

BOALA POMPE FORMA TARDIVĂ – CAPCANĂ DE DIAGNOSTIC LA UN PACIENT CU SINDROM DE CITOLIZĂ HEPATICĂ PERSISTENT

Smaranda Diaconescu^{1,2}, Cristina Rusu^{1,2,3}, Laura Bozomitu^{1,2},
Alina Costina Luca^{2,4}, Ecaterina Vlad⁵, Oana-Larisa Ciobanu-Matei⁵,
Ramona Babici⁵, Silvia Strat⁵, Lorenza Donea⁵

¹Gastroenterologie Pediatrică, Spitalul de Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa“, Iași, România

³Centrul Regional de Genetică Medicală, Iași, România

⁴Cardiologie Pediatrică, Spitalul de Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași, România

⁵Spitalul de Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași, România

ABSTRACT

Articolul pune în discuție un caz clinic de boală Pompe forma tardivă la un adolescent în vârstă de 15 ani și 6 luni, internat într-un serviciu de gastroenterologie pediatrică pentru investigarea unei citolize hepatice persistente, fără răspuns la terapia hepatoprotectoare. După excluderea etiologiilor virale, autoimune, metabolice și toxic medicamentose, s-a suspectat o boală de stocaj, motiv pentru care s-au efectuat teste biochimice și genetice cu confirmarea glicogenozei tip II (boala Pompe), atât la nivel enzimatic prin deficit al α -glucozidazei (GAA), cât și prin identificarea a două mutații genice aflate pe cromozomul 17q25.2-q25.3.

Keywords: boală Pompe, frați, hepatocitoliză

INTRODUCERE

Deficitul de alfa-glucozidază (boala Pompe) este o boală cu transmitere autozomal recesivă, cu afectarea metabolismului glicogenului care determină acumularea acestuia în țesuturi. Deficitul complet de alfa-glucozidază determină o afecțiune musculară cardiacă și scheletală letală progresivă cunoscută sub numele de boală Pompe. Cea mai severă este forma clasică (infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluție infaustă înaintea vârstei de 2 ani prin insuficiență cardio-respiratorie. Deficitul parțial produce manifestări fenotipice ușoare și debut tardiv. Forma tardivă poate fi denumită în funcție de vârsta de debut în: infantilă nonclasică, infantilă, juvenilă și boala Pompe forma adultă (1).

PREZENTAREA CAZULUI

Pacient în vârstă de 15 ani și 6 luni, normal dezvoltat staturo-ponderal (G = 61 kg, T = 170 cm, IMC = 21,1 kg/m², centile 48), rang IV, născut prematur la 26 săptămâni, cunoscut cu afectare cardiacă minimă de la vârsta de 4 luni (refluare mitrală gr. I-II, refluare tricuspidiană gr. I-II, refluare aortică minimă), pentru care este supravegheat semestrial în Secția de Cardiologie Pediatrică, se prezintă pentru investigarea unui sindrom de hepatocitoliză care persistă în pofida tratamentului cu hepatoprotectoare.

Pacientul este al patrulea copil al unui cuplu aparent sănătos (mama 30 și tatăl 32 de ani în momentul concepției). Cuplul mai are o fată și un băiat aparent sănătoși și un copil decedat la 3 zile de viață, fără a se putea preciza prin documente oficiale cauza decesului.

lui. În anamneza familială, nu sunt semnalate alte cazuri de anomalii congenitale, boli genetice, dizabilitate intelectuală sau tulburări de reproducere.

Dezvoltarea postnatală psiho-motorie a fost aparent normală: a ținut capul la 1-2 luni, a stat în șezut fără sprijin la 6 luni, a mers la 1 an.

Examenul clinic evidențiază microcefalie (PC = -3 DS), toleranță scăzută la exerciții fizice, prin instalarea fătigabilității la urcatul pe scări până la etajul 3; copilul nu a fost scutit de la orele de educație fizică și sport.

