

Болезнь Помпе с поздним началом: клиническая семиотика и дифференциальная диагностика

С.А. Ключников

В обзорной статье освещены различные аспекты клинического фенотипа болезни Помпе с поздним началом как мультисистемного наследственного метаболического заболевания. Приведены общие сведения о болезни Помпе, включая молекулярную генетику, эпидемиологию, принципы диагностики и патогенетической терапии. Подчеркивается важность наиболее ранней диагностики заболевания, являющегося единственной курабельной наследственной миодистрофией. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики болезни Помпе с поздним началом и сходных по клиническому фенотипу нервно-мышечных заболеваний. Представлены сведения о ферментозаместительной терапии препаратом алглюкозидаза альфа (Майозайм).

Ключевые слова: болезнь Помпе с поздним началом, клиническая семиотика, мультисистемная патология, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия, Майозайм.

Общие сведения о болезни Помпе

Болезнь Помпе (БП) (гликогеноз II типа, OMIM #232300) – прогрессирующее наследственное аутосомно-рецессивное метаболическое орфанное заболевание, входящее в группу лизосомных болезней накопления. Заболевание возникает вследствие дефицита фермента кислой α -1,4-глюкозидазы, относящейся к лизосомальным гидролазам и катализирующей внутриклеточное расщепление гликогена до глюкозы. В результате происходит неуклонное аккумулятивное накопление неизмененного гликогена в лизосомах и цитоплазме клеток-мишеней, преимущественно в поперечнополосатых и гладких мышцах, миокарде, что приводит к их дистрофии и гибели вследствие активации аутофагии [1–3]. В связи с подобным преимущественным распределением накоплений гликогена развивается клиническая картина БП – постепенно нарастающая мышечная слабость, приводящая к нарушению ходьбы и утрате привычной физической активности, гипотрофия и жировое перерождение мышц с преимущественной заинтересованностью мышц туловища, тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей (бедер), дыхательных мышц, одышка и другие признаки усугубляющейся дыхательной недостаточности, признаки поражения миокарда. Несмотря на превалирование патологических изменений в мышечной ткани, избыточные депозиты гликогена обнаруживаются также в клетках других тканей (например, в нейронах), поэтому БП в настоящее время считают мультисистемным заболеванием, отличающимся выраженным клиническим

полиморфизмом и дебютирующим в любом возрасте [4]. История описания и изучения БП подробно изложена в литературе [5–7]. Примечательно, что это заболевание стало первой нозологической формой, включенной в группу лизосомных болезней накопления. Ген заболевания *GAA*, кодирующий синтез кислой α -1,4-глюкозидазы, был открыт в 1991 г., он расположен в локусе 17q25.3 и состоит из 20 экзонов [8, 9]. Идентификация гена сделала доступной ДНК-диагностику, основанную на прямом секвенировании всех 20 экзонов гена *GAA*. В настоящее время описано 582 мутации, ответственные за развитие заболевания, многие из которых являются частыми (мажорными) для различных популяций [9]. Распространенность БП в различных популяциях в значительной степени колеблется, точная ее оценка, как и оценка любого другого редкого заболевания, затруднительна [5, 6, 10]. Однако опубликованные результаты оценки заболеваемости среди афроамериканцев (1 : 14 000), жителей Нидерландов (1 : 40 000) и жителей Южного Китая и Тайваня (в среднем 1 : 50 000) свидетельствуют о существенной частоте встречаемости БП в популяции [1, 11, 12]. Согласно данным американских авторов, заболеваемость БП в среднем по США составляет 1 : 40 000 [13], и в настоящее время, по-видимому, этот показатель может расцениваться как среднее значение частоты заболеваемости БП в мире. Учитывая клинический полиморфизм заболевания, недостаточную осведомленность о нем практических неврологов и очевидную гиподиагностику, истинные показатели заболеваемости БП могут быть существенно более высокими.

В клинической практике принято выделять два основных фенотипа БП на основании возраста дебюта заболевания – инфантильную (младенческую) форму БП (ИБП) и БП с поздним началом (БППН). При ИБП, которая счи-

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. 5-го неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.
Контактная информация: sergeklyush@gmail.com

тается классической формой и описана И. Помпе, заболевание дебютирует на 1-м году жизни [14]. Активность кислой α -1,4-глюкозидазы отсутствует либо сохраняется на уровне $<1\%$ [10], вследствие чего заболевание быстро прогрессирует и приводит к смерти ребенка при явлениях генерализованной мышечной слабости и диффузной мышечной гипотонии (floppy baby – синдром вялого ребенка), кардиореспираторной недостаточности на фоне паралича дыхательных мышц и тяжелой кардиомиопатии, нередко также отмечается гепатомегалия. При БППН остаточная активность фермента может сохраняться на уровне до 30% от нижней границы возрастной нормы, что обуславливает более позднее начало заболевания, вплоть до зрелого возраста [10], и существенно более мягкий фенотип. Больные БППН обычно испытывают мышечную слабость, преимущественно в мышцах туловища и проксимальных отделов нижних конечностей, и симптомы дыхательной недостаточности, которая неуклонно прогрессирует и на развернутых стадиях заболевания требует вентиляционной поддержки [15]. Учитывая прогрессирующую природу заболевания, оценка периода, прошедшего с момента дебюта БППН, весьма важна в плане характеристики текущего клинического статуса пациента и качества его жизни. Обычно уровень сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), которая является биохимическим маркером большинства миодистрофий, весьма умеренно повышается при БППН (до 5–7 раз от верхней границы нормы) либо остается в пределах нормальных референсных значений [2].

В последние годы в клиническую практику широко внедрен надежный лабораторный диагностический тест, позволяющий верифицировать случаи БП у младенцев и взрослых, – исследование активности кислой α -1,4-глюкозидазы методом сухих пятен крови с помощью тандемной масс-спектрометрии, этот тест фактически является “золотым стандартом” скрининга на БП [16, 17]. При этом молекулярно-генетическое исследование гена GAA с помощью прямого секвенирования используется в качестве дополнительного метода при сложностях интерпретации данных энзимодиагностики, а также при проведении дородовой (пренатальной и предимплантационной) ДНК-диагностики [4, 6]. Метод сухих пятен крови доступен, дешев в использовании и минимально инвазивен, кроме того, он позволяет не только верифицировать диагноз на развернутой стадии БП, но и осуществлять пресимптомную диагностику у лиц из групп риска, в первую очередь по развитию БППН, – у клинически здоровых братьев и сестер пациентов, имеющих 25% риск развития заболевания, индивидуумов с асимптомным необъяснимым слабым и умеренным повышением уровня КФК в крови [18–20]. По данным Z. Lukacs et al., селективный скрининг методом сухих пятен крови на наличие снижения ферментной активности у 3076 больных с клинической картиной недифференцированных конечностно-поясных миодистрофий с

гиперКФКемией позволил выявить снижение активности кислой α -1,4-глюкозидазы у 7,6% обследованных и, таким образом, констатировать наличие у них БППН [21]. Максимально ранняя и точная диагностика заболевания критически важна, так как БП (как ИБП, так и БППН) на сегодняшний день является практически единственной курабельной наследственной миодистрофией. Разработана патогенетическая ферментозаместительная терапия, способная существенно улучшить качество жизни пациентов, стабилизировать клиническое состояние, замедлить прогрессирование заболевания и существенно увеличить продолжительность жизни больных [10]. Для лечения БП применяется рекомбинантный аналог кислой α -1,4-глюкозидазы человека – алглюкозидаза альфа (Майозайм), синтезируемая с использованием клеточной линии, полученной из яичников китайских хомячков (производится компанией Genzyme, входящей в группу компаний Sanofi, США). Алглюкозидаза альфа выпускается в лиофилизированном виде во флаконах, вводится внутривенно капельно в дозе 20 мг/кг массы тела пациента 1 раз в 2 нед. Препарат обладает минимумом побочных эффектов и хорошо переносится большинством пациентов.

