

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:	
Наименование на заболяването	
Болест на Помпе	
Определение на заболяването	
Болестта на Pompe (дефицит на кисела малтаза; заболяване с натрупване на гликоген тип II; гликогеноза тип II, дефицит на лизозомния ензим кисела алфа-глюкозидаза) е рядко, но тежко метаболитно, мултисистемно, лизозомно заболяване с автосомно-рецесивен тип на унаследяване, дължащо се на дефицит на ензима кисела алфа-глюкозидаза, с широк спектър на клиничните прояви и често с фатален изход.	
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)	
E 74.0	
Код на заболяването по Orpha code	
ORPHA365	
Епидемиологични данни за заболяването в Република България	
<p>Епидемиология: Болестността варира в различните популации от 1 на 40,000 до 1 на 300,000. В Южен Китай и Тайван болестта на Pompe е най-честата гликогеноза и честотата ѝ е не по-малка от 0.5-1 % от общата популация.</p> <p>В България благодарение на стартирания в началото на 2012 г. селективен скрининг с изследване на активността на кисела алфа-глюкозидаза при пациенти с недиференцирани миопатии, се диагностицираха първите пет болни с Pompe и една асимптомна носителка.</p>	
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Чамова Т, Синигерска И, Гергелчева В, Господинова М, Генев К, Стайков И, Димитрова Х, Тотева Н, Стратиева С, Новачкова С, Дачева П, Ганова П, Тодорова А, Тодоров Т, Търнев И. Селективен скрининг на пациенти с недиференцирани миопатии при диагностиката на болестта на Помпе. Медикарт. Неврология и психиатрия. 2013;3:22-27. 2. Търнев И, Чамова Т, Синигерска И, Гергелчева В, Господинова М, Ганова П, Стоилов Р, Тодорова А, Тодоров Т. Описание на първия случай на болест на Pompe в България. Българска неврология. 2013;14 (1):36-41. 3. Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генев К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, 	

<p>Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България". Редки болести и лекарства сираци", 2015, 6 (1): 15-20.</p> <p>4. Tournev I, Chamova T, Sinigerska I, Guergueltcheva V, Gospodinova M, Ganova P, Stoilov R, Todorova A, Todorov T. Description of the first two cases of Pompe disease in Bulgaria. 6th European Symposium: Steps Forward in Pompe Disease 23-24 November 2012. BMC Musculoskeletal Disorders 2013, 14(Suppl 2):P21.</p>	
<p>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</p>	
<p>Епидемиология: Болестността варира в различните популации от 1 на 40,000 до 1 на 300,000. В Южен Китай и Тайван болестта на Помпе е най-честата гликогеноза и честотата ѝ е не по-малка от 0.5-1 % от общата популация.</p>	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>1. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, Sandkuijl LA, Reuser AJ, van der Ploeg AT: Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Genet. 1999; 7:713-716.</p> <p>2. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, Codd WJ, Hanna B, Alcabes 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. Am J Med Genet. 1998; 79:69-72.</p>	
<p>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</p>	
<p>Болестта на Помпе отговаря на критериите за рядка болест.</p>	
<p>Критерии за диагностициране на заболяването</p>	
<p>Изследвания.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Креатинфосфокиназата (СРК) обикновено е леко повишена, но може да бъде и нормална. • ЕМГ (електромиографията) открива миогенни промени. • ЕКГ (електрокардиографията) и ехокардиографското изследване са важни елементи от диагностичния алгоритъм. • Функционалното изследване на дишането е с данни за рестриктивен тип дихателно нарушение и слабост на диафрагмата (Kishnani PS, Steiner RD и съавт. 2006). • Важен и удобен скринингов тест е изследването на активността на алфа-глюкозидаза в суха капка кръв (Goldstein JL. и съавт. 2009). Намалена ензимна активност се установява и при изследване на кожни фибробласти. • Хистологичното изследване на мускули установява ограничена дегенерация на миоцитите с по-тежко засягане на I тип мускулни влакна, както и гликогенно натрупване, под формата на PAS-позитивни вакуоли. Електронно-микроскопското изследване установява гликоген в цитоплазмата и аутофагични вакуоли (Schoser V. И съавт. 2008). • Молекулярният анализ открива мутации в α-глюкозидазния ген и дава възможност за последваща пренатална диагностика в засегнатите семейства. 	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>1. Чамова Т, Синигерска И, Гергелчева В, Господинова М, Пенев К, Стайков И, Димитрова Х, Тотева Н, Стратиева С, Новачкова С, Дачева П, Ганова П, Тодорова А, Тодоров Т, Търнев И. Селективен скрининг на пациенти с недиференцирани миопатии при диагностиката на болестта на Помпе. Медикарт. Неврология и психиатрия.</p>	

<p>2013;3:22-27.</p> <p>2. Търнев И, Чамова Т, Синигерска И, Гергелчева В, Господинова М, Ганова П, Стоилов Р, Тодорова А, Тодоров Т. Описание на първия случай на болест на Помпе в България. Българска неврология. 2013;14 (1):36-41.</p> <p>3. Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генев К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България". Редки болести и лекарства сираци", 2015, 6 (1): 15-20.</p> <p>4. 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, Tiffit CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006;8(5):267-88.</p> <p>5. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-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. Neuromuscul Disord. 2007;17(9-10):698-706.</p> <p>6. Nascimbeni AC, Fanin M, Tasca E, Angelini C. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. Neurology 2008;70:617-26.</p> <p>Toscano A, Montagnese F, Musumeci O. Early is better? A new algorithm for early diagnosis in late onset Pompe disease (LOPD). Acta Myol. 2013;32(2):78-81.</p>	
<p>Алгоритми за диагностициране на заболяването</p>	
<p>Изследвания.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Креатинфосфокиназата (СРК) обикновено е леко повишена, но може да бъде и нормална. • ЕМГ (електромиографията) открива миогенни промени. • ЕКГ (електрокардиографията) и ехокардиографското изследване са важни елементи от диагностичния алгоритъм. • Функционалното изследване на дишането е с данни за рестриктивен тип дихателно нарушение и слабост на диафрагмата (Kishnani PS, Steiner RD и съавт. 2006). • Важен и удобен скринингов тест е изследването на активността на алфа-глюкозидаза в суха капка кръв (Goldstein JL. и съавт. 2009). Намалена ензимна активност се установява и при изследване на кожни фибробласти. • Хистологичното изследване на мускули установява ограничена дегенерация на миоцитите с по-тежко засягане на I тип мускулни влакна, както и гликогенно натрупване, под формата на PAS-позитивни вакуоли. Електронно-микроскопското изследване установява гликоген в цитоплазмата и аутофагични вакуоли (Schoser B. И съавт. 2008). • Молекулярният анализ открива мутации в α-глюкозидазния ген и дава възможност за последваща пренатална диагностика в засегнатите семейства. 	
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>	
<p>1. Чамова Т, Синигерска И, Гергелчева В, Господинова М, Генев К, Стайков И, Димитрова Х, Тотева Н, Стратиева С, Новачкова С, Дачева П, Ганова П, Тодорова А, Тодоров Т, Търнев И. Селективен скрининг на пациенти с недиференцирани миопатии при диагностиката на болестта на Помпе. Медикарт. Неврология и психиатрия. 2013;3:22-27.</p> <p>2. Търнев И, Чамова Т, Синигерска И, Гергелчева В, Господинова М, Ганова П,</p>	

