
Lek. Aleksandra Jastrzębska

**Walidacja algorytmu diagnostycznego choroby Pompego o późnym
początku i charakterystyka fenotypu klinicznego
w populacji polskiej**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk

Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
I Wydziału Lekarskiego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa, 2023

- **Streszczenie w języku polskim**

Wstęp:

Choroba Pompego jest rzadką chorobą genetyczną z grupy glikogenez, klasyfikowaną jako glikogenoza typu II, spowodowana przez niedobór enzymy alfa-glukozydazy (GAA), inaczej nazywanej kwaśną maltazą. Niedobór tego enzymu prowadzi do akumulacji glikogenu w tkankach organizmu, szczególnie w mięśniach szkieletowych oraz w mięśniu sercowym. Jest to choroba genetyczna, dziedziczona w sposób autosomalnie recesywny, a jej częstość waha się w zależności od populacji, szacunkowo 1: 40 000 – 1: 60 000.

Wyróżniamy typ niemowlęcy (klasyczna postać choroby Pompego, gdzie objawy pojawiają się przed 12 m.ż.), oraz chorobę Pompego o późnym początku (Late Onset Pompe Disease, LOPD). W LOPD objawy mogą pojawić się po pierwszym roku życia, ale pacjenci mogą pozostać bezobjawowi do okresu dorosłego. Obraz kliniczny jest bardzo różnorodny, przez bezobjawowe hiperCKemie, niedowład proksymalny kończynowy, niedowład osiowy, niewydolność oddechową spowodowaną osłabieniem mięśni oddechowych, głównie przepony, po rzadziej występujące objawy z innych układów i narządów, jak np. arytmie. W związku z tym pacjenci nadal pozostają niezdiagnozowani, a czas od objawów do rozpoznania jest zbyt długi. Wczesne postawienie trafnego rozpoznania jest tak istotne z uwagi na możliwość celowanego leczenia, które istotnie poprawia rokowanie pacjentów. Dotychczas w populacji polskiej nie przeprowadzono badań przesiewowych w kierunku choroby Pompego, w grupie pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi.

Cel pracy:

Celem pracy była ocena częstości występowania LOPD w badanej grupie, wśród pacjentów z zespołami dwuobrczowymi, hiperCKemią, czy niewydolnością oddechową, jak również ocena fenotypu rozpoznanych pacjentów. Dodatkowo założeniem tej pracy była analiza fenotypu pacjentów z chorobą Pompego na podstawie dotychczas opublikowanych na świecie danych, ze szczególnym uwzględnieniem mniej typowych objawów w celu zwiększenia czułości diagnostycznej lekarzy specjalistów.

Materiały i metoda:

Analizie zostały poddane dane kliniczne w grupie 337 pacjentów diagnozowanych w Klinice Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu CK-emii lub zespołu dwuobrczowego od czerwca 2014 do maja 2017.

Kryteria włączenia:

1. Zespoły dwuobrczowe o nieznannej etiologii
2. Utrzymujący się podwyższony poziom kinazy kreatynowej (CK) w co najmniej dwóch pomiarach (powyżej 1,5x ponad górną granicę normy) w odstępie kilku tygodni
3. Niewydolność oddechowa spowodowana osłabieniem mięśni oddechowych (w szczególności przepony)
4. Mialgia
5. Zespoły sztywnego kręgosłupa (Rigid spine syndrome; RSS)
6. Zdiagnozowana u rodzeństwa choroba Pompego

Kryteria wyłączenia:

1. Inna diagnoza choroby nerwowo-mięśniowej (dystrofinopatia, dystrofia miotoniczna typu 1 lub 2, rdzeniowy zanik mięśni)
2. Cechy neurogennego uszkodzenia mięśni w badaniu elektromiograficznym.

U pacjentów wykonano badanie metodą suchej kropli krwi (DBS), metodą spektrometrii tandemowej. U pacjentów, u których stwierdzono istotnie obniżony poziom kwaśnej maltazy wykonano badanie genetyczne genu GAA, w celu potwierdzenia choroby Pompego.

Dane zostały opracowane w programie Excel.