В течение многих лет клинический фенотип БППН рассматривался как вариант конечностно-поясной миодистрофии с существенным вовлечением дыхательных мышц. Однако в последние годы появились сведения о значительно более широком вовлечении в патологический процесс других органов и систем [4]. Учитывая важность своевременной диагностики заболевания у взрослых пациентов в связи с наличием эффективной патогенетической терапии, представляется необходимым переосмысление и обобщение клинической семиотики БППН, создание современного клинического портрета этого наследственного заболевания.

Клиническая семиотика БППН **Прогрессирующая миодистрофия**

Симптомы поражения скелетных мышц – наиболее характерные клинические проявления БППН. Пациенты обычно предъявляют жалобы на слабость мышц проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, туловища, нарушение подвижности и утрату способности к быстрому передвижению, снижение толерантности к физическим нагрузкам, постепенно прогрессирующую общую утомляемость. В зависимости от характера и степени поражения мышц у индивидуумов возникают трудности с подъемом по лестнице, бегом, прыжками, занятиями спортом [22, 23]. По мере прогрессирования заболевания больным становится всё сложнее поднимать руки над головой, выпрямлять туловище после наклона вперед, вставать из положений сидя, лежа на спине, сидя на корточках, поворачиваться в постели. При осмотре у пациентов выявляется снижение силы проксимальных отделов верхних и, особенно, нижних конечностей, разгибателей туловища, изменение походки.

При ходьбе больные передвигаются с выпячиванием живота вследствие сформировавшегося гиперлордоза области поясницы, с характерным покачиванием бедрами (переваливающаяся, “утиная” походка) [24]. Снижается скорость ходьбы, больные переходят на укороченный шаг, нередко расширяется база для обеспечения устойчивости при ходьбе. Возникает повышенный риск падений, страдает энергоэффективность ходьбы, что связано с быстро наступающим утомлением [25].

При попытке подъема из положения сидя на корточках больные активно используют прием Говерса (помогают себе руками, так называемое “лестничное вставание”) вследствие снижения или утраты силы мышц спины, тазового пояса и бедер [5, 26–28]. При вставании из положения лежа или, напротив, укладывании в постель больные с развернутыми стадиями заболевания вынуждены перемещать нижние конечности руками. На ранних этапах развития БППН вышеописанные симптомы трудно дифференцировать в силу того, что клинически они характерны для большого количества миодистрофий другого генеза. Однако с появлением технологии магнитно-резонансной томографии (МРТ) мышц при БППН были определены специфические МРТ-паттерны вовлечения в патологический процесс мышц около- и подлопаточной области, разгибателей позвоночника и мышц бедер [29]. Ряд авторов выделяют своеобразную раннюю мышечную триаду, характерную для БППН и включающую вовлечение мышц тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей, мускулатуры туловища, в первую очередь параспинальных мышц и брюшного пресса, а также дыхательных мышц [30, 31]. Необходимо подчеркнуть, что при БППН слабость в мышцах тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей является более выраженной, чем в мышцах плечевого пояса и верхних конечностей [32]. Среди мышц тазового пояса преобладает поражение разгибателей бедра, приводящих и отводящих мышц, в меньшей степени страдают поясничные мышцы, осуществляющие сгибание бедра. Среди бедренных мышц в наибольшей степени выражена слабость задних и медиальных групп, в меньшей – поражение четырехглавой мышцы бедра. При прогрессировании БППН, на более поздних стадиях заболевания описанный избирательный паттерн поражения мышц всё в большей степени утрачивается по мере вовлечения их в патологический процесс, в то время как мышцы голени и стоп практически не страдают [33, 34]. Указанная клиническая особенность имеет большое значение при проведении дифференциальной диагностики и постановке диагноза БППН. Анализ данных МРТ мышц бедра свидетельствует о том, что наиболее ранние и выраженные патологические изменения (атрофия, жировая инфильтрация) обнаруживаются в большой приводящей и полуперепончатой мышцах, в дальнейшем в патологический процесс вовлекаются длинная головка двуглавой мышцы бедра и полусухожиль-

ной мышцы [33, 34]. Кроме того, наблюдается заметное вовлечение медиальной широкой мышцы бедра с относительной сохранностью портняжной мышцы, прямой мышцы бедра, тонкой мышцы и латеральной широкой мышцы бедра [33, 34].

Среди мышц туловища наиболее рано и в большей степени патологические изменения обнаруживаются в параспинальных мышцах и разгибателях туловища, венотролатеральных мышцах живота (прямой, поперечной и косых) и межреберных мышцах [33, 34]. Слабость также отмечается в мышцах около- и подлопаточной области, особенно в нижней трапецевидной, ромбовидной и подлопаточной мышцах. Наблюдается умеренное поражение передней зубчатой, дельтовидной и надостной мышц. При объективном осмотре выявляется гипотрофия мышц плечевого пояса, синдром крыловидных лопаток, атрофия параспинальных мышц определяется визуально и обычно существенно выражена [24]. При проведении игольчатой электромиографии (ЭМГ) отмечаются миотонические разряды, особенно в параспинальных мышцах, хотя физикально миотонический феномен не выявляется [31]. Миотонические разряды, наблюдаемые при проведении ЭМГ, являются важной особенностью БППН и способны оказать существенную поддержку в постановке диагноза [35]. Все дистальные мышцы верхних конечностей вовлечены в патологический процесс минимально, за исключением тяжелых, запущенных стадий болезни. Мышцы шеи поражаются в различной степени – сгибатели шеи обычно заинтересованы меньше, в то же время степень вовлечения разгибателей шеи может существенно варьировать [36].

Для БППН характерно поражение мимических мышц и языка. Довольно часто развиваются слабость и гипотрофия языка, особенно страдает челюстно-язычная мышца [37]. Слабость языка может быть ранним симптомом заболевания, определяющим развитие дисфагии и дизартрии и существенно увеличивающим риск аспирации пищи и жидкости [37, 38]. Была обнаружена обратная корреляционная связь между силой мимических мышц и языка и выраженностью дизартрии – по мере нарастания выраженности дизартрии сила мимических мышц и языка уменьшалась [37]. У некоторых больных развивается отчетливая слабость щечных и периоральных мышц, снижается способность надуть щеки, свистеть [6].

Отчетливое вовлечение мышц языка у индивидуумов, страдающих БППН, обнаружено при проведении МРТ мышц [29].

В развитии дисфагии при БППН большое значение имеет также поражение мышц глотки и верхнего сфинктера пищевода, иннервируемых нервами бульбарной группы [39]. Предполагается, что нарастание клинической тяжести дисфагии прямо коррелирует с увеличением вовлечения в патологический процесс бульбарной мускулатуры [35, 39]. Однако, по данным исследователей, существенного

влияния на качество жизни и прогноз заболевания миодистрофия бульбарных мышц не оказывает, что связано с наличием клинически более значимых симптомов, таких как слабость мышц конечностей и туловища и, особенно, дыхательная недостаточность.

Прогрессирующая дистрофия и атрофия мышц, принимающих участие в формировании акта дыхания (диафрагма, межреберные мышцы и брюшной пресс), как и при ИБП, является одним из ключевых признаков БППН, развиваясь, по данным M.L. Nagemans et al., более чем у 80% больных [28]. По мере прогрессирования заболевания в большинстве случаев постепенно снижается жизненная емкость легких (ЖЕЛ), развиваются легочные симптомы и респираторная (дыхательная) недостаточность, являющаяся наиболее частой причиной смерти больных. Как при ИБП, так и при БППН развитие респираторных осложнений может предшествовать возникновению мышечной слабости рук и ног, в этом плане БП является уникальной миодистрофией в сравнении с другими нервно-мышечными заболеваниями с заинтересованностью дыхательных мышц, при которых дыхательная недостаточность обычно развивается на более развернутых стадиях, на фоне уже имеющихся клинических проявлений мышечной слабости [24, 40]. Главной причиной развития респираторной дисфункции при БППН считается вовлечение в патологический процесс диафрагмы [41]. Общепринятый тест, свидетельствующий о слабости диафрагмы при нервно-мышечных заболеваниях и заключающийся в постуральном снижении форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) более чем на 25% при переходе из вертикального положения в положение лежа на спине, весьма информативен при БППН [42]. Необходимо подчеркнуть, что степень выраженности респираторных нарушений далеко не всегда коррелирует со степенью поражения скелетных мышц, при этом дыхательные расстройства могут превалировать в клинической картине или быть основным проявлением заболевания [43]. Клиническая семиотика дыхательной недостаточности у лиц, страдающих БППН, требует отдельного детального рассмотрения.