Стоилов Р, Тодорова А, Тодоров Т. Описание на първия случай на болест на Помпе в България. Българска неврология. 2013;14 (1):36-41.

3. Търнев И, Чамова Т, Сарафов С, Господинова М, Синигерска И, Киров А, Гергелчева В, Тодоров Т, Капрелян А, Ангелова Л, Грудкова М, Генов К, Димитрова Х, Стайков И, Кастрева К, Каменов О, Богданова Д, Иванов И, Литвиненко И, Переновска П, Божинова В, Тодорова А. Селективни скринингови програми за ранна диагностика и ранно започване на лечение на пациенти с някои редки неврогенетични заболявания – опитът в България". Редки болести и лекарства сираци", 2015, 6 (1): 15-20.
4. 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, Tiffit CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006;8(5):267-88.
5. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-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. Neuromuscul Disord. 2007;17(9-10):693-706.
6. Nascimbeni AC, Fanin M, Tasca E, Angelini C. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. Neurology 2008;70:617-26.
7. Toscano A, Montagnese F, Musumeci O. Early is better? A new algorithm for early diagnosis in late onset Pompe disease (LOPD). Acta Myol. 2013;32(2):78-81.

Алгоритми за лечение на заболяването

Пациентите с болест на на Помпе следва да се лекуват и проследяват от мултидисциплинарен екип от медицински специалисти: невролози, кардиолози, пулмолози, гастроентеролози, генетици, физиотерапевти. Златен стандарт в лечението на болестта е ензим заместителната терапия чрез интравенозно приложение на рекомбинантна α -глюкозидаза (по 20 Е/кг. на всеки 14 дни). Това лечение с доказан ефект по отношение на подобряване на мускулната сила, кардиомиопатията и преживяемостта при пациентите с инфантилна форма на заболяването, както и по отношение на стабилизиране на дихателната функция и мускулната слабост при болните с късната форма.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J Pediatr. 2006; 148:671–6.
2. 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, Tiffit CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006;8(5):267-88.
3. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, Herman GE, Amalfitano A, Thurberg BL, Richards S, Davison M, Corzo D, Chen YT: Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid α -glucosidase in infantile-onset Pompe disease. J Pediatr. 2006; 149:89-97.
4. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, Leslie N, Levine J, Spencer C, McDonald M, et al: Recombinant human acid $[\alpha]$ -glucosidase: major

<p>clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology. 2007; 68:99-109.</p> <p>5. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, Bauer MS, Jokic M, Tsai CE, Tsai BW, Morgan C, O'Meara T, Richards S, Tsao EC, Mandel H: Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res. 2009; 66:329-335.</p> <p>6. Van der Ploeg AT, Reuser AJ: Pompe's disease. Lancet. 2008; 372:1342-1353.</p> <p>7. 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. N Engl J Med. 2010; 362:1396-1406.</p>	
Алгоритми за проследяване на заболяването	
<p>На всеки 6 месеца се извършват неврологично (вкл. MMT, Gowers sign, 6MWT) и физикално изследване, както и:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Креатинфосфокиназа (СРК) • ЕМГ (електромиографията) открива миогенни промени. • ЕКГ (електрокардиографията) и ехокардиографското изследване • Функционалното изследване на дишането 	
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка	
<p>1. 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, Tiffit CJ, Watson MS. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006;8(5):267-88.</p> <p>2. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-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. Neuromuscul Disord. 2007;17(9-10):698-706.</p> <p>3. Nascimbeni AC, Fanin M, Tasca E, Angelini C. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. Neurology 2008;70:617-26.</p> <p>4. 7. Toscano A, Montagnese F, Musumeci O. Early is better? A new algorithm for early diagnosis in late onset Pompe disease (LOPD). Acta Myol. 2013;32(2):78-81.</p>	
Алгоритми за рехабилитация на заболяването	
<p>I. Консултативен преглед от лекар специалист за започване на рехабилитация при пациент с болест на Помпе</p> <ul style="list-style-type: none"> • Назначаване на индивидуална рехабилитационна програма • Специфични тестове за оценка на двигателната активност <p>II. Запознаване на пациента със същността на рехабилитационната програма</p> <p>III. Избор на средства, съобразени с тежестта на заболяването</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дихателни упражнения – статични и динамични от различни изходни позиции – тилен лег, седеж, стоеж. • Пасивни и пасивно-активни упражнения за увредената мускулатура при неподвижни и ходещи пациенти. • Активни упражнения за по-леко увредената мускулатура. • Активни упражнения с използване и на уреди • Упражнения за разтягане (стречинг) на скъсената мускулатура. • Упражнения за подобряване на походката, обучение в ходене с и без помощни средства. 	<p>рехабилитация при</p> <p>мускулатура при</p> <p>ходене с и без помощни</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Лечебен масаж – частичен, щадящ за засегнатите мускулни групи • Хидротерапия • Спорт и елементи от спорта <p>IV. Дозировка и методични указания</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ежедневни занимания в клинична и домашна обстановка, строго дозирани според функционалните възможности на пациента. • Темп – упражненията се изпълняват със средно до умерено темпо. • Брой повторения – 8 -10 -12бр. • Натоварване – субмаксимално, без умора. <p>V. Тестове за оценка на двигателната функция – преди започване на лечението и контролно тестване на всеки 6 месеца.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тестове за оценка на силата – мануално-мускулно тестване или миометрия на засегнатата проксимална мускулатура, ръчна динамометрия на дистална мускулатура. • Обем на движение – ъглометрия • Специфични стандартизирани тестове – Тест за походка - 10м., – Изкачване на четири съпала, – Изправяне от седеж, – Тест на Gowers <p>VI. Ортезни средства – дневни и нощни шини при ограничаване обема на движение в ставите и за предпазване от поява на контрактури.</p>	
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 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. <i>Genet Med.</i> 2006;8(5):267-88. 2. Schoser B, Hill V, Raben N. Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/Pompe Disease. <i>Neurotherapeutics.</i> 2008;5(4):569-78 	
Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)	
На семействата с член, диагностициран с Болест на Помпе, се препоръчва пренатална диагностика за профилактика на нови случаи със заболяването.	
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, Sandkuijl LA, Reuser AJ, van der Ploeg AT: Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. <i>Eur J Hum Genet.</i> 1999; 7:713-716. 2. 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. <i>Genet Med.</i> 2006;8(5):267-88. 	
Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба	
В България диагностиката и проследяването на болните с болест на Помпе се извършва в рамките на клинична пътека 15.	

