă tehnică de diagnostic care cercetează activitatea enzimatică pe mostre de sânge uscat, care nu este invazivă și care permite diagnosticul precoce al bolii Pompe. Tratamentul constă în terapie de substituție enzimatică cu alglucozidază alfa, care modifică evoluția naturală a bolii, la pacienții cu debut infantil prelungind supraviețuirea, iar la cei cu debut tardiv îmbunătățind distanța parcursă în mers și stabilizând funcția pulmonară.

**Cuvinte cheie:** boală Pompe, copil, terapie enzimatică

Boala Pompe este o afecțiune cu transmitere autosomal recesivă care a fost descrisă pentru prima dată în 1932 de către dr. Johannes Cassianus Pompe, la un sugar de sex feminin în vârstă de 7 luni care prezenta cardiomiopatie și la care s-a observat acumulare masivă de glicogen în toate țesuturile examinate. Alți autori au raportat ulterior cazuri asemănătoare de copii cu cardiomiopatie hipertrofică și stocare de glicogen, aceștia raportând și prezența altor simptome ca fatigabilitate musculară, hipotonie și hepatomegalie, majoritatea pacienților decedând în primii ani de viață (Chien, 2007).

În 1952, Cori a descoperit calea normală de metabolizare a glicogenului, iar în 1963 De Duve a identificat lizozomul și astfel s-au putut evidenția și caracteriza glicogenozele ca fiind un grup de afecțiuni cauzate de absența sau insuficienta expresie a enzimelor asociate cu glicogenoliza. Toate glicogenozele se caracterizează printr-o creștere a acumulării de glicogen intracelular în diferite organe, în mod special în mușchi și ficat (Baethmann, 2008).

Boala Pompe a fost prima boală de stocaj lizozomal definită de Hers în 1963, fiind cunoscută și sub denumirea de glicogenoză tip II. Afecțiunea

este rară, incidența formelor cu debut în perioada de sugar fiind de 10).

### TABLOU CLINICO-PARACLINIC

Aspectele clinice ale bolii Pompe variază în funcție de vârsta de debut și se corelează cu gradul activității enzimatice a GAA. Formele clasice de boală cu debut precoce sunt cauzate de absența completă a funcției GAA, în timp ce deficitul enzimatic parțial se poate asocia cu debutul simptomelor în copilărie, care sunt în general limitate la musculatura scheletică (Slonim, 2000).

Boala Pompe cu debut precoce reprezintă una dintre cauzele morții subite la nou-născut și sugar, fiind descrise două forme clinice: clasică și atipică (Jordan, 1999). Termenul de formă clasică este utilizat pentru copiii care decedază în primul an de viață, iar termenul de formă atipică este folosit pentru pacienții de vârstă pediatrică cu miopatie de intensitate medie, care prezintă semne de insuficiență respiratorie între 12-18 luni de viață, dar care supraviețuiesc cu suport respirator și nutrițional (Slonim 2000, Hirschhorn 2001).

Adresa de corespondență:

Dr. Georgeta Diaconu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Str. Universității Nr. 16, Iași

**Boala Pompe cu debut precoce – forma clasică** se caracterizează clinic prin hipotonie musculară generalizată, areflexie, întârziere în dezvoltarea neuromotorie, macroglosie, hepatomegalie, cardiomegalie hipertrofică, tulburări de alimentație și insuficiență respiratorie (Kishanani, 2006). Hipotonia musculaturii faciale asociată cu macroglosia determină un facies miopatic al sugarului. Tulburările de deglutiție prezente la acești copii conduc în timp la apariția unui eșec al dezvoltării somatice care este greu de corectat.

Manifestările nu sunt prezente de la naștere, dar apar în perioada de sugar, în general în primele 3 luni de viață. Evoluția simptomatologiei este rapidă, cu apariția cardiomegaliei și hipertrofiei ventriculare în primele 6 luni de viață (Byrne, 2011). Într-un studiu realizat în 2003 pe un lot de 20 de copii cu forme clasice de boală Pompe, van den Hout a observat că vârsta medie de debut a simptomelor a fost de 1,9 luni, diagnosticul fiind pus între 6 zile de viață și 9 luni. Cardiomegalia a fost diagnosticată până la vârsta de 7 luni la 19 copii. Ecografia cardiacă și EKG au evidențiat semne de hipertrofie a ventriculului stâng în toate cazurile, de hipertrofie biventriculară în 84% și de asociere a afectării atriale în 11% dintre cazuri.

