

# APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN BOALA POMPE

Alina-Costina Luca<sup>1</sup>, Elena Braha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Secția Clinică de Cardiologie Pediatrică, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

<sup>2</sup>Cabinetul de Genetică Medicală, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

## REZUMAT

Bolile lizozomale reprezintă un grup divers de boli monogenice care sunt definite prin defecte în funcționarea lizozomilor. Afectarea cordului face parte din fenotipul clinic al bolilor lizozomale. Boala Pompe este marcată de absența/deficitul enzimei lizozomale alfa-glucozidază și prin vârsta diferită de debut clinic. Forma infantilă este definită de scăderea forței musculare și hipertrofie cardiacă progresivă, urmate de insuficiență cardiacă progresivă. Boala Pompe necesită intervenție terapeutică imediată pentru a crește potențialul beneficiu al terapiei enzimatice, cu îmbunătățirea secundară a fenotipului. Articolul prezintă semnele clinice și cardiace sugestive pentru boala Pompe.

**Cuvinte cheie:** boli lizozomale, boala Pompe, cardiomiopatie

## Bolile lizozomale

Lizozomii sunt organite citoplasmice, cu o singură membrană fosfolipidică bilamelară, ce conțin enzime hidrolitice. Bolile lizozomale (BL) sunt un grup divers de boli monogenice (cele mai multe cu transmitere recesivă, câteva cu transmitere legată de X) care sunt consecința unei defect în funcționarea lizozomilor, definit prin acumularea de macromolecule nedigerate/parțial digerate care produc disfuncție celulară și secundar o patologie multisistemică (1).

BL au o frecvență de aproximativ 1/8.000 de nou-născuți vii (2). BL sunt cel mai frecvent datorate lipsei hidrolazei lizozomale dar, recent, au fost identificate defecte în proteinele modificatoare post-translaționale, proteinele activatoare sau proteinele de trafic lizozomal (3).

Recent BL au fost clasificate după defectul molecular prezent la pacient (defecte în degradarea glicanilor, a lipidelor, a proteinelor, defecte în transportorii lizozomali sau în traficul lizozomal) (4,5).

Din punct de vedere clinic, asocierea dintre elementele dismorfice (facies grosier, macroglosie), anomaliile osoase (disostoză), anomaliile cardiace

(aritmie, cardiomegalie), hepatosplenomegalie și simptomele neurologice (retard în dezvoltare, hipotonie, epilepsie, neuropatie periferică, retard mental, ataxie/spasticitate) pot sugera cu tărie suspiciunea clinică de BL. Clasic simptomele sunt progresive (6).

Testul enzimatic este posibil pentru BL. Testele moleculare pot confirma diagnosticul enzimatic și pot clarifica varianta genetică, informație importantă în evaluarea terapiei de substituție enzimatică (4).

Sfatul genetic pentru un cuplu cu risc include testarea prenatală în vilozitățile coriale sau amniocite. BL sunt moștenite autosomal recesiv, cu excepția bolii Fabry, sindromului Hunter și Danon care sunt boli legate de X (4).

## Boala Pompe

Boala Pompe (boala de stocaj a glicogenului tip II) este o boală autosomal recesivă cu implicare multisistemică și hipotonie neuromusculară progresivă, datorată unei mutații în gena pentru acid-alfa-1,4 glucozidază (cromosomul 17q25.3) (7).

Incidența estimată a bolii Pompe (BP) este de 1/40.000 (8). Forma de tip adult al BP are o inci-

dență de 1/57.000 de nou-născuți pe an (9). Incidența persoanelor purtătoare este de 1/138.000 pentru forma clasică de boală și de 1/57.000 pentru forma cu debut tardiv (10). Forma cu debut infantil pare a fi mai frecventă la afro-americieni, în China și Taiwan (11), în timp ce forma de tip adult este mai frecventă în Olanda (8).

În **forma clasică de BP cu debut infantil** pacientul prezintă hipotonie severă (20-63% dintre cazuri), anomalii cardiace cu insuficiență cardiacă congestivă (50-92% cazuri), macroglosie, dificultăți de alimentație (44-97% cazuri) și probleme respiratorii (27-78% cazuri) (12-14).

**Forma non-clasică a BP cu debut infantil** se manifestă în primul an de viață cu retard motor și hipotonie musculară progresivă. În mod normal, afectarea cardiacă este ușoară (14,15).

**Forma cu debut tardiv a BP** poate fi suspicioasă la pacienții cu slăbiciune musculară proximală și insuficiență respiratorie, fără o afectare cardiacă aparentă (15). Această formă se manifestă după vârsta de 27-41 de ani, dar manifestările precoce ale bolii preced diagnosticul cu 3-10 ani din cauza progresiei lente și relativ nespecifice a simptomelor (16,17).