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД участва активно от април 2012 г. в скринингова програма на тема „Определяне честотата на разпространение на болестта на Помпе в България чрез селективно скринингово изследване на група от пациенти с неизяснени миопатии“. За периода 2012-2015 г. в страната са диагностицирани първите 5 пациента със заболяването и един асимптомен родственик на засегнат (общо 6). При двама от тях диагнозата е поставена в Клиниката по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“.

Четирима от болните с Помпе са на ензим-заместителна терапия с Myozyme и се проследяват на всеки 6 месеца от мултидисциплинарен екип от специалисти- невролог, кардиолог, пулмолог, физиотерапевт към УМБАЛ „Александровска“ за оценка на ефекта и евентуалните нежелани лекарствени реакции от лечението. Провеждат се ПКК и биохимични изследвания, ЕКГ, ехокардиография, функционално изследване на дишането, които се организират от медицинските сестри в екипа. На базата на тази оценка се издават и протоколите за лечение на заболяването с Myozyme от Комисия за лечение на редки заболявания към УМБАЛ „Александровска“, ЕАД. Пациентите провеждат и активна рехабилитация, обучавани от екип от рехабилитатори.

При двама от болните инфузиите с Myozyme, прилагани на всеки 2 седмици, се провеждат в клиниката от обучени за целта медицински сестри.

БОЛЕСТ НА ПОМПЕ – КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ

КОНСЕНСУСЪТ Е ИЗГОТВЕН НА РАБОТНА СРЕЩА НА ГРУПАТА СПЕЦИАЛИСТИ В ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА БОЛЕСТТА НА РОМРЕ, ПРОВЕДЕНА НА 07.02.2013

Работна група:

Чл. кор. проф. д-р Иван Миланов, ДМН
Клиника по неврология, УСБАЛНП „Свети Наум“

Проф. д-р Ивайло Търнев, ДМН
Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“

Проф. д-р Венета Божинова, ДМ
Клиника по детска неврология, УСБАЛНП „Свети Наум“

Доц. д-р Радка Тинчева, ДМН
Клиника по неврология, СБАЛДБ - София

Доц. д-р Велина Гергелчева, ДМ
Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“

Доц. д-р Иван Литвиненко, ДМ
Клиника по неврология, СБАЛДБ - София

Доц. д-р Маргарита Цонзарова, ДМ
Клиника по детска кардиология, МБАЛ „НКБ“

Съдържание

1. Кратък обзор на болестта на Ромре	2
2. Епидемиология	2
3. Диагноза	3
5. Диференциална диагноза	5
6. Преглед и изследвания.....	6
7. Лечение	7
8. Проследяване	12
ЛИТЕРАТУРА.....	13

1. Кратък обзор на болестта на Pompe

Болестта на Pompe (гликогеноза тип II, дефицит на кисела малтаза или дефицит на кисела алфа-глюкозидаза /GAA/) е рядка фатална автосомно-рецесивна метаболитна миопатия с натрупване на гликоген в лизозомите на различни органи и системи. Приблизителната обща честота е от 1 : 40 000 до 1: 300 000 раждания.

Причинява се от над 120 мутации в GAA гена, локализиран върху хромозома 17q 25, обуславящи различна степен на дефицит на ензима кисела алфа-глюкозидаза, който хидролизира гликогена. Болестта на Pompe е с най-тежката клиника от 12-те известни гликогенози и се изявява при намаляване над 25 % от средната нормална ензимна активност на GAA . Дефицитът на този ензим води до натрупване на гликоген в различни тъкани, по-специално в сърдечната, дихателната и скелетната мускулатура, като причинява развитието на хипертрофична кардиомиопатия и прогресираща мускулна слабост, включително увреждане на дихателната мускулатура.

Клиничната картина на болестта на Pompe може да се опише като спектър на заболяване, който варира от бързо прогресираща форма с проява в ранна детска възраст (поява на симптомите на болестта на Pompe типично през първата година от живота и много кратка очаквана продължителност на живот) до по-бавно прогресираща форма с късна проява.