**Boala Pompe cu debut precoce – forma atipică** se caracterizează prin hipotonie musculară generalizată, cu absența afectării cardiace sau cu probleme cardiace minore, fără modificarea fracției de ejeție a ventriculului stâng. La acești copii s-a demonstrat existența unei activități enzimatic reziduale (< 0,5% din valoarea normală), care chiar dacă este mică determină o evoluție clinică diferită de a formei clasice de boală. Problemele de alimentație pot determina și la acești pacienți eșec al dezvoltării somatice care, spre deosebire de formele clasice, se corectează după creșterea rației calorice sau după alimentarea pe tub de gastrostomă. Slonim (2000), într-un studiu din 2000, a comparat semnele clinice dintre cele două tipuri de boală Pompe cu debut precoce și a observat că în formele atipice vârsta medie de debut a simptomelor a fost de 4,8 luni, iar hipertrofia ventriculului stâng era moderată în 11/12 cazuri, în timp ce în formele clasice vârsta medie de apariție a simptomelor era de 2,5 luni, hipertrofia ventriculară stângă severă a fost evidențiată în 9/10, iar hipertrofia biventriculară într-un caz.

În ambele forme de boală Pompe cu debut precoce, nivelul seric al creatinkinazei și al transaminazelor este crescut. Examenul EKG evidențiază modificări tipice (scurtarea intervalului PR și lărgirea complexelor QRS).

**Boala Pompe cu debut tardiv** poate apărea la orice vârstă după perioada de sugar și este în general dificil de diagnosticat (Kishanani, 2006). Într-un studiu în care a evaluat 54 de pacienți diagnosticați cu boală Pompe cu debut tardiv, Hagemans (2005) a observat la 1/3 dintre cazuri întârzierea diagnosticului cu 5-30 de ani.

Tabloul clinic poate avea aspectul unei miopatii progresive (Engel, 2004). Semnele de debut sunt reprezentate de oboseală, dureri și crampe musculare, fatigabilitate și tulburări de motilitate cu dificultăți de mers (Hagemans 2005, Müller-Felber 2007). Engel (2004) a observat că oboseala musculară este mai accentuată proximal decât distal, interesând în special centura pelvină și mușchii adductori. Afectarea musculaturii faciale este posibilă cu apariția unei ptoze palpebrale unilaterale sau bilaterale (Groen, 2006). Hagemans (2005) a raportat că 76% dintre pacienții cu boală Pompe urmăriți prezentau oboseală musculară, iar 46% acuza dureri cu diferite localizări, dintre aceștia 33% raportând dureri la nivelul membrelor inferioare.

Afectarea diafragmului și a mușchilor respiratori accesorii determină apariția precoce a problemelor respiratorii reprezentate de dispnee, ortopnee, apnee în timpul somnului și hipoventilație nocturnă, simptome ce pot fi manifeste înaintea apariției altor semne de afectare musculară (Kishnani, 2006). Aproximativ 1/3 dintre pacienți prezintă semne de insuficiență respiratorie care este, ca și în formele cu debut precoce, principala cauză de deces (Kishnani 2006, Engel 2004).

Incidența manifestărilor cardiace nu este bine documentată la copiii mari și la adulții cu boală Pompe. Cardiomiopatia diagnosticată în toate cazurile cu debut infantil precoce nu este prezentă la pacienții cu debut tardiv, probabil datorită activității enzimatic reziduale. Müller-Felber (2007) a depistat la bolnavii cu boală Pompe la EKG sindrom Wolff-Parkinson-With și alte anomalii, presupunând că acestea sunt determinate de acumularea selectivă a glicogenului la nivelul sistemului de conducere cardiac.

O altă complicație severă o reprezintă aneurismul cerebral, care are o incidență de 2,7% la acești pacienți, mai mare decât în populația generală și care este a doua cauză de deces (Winkel, 2005).