Examenul neurologic obiectiv a fost normal, fără semne de deficit central sau de hipertensiune intracraniană.

Ecografia abdominală nu evidențiază modificări patologice.

Electrocardiografia decelează bradicardie sinusală cu semne electrocardiografice de hipertrofie ventriculară stângă, iar ecocardiografic se identifică prolaps de valvă mitrală, cu regurgitare mitrală gr. I-II (figurile 1A, 1B).

Teste funcționale respiratorii: FVC = 3,36 l, PEF = 358 (l/min), FEF₂₅₋₇₅ = 4,69 L/s, FEF₅₀ = 4,81 l/s. Nu este prezentă disfuncția respiratorie de tip restrictiv.

Biologic: HLG, coagulogramă, bilirubină, serologii virale pentru hepatita virală cu virus hepatitic B și C negative, cupruria, ceruloplasmina cu parametri în limite normale, hiperamoniemie (63,73 ng/dl, VN =

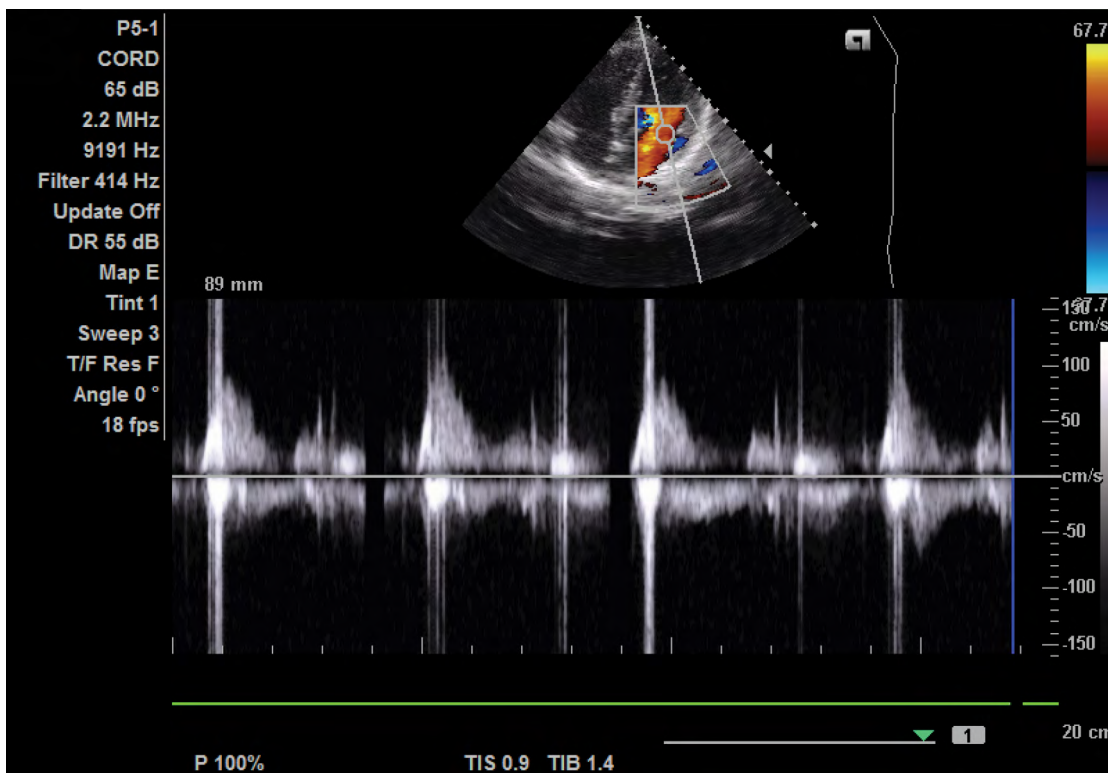


FIGURA 1A. EKG

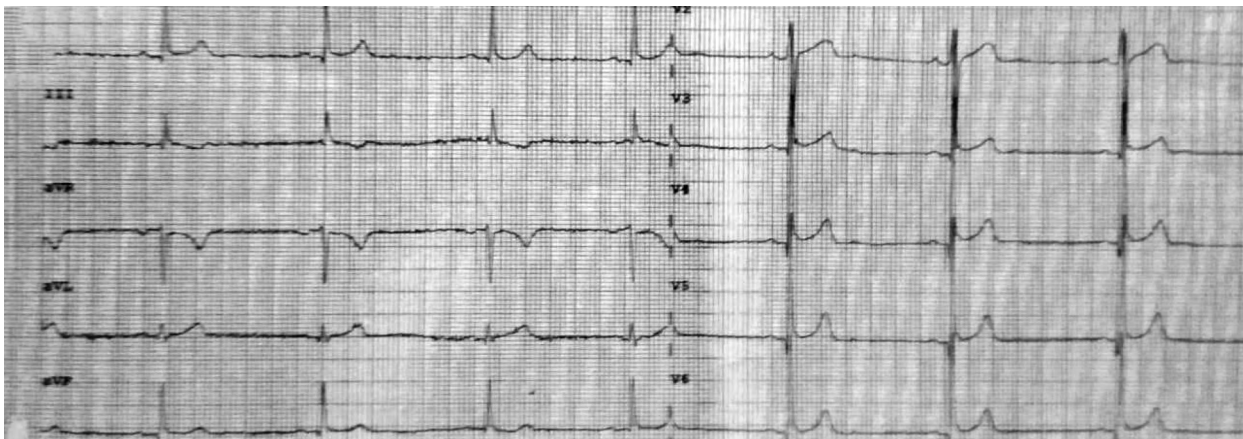


FIGURA 1B. Ecocardiografie

11-51 $\mu\text{mol/l}$), celule lupice absente, citoliză hepatică (AST = 227 U/l, ALT = 148 U/l, 9), 3xVN), rbdomioliză (CPK = 659 UI, VN = < 308 UI, LDH = 659 UI, VN = 300-600 U/l). S-au recoltat anticorpi anti LKM, profil ANA-9, care au infirmat o boală autoimună, iar investigațiile pentru boala Pompe au fost pozitive: test enzimatic (Nr.192007415–EMPO) – activitatea alfa1,4glucozidazei: 0,5 $\mu\text{mol/l/h}$ (valoarea de referință > 2); test molecular – extracție ADN, amplificare PCR, secvențiere (nr. 192012026 EMPG/11.09.2019): 2 variante patogene în gena GAA (status heterozigot compus) c.[-32-13T>G]; și [406T>A].

Consultul genetic recomandă evaluarea rudelor asimptomatice pentru diagnosticul persoanelor afectate și inițierea timpurie a terapiei, teste prenatale pentru sarcinile cu risc crescut și un management adecvat al întregii familii.

În urma investigării, părinții au fost identificați ca purtători sănătoși (heterozigoți), iar un frate aparent sănătos a fost confirmat cu diagnosticul de boală Pompe.

Clinic, fratele nu prezintă semne de afectare a forței musculare, însă palparea mușchilor gambei decelează senzația de „pulpă de portocală“ (posibile depozite de glicogen). Proba de efort este negativă.

Paraclic, se decelează sindrom de hepatocitoliză minor (2 x VN), discretă hiperbilirubinemie pe baza fracțiunii directe; rbdomioliză (CPK 5 x VN).

Examenul cardiologic relevă prolaps de valvă mitrală anterioară, refluare mitrală minimă, refluare tricuspidiană gr. I-II, mic DSA tip ostium secundum fără HTAP, bradicardie sinusală, FC = 43 b/min.

Testele funcționale respiratorii nu au evidențiat modificări restrictive în momentul examinării. Radiografia toracică relevă desen pulmonar accentuat perihilar și hiliobazal bilateral, în rest aspect normal.

