

Ziua Internațională a Bolilor Rare

Boala Pompe îmbracă forme clinice diferite

Din 2008, începând cu rara zi de 29 februarie, ultima zi a acestei luni este dedicată anual bolilor rare, conștientizării acestora și a impactului lor asupra calității vieții pacienților și familiilor lor, vizând publicul larg, factorii decizionali, autoritățile publice, cercetătorii și angajații în domeniul sănătății.

Anul acesta, 103 țări de pe șase continente, printre care și România, prin intermediul Alianței Naționale pentru Boli Rare România și INSMC „Alessandrescu-Rusescu”, organizează evenimente, majoritatea virtuale, dedicate bolilor ce afectează peste 300 de milioane de oameni. Sunt descrise în literatura de specialitate peste 6.000 de boli rare, cu incidența sub 1 la 2.000 de persoane (Europa) și sub 1 la 200.000 de persoane (USA), 72% având cauze genetice, iar 70% dintre acestea debutând în copilărie. Sunt

specifice pentru stabilirea unui diagnostic corect. Diagnosticul poate veni după ani de tatonări, de diagnostice eronate sau de lipsa oricărui diagnostic, iar momentul fericit al unui diagnostic corect poate fi adesea umbrit de lipsa unui tratament specific pentru multe dintre aceste boli rare.

Afectare predominant musculară

Boala Pompe este o afecțiune genetică rară, multisistemică, predominant neuromusculară, cu o evoluție progresivă,

genetică, cu transmisie autozomal recesivă, cu forme clinice diferite. Cauza este reprezentată de mutații ale genei GAA localizată pe cromozomul 17q25.3, ce determină un deficit enzimatic lizozomal al alfa glucozidazei acide (AGA), o enzimă responsabilă de degradarea glicogenului în glucoză.

Această deficiență enzimatică duce la acumularea progresivă a glicogenului în lizozomii celulelor, inflamație, fibroză, afectând în mod special și în grade variabile elementele contractile ale celulelor musculare striate (mușchii scheletici și respiratori), netede (musculatura gastrointestinală și a peretelui arterial, mușchiul cardiac și funcțiile acestora). Sunt descrise o multitudine de fenotipuri ale bolii, cu debut la orice vârstă (de la nou-născut la adultul în decada a șasea de vârstă), cu manifestări clinice variate și severitate diferită, toate fiind dependente de nivelul afectării enzimatică. Această varietate conduce adesea la întârzierea diagnosticării și implicit a inițierii tratamentului specific.

Simptomatologia, dependentă de vârstă

Lipsa activității enzimei alfa glucozidaza acidă sau reducerea ei sub 1% din valoarea normală determină apariția simptomatologiei din prima lună de viață (boala Pompe cu debut infantil), boala având în aceste cazuri o evoluție severă, rapid progresivă. În lipsa tratamentului specific este chiar letală până la vârsta de 1-2 ani, prin afectarea cardiacă și a mușchilor respiratori. Dacă activitatea enzimatică este la un nivel de 1-40% din valoarea normală, simptomatologia se poate instala la orice vârstă (boala Pompe cu debut tardiv), iar gravitatea va fi invers proporțională cu nivelul activității enzimatică și cu vârsta de debut.

Simptomatologia

cardiacă, mai frecventă la copiii, constă în cardiomiopatie, modificări ECG, sindrom Wolff Parkinson White, tahicardie. Acumularea glicogenului în peretele arterial poate conduce la creșterea rezistenței arteriale, hipertensiune arterială sau anevrisme intracerebrale.

Afectarea mușchilor implicați în respirație (intercostali și diafragm) se manifestă prin dispnee de efort, ortopnee, tulburări respiratorii în timpul somnului (hipoventilație, apnee în somn, somnolență diurnă, fatigabilitate, cefalee matinală), scăderea capacității vitale la trecerea din poziție verticală în decubit dorsal, insuficiență respiratorie, necesar de ventilație mecanică și stop respirator.