## DIAGNOSTIC

Semnele clinice ale bolii Pompe sunt multiple, iar caracterul lor nespecific face ca diagnosticul să fie dificil. Diagnosticul de boală Pompe implică excluderea la sugar a altor cauze posibile de hipotonie

de origine centrală, periferică sau genetică, iar la copil și la adult a diferitelor miopatii inflamatorii, congenitale sau metabolice, a distrofiilor musculare, a tulburărilor datorate afectării neuronului motor periferic sau a joncțiunii neuromusculare.

*American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine* (AANEM) a propus mai multe criterii clinice și paraclinice de diagnostic pentru boala Pompe (Tabelul 1).

**TABELUL 1. Criteriile de diagnostic pentru boala Pompe conform AANEM**

Testarea forței musculare →	hipotonie musculară predominant proximală
Electromiografie →	descărcări miotone tipice sau atipice la nivelul mușchilor paraspinali; potențiale de acțiune polifazice, de amplitudine mică și durată scurtă ale unității motorii; descărcări de potențiale de fibrilație și de unde ascuțite pozitive
Teste funcționale respiratorii → (CV, PEM, PIM)	scăderea capacității vitale forțate cu ≥ 10% este sugestivă pentru afectarea diafragmului
Creatinkinaza și → transaminazele serice	pot fi crescute de până la 15 ori peste valorile normale

AANEM\* = *American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine*

CV = capacitate vitală forțată, PEM = presiune expiratorie maximă, PIM = presiune inspiratorie maximă

Diagnosticul poate fi confirmat printr-o evaluare cantitativă a activității enzimei GAA la nivelul fibroblaștilor prin biopsie musculară sau cutanată. Această metodă se realizează prin proceduri invazive, iar rezultatele se obțin după câteva săptămâni, ceea ce întârzie diagnosticul. În unele cazuri diagnosticul poate fi susținut de prezența acumulării marcate de glicogen la biopsia musculară sau hepatică. În ultimii ani s-a dezvoltat o nouă tehnică de diagnostic prin cercetarea activității enzimatice pe mostre de sânge uscat care este o metodă neinvazivă ce permite diagnosticul precoce al bolii Pompe.

## TRATAMENT

Tratamentul în boala Pompe este reprezentat de terapie de substituție enzimatică cu alglucozidază alfa și urmărește ameliorarea simptomatologiei cu îmbunătățirea funcției motorii și a funcției respiratorii, păstrarea sau creșterea gradului de independență a pacientului și a calității vieții în general.

Numeroși autori consideră că tratamentul enzimatic este eficace pentru reducerea acumulării de

glicogen în țesuturi, intervenind la nivelul mecanismelor fiziopatologice cu ameliorarea simptomelor clinice atât în formele cu debut precoce, cât și cele cu debut tardiv.

Într-un studiu în care a urmărit efectele tratamentului enzimatic la 18 copii cu vârstă sub 6 luni cu forme severe de boală Pompe, Kishnani (2007) a raportat ameliorarea tabloului clinic cu creșterea ratei de supraviețuire în primele 12 luni de tratament.

Nicolino (2007) a studiat eficacitatea alglucozidazei alfa pe un lot de 21 copii cu boală Pompe, cu vârste cuprinse între 6 luni – 3 ani și 5 luni, la inițierea terapiei și a observat la 48% dintre cazuri reluarea dezvoltării neuromotorii și la 83% diminuarea hipertrofiei și îmbunătățirea funcției cardiace după un an de tratament.

Strothotte și colaboratorii (2009) au evaluat la 44 de pacienți diagnosticați cu boală Pompe cu debut tardiv, eficiența administrării de alglucozidază alfa iv. în doză de 20 mg/kg la două săptămâni timp de 12 luni, prin aprecierea sistematică la 3 luni interval a capacității vitale forțate, testului de mers timp de 6 minute, testării cantitative a forței musculare, măsurarea presiunii expiratorii și inspiratorii maxime, nivelului seric de creatinkinază. Autorii au raportat stabilizarea deficitului neuromuscular cu o ușoară îmbunătățire a testelor funcționale.