Респираторные расстройства

Симптомы поражения дыхательных путей при БППН включают одышку при физической нагрузке и в покое, усталость, сонливость в дневное время, головные боли и снижение качества сна, нарушение дыхания во время сна (НДС), которые являются признаками хронической дыхательной недостаточности на фоне снижения ЖЕЛ вследствие поражения дыхательных мышц, в первую очередь диафрагмы, а также острую дыхательную недостаточность [24, 28, 41, 44]. Нарушение легочной вентиляции приводит к снижению барьерной и секреторной функций слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, что способствует развитию кашля и существенно увеличивает риск развития респираторных инфекций, нередко требующих повторных госпитализаций. При проведении исследования функции

внешнего дыхания (спирометрии) в положениях сидя и лежа у пациентов с БППН отмечается существенное отклонение от референсных нормативных значений целого ряда показателей – ЖЕЛ, ФЖЕЛ, максимального давления потока воздуха на вдохе и выдохе [41, 45]. Получены данные о наличии статистически значимой корреляционной связи между результатами МРТ и компьютерной томографии (КТ) легких, диафрагмы и мышц передней брюшной стенки и параметрами внешнего дыхания у пациентов с БППН [46]. При визуализации отчетливо определялась атрофия диафрагмы, прямой и косых мышц живота, также частично принимающих участие в акте дыхания, что коррелировало с постуральным снижением ФЖЕЛ и снижением максимального давления потока воздуха на вдохе.

Персистирующая респираторная недостаточность у больных БППН способствует развитию синдрома НДС [40, 47, 48]. Нарушение дыхания во время сна при БППН постепенно прогрессирует до степени ночной гиповентиляции, проявляясь развитием гиперкапнии во время сна. Поверхностный, неосвежающий сон вызывает появление чрезмерной дневной сонливости, головокружений, чувства усталости. При мониторинге ночного сна отмечаются признаки обструктивного апноэ во сне, гипопноэ в фазе быстрого сна, или REM-фазе (REM – rapid eye movement (быстрые движения глаз)), с отсутствием или наличием ночной гиповентиляции [40]. При прогрессировании дыхательных нарушений с развитием ночной гиповентиляции, гиперкапнии, снижением насыщения крови кислородом (сатурации), появлением апноэ во сне у большинства пациентов с БППН требуется использование неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ).

Выраженность НДС коррелирует со степенью нарушения функции диафрагмы и легочной вентиляции, а также дыхательных нарушений (одышка в покое и при физической нагрузке) в дневное время [40]. Предполагается, что источником НДС при БППН является в основном слабость диафрагмы, а не обструкция трахеобронхиального дерева. По мере прогрессирования заболевания гиповентиляция возникает в дневное время, приводя в терминальной стадии заболевания к развитию гипоксемии, правожелудочковой недостаточности с развитием легочного сердца, что и служит основной причиной смерти больных [22, 23]. Беспокойный, поверхностный сон, ночные пробуждения с одышкой, утренние головные боли из-за ночной гиповентиляции во время REM-фазы сна и другие признаки НДС являются надежными симптомами наличия диафрагмальной дисфункции [15, 48, 49].

Как отмечено выше, двигательные расстройства при БППН плохо коррелируют со степенью выраженности дыхательных расстройств, что может приводить к возникновению жизнеугрожающих ситуаций. Больные БППН могут вполне удовлетворительно передвигаться, но попадают в критическую ситуацию при попытке лечь на спину либо

при случайном падении на спину. В случае развернутой стадии БППН при наличии дыхательной недостаточности и клинически выраженном ортопноэ (резкое усиление признаков дыхательной недостаточности в положении пациента лежа на спине) такие инциденты чреваты развитием острой дыхательной недостаточности. По этой причине крайне необходимо проводить пациенту спирометрию в положениях сидя и лежа и сравнивать показатели, что позволяет на ранней стадии определить дыхательную недостаточность и ее выраженность, правильно оценить вероятность развития явлений потенциально фатальных дыхательных расстройств и своевременно начать проведение НИВЛ. Своевременное и адекватное начало проведения НИВЛ, основанной на современных технологиях, например использование аппаратов двухуровневой поддержки (BiPAP-терапия (BiPAP – biphasic positive airway pressure (двухфазное положительное давление в дыхательных путях))), санация трахеобронхиального дерева, применение современных отхаркивающих средств, лечение респираторных инфекций крайне необходимы для предупреждения развития критических жизнеугрожающих ситуаций и улучшения качества жизни пациентов.

Костная патология и ортопедические деформации

У больных БППН наблюдаются различные клинические проявления вовлечения в патологический процесс костно-суставной составляющей опорно-двигательного аппарата – остеопороз с повышенной частотой переломов, сколиоз и другие деформации позвоночника (кифоз и поясничный лордоз), развивающиеся вследствие слабости параспинальных мышц, синдром ригидного позвоночника (СРП). Наиболее выраженный остеопороз развивается у больных, пользующихся креслом-коляской и зависящих от использования НИВЛ [50, 51]. Снижение минеральной плотности костей (МПК), остеопения и остеопороз наблюдаются и у ходячих пациентов, что указывает на важную патогенетическую роль мышечной слабости в их развитии. Снижение МПК может быть связано с более низкой механической нагрузкой на кости, вызванной ослабленными мышцами, и с потерей массы тела [50]. Хотя остеопения не приводит непосредственно к переломам костей, однако она увеличивает риск травматических переломов у пациентов с нарушениями двигательных функций и частыми падениями, что весьма характерно для БППН. Асимптомные переломы позвонков у больных БППН обычно связывают с атрофией параспинальных мышц, но для установления истинных причин этого явления требуются дальнейшие исследования [52]. Имеются сообщения о наличии у больных БППН грыжевых выпячиваний дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника по данным КТ на фоне выраженной атрофии и жирового перерождения параспинальных мышц [53].

Сколиозы (аномальные боковые искривления позвоночника) обнаруживаются как при ИБП, так и при БППН,

чаще при раннем дебюте заболевания и имеющейся зависимости от использования кресла-коляски [54]. По результатам анализа обширной базы данных пациентов с БП, сколиоз присутствовал у 33% всех больных, чаще у детей (57,0%) и подростков (52,9%), чем у взрослых (24,8%) [55]. Сколиоз усугубляет нарушение легочной вентиляции и увеличивает потребность пациентов в респираторной поддержке. Усиление грудного кифоза также весьма характерно для БП, в том числе при поздних дебютах заболевания. Встречается также поясничный кифоз, который может сопровождаться наклоном задней части таза. Чрезмерный лордоз чаще всего наблюдается в поясничной области и сопровождается наклоном таза вперед. Усиление поясничного лордоза, по-видимому, связано с гипотрофией параспинальных мышц и поясничных мышц-сгибателей бедра. Усиленные кифозы и лордозы в целом характерны для многих миодистрофий, ассоциированных со слабостью туловища и атрофиями мышц грудной и тазовой области. При БППН усиленный кифоз на одном уровне может сочетаться с гиперлордозом на другом уровне. У больных БППН при наличии сколиоза, как правило, также наблюдаются гиперкифоз и гиперлордоз. Отдельной формой ортопедической патологии у больных БППН является СРП, представляющий собой прогрессирующее ограничение сгибания шеи и туловища, что приводит к безболевым постуральным нарушениям [36]. У пациентов с СРП обычно имеют место гиперэкстензия в шейном отделе позвоночника и наклон туловища вперед за счет сгибания бедер. В некоторых работах СРП рассматривается как один из характерных симптомов БППН, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики различных вариантов СРП [22, 56, 57].