Afectarea musculoscheletală se poate manifesta în special la membrele inferioare, prin dificultăți de mers, la urcatul/coborâtul scării, la ridicarea din poziția „pe vine” sau șezând în ortostatism, prin căderi, intoleranță la efort fizic, dureri musculare, rabdomioliză (cu valori crescute ale creatinkinazei serice). De asemenea, poate duce la atrofii musculare, distrofia musculară a centurilor, scolioză, *scapula alata*, osteoporoză/osteopenie, hipotonie cu diminuarea reflexelor osteotendinoase, slăbiciunea musculaturii

trunchiului și a musculaturii proximale a membrului.

Simptomatologia gastrointestinală constă în slăbiciunea musculaturii implicate în masticație și deglutiție, hipotonia limbii, disfuncții sfincteriene (reflux gastroesofagian, incontinență materiilor fecale), balonare postprandială, diaree cronică, dureri abdominale, hepatomegalie cu sindrom de hepatocitoliză (valori crescute ale TGO, TGP), creștere lentă și dificultăți în menținerea greutății corporale.

Afectarea sistemului nervos central și/sau periferic se întâlnește într-un număr mic de cazuri și constă în scăderea auzului (hipoacuzie de percepție și conducere), afectarea bulbului rahidian, cu tulburări de înghițit, neuropatia fibrelor mici manifestată prin parestezii dureroase la nivelul extremităților și disfuncție vegetativă.

Manifestările clinice pot fi influențate de mediu, dietă, efort fizic și asocierea altor factori genetici, știut fiind că pentru boala Pompe numai gena GAA este afectată.

Diagnosticul și tratamentul specific precoce sunt absolut necesare pentru o evoluție favorabilă a bolii.

Grupaj realizat de dr. Gabriela Mihăilescu, medic primar neurolog, șef de lucrări Spitalul Clinic Colentina, UMF „Carol Davila” București

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ȘI TESTUL PICĂTURII DE SÂNGE USCAT

Cel mai precis, simplu, minim invaziv și rapid test pentru diagnosticarea bolii Pompe este testul picăturii de sânge uscat, care furnizează informații despre activitatea enzimei AGA. Acest test este gratuit în România, prin amabilitatea unei companii farmaceutice.

În vederea stabilirii diagnosticului pot fi necesare și următoarele: istoricul familial; istoricul simptomelor; teste de laborator (leucocite mixte, limfocite, CK, TGO, TGP); biopsie cutanată și culturi celulare cu testarea AGA în fibroblaști; biopsie musculară; teste genetice pentru mutațiile genei GAA sau deleția exonului 18; testarea alfa glucozidazei prin fluorimetrie.

Diagnosticul diferențial se va face cu alte afecțiuni neuromusculare – distrofia musculară Duchenne sau altele, miastenia gravis, miopatii inflamatorii, polimiozită –, respiratorii, cardiace, afecțiuni gastrointestinale cu simptomatologie asemănătoare. Stabilirea diagnosticului diferențial implică o echipă multidisciplinară formată din neonatolog, pediatru, medic de familie, neurolog, neurolog pediatru, pneumolog, cardiolog, gastroenterolog, ortoped, reumatolog, radiolog, genetician.

boli cu simptomatologie mai mult sau mai puțin specifică, variabilă interindividual, chiar în cadrul aceleiași boli, care necesită uneori timp îndelungat și adeseori echipe multidisciplinare de medici bine pregătiți, care să cunoască și să recunoască tabloul clinic și, mai ales, să aibă posibilitatea efectuării unor investigații de laborator

variabilă, cauzatoare de dizabilitate sau chiar fatală. A fost descrisă de J.C. Pompe în 1932 la un copil de 7 luni cu hipertrofie cardiacă și moarte subită. Este o glicogenoză, fiindu-i atribuite și următoarele denumiri: glicogenoză de tip II, deficiența de maltază acidă (DMA) sau boala stocării glicogenului de tip II (BSG II). Este o boală