La rândul său, Van der Ploeg (2010) a studiat 90 de pacienți cu vârstă mai mare de 8 ani diagnosticați cu boală Pompe, din mai multe centre medicale din Statele Unite și Europa, care au fost tratați timp de 78 de săptămâni cu alglucozidază alfa sau placebo. La bolnavii care au primit alglucozidază alfa s-a observat mărirea distanței de mers și stabilizarea funcției pulmonare pentru o perioadă de cel puțin 18 luni.

Tratamentul cu alglucozidază alfa este în general bine tolerat, cele mai frecvente reacții adverse fiind reprezentate de rash cutanat, hiperhidroză, disconfort toracic, tuse, vărsături, creșterea tensiunii arteriale (van der Ploeg, 2010). Toate aceste efecte secundare sunt în general minime sau medii și răspund favorabil la tratamentul simptomatic (Nicolino, 2007). Cele mai severe efecte adverse raportate la pacienții care primesc tratament enzimatic sunt reacțiile alergice, printre care și șocul anafilactic. Strothotte (2009) a raportat prezența manifestărilor alergice minore la 10% dintre pacienții care au primit alglucozidază alfa timp de 1 an. La un singur bolnav cu boală Pompe care a primit doze mari de alglucozidază alfa 10 mg/kg×5/săptămână, Hunley (2004) a observat semnele unui sindrom nefrotic tranzitor.

## CONCLUZII

Boala Pompe este o afecțiune neuromusculară rară, progresivă, debilitantă și deseori letală care se transmite autosomal recesiv și este cauzată de un deficit de acid alfa glucozidază.

Boala Pompe cuprinde un spectru larg de fenotipuri clinice în funcție de vârsta de debut a bolii și de activitatea enzimatică reziduală.

Cele mai severe forme clinice sunt cele cu debut în perioada de sugar, fiind caracterizate prin hipo-

tonie musculară generalizată, cardiomiopatie hipertrofică și afectare precoce a mușchilor respiratori, cu apariția semnelor de insuficiență respiratorie.

Tratamentul constă în administrarea de alglucosidază alfa, care este în general bine tolerată și care ameliorează simptomatologia clinică cu păstrarea sau creșterea gradului de independență a pacientului și a calității vieții în general.

## *Pompe disease: criteria for diagnosis and treatment*

**Georgeta Diaconu<sup>1</sup>, Ioana Grigore<sup>1</sup>, M. Burlea<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>3<sup>rd</sup> Clinic of Pediatrics, University of Medicine and Pharmacy “Gr. T. Popa”, Iasi

<sup>2</sup>5<sup>th</sup> Clinic of Pediatrics, University of Medicine and Pharmacy “Gr. T. Popa”, Iasi

### ABSTRACT

Pompe disease is a rare neuromuscular disorder, with autosomal recessive transmission due to deficiency of lysosomal enzymatic acid alpha glucosidase (GAA) with accumulation of glycogen in tissues. The infantile-onset form is the most severe with hypotonia and cardiomyopathy with death in the first years of life. The diagnosis may be confirmed by analysis of GAA enzyme activity at fibroblasts level by muscle or skin biopsy. This method is realized by invasive procedures and results are obtained after few weeks thus delaying diagnosis. In the last few years assays on blood cells and dried blood spots have been developed, method that are not invasive and can help at early diagnostic of Pompe disease. Treatment is represented by enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. This treatment changes the natural course of the disease. In patients with infantile onset enzyme replacement therapy prolongs survival and in those with delay onset improve walking distance and stabilize pulmonary function.

**Key words:** Pompe disease, child, enzyme therapy

The Pompe disease is a disease with autosomal recessive transmission that was first described in 1932 by Dr. Johannes Cassianus Pompe to a female infant aged 7 months who presented cardiomyopathy and was observed massive accumulation of glycogen in all tissues examined. In the following years other authors have reported similar cases of children with hypertrophic cardiomyopathy and storage of glycogen, they reporting the presence of other symptoms such as fatigue and muscle weakness and mild hepatomegaly, most patients dying early in life (Chien, 2007).

In 1952 Cori found normal route of metabolism of glycogen, and in 1963 De Duve identified lysosomal and thus could reveal and characterize glycogen storage disease as a group of disorders caused by absence or insufficient expression of enzymes associated with glycogenolysis. All

glycogen storage diseases are characterized by an increase of intracellular glycogen accumulation in various organs, particularly in muscle and liver (Baethmann, 2008).