Сердечно-сосудистая патология

Вовлечение сердечной мышцы в патологический процесс при БП было описано ранее только при младенческих случаях заболевания, однако в настоящее время наличие кардиальной патологии, включающей такие проявления, как гипертрофия миокарда и нарушения сердечного ритма (укорочение интервала PR, нарушения реполяризации и аберрантные проявления желудочковой проводимости), установлено и у больных БППН, хотя у них она является менее распространенной и тяжелой. Поражение сердца при БППН менее выраженное, чем при ИБП, вследствие более высокого уровня активности остаточной кислой α -глюкозидазы при БППН, а также из-за различий в строении и метаболизме сердечной мышцы у младенцев и лиц более старшего возраста [58]. У взрослых пациентов описана негрубая дисфункция левого желудочка сердца на фоне его гипертрофии [59]. Авторы не смогли напрямую связать выявленные нарушения с БППН, так как в группе были пациенты старшего возраста, страдавшие артериальной гипертензией. В отличие от тяжелой кардиальной патологии при ИБП, такой как выраженная гипертрофия желудочков, D. Forsha et al. сообщили об ограниченном поражении сердца у 87 паци-

ентов с БППН [60]. Патологические изменения включали в себя гипертрофию левого желудочка, укорочение интервала PR на электрокардиограмме (ЭКГ) и снижение фракции выброса на эхокардиограмме (ЭхоКГ). D.A. Morris et al. отметили, что у пациентов с БППН имели место сходные с таковыми у здоровых субъектов структурные и функциональные особенности миокарда; не было получено данных, которые свидетельствовали бы о развитии у больных БППН клапанных изменений сердца, патологических изменений на ЭКГ или кардиосклероза [61]. Однако, несмотря на имеющиеся данные о минимальной вовлеченности сердца в патологический процесс при БППН, описаны редкие случаи кардиомиопатии у таких больных [62–64]. Таким образом, необходимо констатировать, что кардиомиопатия и гипертрофия миокарда являются возможным необлигатным клиническим симптомом БППН. Имеется также ряд описаний различных нарушений ритма, встречающихся у больных БППН. В частности, описаны такие аритмии, как суправентрикулярная тахикардия (СВТ), синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (синдром WPW), синдром слабости синусового узла, желудочковая экстрасистолия класса IVb по B. Lown [22, 30, 41, 59, 60, 65, 66]. Встречаются сообщения о развитии синдрома WPW как при ИБП, так и при БППН, это связывают с разрушением фиброзных колец желудочков сердца заполненными гликогеном кардиомиоцитами, что приводит к их преждевременной электрической активации [67–69]. В литературе также сообщается о развитии СВТ у нескольких пациентов, страдавших БППН и имевших синдром WPW. Они испытывали периодические приступы СВТ, требовавшие госпитализации [60].

У пациентов с БППН обнаружена также патология магистральных артерий большого круга кровообращения, в частности аортальные аномалии. Описана дилатационная аортопатия, затрагивающая главным образом восходящий грудной отдел аорты, у 5 женщин с БППН. У одной пациентки имел место двустворчатый аортальный клапан с диссекцией аорты, у другой больной, с дебютом БППН в детстве, – множественные аортальные аневризмы [70]. Есть также сообщения о морфологических изменениях стенок аорты при БППН – их уплотнении и поражении гладкомышечного слоя, это объясняется накоплением гликогена в гладких мышцах сосудистых стенок, что приводит к развитию ригидности стенок аорты, расширению грудной аорты и возникновению аневризм [30].

Цереброваскулярные расстройства

В последние годы в качестве одного из патологических проявлений БППН рассматривают интракраниальные артериальные аневризмы, развивающиеся вследствие накопления гликогена в гладких мышцах стенок сосудов мозговых артерий (по аналогии с патологией стенок аорты), что приводит к формированию дилатационных артериопатий [71–73]. Церебральные ангиопатии, проявляющиеся в виде долихоэктазий основной артерии, аневризм и микро-

геморрагий, аневризматического тромбоза, могут существенно модифицировать клиническую картину БППН. Распространенность церебральных аневризм среди больных БППН несколько выше, чем в общей популяции (примерно 2,7%), но она может существенно недооцениваться [72, 74, 75]. Долихоэктазия основной артерии и дилатационная артериопатия сонной артерии присутствуют у 0,06% населения в общей популяции, однако выявлены у 2/3 больных БППН, обследованных с помощью магнитно-резонансной ангиографии [76, 77]. Церебральные артериопатии до сих пор описаны менее чем у 10 пациентов с БППН, во многом это связано с тем, что описываются преимущественно тяжелые клинические случаи. Характерно, что аневризмы при БППН развиваются в основном в артериях вертебрально-базиллярной системы, вероятно, вследствие особенностей строения сосудистой стенки этих артерий, имеющих более тонкие эластические мембраны, что делает их наиболее уязвимыми для формирования аневризматических расширений [73, 78].

Неврологические расстройства

В литературе имеются сообщения о накоплении гликогена в лизосомах нейронов центральной и периферической нервной системы – в нейронах коры головного мозга, ядрах ствола мозга, клетках передних рогов спинного мозга [4, 79]. Особенностью нейрогенных патологических изменений при БППН является развитие невропатии тонких волокон и нейросенсорной тугоухости [80]. Невропатия тонких волокон затрагивает миелинизированные и немиелинизированные соматические сенсорные и вегетативные нервы, что вызывает у больных развитие болезненных парестезий в конечностях, ортостаза, желудочно-кишечной дисфункции, сухости глаз, сексуальной дисфункции. Невропатия тонких волокон при БППН развивается вследствие отложения гликогена в лизосомах шванновских клеток периферических нервов и документально подтверждена с помощью биопсии кожи у 2 больных БППН [80]. У одного больного наблюдалось набухание эпидермальных нервных волокон, что соответствовало аксональной дегенерации, у другого больного имело место существенное снижение плотности эпидермальных нервных волокон и выпадение интраэпидермальных нервных волокон в дистальной части икры. Нейросенсорная тугоухость нередко присутствует при БППН, ее развитие связывают с кохлеарной дисфункцией, сопутствующей длительно протекающему заболеванию [81]. Еще одним механизмом, способствующим снижению слуха при БППН, является избирательное нарушение функции стремени мышца (*m. stapedius*), которая представляет собой скелетную мышцу в барабанной полости среднего уха и также избыточно депонирует гликоген [82]. Распространенность нейросенсорной тугоухости при БППН сравнима с таковой в популяции в целом, но несколько превышает последнюю с учетом возраста и пола [82].

Боль и усталость (утомление)

Пациенты с БППН часто испытывают мышечные боли, мышечные спазмы или боли в спине (дорсопатии), в первую очередь в поясничном отделе позвоночника (люмбалгии) [22, 23]. Боль и усталость не связаны с продолжительностью заболевания и могут быть начальными проявлениями БП, эти симптомы трудно объективно оценить вследствие их неспецифического и субъективного характера [23]. Ощущение боли у пациентов с БППН ассоциируется со снижением качества жизни, меньшим участием в общественной жизни, с развитием депрессии и тревоги [83]. Боли локализируются в основном в спине, плечах, проксимальных отделах ног (бедрах) и ягодицах, при этом они беспокоят больных БППН в 2 раза чаще, чем лиц, не страдающих этим заболеванием [83]. Причинами развития болевого синдрома служат нарушения поддержания позы (постуральные расстройства) вследствие слабости мышц туловища, в первую очередь параспинальных мышц, раздражение болевых рецепторов продуктами нарушенного метаболизма скелетных мышц, а также утомление. В каждом конкретном случае требуется индивидуальная оценка для выявления потенциальных причин болевого синдрома и взаимодействия различных факторов, способных его вызвать, что имеет важное значение для разработки персонализированного терапевтического подхода, который позволит облегчить состояние больного, улучшить качество его жизни.