Ecografia abdominală evidențiază ficat cu ecotextură omogenă, moderată hepatomegalie. Testul enzimatic și molecular pentru boala Pompe relevă activitatea redusă a alfa1,4 glucozidazei și prezența acelorași mutații c.[-32-13T>G] și [406T>A]. La ora actuală, ambii pacienți diagnosticați în serviciul nostru au fost incluși în Programul Național de Boli Rare și au inițiat tratamentul de substituție enzimatică cu Myozime în doza recomandată de 20 mg/kg/doză, cu evoluție favorabilă până la această dată.

DISCUȚII

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. Termenul de formă clasică este utilizat pentru copiii care decedază în primul an de viață; în cazul pacientului prezentat, ar putea exista o posibilă corelație între decesul fratelui în perioada postnatală și agregarea familială a bolii Pompe (2).

Boala Pompe cu debut tardiv poate apărea la orice vârstă după perioada de sugar și este în general dificil de diagnosticat. Unele studii arată că în aproximativ 1/3 dintre cazuri diagnosticul este întârziat cu 5-30 de ani (3).

Tabloul clinic poate cuprinde modificări din spectrul unei miopatii progresive. Semnele de debut sunt reprezentate de oboseală, dureri și crampe musculare, fatigabilitate și tulburări de motilitate cu dificultăți de mers, unele dintre acestea fiind semnalate și la pacientul nostru.

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 enzimatice reziduale. Unii autori au constatat la bolnavii cu boală Pompe prezența sindromului Wolff-Parkinson-White și a altor anomalii, presupunând că acestea sunt determinate de acumularea selectivă a glicogenului la nivelul sistemului de conducere cardiac. Interferența cu țesutul cardiac conductor produce o scurtare a intervalului atrio-ventricular (PR) pe EKG, observată și în cazul prezentat și care se manifestă clinic prin bradicardie sinusală (4).

Acumularea de glicogen în țesutul conductor cardiac clasează pacienții în grupul cu risc crescut de moarte subită în special în condiții de stres, în context infecțios sau în cursul unei anestezii, motiv pentru care abordarea acestor pacienți se efectuează într-o echipă multidisciplinară.

În funcție de gradul de activitate enzimatică, afectarea cardiacă evoluează până la hipertrofie moderată sau chiar insuficiență cardiacă. La pacientul nostru s-a depistat o hipertrofie cardiacă stângă incipientă pe traseul EKG fără confirmare ecocardiografică (5).

Niveluri crescute ale CPK, LDH și ale transaminazelor reprezintă indicatori sensibili însă nespecifici ai bolii Pompe, niveluri crescute înregistrându-se în 95% dintre cazurile de boală confirmată. Identificarea unui sindrom de hepatocitoliză minor la un pacient asimptomatic poate reprezenta o capcană diagnostică în special în cazurile în care nu s-a dozat creatinfosfokinaza. În evoluție, se pare că valoarea TGO tinde să rămână ridicată în timp ce celelalte enzime hepatice se pot normaliza, fapt care, corelat cu valoarea crescu-

tă a CPK, orientează către rabdomioliză în detrimentul hepatocitolizei (6).

Tratamentul bolii Pompe este reprezentat de terapia de substituție enzimatică cu alfa-glucosidază sau GAA (Myozyme™ / Lumizyme™), care a fost aprobat din anul 2006, 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 eficient 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 (6).

Tratamentul cu alfa-glucosidază este în general bine tolerat, cele mai frecvente reacții adverse fiind reprezentate de rash cutanat, hiperhidroză, disconfort toracic, tuse, vărsături, creșterea tensiunii arteriale. Toate aceste efecte secundare sunt în general minime sau medii și răspund favorabil la tratamentul simptomatic. Cele mai severe efecte adverse raportate la pacienții care primesc tratament enzimatic sunt reacțiile alergice, printre care și șocul anafilactic (7).