Pompe disease was the first lysosomal storage disease defined by Hers in 1963 and is known as the glycogen storage disease type II. The disease is rare, the incidence of forms with onset in infancy is estimated at 1/130.000 cases in the Caucasian population, being higher in certain ethnic groups such as 1/50.000 in China population and 1/31.000 in the African population.

Pompe disease is caused by absence or deficiency of acid alpha glucosidase (GAA), the enzyme responsible for hydrolysis glycogen in glucose at lysosomal level. Without enough GAA glycogen can not be converted into glucose in the lysosome, glycogen stores at the lysosomal and cytoplasm

causes rupture of cells and interferes with cellular functions. Glycogen is accumulated in tissue with the appearance of various symptoms caused by multisystemic damage (Kishnani, 2006). Glycogen stores located in the skeletal and respiratory muscle causes generalized myopathy and respiratory failure that is the major cause of death (van der Ploeg, 2010).

## CLINICAL AND LABORATORY PICTURE

Clinical aspects of Pompe disease varies according to age of onset and correlates with the level of GAA enzyme activity. Classical forms of early-onset disease are caused by complete absence of GAA function, while partial enzyme deficiency may be associated with onset in childhood, which are generally limited to skeletal muscles (Slonim, 2000).

Pompe disease with early onset is one of the causes of sudden death in newborns and infants and is described two clinical forms: classic and atypical (Jordan, 1999). The term classical form is used for children who die in infancy, and the term atypical form is used for pediatric patients with moderate signs of myopathy who present signs of respiratory failure between 12-18 months of life, but who can live with respiratory and nutritional support (Slonim 2000, Hirschhorn 2001).

**Classical form of Pompe disease with early onset** it is characterized by clinical symptoms of are generalized muscle weakness, areflexia, delay in neuromotor development, macroglossia, hepatomegaly, hypertrophic cardiomegaly, eating disorders and respiratory failure (Kishanani, 2006). Hypotonic of facial muscles associated with macroglossia causes a miopatic facial appearance of the baby. Swallowing disorders presented at these children leading to the emergence of a failure of somatic development that is difficult to correct.

Manifestations are not present at birth, but appear in infancy, generally at 3 months of life. The evolution of symptoms is rapid with presence of cardiomegaly and ventricular hypertrophy in the first 6 months of life. In a study conducted in 2003 to a group of 20 children with classic forms of Pompe disease, van den Hout noted that the average age of onset of symptoms was 1.9 months; the diagnosis is made 6 days of life and 9 months. Cardiomegaly was diagnosed by the age of 7 months to 19 children. Cardiac ultrasound and EKG showed signs of left ventricular hypertrophy in all cases, of both ventricles hypertrophy in 84% and of association with atrial damage in 11% of cases.

**Atypical form of early-onset Pompe disease** is characterized by generalized muscle weakness, but cardiac damage is absent or minor without changing left ventricular ejection fraction. In these children was demonstrated a residual enzyme activity (<0.5% of normal), which even is small cause a different clinical course to classical form of the disease. In these patients food issues can cause failure of somatic development, but unlike the classical forms, may be corrected by increase caloric intake. Slonim (2000) compared the clinical signs of the two types of Pompe disease with early onset and noted that in atypical forms the average age of onset of symptoms was 4.8 months, and left ventricular hypertrophy was moderate in 11/12 cases while in classical forms the average age of occurrence of symptoms was 2.5 months, severe left ventricular hypertrophy was found in 9/10 and in one case hypertrophy was to both ventricles.

In both forms of Pompe disease with early onset the serum transaminases and creatinekinase level is increased. EKG examination shows typical changes (shortened PR interval and widening of QRS complexes).

**Late-onset Pompe disease** can occur at any age after infancy and is generally difficult to diagnose (Kishanani, 2006). In a study that evaluated 54 patients diagnosed with late-onset Pompe disease, Hagemans (2005) observed in 1/3 of cases delay in diagnosis of 5-30 years.