Хроническая усталость может оказывать глубокое негативное влияние на качество жизни больных БППН. У пациентов с этим заболеванием выделяют два основных варианта усталости: постоянная умственная и/или физическая усталость, или истощение, и трудности в иницировании или поддержке произвольной деятельности [84]. Усталость является результатом мышечной слабости, характерной для БППН, при этом особое значение имеет слабость дыхательных мышц, сопровождающаяся гипоксемией и нарушениями сна, что обуславливает появление чувства крайней усталости в дневное время. Для борьбы с усталостью при БППН необходимо оптимизировать дневную активность пациента, используя весь современный арсенал восстановительных, реабилитационных мероприятий (физическая терапия, эрготерапия и т.д.).

Офтальмологические нарушения

У больных БП описан целый ряд глазных симптомов, включая косоглазие, птоз и офтальмоплегию [85]. Косоглазие (страбизм), которое мешает бинокулярному зрению, поскольку оно препятствует фиксации обоих глаз в одной точке, чаще наблюдалось у индивидуумов с ИБП и БППН, в то же время птоз чаще встречался при БППН. По данным литературы, птоз нередко отмечается у взрослых пациентов с мажорной сплайсинговой мутацией (IVS1 –13T>G) [86], и иногда он представляет собой характерную клиническую особенность БППН. Повышенная частота возникновения птоза по сравнению со страбизмом может быть

связана со структурными и функциональными различиями между мышцей, поднимающей верхнее веко, и экстраокулярными глазодвигательными мышцами.

Офтальмоплегия описана при целом ряде нервно-мышечных заболеваний, включая миастению и митохондриальные энцефаломиопатии, наблюдается она также и при БППН [87].

Желудочно-кишечные и мочеполовые расстройства

Пациенты с БППН могут предъявлять большое количество жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как боль и дискомфорт в области живота, хроническая диарея, недержание кала либо запоры, вздутие живота после приема пищи, быстрое насыщение, нарушение глотания, снижение массы тела [4]. В литературе описаны 2 сестры с верифицированной БППН, которые испытывали боли, напоминающие фибромиалгию, связанную с синдромом раздраженного кишечника. На фоне проводимой ферментозамещающей терапии кишечные симптомы нивелировались, однако болевой синдром сохранялся [88]. Также у пациентов с дебютом БППН в детстве может выявляться асимптомная гепатомегалия, которая, однако, не имеет большого клинического значения.

У больных БППН описаны клинические признаки вовлечения в патологический процесс органов мочеотделения, также связанные с депонированием гликогена в гладкомышечных клетках мочевого пузыря и мочевыводящих путей. Клинически выраженное недержание мочи либо учащенное мочеиспускание обнаруживается обычно у пациентов с более выраженными мышечными гипотрофиями и мышечной слабостью, меньшей ЖЕЛ [89]. Учащение стула, диарея и недержание мочи у больных БППН встречаются значительно чаще (55, 56 и 33% случаев соответственно), чем в общей популяции, сопоставимой по возрасту и полу (20, 18 и 7% случаев соответственно) [90, 91]. Расстройствам функций желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы у больных БППН нередко не уделяется должного внимания, хотя они значительно снижают качество жизни.

Психиатрические расстройства

Больные БППН нередко страдают аффективными расстройствами, обусловленными различными пусковыми факторами, в число которых входят осознание невозможности избавиться от тяжелого хронического инвалидизирующего заболевания, снижение социальной активности, наличие финансовых проблем вследствие снижения либо утраты профессиональной активности, хроническая усталость, ограничивающая привычные физические нагрузки, такие как ходьба, бег, подъем по лестнице, занятия спортом и т.д. [83]. Многие исследователи отмечают связь между хронической усталостью и депрессией при неврологических и нервно-мышечных заболеваниях, в том числе при БП [84].

Мультисистемность БППН и дифференциальная диагностика заболевания

Представленный выше клинический портрет БППН позволяет оценить сложности, с которыми сталкиваются профильные специалисты (неврологи, генетики, терапевты, врачи общей практики и др.) при диагностике БП у подростков и взрослых. Мультисистемность БППН является всеобъемлющей и затрагивает скелетно-мышечную систему, органы дыхания и кровообращения, желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему, приводит к развитию неврологических и офтальмологических расстройств, изменяет психический статус больных [4, 92]. Учитывая превалирование скелетно-мышечных нарушений в спектре клинических симптомов БППН, необходимо проведение дифференциальной диагностики с различными наследственными и воспалительными заболеваниями, характеризующимися сходными расстройствами (таблица). Всем пациентам с неустановленной причиной миопатического синдрома с гиперКФКемией и слабостью проксимальных мышечных групп необходимо проводить диагностику с использованием метода сухих пятен крови.

При проведении диагностики БППН ценным инструментом является МРТ мышц, позволяющая установить специфический для БППН паттерн поражения мышц с преимущественной атрофией и жировой инфильтрацией параспинальных мышц, мускулатуры тазового пояса и бедер с сохранностью мышц голени. Более того, МРТ позволяет обнаружить жировое перерождение указанных групп мышц до клинической манифестации мышечной слабости [4]. Ряд авторов акцентируют внимание на необходимости проведения МРТ всего тела, как в качестве диагностического поиска первой линии, так и для мониторинга прогресси-

вания заболевания [29, 33, 93]. R.Y. Carlier et al. отмечают, что МРТ всего тела по паттерну поражения мышц позволяет разграничить БППН и другие миодистрофии, в первую очередь конечностно-поясные миопатии [29].

Выше была отмечена также диагностическая ценность игольчатой ЭМГ, позволяющей выявить миотонический паттерн в пораженных параспинальных мышцах при БППН.

Наличие костной патологии и ортопедических деформаций при БППН обуславливает необходимость использования в диагностике рентгенологических методов исследований, так же как и МРТ позвоночного столба. Возможно выявление компрессионных переломов позвонков, преимущественно поясничного отдела позвоночника, остеопороза и остеопении, деформаций позвоночника (кифоз, лордоз, сколиоз), грыжевых выпячиваний межпозвонковых дисков, особенно в областях с максимальной степенью атрофии параспинальных мышц, формирующих в норме мышечный корсет. Учитывая распространенность вертеброгенной патологии при БППН, при проведении селективного скрининга с помощью метода сухих пятен крови, очевидно, необходимо иметь в виду пациентов молодого возраста с вертеброгенной патологией неясного генеза, так как нередко одними из первых проявлений БППН бывают дорсопатии.

С учетом вовлеченности в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, включая цереброваскулярную систему, для ранней диагностики возможной кардиомиопатии, нарушений сердечного ритма, аневризм и артериопатий интракраниальных сосудов и аорты целесообразно использовать весь спектр современных методов исследований, в том числе ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ-ангиографию, ультразвуковую сонографию и дуплексное сканирование магистральных артерий. Некоторые авторы рекоменду-

Заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику БППН [10]

Нозологическая форма	Краткая характеристика
Конечностно-поясные мышечные дистрофии	Наблюдается прогрессирующая мышечная слабость в проксимальных отделах рук и ног, мышц таза; параспинальные мышцы и дыхательная мускулатура остаются сохранными. Наследование – аутосомно-рецессивное, реже аутосомно-доминантное
Мышечная дистрофия Дюшенна–Беккера	Прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, респираторная недостаточность, быстрая инвалидизация с утратой способности к самостоятельному передвижению. Уровень КФК значительно превышает возрастную норму. Заболевание наследуется по X-сцепленному типу, поражает почти исключительно лиц мужского пола
Полимиозит	Воспалительная миопатия, характеризуется прогрессирующей симметричной мышечной слабостью, сочетается с поражением кожных покровов. Определенный терапевтический эффект оказывают глюкокортикостероиды и цитостатики
Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардила)	Вызывается дефицитом мышечной гликогенфосфорилазы. Сопровождается повышением активности КФК, пациентов беспокоят болезненные мышечные спазмы. Тип наследования – аутосомно-рецессивный
Гликогеноз VI типа (болезнь Герса)	Вызывается дефицитом печеночной фосфорилазы. Сопровождается мышечной гипотонией, гепатомегалией, мышечной слабостью, повышением активности КФК
Миастения	Аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, не является наследственной патологией. Наблюдаются глазодвигательные, бульбарные расстройства, слабость жевательных и мимических мышц, слабость шеи и конечностей. Характерно нарастание симптомов после нагрузки. Положительная прозериновая проба, постепенное снижение амплитуды М-волн при проведении декремент-теста. Положительный терапевтический эффект при использовании антихолинэстеразных препаратов и глюкокортикостероидов

ют рутинное проведение КТ- или МРТ-ангиографии церебральных сосудов у всех пациентов с БППН [4].