Инфантилната класическа форма на болестта на Pompe се проявява в ранна детска възраст. Характеризира се с масивно отлагане на гликоген в сърдечната и скелетната мускулатура, което винаги води до бързо прогресираща кардиомиопатия, генерализирана мускулна слабост и хипотония. Налице е забавено двигателно развитие и настъпва бърз регрес със загуба на постигнатите двигателни умения. Смъртта настъпва поради сърдечна и/или дихателна недостатъчност преди достигането на едногодишна възраст. При ретроспективното проучване на естественото протичане при пациенти с инфантилна форма на болестта на Pompe (n=168), средната възраст на проява на симптомите е 2,0 месеца, а средната възраст на настъпване на смърт е 9,0 месеца. Преживяемостта по Kaplan-Meier на възраст 12, 24 и 36 месеца е съответно 26%, 9% и 7%. Активността на алфа-глюкозидаза е <1% или напълно липсва.

Инфантилната не-класическа форма в сравнение с класическата е по-лека, с малко по-късна възраст на изява на симптомите (около 5-я месец след раждането) и по-бавна прогресия, която се характеризира с по-лека кардиомиопатия и като следствие – по дълга преживяемост (средно 19 месеца). Активността на алфа-глюкозидаза е <2%

Късната форма на болестта на Pompe може да започне в детството, юношеството или при възрастни и е много по-бавно прогресираща от инфантилната форма. Ензимната активност на алфа-глюкозидаза е между 2 и 6% при детско-юношеската форма и от 7 до 40% при възрастните. Тази активност предотвратява развитието на кардиомиопатия, която се наблюдава само при около 4% от пациентите с късно проявяваща се болест на Pompe.

Пациентите с късно проявяваща се болест на Pompe типично показват прогресираща миопатия, предимно на проксималните мускули в тазовия и раменния пояс, и различни степени на засягане на дишането, което прогресира до тежко нарушение и/или нужда от апаратна вентилация. Времето за развитие на болестта е изключително вариабилно. При някои пациенти се наблюдава бързо влошаване на функцията на скелетната и дихателната мускулатура, водещо до загуба на способност за движение и дихателна недостатъчност, при други протичането е по-бавно, а трети могат да демонстрират дисоциация при прогресиране засягането на скелетната или дихателната мускулатура.

2. Епидемиология

Честотата варира в различните популации от 1 на 40,000 до 1 на 300,000. До момента в България са диагностицирани четирима пациенти с късна форма от различни фамилии.

3. Диагноза

Диагнозата се основава на клинични, биохимични, електрофизиологични, функционални, хистологични и генетични изследвания.

Към диагнозата болест на Pompe насочват:

1. Клинични данни за:

- Тежко сърдечно засягане и генерализирана мускулна слабост и хипотония с изява при раждането или през първите месеци след раждането при инфантилната форма
- Прогресираща слабост на скелетната, включително дихателната мускулатура, липса на засягане на сърцето и начало след първата година от раждането до зряла възраст при формата с късно начало

2. Повишени стойности на креатинкиназа (КК) - значително повишени при инфантилната форма, леко повишени или по-рядко - нормални при късната форма;

4. ЕМГ данни за миогенна увреда; възможно е установяване на повишена мембранна възбудимост и миотонични потенциали. ЕМГ може да бъде нормална и миогенна увреда да се установи само в параспиналната мускулатура.

5. Диагнозата се потвърждава с доказването на дефицит на алфа-глюкозидаза (в суха капка кръв, левкоцити, култивирани фибробласти) или мускулна биопсия и се верифицира чрез генетично изследване.

Количественото определяне на GAA ензимната активност в суха капка кръв е основен диагностичен и бърз метод, който се извършва и у нас в Националната генетична лаборатория, с доказване на количествена редукция:

- <1% при класическа инфантилна форма;
- < 2% при не-класическата инфантилна форма;
- 2-6% при детска и ювенилна форми;
- 7-40% при формите у възрастни;

Установяването на намалена активност в суха капка кръв трябва да бъде потвърдено с друг метод за количествено определяне на ензимната активност — (в левкоцити или култивирани кожни фибробласти) или за предпочитане с генетично изследване. Молекулярният анализ потвърждава мутации в GAA гена.

Мускулната биопсия е допълващ метод. Хистологичното изследване показва ограничена дегенерация на миоцитите с по-тежко засягане на I тип мускулни влакна, както и гликогенно натрупване по формата на PAS-позитивни вакуоли. Електронно-микроскопското изследване установява гликоген в цитоплазмата и автофагични вакуоли.

Таблица 1 Основна клинична характеристика на класическата инфантилна форма

Основна клинична характеристика на класическата инфантилна форма на болестта на Pompe

Въдещи са тежко сърдечно засягане и изразена мускулна слабост и хипотония Начало още при раждането или през първите месеци след раждането	
Засегнати органи/функции	Симптоми

Сърдечна функция	<ul style="list-style-type: none"> • Хипертрофична кардиомиопатия със или без обструкция на изходящия тракт на лява камера • Проводни и ритъмни нарушения • Дилатативна кардиомиопатия в късните стадии • Прогресираща сърдечна недостатъчност
Двигателна функция	<ul style="list-style-type: none"> • Бързо прогрессираща мускулна слабост • Генерализирана хипотония - "floppy infant" • Незадържане на главата • Неовладяване на двигателни умения • Арефлексия

Таблица 2 Основни клинични симптоми при късната форма
Основни клинични симптоми при късната форма на болест на Pompe

Прогресираща слабост на скелетната, включително и дихателната мускулатура, при липса на засягане на сърцето	
Начало - след първата година от раждането до зряла възраст	
Засегнати органи /системи	Симптоми
Двигателна функция	<p>Предимно проксимална мускулна слабост, повече в тазовия пояс и долните крайници; засягане на параспиналната мускулатура</p> <ul style="list-style-type: none"> • Затруднено изправяне, изкачване на стълби • Компенсаторни движения – Gowers' sign • Нарушена походка, чести падания • Хиперлордоза, сколиоза, ригиден гръбнак, криловидни лопатки • Контрактури, деформации, остеопороза • Забавено двигателно развитие (при начало в детска възраст)
Дихателна функция	<p>Прогресираща слабост на диафрагмата и интеркосталната мускулатура</p> <ul style="list-style-type: none"> • Задух, умора при физически натоварвания • Ортопнея • Сънна апнея, нощна хиповентиляция • Чести дихателни инфекции, слаба кашлица • Прогресираща дихателна недостатъчност до необходимост от непрекъсната инвазивна или неинвазивна вентилация
Хранене	<ul style="list-style-type: none"> • Дисфагия, нарушено хранене • Редукция на тегло