The clinical picture can have the appearance of progressive myopathies (Engel, 2004). Signs of onset are the fatigue, aches and cramps and abnormal motility with difficulty walking (Hagemans 2005, Müller-Felber 2007). Engel (2004) observed that muscle fatigue is more pronounced proximal than distal, especially of interest for pelvic belt and adductori muscles. Impairment of facial muscles is possible with the appearance of unilateral or bilateral ptosis (Groen, 2006). Hagemans (2005) reported that 76% of patients had muscle fatigue and 46% of patients accused pain at various sites, 33% of these children reporting pain in the legs.

Impaired diaphragm and accessory respiratory muscles causes the early respiratory problems represented by dyspnea, oropnee, sleep apnea and nocturnal hypoventilation, this symptoms may manifest before the onset of other signs of muscle damage (Kishnani, 2006). Approximately 1/3 of patients show signs of respiratory failure who is, as in early-onset forms, the main cause of death (Kishnani 2006, Engel 2004).

The incidence of cardiac events is not well documented in older children and adults with

Pompe disease. Cardiomyopathy diagnosed in all cases with infantile onset is not present in patients with late-onset probably due to residual enzyme activity. Müller-Felber (2007) found in EKG, at patients with Pompe disease, Wolff-Parkinson-With syndrome and other abnormalities; the author assuming that these abnormalities are determined by selective accumulation of glycogen in the cardiac conduction system.

Another severe complication is the brain aneurysm that has an incidence of 2.7% in these patients, higher than the general population and represents the second cause of death (Winkel, 2005).

## DIAGNOSIS

Clinical signs of Pompe disease are varied and their nonspecific nature makes the diagnosis difficult. The diagnosis of Pompe disease in infant involves excluding other potential causes of muscle weakness (central, peripheral or genetic causes) and in children and adults of different inflammatory, congenital or metabolic myopathies, the muscular dystrophies, motor peripheral neuron disorders or due to damage or junction neuromuscular.

American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) proposed several clinical and laboratory criteria for diagnosis of Pompe disease (Table 1).

**TABLE 1.** Clinical and laboratory signs of Pompe disease as AANEM\*

Muscle strength testing →	predominantly proximal muscle weakness
Electromyography →	typical or atypical myotonic discharges at muscles, polyphasic action potentials of small amplitude and short duration of motor unit; discharges fibrillation potential and positive sharp
Respiratory function tests → (CV, PEM, PIM)	fall forced vital capacity with ≥ 10% which is suggestive for diaphragm damage
Creatinekinase and → serum transaminases	can be increased up to 15 times more than normal

AANEM\* = American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine

CV = forced vital capacity, PEM = maximum expiratory pressure, PIM = maximum inspiratory pressure

The diagnosis can be confirmed by a quantitative assessment of GAA enzyme activity in the fibroblasts by muscle or skin biopsy. This method is done by invasive procedures and the results are

obtained after several weeks, thus delaying diagnosis. In some cases diagnosis may be supported by the presence of marked accumulation of glycogen in muscle or liver biopsy. Recent years have developed a new diagnostic technique by sampling blood dry that can help of earlier diagnosis of Pompe disease.

## TREATMENT

The treatment in Pompe disease is the enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa and the aims of this treatment is to improve all symptoms with improve motor function and respiratory function, maintaining or increasing patient independence and quality of life in general.

Many authors consider that the enzyme treatment is effective in reducing the accumulation of glycogen in tissues, interfering with the pathophysiology mechanisms to improve clinical symptoms in both forms of early onset and late-onset ones.

In a study that looked at the effect of enzymatic treatment of 18 children under the age of 6 months with severe forms of Pompe disease, Kishnani (2007) reported improvement of clinical picture with increased survival in the first 12 months of treatment.

Nicolino (2007) studied the efficacy of alglucosidase alfa on a group of 21 children with Pompe disease aged 6 months-3 years 5 months and observed of 48% of cases the resumption in motor development and of 83% reduction of hypertrophy and improve cardiac function after one year of treatment.

Strothotte and collaborators (2009) evaluated at 44 patients with late-onset Pompe disease efficiency of alglucosidase alfa administration dose of 20 mg/kg every other 2 week, for 12 months, through systematic assessment at 3 months interval of forced vital capacity, test of walking for 6 minutes, quantitative testing of muscle strength, maximal expiratory and inspiratory pressure measurement, levels of the creatinekinase. The authors reported stabilization of neuromuscular deficit with a slight improvement in functional tests.