Пациенты с подозрением на наличие БППН либо с развернутой клинической картиной БППН нуждаются в осмотре специалистов различного профиля помимо невролога и терапевта. При БППН офтальмоплегия и птоз могут быть иницирующими симптомами, в связи с чем всем пациентам показан осмотр офтальмолога. Для раннего выявления патологии желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы необходимо участие соответствующих специалистов, гастроэнтеролога и уролога, и проведение профильных исследований. При наличии клинически выраженных аффективных расстройств (тревоги, депрессии) помощь квалифицированного психиатра может существенно улучшить общее состояние и качество жизни больного.

Заключение

Болезнь Помпе является тяжелым, неуклонно прогрессирующим наследственным заболеванием, приводящим к смерти больных вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности. Форма заболевания с поздним началом отличается более благоприятным течением в сравнении с инфантильной клинической формой, однако при отсутствии патогенетической терапии больные также погибают вследствие развития фатальных респираторных нарушений. Болезнь Помпе с поздним началом имеет мультисистемный фенотип с заинтересованностью большинства органов и тканей. Ясное представление о клинической семиотике БППН дает ключ к ранней и успешной диагностике заболевания. Впечатляющим прорывом начала XXI века стала разработка патогенетической ферментозаместительной терапии БП, позволяющей стабилизировать клиническое течение заболевания, избежать прогрессирования дыхательных нарушений, улучшить двигательный статус больных и качество их жизни и в конечном счете существенно продлить жизнь индивидуумов, страдающих этим заболеванием. Для обеспечения максимально благоприятного ответа на терапию критически важным является регулярное (без перерывов), пожизненное применение алглукозидазы альфа, причем лечение необходимо начинать максимально рано, когда еще не наступила инвалидизация больного. Дальнейшая перспектива лечения БП заключается в разработке методов генной терапии.

Список литературы

- Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type 14. II; acid-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, editors. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2001: 3389-420.
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, Patterson MC, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tiff CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 2006 May;8(5):267-88.
- Lieberman AP, Puertollano R, Raben N, Slaugenhaupt S, Walkley SU, Ballabio A. Autophagy in lysosomal storage disorders. *Autophagy* 2012 May;8(5):719-30.
- Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, Case LE, Jones HN, Kishnani PS. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017 Mar;120(3):163-72.
- Клюшников С.А., Загоровская Т.Б., Курбатов С.А., Кротенкова И.А., Захарова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Клинический случай болезни Помпе с поздним началом. *Нервные болезни* 2015;2:38-43.
- Клюшников С.А., Федотова Е.Ю., Волкова Л.И. Болезнь Помпе с поздним началом – клиническое наблюдение случая с выраженными респираторными нарушениями. *Нервные болезни* 2017;1:68-76.
- Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe disease: from basic science to therapy. *Neurotherapeutics* 2018 Oct;15(4):928-42.
- Martiniuk F, Bodkin M, Tzall S, Hirschhorn R. Isolation and partial characterization of the structural gene for human acid alpha glucosidase. *DNA and Cell Biology* 1991 May;10(4):283-92.
- Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Annals of Translational Medicine* 2019 Jul;7(13):278.
- Leslie N, Bailey L. Pompe disease. Synonyms: acid alpha-glucosidase deficiency, acid maltase deficiency, GAA deficiency, glycogen storage disease type II (GSD II), glycogenosis type II. *GeneReviews* [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/> Accessed 2019 Nov 13.
- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. *Human Genetics* 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6.
- Lin CY, Hwang B, Hsiao KJ, Jin YR. Pompe's disease in Chinese and prenatal diagnosis by determination of alpha-glucosidase activity. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1987;10(1):11-7.
- Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, Codd WJ, Hanna B, Alcibes P, Raben N, Plotz P. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *American Journal of Medical Genetics* 1998 Aug;79(1):69-72.
- Pompe JC. Over idiopatische hypertropie van het hart. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 1932;76:304-11.
- Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respiratory Medicine* 2009 Apr;103(4):477-84.
- Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Kutzer J. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014 Sep-Oct;113(1-2):84-91.
- Musumeci O, Toscano A. Diagnostic tools in late onset Pompe disease (LOPD). *Annals of Translational Medicine* 2019 Jul;7(13):286.
- Musumeci O, la Marca G, Spada M, Mondello S, Danesino C, Comi GP, Pegoraro E, Antonini G, Marrosu G, Liguori R, Morandi L, Moggio M, Massa R, Ravaglia S, Di Muzio A, Filosto M, Tonin P, Di Iorio G, Servidei S, Siciliano G, Angelini C, Mongini T, Toscano A; Italian GSD II group. LOPED study: looking for an early diagnosis in a late-onset Pompe disease high-risk population. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2016 Jan;87(1):5-11.
- Spada M, Porta F, Vercelli L, Pagliardini V, Chiadò-Piat L, Boffi P, Pagliardini S, Remiche G, Ronchi D, Comi G, Mongini T. Screening for later-onset Pompe's disease in patients with paucisymptomatic hyperCKemia. *Molecular Genetics and Metabolism* 2013 Jun;109(2):171-3.
- Gutiérrez-Rivas E, Bautista J, Vilchez JJ, Muelas N, Díaz-Manera J, Illa I, Martínez-Arroyo A, Olivé M, Sanz I, Arpa J, Fernández-Torrón R, López de Munáin A, Jiménez L, Solera J, Lukacs Z. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic

- hyperCKemia using dried blood: a Spanish cohort. *Neuromuscular Disorders* 2015 Jul;25(7):548-53.
21. Lukacs Z, Nieves Cobos P, Wenninger S, Willis TA, Guglieri M, Roberts M, Quinlivan R, Hilton-Jones D, Evangelista T, Zierz S, Schlöter-Weigel B, Walter MC, Reilich P, Klopstock T, Deschauer M, Straub V, Müller-Felber W, Schoser B. Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. *Neurology* 2016 Jul;87(3):295-8.
 22. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlöter-Weigel B, Lochmüller H, Schoser B. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscular Disorders* 2007 Oct;17(9-10):698-706.
 23. Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005 Jun;64(12):2139-41.
 24. Laforêt P, Nicolino M, Eymard B, Puech JP, Caillaud C, Poenaru L, Fardeau M. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. *Neurology* 2000 Oct;55(8):1122-8.
 25. McIntosh PT, Case LE, Chan JM, Austin SL, Kishnani P. Characterization of gait in late onset Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2015 Nov;116(3):152-6.
 26. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю., Цвилева В.В. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни* 2014;1:62-8.
 27. Курбатов С.А., Никитин С.С., Захарова Е.Ю. Болезнь Помпе с поздним началом с фенотипом поясно-конечностной миодистрофии. *Нервно-мышечные болезни* 2015;5(3):62-8.
 28. Hagemans ML, Winkel LP, van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005 Mar;128(Pt 3):671-7.
 29. Carlier RY, Laforet P, Wary C, Mompoin D, Laloui K, Pellegrini N, Annane D, Carlier PG, Orlikowski D. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: involvement patterns. *Neuromuscular Disorders* 2011 Nov;21(11):791-9.
 30. Schüller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, Schoser B. Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics* 2012 Feb;160(1):80-8.
 31. American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. *Muscle & Nerve* 2009 Jul;40(1):149-60.
 32. Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genetics in Medicine* 2006 May;8(5):318-27.
 33. Pichiecchio A, Uggetti C, Ravaglia S, Egitto MG, Rossi M, Sandrini G, Danesino C. Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscular Disorders* 2004 Jan;14(1):51-5.
 34. Figueroa-Bonaparte S, Segovia S, Llauger J, Belmonte I, Pedrosa I, Alejalde A, Mayos M, Suárez-Cuadrón G, Gallardo E, Illa I, Díaz-Manera J; Spanish Pompe Study Group. Muscle MRI findings in childhood/adult onset Pompe disease correlate with muscle function. *PLoS One* 2016 Oct;11(10):e0163493.
 35. Hobson-Webb LD, DeArme S, Kishnani PS. The clinical and electrodiagnostic characteristics of Pompe disease with post-enzyme replacement therapy findings. *Clinical Neurophysiology* 2011 Nov;122(11):2312-7.
 36. Laforêt P, Doppler V, Caillaud C, Laloui K, Claeys KG, Richard P, Ferreira A, Eymard B. Rigid spine syndrome revealing late-onset Pompe disease. *Neuromuscular Disorders* 2010 Feb;20(2):128-30.
 37. Jones HN, Crisp KD, Asrani P, Sloane R, Kishnani PS. Quantitative assessment of lingual strength in late-onset Pompe disease. *Muscle & Nerve* 2015 May;51(5):731-5.
 38. Dubrovsky A, Corderi J, Lin M, Kishnani PS, Jones HN. Expanding the phenotype of late-onset Pompe disease: tongue weakness: a new clinical observation. *Muscle & Nerve* 2011 Dec;44(6):897-901.
 39. Hobson-Webb LD, Jones HN, Kishnani PS. Oropharyngeal dysphagia may occur in late-onset Pompe disease, implicating bulbar muscle involvement. *Neuromuscular Disorders* 2013 Apr;23(4):319-23.
 40. Boentert M, Karabul N, Wenninger S, Stubbe-Dräger B, Mengel E, Schoser B, Young P. Sleep-related symptoms and sleep-disordered breathing in adult Pompe disease. *European Journal of Neurology* 2015 Feb;22(2):369-76.e27.
 41. van der Beek NA, van Capelle CI, van der Velden-van Etten KI, Hop WC, van den Berg B, Reuser AJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Starn HJ. Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011 Sep-Oct;104(1-2):129-36.
 42. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, Gajdos P, Raphaël JC. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2001 Jan;82(1):123-8.
 43. Illes Z, Mike A, Trauninger A, Várdi K, Váczi M. Motor function and respiratory capacity in patients with late-onset Pompe disease. *Muscle & Nerve* 2014 Apr;49(4):603-6.
 44. Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, Raphael JC, Lofaso F. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *The European Respiratory Journal* 2005 Dec;26(6):1024-31.
 45. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic SA. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *The New England Journal of Medicine* 2010 Apr;362(15):1396-406.
 46. Wens SC, Ciet P, Perez-Rovira A, Logie K, Salamon E, Wielopolski P, de Bruijne M, Kruijshaar ME, Tiddens HA, van Doorn PA, van der Ploeg AT. Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease. *BMC Pulmonary Medicine* 2015 May;15:54.
 47. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, Florence JM, Mayhew J, Skrinar A, Corzo D, Laforet P. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle & Nerve* 2008 Oct;38(4):1236-45.
 48. Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001 Oct;57(7):1290-5.
 49. Mellies U, Dohna-Schwake C, Voit T. Respiratory function assessment and intervention in neuromuscular disorders. *Current Opinion in Neurology* 2005 Oct;18(5):543-7.
 50. van den Berg LE, Zandbergen AA, van Capelle CI, de Vries JM, Hop WC, van den Hout JM, Reuser AJ, Zillikens MC, van der Ploeg AT. Low bone mass in Pompe disease: muscular strength as a predictor of bone mineral density. *Bone* 2010 Sep;47(3):643-9.
 51. Papadimas G, Terzis G, Papadopoulos C, Areovimata A, Spengos K, Kavouras S, Manta P. Bone density in patients with late onset Pompe disease. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012 Fall;10(4):599-603.
 52. Bertoldo F, Zappini F, Brigo M, Moggio M, Lucchini V, Angelini C, Semplicini C, Filosto M, Ravaglia S, Cotelli S, Todeschini A, Scarpelli M, Pancheri S, Tonin P. Prevalence of asymptomatic vertebral fractures in late-onset Pompe disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015 Feb;100(2):401-6.
 53. Cinnamon J, Slonim AE, Black KS, Gorey MT, Scuderi DM, Hyman RA. Evaluation of the lumbar spine in patients with glycogen storage disease: CT demonstration of patterns of paraspinal muscle atrophy. *American Journal of Neuroradiology* 1991 Nov-Dec;12(6):1099-103.
 54. Haaker G, Forst J, Forst R, Fujak A. Orthopedic management of patients with Pompe disease: a retrospective case series of 8 patients. *The Scientific World Journal* 2014 Jan;2014:963861.
 55. Roberts M, Kishnani PS, van der Ploeg AT, Müller-Felber W, Merlini L, Prasad S, Case LE. The prevalence and impact of scoliosis in