5. Диференциална диагноза

1. Диференциална диагноза на инфантилната форма на болестта на Pompe:

- Спинална мускулна атрофия тип I
- Вродени мускулни дистрофии и миопатии
- Вроден хипотиреоидизъм
- Миокардит
- Идиопатична хипертрофична кардиомиопатия
- Митохондриални цитопатии
- Болест на Данон
- Други гликоgenoзи

2. Диференциална диагноза на късната форма на болестта на Pompe:

Табл. 3 Диференциална диагноза на късната форма

Групи заболявания	Представители
Мускулни дистрофии	<ul style="list-style-type: none"> • Пояс-крайник мускулна дистрофия • Фациоскапулохумерална мускулна дистрофия • Дистрофинопатии - Дюшен/ Бекер мускулна дистрофия • Миофибриларна миопатия • Миотонична дистрофия тип 2 • Скапулоперонеални синдроми • Болест на Данон • X-свързана миопатия с ексцесивна автофагия
Възпалителни миопатии	<ul style="list-style-type: none"> • Полимиозит • Миозит с включвания
Вродени миопатии	<ul style="list-style-type: none"> • Немалинова миопатия • Central core и multiminicore миопатии • Центронуклеарна миопатия • Миопатия с хиалинови телца • Миопатия с ригиден гръбнак • Други вродени миопатии
Метаболитни миопатии	<ul style="list-style-type: none"> • Гликоgenoза тип III • Гликоgenoза тип IV • Гликоgenoза тип V (Болест на McArdle) • Митохондриална миопатия • Миопатии при нарушения на липидния метаболизъм
Болести на двигателния неврон	<ul style="list-style-type: none"> • Спинални мускулни атрофии • Болест на Кенеди • Амиотрофична латерална склероза

Болести на невро-мускулния синапс	<ul style="list-style-type: none"> • Миастения гравис • Вродени миастенни синдроми • Синдром на Lambert-Eaton 	

6. Преглед и изследвания

За оценка на тежестта и типа на засягане на двигателната, дихателната и сърдечната функция и общото състояние на пациентите, както и за оценка на прогресията и отговора на лечение се провеждат следните изследвания и консултации.

Инфантилна форма на болестта на Pompe

- Соматичен статус – вкл. ръст, тегло, обиколка на глава
- Неврологичен статус, вкл. оценка на тонуса и мускулната сила
- Ехокардиография - хипертрофична кардиомиопатия
- ЕКГ - високоволтажни QRS комплекси и скъсен PR интервал;
- Рентгенография на бял дроб и сърце – масивна кардиомегалия;
- Полисомнография или оксиметрия (при възможност);
- Лабораторни показатели – повишени КК, АСАТ, АЛАТ, ЛДХ
- CRIM (cross-reactive immunologic material) статус – при начало на болестта преди 6-месечна възраст. Установява наличието или липсата на естествения ензим алфа-глюкозидаза. CRIM негативен статус показва пълна липса на ензима и се свързва с по-неблагоприятен ход на протичане и развитие на по-висок титър на антитела при лечението.
- Проследяване и лечение на сърдечните нарушения от детски кардиолог

Късна форма на болестта на Pompe

- Анамнеза, включително оплаквания от задых и умора при физическо натоварване, дневна сънливост, сутрешно главоболие
- Соматичен статус, включително на дихателна честота и дълбочина, използване на допълнителна дихателна мускулатура, наличие на цианоза, ефективност на откашлянето, нарушения на преглъщането
- Неврологичен статус, включително детайлна оценка на мускулно-скелетната система
- Мануално мускулно тестване – чрез прилагане на MRC (Medical Research Council) скалата за оценка на основните мускулни групи. Тестът може да бъде ранен индикатор за мускулна слабост.
- **Функционално изследване на дишането**
 - Форсиран експираторен обем за 1 сек (FEV1) – седнало и легнало положение, % намаляване в легнало положение
 - Форсиран витален капацитет (FVC) – седнало и легнало положение, % намаляване в легнало положение
 - Всеки спирометричен показател в седнало положение в % спрямо предвидения
 - Максимално експираторно налягане
 - Максимално инспираторно налягане

Ранното засягане на диафрагмалната мускулатура се установява чрез снижаване на FVC в легнало спрямо седнало положение. Диафрагмална слабост се подозира при $\geq 10\%$ снижение на FVC в легнало положение спрямо седнало положение; при $\geq 30\%$ понижението е показателно за тежка слабост. Нарушение на дишането по време на сън е твърде възможно при спадане на FVC под 30–50% от очакваната стойност.

• Оценка на дишането по време на сън - утвърден метод за оценка на дихателната обструкция по време на сън е полисомнографията. Прилагат се и нощно мониториране с пулсова оксиметрия за установяване на нощна хипоксемия и/или капнография за установяване на нощна хиповентилация.

- Лабораторни изследвания, вкл. КК, АСАТ, АЛАТ, ЛДХ
- Рентгенография на гръден кош
- ЕКГ, ехокардиография – при нужда

7. Лечение

Лечението на болестта на Pompe е комплексно и включва патогенетично лечение с ензим-заместваща терапия (ЕЗТ) и симптоматично лечение на мускулно-скелетните, сърдечните и дихателните нарушения, на нарушенията в храненето; общи социални и психологични грижи; генетична консултация, пренатално изследване.

А. Патогенетично лечение

Целта на ЕЗТ е да възстанови ензимната активност, да намали натрупания гликоген, да предотврати по-нататъшното му натрупване и да стабилизира и подобри функцията на сърдечната и скелетната (включително дихателната) мускулатура.

Понастоящем ЕЗТ с алглюкозидаза алфа (Myozyme) е единственото специфично лечение за болестта на Pompe при възрастни и деца.

Алглюкозидаза алфа представлява рекомбинантна човешка кисела α -глюкозидаза и е показана за дългосрочна ЕЗТ при възрастни и деца с потвърдена диагноза болест на Pompe.