Na opracowanie wyraziła zgodę Komisja Bioetyczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu. Badanie genetyczne wykonywano po uzyskaniu pisemnej zgody pacjenta.

Ponadto, w pracy poglądowej omówiono fenotyp choroby korzystając z opublikowanych

dotychczas prac w bazie PubMed.

Wyniki:

Obniżony poziom kwaśnej maltazy stwierdzono u 18 pacjentów spośród zbadanych przesiewowo 337. Choroba Pompego o późnym początku została rozpoznana u 10 pacjentów (3% badanej grupy). Wszyscy byli heterozygotami złożonymi – mutacji c.32-13T>G towarzyszyła drugą mutacją missensowną lub frame-shift. Dwie ze znalezionych mutacji nie były dotychczas raportowane.

Nasze badanie pozwoliło na rozpoczęcie leczenia u 7 pacjentów, w chwili publikacji. Obecnie 9 z naszych pacjentów jest leczonych.

Wśród pozostałych 8 pacjentów, u których stwierdzono obniżony poziom kwaśnej maltazy badanie genetyczne wykonano u 6 (u dwóch stwierdzono 1 mutację (nosiciele), u 4 nie stwierdzono żadnej mutacji GAA). U jednego pacjenta w ponownym badaniu DBS stwierdzono prawidłowy poziom GAA, a kolejny pacjent w chwili publikacji oczekiwał na retest, który od tego czasu został wykonany – nadal utrzymywał się obniżony GAA, wykonano badanie genetyczne, w którym nie stwierdzono mutacji.

Ośmiu ze zdiagnozowanych przez nas pacjentów prezentowało objawy podczas diagnozy, a dwóch było przedobjawowych – dziewczynka z izolowaną hiperCKemią i kolejna pacjentka z mialgią, niewielką męczliwością mięśni i również hiperCKemią. U wszystkich pacjentów utrzymywał się podwyższony poziom kinazy kreatynowej. U siedmiu pacjentów stwierdzono proksymalny niedowład kończynowy, a u trzech różnego stopnia zajęcie układu oddechowego. Tylko u jednej pacjentki wymagane było włączenie nieinwazyjnej terapii zastępczej, już na etapie rozpoznania.

W pracy poglądowej natomiast przedstawiono charakterystykę kliniczną pacjentów z chorobą Pompego o późnym początku, ze szczególnym naciskiem na objawy z innych układów oraz narządów, co miało na celu poszerzenie świadomości klinicystów o różnorodnym fenotypie tej choroby. Omówiono konieczność wielospecjalistycznej opieki nad pacjentami z przytoczeniem zalecanych okresowych badań.

Wnioski:

1. Badanie aktywności enzymatycznej w suchej kropli krwi jest łatwą, szybką i nieinwazyjną metodą, pozwalającą na przyspieszenie identyfikacji pacjentów z chorobą Pompego, na wczesnym etapie diagnostyki. Badanie ma wysoką czułość. W przypadku stwierdzenia obniżonego poziomu GAA, a następnie identyfikacji dwóch mutacji w badaniu genetycznym pozwala na zakończenie diagnostyki i uniknięcie wykonywania dodatkowych, często inwazyjnych i kosztownych badań.
2. LOPD stwierdzono w badanej kohorcie u 3% pacjentów. Jest to zgodne z innymi, sąsiadującymi krajami z Polską, gdzie częstość w podobnych badaniach raportowana była na 2,4-4,2%.
3. W populacji polskiej zidentyfikowani przez nas pacjenci chorują stosunkowo łagodnie. Niewydolność oddechową przy rozpoznaniu stwierdzono tylko u jednej pacjentki. Może się to wiązać z tym, że badaliśmy zarówno dzieci jak i dorosłych, ale być może konieczne są inne badania screeningowe wśród polskiej populacji w grupie pacjentów wentylowanych mechanicznie.
4. Obraz kliniczny choroby jest bardzo różnorodny. Należy mieć na uwadze, iż pacjenci mogą początkowo prezentować objawy z innych układów. Pacjenci wymagają stałej opieki wielospecjalistycznej. Należy również zwiększać świadomość klinicystów w tematyce choroby Pompego.