- Pompe disease: lessons learned from the Pompe registry. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011 Dec;104(4):574-82.
56. Fadic R, Waclawik AJ, Brooks BR, Lotz BP. The rigid spine syndrome due to acid maltase deficiency. *Muscle & Nerve* 1997 Mar;20(3):364-6.
 57. Kostera-Pruszczyk A, Opuchlik A, Ługowska A, Nadaj A, Bojakowski J, Tyłki-Szymanska A, Kaminska A. Juvenile onset acid maltase deficiency presenting as a rigid spine syndrome. *Neuromuscular Disorders* 2006 May;16(4):282-5.
 58. Reuser AJ, Kroos MA, Hermans MM, Bijvoet AG, Verbeet MP, Van Diggelen OP, Kleijer WJ, Van der Ploeg AT. Glycogenosis type II (acid maltase deficiency). *Muscle & Nerve. Supplement* 1995;3:S61-9.
 59. Soliman OI, van der Beek NA, van Doorn PA, Vletter WB, Nemes A, Van Dalen BM, ten Cate FJ, van der Ploeg AT, Geleijnse ML. Cardiac involvement in adults with Pompe disease. *Journal of Internal Medicine* 2008 Oct;264(4):333-9.
 60. Forsha D, Li JS, Smith PB, van der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK; Late-Onset Treatment Study Investigators. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genetics in Medicine* 2011 Jul;13(7):625-31.
 61. Morris DA, Blaschke D, Krebs A, Cnaan-Kühl S, Plöckinger U, Knobloch G, Walter TC, Kühnle Y, Boldt LH, Kraigher-Krainer E, Pieske B, Haverkamp W. Structural and functional cardiac analyses using modern and sensitive myocardial techniques in adult Pompe disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2015 Jun;31(5):947-56.
 62. Mori M, Bailey LA, Estrada J, Rehder CW, Li JS, Rogers JG, Bali DS, Buckley AF, Kishnani PS. Severe cardiomyopathy as the isolated presenting feature in an adult with late-onset Pompe disease: a case report. *JIMD Reports* 2017;31:79-83.
 63. Ben-Ami R, Puglisi J, Haider T, Mehta D. The Mount Sinai Hospital clinical/pathological conference: a 45-year-old man with Pompe's disease and dilated cardiomyopathy. *Mount Sinai Journal of Medicine* 2001 May;68(3):205-12.
 64. Lee DH, Qiu WJ, Lee J, Chien YH, Hwu WL. Hypertrophic cardiomyopathy in Pompe disease is not limited to the classic infantile-onset phenotype. *JIMD Reports* 2014;17:71-5.
 65. Tabarki B, Mahdhaoui A, Yacoub M, Selmi H, Mahdhaoui N, Bouraoui H, Ernez S, Jridi G, Ammar H, Essoussi AS. Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff-Parkinson-White syndrome revealing type II glycogenosis. *Archives de Pediatrie* 2002 Jul;9(7):697-700.
 66. van der Beek NA, Soliman OI, van Capelle CI, Geleijnse ML, Vletter WB, Kroos MA, Reuser AJ, Frohn-Mulder IM, van Doorn PA, van der Ploeg AT. Cardiac evaluation in children and adults with Pompe disease sharing the common c.-32-13T>G genotype rarely reveals abnormalities. *Journal of Neurological Sciences* 2008 Dec;275(1-2):46-50.
 67. Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, Ahmad F, Perez-Atayde AR, Sawyer DB, Walter M, Li GH, Burgon PG, Maguire CT, Stapleton D, Schmitt JP, Guo XX, Pizard A, Kupersmidt S, Roden DM, Berul CI, Seidman CE, Seidman JG. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation* 2003 Jun;107(22):2850-6.
 68. Bulkley BH, Hutchins GM. Pompe's disease presenting as a hypertrophic myocardopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome. *American Heart Journal* 1978 Aug;96(2):246-52.
 69. Liu Y, Yang Y, Wang B, Wu L, Liang H, Kan Q, Cao Z, Zhao Y, Zhou X. Infantile Pompe disease: a case report and review of the Chinese literature. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2016 Jan;11(1):235-8.
 70. El-Gharbawy AH, Bhat G, Murillo JE, Thurberg BL, Kampmann C, Mengel KE, Kishnani PS. Expanding the clinical spectrum of late-onset Pompe disease: dilated arteriopathy involving the thoracic aorta, a novel vascular phenotype uncovered. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011 Aug;103(4):362-6.
 71. Kretzschmar HA, Wagner H, Hübner G, Danec A, Witt TN, Mehraein P. Aneurysms and vacuolar degeneration of cerebral arteries in late-onset acid maltase deficiency. *Journal of the Neurological Sciences* 1990 Sep;98(2-3):169-83.
 72. Refai D, Lev R, Cross DT, Shimony JS, Leonard JR. Thrombotic complications of a basilar artery aneurysm in a young adult with Pompe disease. *Surgical Neurology* 2008 Nov;70(5):518-20.
 73. Zhang B, Zhao Y, Liu J, Li L, Shan J, Zhao D, Yan C. Late-onset Pompe disease with complicated intracranial aneurysm: a Chinese case report. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016 Mar;12:713-7.
 74. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *Journal of Neurology* 2005 Aug;252(8):875-84.
 75. Montagnese F, Barca E, Musumeci O, Mondello S, Migliorato A, Ciranni A, Rodolico C, De Filippi P, Danesino C, Toscano A. Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): unusual features and response to treatment. *Journal of Neurology* 2015;262(4):968-78.
 76. Laforet P, Petiot P, Nicolino M, Orlikowski D, Caillaud C, Pellegrini N, Froissart R, Petitjean T, Maire I, Chabriat H, Hadrane L, Annane D, Eymard B. Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late-onset Pompe disease. *Neurology* 2008 May;70(22):2063-6.
 77. Sacconi S, Bocquet J, Chanalet S, Tanant V, Salviati L, Desnuelle C. Abnormalities of cerebral arteries are frequent in patients with late-onset Pompe disease. *Journal of Neurology* 2010 Oct;257(10):1730-3.
 78. Makos MM, McComb RD, Hart MN, Bennett DR. Alpha-glucosidase deficiency and basilar artery aneurysm: report of a sibship. *Annals of Neurology* 1987 Nov;22(5):629-33.
 79. Korlimarla A, Lim JA, Kishnani PS, Sun B. An emerging phenotype of central nervous system involvement in Pompe disease: from bench to bedside and beyond. *Annals of Translational Medicine* 2019 Jul;7(13):289.
 80. Hobson-Webb LD, Austin SL, Jain S, Case LE, Greene K, Kishnani PS. Small-fiber neuropathy in Pompe disease: first reported cases and prospective screening of a clinic cohort. *The American Journal of Case Reports* 2015 Apr;16:196-201.
 81. Musumeci O, Catalano N, Barca E, Ravaglia S, Fiumara A, Gangemi G, Rodolico C, Sorge G, Vita G, Galletti F, Toscano A. Auditory system involvement in late onset Pompe disease: a study of 20 Italian patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012 Nov;107(3):480-4.
 82. Hanisch F, Rahne T, Plontke SK. Prevalence of hearing loss in patients with late-onset Pompe disease: audiological and otological consequences. *International Journal of Audiology* 2013 Dec;52(12):816-23.
 83. Güngör D, Schober AK, Kruijshaar ME, Plug I, Karabul N, Deschauer M, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Schoser B, Hanisch F. Pain in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *Molecular Genetics and Metabolism* 2013 Aug;109(4):371-6.
 84. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *The Lancet* 2004 Mar;363(9413):978-88.
 85. Groen WB, Leen WG, Vos AM, Cruysberg JR, van Doorn PA, van Engelen BG. Ptosis as a feature of late-onset glycogenosis type II. *Neurology* 2006 Dec;67(12):2261-2.
 86. Huie ML, Chen AS, Tsujino S, Shanske S, DiMauro S, Engel AG, Hirschhorn R. Aberrant splicing in adult onset glycogen storage disease type II (GSDII): molecular identification of an IVS1 (-13T->G) mutation in a majority of patients and a novel IVS10 (1GT->CT) mutation. *Human Molecular Genetics* 1994 Dec;3(12):2231-6.
 87. Yanovitch TL, Banugaria SG, Proia AD, Kishnani PS. Clinical and histologic ocular findings in Pompe disease. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2010 Jan-Feb;47(1):34-40.
 88. Gesquière-Dando A, Attarian S, Maues De Paula A, Pouget J, Sallort-Campana E. Fibromyalgia-like symptoms associated with irri-

- table bowel syndrome: a challenging diagnosis of late-onset Pompe disease. *Muscle & Nerve* 2015 Aug;52(2):300-4.
89. Remiche G, Herbaut AG, Ronchi D, Lamperti C, Magri F, Moggio M, Bresolin N, Comi GP. Incontinence in late-onset Pompe disease: an underdiagnosed treatable condition. *European Neurology* 2012;68(2):75-8.
90. Karabul N, Skudlarek A, Berndt J, Kornblum C, Kley RA, Wenninger S, Tiling N, Mengel E, Plöckinger U, Vorgerd M, Deschauer M, Schoser B, Hanisch F. Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *JIMD Reports* 2014;17:53-61.
91. Pardo J, Garcia-Sobrino T, López-Ferreiro A. Gastrointestinal symptoms in late onset Pompe disease: early response to enzyme replacement therapy. *Journal of the Neurological Sciences* 2015;353(1-2):181-2.
92. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Annals of Translational Medicine* 2019 Jul;7(13):284.
93. Horvath JJ, Austin SL, Case LE, Greene KB, Jones HN, Soher BJ, Kishnani PS, Bashir MR. Correlation between quantitative whole-body muscle magnetic resonance imaging and clinical muscle weakness in Pompe disease. *Muscle & Nerve* 2015 May;51(5):722-30. ●

Late-Onset Pompe Disease: Clinical Semiology and Differential Diagnosis

S.A. Klyushnikov

This review highlights various aspects of late-onset Pompe disease clinical phenotype as a multisystemic hereditary metabolic disorder. It provides an overview of Pompe disease, including molecular genetics, epidemiology, principles of diagnosis and pathogenetic treatment. We emphasize the importance of early diagnosis of this disease, which is the only curable hereditary muscular dystrophy. Differential diagnosis issues of late-onset Pompe disease and neuromuscular disorders with similar clinical phenotypes are considered. Data on enzyme replacement therapy with alglucosidase alpha (Myozyme) are presented.

Key words: late-onset Pompe disease, clinical semiology, multisystem pathology, differential diagnosis, pathogenetic treatment, Myozyme.