Лечението трябва да се провежда от лекар с опит в лечението на пациенти с болестта на Pompe или други наследствени метаболитни или невро-мускулни заболявания.

Алглюкозидаза алфа се прилага като интравенозна инфузия в доза 20 mg/kg телго, приложени веднъж на всеки 2 седмици. Инфузията се прилага с постепенно увеличаване на скоростта. Първоначалната скорост е 1 mg/kg/h, постепенно се увеличава с по 2 mg/kg/h на всеки 30 минути, като при липса на свързани с инфузията реакции се достига максимална скорост от 7 mg/kg/h.

Алглюкозидаза алфа е противопоказана при животозастрашаваща свръхчувствителност (анафилактична реакция) към активното вещество или към някои от помощните вещества.

Нежелани лекарствени реакции

Най-чести са инфузионните реакции - пирексия, раздразнителност, студени тръпки, дискомфорт в гърдите, периферен оток, локален оток, умора, усещане за горещина. Повечето от тях не са сериозни, по интензитет са леки до умерени и преминават спонтанно. Могат да се проявят по всяко време на инфузията или до два часа след нея и са по-вероятни при по-високи скорости на инфузия. При леки реакции скоростта на инфузия се намалява или инфузията временно се прекъсва. Може да се приложат перорални антихистамини/кортикостероид и/или антипиретици. При тежка реакция на свръхчувствителност инфузията се преустановява и се започва съответно спешно лечение. Тежки анафилактични реакции са наблюдавани <1% при клиничните изпитвания и в практиката. Рискът от развитие на инфузионни реакции е по-висок при пациентите с инфантилна форма, с високи титри на IgG антитела и при пациенти с остри заболявания. Пациентите на ензимно заместващо лечение трябва да бъдат мониторираны за

антитела на 3-я месец от лечението и по преценка на лекуващия лекар при възникване на сериозни нежелани реакции.

1. Критерии за започване на ензим-заместващо лечение

На лечение с ензим-заместваща терапия подлежат пациенти с изявиени симптоми или с обективни данни за намалена мускулна сила или дихателна функция. Пациентите с намалена ензимна активност, но без субективни оплаквания или данни за намалена мускулната сила или дихателната функция, не са показани за лечение, но трябва да бъдат проследявани.

Основната цел на ензим-заместващата терапия при болестта на Pompe е подобряване на състоянието, стабилизиране или забавяне на болестната прогресия.

Инфантилна форма (класическа и неklasическа)

Показани за лечение са всички пациенти, диагностицирани в първите две години след раждането, с изключение на преценените като много тежки, за да имат ефект от лечението /напр. вече на инвазивна вентилация/. Пациенти, поставени на спешна вентилация поради сърдечна недостатъчност не трябва да бъдат изключвани. Предвид тежестта и бързата прогресия при инфантилната форма, терапията трябва да започне възможно най-рано след получаване на резултатите за намалена ензимна активност.

Ако диагнозата е поставена преди 6-месечна възраст и пациентите са с практически липсваща ензимна активност (CRIM- негативни) се прилага и имunosупресивна терапия по протокол.

Късна форма

i. **Асимптоматични пациенти без обективни признаци.** ЕЗТ не се препоръчва за пациенти, които нямат субективни оплаквания или обективни признаци на болестта на Pompe (слабост на проксималната мускулатура, намален форсиран витален капацитет (FVC) в седнало или легнало положение). При установен ензимен дефицит чрез скринингови изследвания се препоръчва проследяване на всеки 6 месеца за мускулна сила и белодробна функция. ЕЗТ с алглюкозидаза алфа се започва при най-ранната проява на симптоми или обективни признаци на болестта на Pompe.

ii. **Асимптоматични пациенти с обективни признаци на болестта.** ЕЗТ се започва при пациенти без оплаквания, при които чрез мануално мускулно тестване се установява проксимална мускулна слабост и/или функционалното изследване на дишането показва намален FVC в седнало или легнало положение.

iii. **Симптоматични пациенти.** ЕЗТ се прилага при пациенти, които имат симптоми или прояви на болестта на Pompe, с изразена мускулна слабост при физическо натоварване или снижен FVC.

iv. **Пациенти с тежки симптоми.** При пациенти с тежки форми на болестта на Pompe, при които се налага използване на инвалидна количка и денонощна инвазивна вентилация, ЕЗТ се прилага най-малко 1 година, след което се преценява ефектът от лечението. Лечението трябва да продължи при стабилизиране или забавяне на прогресията.

2. Продължителност на терапията.

ЕЗТ е дългосрочна. Лечението трябва да продължи поне 1 година, за да може да се оцени ефектът от лечението.

Оценката на ефекта от лечението се провежда с неврологичен статус, изследване на мануално мускулно тестване, функционално изследване на дишането, оценка на активностите от ежедневиия живот.

Таблица 4 Препоръки за провеждане на ензим-заместваща терапия (ЕЗТ) според стадия и тежестта на болестта на Pompe

Препоръки за провеждане на ензим-заместваща терапия (ЕЗТ) според стадия и тежестта при късната форма на болестта на Pompe.	
Състояние	Препоръки
Асимптоматични пациенти без обективни нарушения	<ul style="list-style-type: none"> Пациентите се проследяват на всеки 6 месеца с оценка на мускулната сила и белодробната функция. ЕЗТ трябва да започне при най-ранната поява на симптоми или обективни признаци на болестта.
Асимптоматични пациенти с обективни нарушения	<ul style="list-style-type: none"> ЕЗТ трябва да започне незабавно при: <ul style="list-style-type: none"> Обективни данни за мускулна слабост, долзовени чрез мануално мускулно тестване <u>и/или</u> Промяна във функционалните показатели на дишането - намален FVC в седнало или легнало положение
Симптоматични пациенти	<ul style="list-style-type: none"> ЕЗТ трябва да започне незабавно.
Пациенти с тежки симптоми	<ul style="list-style-type: none"> При пациенти в инвалидна количка и на денонощна инвазивна вентилация: <ul style="list-style-type: none"> ЕЗТ се провежда за 1 година, последвано от оценка на отговора на лечението Терапията продължава, ако клиничната прогресия се забави или състоянието се стабилизира
Продължителност на ЕЗТ	<ul style="list-style-type: none"> Лечението е дългосрочно. Оценка на ефекта от лечението се прави най-рано на 1-та година
Проследяване	<ul style="list-style-type: none"> Пациентите се проследяват на всеки 6 месеца, включително неврологичен статус, мануално мускулно тестване, функционално изследване на дишането, оценка на активностите от ежедневиия живот

В. Симптоматично лечение

Общите принципи на лечение и рехабилитация при пациентите с болестта на Pompe с късно начало включват съхраняване или подобряване на двигателната функция, ограничаване на вторичните усложнения, оптимизиране на ползите от ЕЗТ, подобряване на общото здравословно състояние и качеството на живот.

