

# Boala Pompe forma tardivă – capcană de diagnostic la un pacient cu sindrom de citoliză hepatică persistent

Smaranda Diaconescu<sup>1,2</sup>, Cristina Rusu<sup>1,2,3</sup>, Laura Bozomitu<sup>1,2</sup>, Alina Costina Luca<sup>2,4</sup>, Ecaterina Vlad<sup>5</sup>, Oana-Larisa Ciobanu-Matei<sup>5</sup>, Ramona Babici<sup>5</sup>, Silvia Strat<sup>5</sup>, Lorenza Donea<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterologie Pediatrică, Spitalul de Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași, România

<sup>3</sup>Centrul Regional de Genetică Medicală, Iași, România

<sup>4</sup>Cardiologie Pediatrică, Spitalul de Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România

<sup>5</sup>Spitalul de Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România

## REZUMAT

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  $\alpha$ -glucozidazei (GAA), cât și prin identificarea a două mutații genice aflate pe cromozomul 17q25.2-q25.3.

**Cuvinte cheie:** 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/m<sup>2</sup>, 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 decesu-

Corresponding author:

Oana-Larisa Ciobanu-Matei

E-mail: oana.cmatei@yahoo.com

Article History:

Received: 8 June 2020

Accepted: 17 June 2020

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), FEF<sub>25-75</sub> = 4,69 L/s, FEF<sub>50</sub> = 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 =

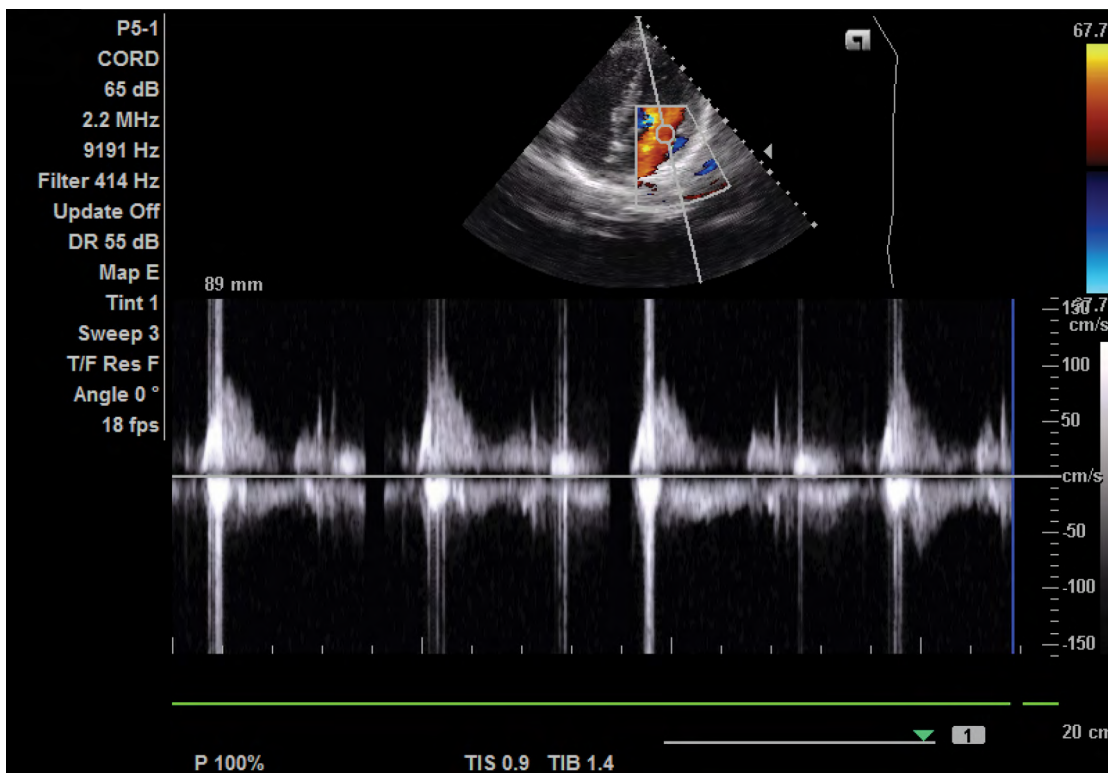


FIGURA 1A. EKG

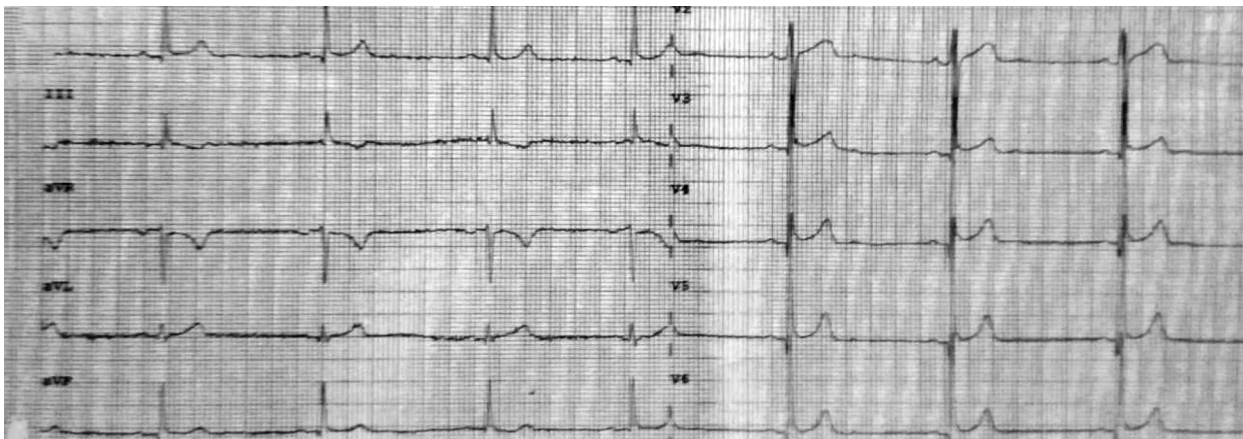


FIGURA 1B. Ecocardiografie



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, Facciolo 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.

none declared  
nanc al or none declared