Van der Ploeg (2010) studied 90 patients older than 8 years diagnosed with Pompe disease in several medical centers in the United States and Europe who were treated for 78 weeks with alglucosidase alfa iv dose of 20 mg/kg every other 2 week or placebo. At patients who received alglucosidase alfa was observed an increased distance of walking and a stabilized pulmonary function for a period of at least 18 months.

The treatment with alglucosidase alfa is generally well tolerated, the most common adverse reactions are represented by skin rash, sweating, chest discomfort, cough, vomiting, increased blood pressure (van der Ploeg, 2010). All these side effects are generally minimal and respond to symptomatic treatment (Nicolino, 2007). The most severe adverse effects reported in patients who receiving enzyme are allergic reactions, including anaphylactic shock. Strothotte (2009) reported the presence of minor allergic manifestations in 10% of patients receiving alglucosidase alfa for 1 year. In one patient with Pompe disease who received high doses of alglucosidase alfa 10 mg/kg×5/week, Hunley (2004) observed signs of transient nephrotic syndrome.

## CONCLUSIONS

Pompe disease is a progressive neuromuscular disease caused by autosomal recessive transmission with an acid alpha glucosidase deficiency.

The clinical picture varies, depending on age of onset of disease and residual enzyme activity.

The most severe clinical forms are those with onset in infancy, being characterized by generalized muscle weakness, hypertrophic cardiomyopathy and early impairment of respiratory muscles with the appearance of signs of respiratory failure.

Treatment consists of administering of alglucosidase alfa, which is generally well tolerated and improves clinical symptoms by maintaining or increasing patient independence and quality of life in general.

## REFERENCES

- Chien Y.H., Hwu W.L. – A review of treatment of Pompe disease in infants. *Targets&Therapy*, 2007;1(3):195-201.
- Baethmann M., Straub V., Reuser A.J.J. – Pompe disease. Published in: Uni-Med Verlag AG, United Kingdom, 2008.
- Kishnani P.S., Hwu W.L., Mandel H. et al. – A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *The Journal of Pediatrics*, 2006;148(5): 671-676.
- Byrne B.J., Kishnani P.S., Case L.E. et al. – Pompe disease: design, methodology and early findings from Pompe Registry. *Molecular genetics and metabolism*, 2011;103:1-11.
- Van der Ploeg A.T., Clemens P.R., Corzo D. et al. – A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *The New England Journal of Medicine*, 2010;362(15):1396-1406.
- Slonim A.E., Bulone L., Ritz S. et al. – Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr*, 2000;137:283-5.
- Jordan D.M., Ellen R.E., Charles I.B. – An interesting case of infant sudden death: severe hypertrophic cardiomyopathy in Pompe's disease. *PACE*, 1999;22:821-2.
- Hirschhorn R., Reuser A.J.J. – Glycogen storage disease type II: acid  $\alpha$ -glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001:3389-420.
- Van den Hout H.M., Hop W., van Diggelen 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.
- Hagemans M.L.C., Winkel L.P.F., van Doorn P.A. et al. – Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*, 2005;128(Pt3):671-677.
- Engel A.G., Hirschhorn R., Huie M. – Acid maltase deficiency. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*, 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2004:1559-1586.
- Müller-Felber W., Horvath R., Gempel K. et al. – Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord*, 2007;17:698-706.
- Groen W.B., Leen W.G., Vos A.M. et al. – Ptosis as a feature of late-onset glycogenosis type II. *Neurology*, 2006;67:2261-2262.
- Winkel L.P.F., Hagemans M.L.C., van Doorn P.A. et al. – The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*, 2005;252:875-884.
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle&Nerve*, 2009;40(1):149-160.
- Kishnani P.S., 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.
- Nicolino M. – Alglucosidase alfa: first available treatment for Pompe disease. *Therapy*, 2007;4(3):271-277.
- Strothotte S., Stringl-Pill N., Grunert B. et al. – Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol*, 2009.
- Hunley T.E., Corzo D., Dudek M. et al. – Nephrotic syndrome complicating  $\alpha$ -glucosidase replacement therapy for Pompe disease. *Pediatrics*, 2004;114(4):532-535.