Лечение на дихателните нарушения.

Дихателната недостатъчност е основната причина за смърт при пациентите с болестта на Pompe с късно начало. Дихателните нарушения при болестта на Pompe са свързани с прогресиращата слабост на диафрагмата и дихателната мускулатура. Ранни прояви са рецидивиращи епизоди на респираторни инфекции. Чести са нарушенията на дишането по време на сън, включително обструктивна апнея и нощна хиповентилация. Нощната хиповентилация предхожда или съпътства развитието на дихателната недостатъчност. Нарушение на дишането по време на сън настъпва при спадане на FVC под 30–50% от очакваната стойност.

Лечението на дихателните нарушения трябва да се индивидуализира според състоянието на пациента. Трябва да бъде включен пулмолог с опит в лечението на пациенти с

невро-мускулни нарушения. При данни за съпътстващо сърдечно засягане е необходима консултация с кардиолог.

Всички пациенти трябва да получат редовните ваксинации, включително срещу пневмококови инфекции и грип. Лечението на вирусни и бактериални инфекции трябва да бъде ранно и агресивно. При нарушено откашляне на секрети могат да се включат инхалаторни бронходилататори, които да се комбинират с техники за изчистване на дихателните пътища, похвати за асистирана кашлица.

При дихателни нарушения, свързани със съня, се прилага неинвазивна вентилация. При обструктивна сънна апнея може да се включи непрекъснато позитивно налягане в дихателните пътища (CPAP); при пациенти с нощна хиповентилация се прилага неинвазивна нощна вентилация с двустранно позитивно налягане (BiPAP). BiPAP се обсъжда, ако парциалното артериално налягане на въглеродния диоксид е ≥ 45 mm Hg, FVC в изправено положение е $< 50\%$ от очакваната стойност, негативната сила на вдишване е < 60 cm H₂O, или кислородното насищане спадне до $< 88\%$ в 5 последователни минути по време на сън.

Ако чрез тези методи не се коригира напълно хипоксията, се използва допълнително подаване на кислород с внимателно определяне на скоростта на подаване на кислород и мониториране нивата на артериалния въглероден диоксид, за да се предотврати кислородно индуцирана хиперкапния.

При пациенти с тежки дихателни нарушения, които не могат да поддържат спонтанно дишане, се прилага трахеостомия и инвазивна вентилация.

Таблица 5 Препоръки за поведение при дихателни нарушения

Препоръки за поведение при дихателни нарушения	
заболявания	<ul style="list-style-type: none">• Консултация с пулмолог с опит в лечение на пациенти с невро-мускулни• Редовни ваксинации, включително за пневмококови инфекции и грип• Ранно и агресивно лечение на бактериални и вирусни инфекции• Почистване на дихателните пътища от секрети (например уред за асистирано откашляне, аспирация)• Обучение на семейството и пациента за използване на асистирано откашляне и инспираторни мускулни техники• Лечение на дихателните нарушения по време на сън - непрекъснато позитивно дихателно налягане (CPAP) или нощна неинвазивна вентилация на две нива (BiPAP). BiPAP вентилация е показана при артериално PCO₂ е ≥ 45 mm Hg, форсиран витален капацитет в легнало положение е $< 50\%$ от прогнозирания, отрицателна сила на вдишване е < 60 cm H₂O или кислородното насищане $< 88\%$ в 5 последователни минути по време на сън• Лечение на коморбидни състояния като астма или кардиомиопатия• Ензимно заместващо лечение

Скелетно-мускулни нарушения.

Вторичните скелетно-мускулни усложнения включват контрактури, деформитети на крайниците и гръбначния стълб и остеопения/остеопороза. Сколиоза се открива при приблизително половината пациенти с болестта на Pompe с късно начало.

Няма специфични указания при пациенти с болестта на Pompe с късно начало. Прилагат си общите принципи за поведение и лечение при други невро-мускулни заболявания.

Има данни, че прилагането на субмаксимални аеробни упражнения може да подобри клирънса на натрупания гликоген и да увеличи мускулната сила и функция.

Препоръчва се упражненията да започват бавно, с периоди на почивка, следвани от постепенно увеличаване на интензитета от лек към умерен и достигане на аеробни нива от около 60–70% от максималните, при честота 3–5 дни в седмицата.

При пациентите с риск от остеопения или остеопороза е показано изследване за костна плътност с DEXA. Пациентите с намалена костна плътност трябва да бъдат консултирани от ендокринолог. Препоръчват се витамин D и калциеви добавки. Използването на бифосфонати е по преценка на ендокринолог.