Există studii care discută despre eficacitatea terapiei enzimatică; deși se pare că un procent dintre pacienți au prezentat un declin clinic după 3-5 ani de terapie prin substituție enzimatică; după 10 ani de tratament, mai mult de jumătate dintre pacienți au prezentat aceiași parametri ai abilității de mers și ai

funcției pulmonare ca în momentul includerii în protocol (8).

Datele din literatură sugerează faptul că tratamentul de substituție enzimatică efectuat pe termen lung este bine tolerat, încetinește progresia bolii, dar nu o stopează complet (9).

Progresele medicinei moleculare nu întârzie să apară; astfel, putem spune cu convingere că în prezent pacienții pot beneficia de strategii terapeutice mai eficiente, bazate pe terapia specifică ce acționează asupra mecanismului fiziopatogenic (10).

CONCLUZII

Similar celorlalte boli neuromusculare severe, boala Pompe evoluează spre un status de dizabilitate avansată și spre insuficiență respiratorie cronică, situație în care tratamentele existente sunt ineficiente.

Un diagnostic precoce al acestei boli și includerea precoce în programe de tratament prin substituție enzimatică asigură supraviețuirea și prezervarea calității vieții prin menținerea mobilității, prezervarea forței musculare și prevenirea complicațiilor.

Investigarea unui sindrom de hepatocitoliză minor persistent trebuie să aibă în vedere atât bolile de stocaj rare, subdiagnosticate, cât și agregările familiale ale acestor entități patologice.

Desigur, progresele tehnologice au un important impact asupra medicinei, terapiile moleculare reprezentând un viitor tangibil pentru acești pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Çim A, Coşkun S, Yılmaz A, Onay H. Pompe disease: A case report. *Dicle Tıp Dergisi*. 2016;42(4):518-521.
2. Lorenzoni PJ, Kay CSK, Higashi NS, D'Almeida V, Werneck LC, Scola RH. Late-onset Pompe disease: what is the prevalence of limb-girdle muscular weakness presentation? *Arq Neuropsiquiatr*. 2018; 76(4):247-251.
3. Menzella F, Codeluppi L, Lusuardi M, Galeone C, Valzania F, Facciolongo N. Acute respiratory failure as presentation of late-onset Pompe disease complicating the diagnostic process as a labyrinth: A case report. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:32.
4. Chana J, Desai AK et al. The Emerging Phenotype of Late-Onset Pompe Disease: A Systematic Literature Review. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;120(3):163-172.
5. Hundsberger T, Schoser B, Leupold D, Rösler KM, Putora PM. Comparison of recent pivotal recommendations for the diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease using diagnostic nodes-the Pompe disease burden scale. *J Neurol*. 2019;266(8):2010-2017.
6. Spada M, Porta F, Vercelli L et al. Screening for Later-Onset Pompe's Disease in Patients with Paucisymptomatic Hyperckemia. *Mol Genet Metab*. 2013;109(2):171-3.
7. Echaniz-Laguna A, Carlier RY, Laloui K et al. Should Patients with Asymptomatic Pompe Disease Be Treated? A Nationwide Study in France. *Muscle Nerve*. 2015;51(6):884-9.
8. Laurike Harlaar et al. Large Variation in Effects During 10 Years of Enzyme Therapy in Adults With Pompe Disease. *Neurology*. 2019; 93(19):e1756-e1767.
9. Hitoshi Nagura, Jiro Hokugo, Kazuo Ueda. Long-Term Observation of the Safety and Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in Japanese Patients With Pompe Disease: Results From the Post-marketing Surveillance. *Neurol Ther*. 2019;8(2):397-409.
10. Bellotti AS, Andreoli L, Ronchi D et al. Molecular Approaches for the Treatment of Pompe Disease. *Mol Neurobiol*. 2020;57(2):1259-1280.