Semnele clinice trebuie întotdeauna confirmate prin teste suplimentare. **Testele nespecifice** includ creatinfosfokinaza serică (crescută în forma clasică de BP și normală în forma cu debut la adult) (18) și a tetrazaharidelor urinare care sunt înalt sensibile, dar nespecifice pentru BP (19).

**Testul specific** constă în evaluarea activității enzimei acid alfa-glucozidază (GAA) în mostra de sânge uscat, enzimă ce are o activitate scăzută. Testul se efectuează înaintea inițierii terapiei. Testul standard este reprezentat de activitatea enzimatică GAA în cultura de fibroblaști din piele sau din mușchi, dar este un test dificil de efectuat (20,18). Testul molecular ajută la confirmarea diagnosticului de BP și este în mod special utilizat în familiile în care a fost diagnosticat deja un caz cu BP și se încearcă identificarea purtătorilor genei mutante în scopul acordării sfatului genetic (18).

Terapia de substituție enzimatică cu acid  $\alpha$ -glucosidază umană recombinantă conduce la prelungirea supraviețuirii și îmbunătățirea funcției cardiace. (21) Unele studii relevă faptul că beta blocantele, cum ar fi propranololul, pot reduce eficacitatea tratamentului enzimatic prin modularea expresiei receptorului (22).

Din punctul de vedere al cardiologului, BP prezintă o importantă cauză familială de cardiomiopatie hipertrofică (23). Funcția și structura cardia-

că trebuie evaluate prin ecocardiografie, EKG și monitorizare Holter (24).

**Forma clasică cu debut infantil a BP** este caracterizată de prezența cardiomiopatiei hipertrofice (septală sau concentrică) în 88% dintre cazuri, cardiomegalie în 92-100% dintre cazuri, hipertrofie ventriculară stângă în 83-100% dintre cazuri, cu sau fără obstrucția tractului de ieșire a ventriculului stâng și anomalii pe EKG (13,14). Cardiomiopatia este datorată acumulării intracelulare de glicogen, ceea ce conduce la hipertrofie celulară și scăderea funcției sistolice (25). În 2008, Levin J.C. et al, raportează regresia hipertrofiei ventriculare stângi și îmbunătățirea fracției de ejeție după tratamentul de substituție enzimatică cu alfa-aglucozidază (25).

Acumularea glicogenului implică, de asemenea, și sistemul de conducere cardiac (nodulul AV și celulele fasciculului Hiss). Cele mai frecvente anomalii EKG sunt sindroamele de pre-excitație (scurtare PR în 10% dintre cazuri, unde delta) pe Holter EKG de 24 de ore (26), sindromul Wolff-Parkinson-White (27,28), blocuri atrio-ventriculare și blocuri de ram în 4% dintre cazuri (26,29).

Mecanismul patogenic ce implică sindromul Wolff-Parkinson-White nu este pe deplin cunoscut. Au fost emise unele ipoteze pentru a explica anomalia: sistemul de conducere este direct afectat de acumularea intracelulară de glicogen sau inelul fibros este întrerupt anatomic de acumularea de glicogen (28,17). Unii autori raportează creșterea BNP plasmatic (peptidul natriuretic tip B) care pare a fi legat de severitatea afectării cardiace (30).

**Forma non-clasică cu debut infantil al BP** are manifestări clinice mai puțin severe ce devin evidente după vârsta de 1 an. Ecocardiografia relevă cardiomiopatie hipertrofică, mai puțin severă decât în forma clasică și lipsa obstrucției sau a disfuncției diastolice ventriculare (31).

**BP cu debut tardiv** se poate manifesta la orice vârstă prin hipotonie musculară și insuficiență respiratorie. Unii pacienți pot prezenta arteriopatie și anevrisme ale arterelor carotide interne și bazilare sau dilatarea aortei ascendente datorate acumulării de glicogen în musculatura vasculară (32-34). Pacienții pot fi asimptomatici sau pot avea simptome neurologice nespecifice (atacuri ischemice tranzitorii și paralizii de nerv oculomotor) (33).

Unele studii publicate relativ recent au raportat la adult scurtarea intervalului PR în 10% dintre cazuri și o scădere a funcției sistolice a ventriculului stâng în 7% dintre cazuri (26). Anestezia la pacienții cu BP poate precipita apariția aritmiilor, determină vasodilatație și reducerea contractilității miocardice (35).

Hipotiroidia și hipotiroidia subclinică au o prevalență mai mare la pacienții cu BP cu debut tardiv comparativ cu populația generală, ceea ce ar putea complica afectarea cardiacă pre-existentă (36).

**În concluzie**, evaluarea cardiacă de rutină prin ecocardiografie în BP este o parte importantă a ma-

nagementului BP, poate urmări progresia bolii și răspunsul la tratament. Ecocardiografia trebuie efectuată de un cardiolog pediatru cu experiență în BP. Ca o evaluare diagnostică de bază, în BP trebuie efectuat EKG pe 24 de ore în ambulator pentru a decela posibilele aritmii.