Таблица 6 Препоръки за лечение на скелетно-мускулните нарушения

Препоръки за лечение на скелетно-мускулните нарушения при болестта на Pompe.
Предоставяне на пациента на информация за следните източници:
Асоциация за мускулна дистрофия (Muscular Dystrophy Association), Асоциация за дефицит на кисела малтаза (Acid Maltase Deficiency Association), Регистър на болните с болестта на Pompe (Pompe Registry), Асоциация за заболявания с натрупване на гликоген (Association for Glycogen Storage Disease), Международна Pompe асоциация (International Pompe Association), Българска асоциация по невро-мускулни заболявания
Физикален преглед и проследяване
Оценка от кардиолог и пулмолог преди да започване на физически упражнения
При пациенти с риск от остеопороза, е показано изследване с двойно-енергийна рентгенографска абсорбциометрия (DEXA);
Консултация с ендокринолог при пациентите с намалена костна плътност
Оценка на риска от падане, оценка на равновесието и обучение за безопасна походка при пациентите с остеопороза и повишен риск от падане;
Подкрепващи средства като бастун или проходилка за намаляване на риска от падане
Физиотерапия
Физиотерапевт изготвя програма с упражнения за укрепване на мускулатурата при спазване на указанията за другите дегенеративни мускулни заболявания. Програмата може да включва ходене, бягане на пътечка, каране на велосипед, плуване, субмаксимални аеробни упражнения или други, като се избягва претоварване и ексцентрични контракции.
За предотвратяване или забавяне развитието на контрактури или деформитети рано трябва да се започне с профилактични стречинг упражнения.
Поведение при контрактури
При контрактури се използват протези, подходяща позиция на седане в инвалидната количка, както и поддържащи средства за изправено положение
Хирургична интервенция се обсъжда при сколиоза, когато ъгълът на Cobb е между 30° и 40°
Диетичен режим
Препоръчват се витамин D, калций и бисфосфонати, съгласно указанията при другите невро-мускулни заболявания

Нарушения на храненето.

Пациентите с болестта на Pompe с късно начало имат затруднения с преглъщането, които водят до неадекватен прием на протеини и до ендогенно белтъчно разграждане.

Препоръчва се комбинация от високо белтъчна и ниско въглехидратна храна. При висок риск от аспирация храненето през устата трябва да се прекрати и да се премине към хранене чрез сонда.

Таблица 7 Препоръки за поведение при нарушения в храненето

Препоръки за поведение при нарушения в храненето при пациенти с болест на Pompe
<ul style="list-style-type: none"> • Препоръчва се консултация с диетолог • Оценка за нарушения на преглъщането и гастро-езофагеален рефлукс за определяне на възможността за хранене през устата или чрез сонда • Проследяване на тегло и растеж при деца • Диета с високо съдържание на белтъчини (20–25%), витамини и минерали

8. Проследяване

Минималният стандарт включва неврологичен статус, мануално мускулно тестване, функционално изследване на дишането и оценка на активностите от ежедневиия живот.

Таблица 8 Мониторирание на пациенти с инфантилна форма

Мониторирание на пациенти с инфантилна форма на болест на Pompe

	Изх	1м.	2м.	3м.	6м.	9м.	12м.	След 12м.
Анамнеза, соматичен статус	X		X		X		X	На 6 м.
Ръст	X		X		X		X	На 6 м.
Тегло	X		X		X		X	На 6 м.
Обиколка на глава	X		X		X		X	На 6 м.
Неврологичен статус	X		X		X		X	На 6 м.
Пулсоксиметрия	X		X		X		X	На 6 м.
Консултация с детски кардиолог ²	X	X	X	X	X	X	X	На 6 м.
Ехокардиография	X		X	X	X	X	X	На 6 м.
ЕКГ	X	X	X	X	X	X	X	На 6 м.
Рентгенография бял дроб	X						X	При нужда
Биохимично изследване (КК, АСАТ, АЛАТ, ЛДХ)	X			X		X	X	На 6 м.

² Включително оценка на функционален клас по NYHA

Таблица 9 Мониторирание на пациенти с късна форма

Мониторирание на пациенти с късна форма на болест на Pompe (деца, юноши и възрастни)

	Изходно	6 месеца	12 месеца	18 месеца	24 месеца
Анамнеза, соматичен статус, вкл. ръст, тегло	X	X	X	X	X
Неврологичен статус	X	X	X	X	X
Мануално мускулно тестване	X	X	X	X	X
Функционална оценка на двигателна активност - 3/6 мин. тест с ходене или тест на Gowers' (над 5г.)	X	X	X	X	X
Функционално изследване на дишането (над 4г. възраст)	X	X	X	X	X
КК, АСАТ, АЛАТ, ЛДХ,	X	X	X	X	X
Ехокардиография	X	при нужда			
ЕКГ	X	при нужда			
Пулсоксиметрия	при нужда				
Оценка на съня	при нужда				
Качество на живот	X		X		X

ЛИТЕРАТУРА

1. КХП Myozyme
2. Cupler E J, Berger KI, Leshne RT et al.: Ronsensus treatment recommendations for late-onsetpompe disease. Muscle Nerve 45: 319–333, 2012
3. American Association Of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine: Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. Muscle Nerve 40: 149–160, 2009
4. В. Божинова: Болест на Pompe (дефицит на алфа глюкозидаза) - клинични форми, диагностични критерии и съвременно патогенетично ензимо-заместващо лечение с alglucosidase alfa (Myozyme®), Педиатрия 2012, Suppl. Редки болести в периаатрията, 13-17
5. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al: Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology.2007; 68:99-109.

6. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al: A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362:1396-1406
7. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006;8(5):267-88
8. Chakrapani A, Wraith E, Vellodi A: Guidelines for the Management of Infantile Pompe Disease
9. Deegan PB, Cox TM, Waldek S: Guidelines for the Investigation and Management of Late Onset Acid Maltase Deficiency (Type II Glycogen Storage Disease / Pompe Disease), rev. 2010
10. Sillence David et al., Guidelines for the treatment of infantile-onset Pompe disease through the Life Saving Drugs Program, Australian Government, department of health and Ageing, August 2010, available at www.health.gov.au/lstdp
11. Llerena JC, Horovitz DM, Nagahashi SK: The Brazilian Consensus on the Management of Pompe Disease. *The Journal Of Pediatrics*, Vol. 155, No. 4, Suppl.2;S47-56
12. Corrado Angelini & Claudio Semplicini: Enzyme Replacement Therapy for Pompe Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2012) 12:70–75
13. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L et al.: Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism* 107 (2012) 456–461
14. Van Capelle CI, Van der Beek, Hagemans MC et al: Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: A three-year open-label study. *Neuromuscular Disorders* 20 (2010) 775–782