



УДК 616-056.7

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ПОМПЕ

### RARE CASE OF THE DISEASE POMPE

**А.А. Должиков<sup>1</sup>, В.А. Нагорный<sup>2</sup>, Р.Б. Трунова<sup>2</sup>, Т.С. Мухина<sup>2</sup>,  
Р.Р. Хабибуллин<sup>2</sup>, А.В. Тверской<sup>1</sup>**

**A.A. Dolzhikov<sup>1</sup>, V.A. Nagorniy<sup>2</sup>, R.B. Trunova<sup>2</sup>, T.S. Mukhina<sup>2</sup>,  
R.R. Habibullin<sup>2</sup>, A.V. Tverskoi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

<sup>2</sup>Белгородское областное патологоанатомическое бюро  
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9

<sup>1</sup>Belgorod National Research University  
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85.  
<sup>2</sup>Belgorod Regional pathoanatomical bureau  
Russia, 308007, Belgorod, Nekrasov St., 8/9

E-mail: tverskoy@bsu.edu.ru, opab@belnet.ru

*Ключевые слова:* болезнь Помпе, кардиомегалия, гликогеноз.  
*Key words:* Pompe disease, cardiomegaly, glycogenosis, glycogen storage disease.

*Аннотация.* В статье представлены данные о редкой форме болезней накопления II типа болезни Помпе. Болезнь Помпе – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное недостаточностью кислой α-гликозидазы (кислой мальтазы). Дефект этого фермента приводит к накоплению неметаболизированного гликогена в лизосомах различных тканей, с развитием наиболее выраженных изменений в скелетных мышцах, миокарде и печени. Во время 3 скрининга при УЗИ сердца была диагностирована гипертрофия миокарда левого желудочка, распененная как постгипоксическая. У новорожденного были диагностированы гепатомегалия и кардиомегалия. После молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз инфантильной формы болезни Помпе. Проводилась ферментозамещающая терапия, однако заболевание прогрессировало, смерть наступила в возрасте 2-х лет и 5-ти месяцев от сердечно-сосудистой недостаточности. Макроскопически отмечалось увеличение внутренних органов в размерах. При микроскопическом исследовании выявлены скопления гликогена в миокарде, скелетных мышцах, слизистых оболочках полых органов, печени, почках, селезенке и надпочечниках.

*Resume.* The article presents information about a rare case of Pompe disease. It is glycogen storage disease. Pompe disease is a rare autosomal recessive disorder caused by deficiency of acid α-glucosidase (acid maltase deficiency). The defect of this enzyme leads to the accumulation of glycogen in the lysosomes of various tissues, with the development of the most pronounced changes in skeletal muscle, myocardium and liver. During the third screening of the myocardial hypertrophy of the left ventricle was diagnosed. After delivery the newborn was undergo ultrasound examination and molecular genetic studies. Firstly the hepatomegaly and cardiomegaly were identified. Then infantile form of Pompe disease was found. The patient got enzyme replacement therapy without positive result. The death occurred at the age of 2 years and 5 months from cardiovascular disease failure. Macroscopically, measurements of the internal organs in size were increased. Microscopic examination demonstrated glycogen deposition in the myocardium, skeletal muscle, mucous membranes of the organs of gastrointestinal tract, liver, kidney, spleen and adrenal glands.

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное недостаточностью кислой α-гликозидазы (кислой мальтазы) [Hirschorn R., Reuser A.J.J., 2001]. Дефект этого фермента приводит к накоплению неметаболизированного гликогена в лизосомах различных тканей, с развитием наиболее выраженных изменений в скелетных мышцах, миокарде и печени [Вашакмадзе Н.Д. и др. 2014].

Выделяют две клинические формы болезни Помпе. Инфантильная форма (ранняя и поздняя) манифестирует на первом году жизни, характеризуется острым течением и ранним летальным исходом (обычно в течение первого года жизни) от сердечно-лёгочной недостаточности или лёгочных инфекций [Chen Y.T., Amalfitano A. 2000]. Поздняя форма дебютирует в подростковом возрасте и старше, для неё характерно отсутствие тяжёлых поражений сердца и, как следствие, относительно более благоприятный прогноз. Основные проявления связаны с прогрессирующим поражением скелетных мышц, смерть наступает от нарастающей дыхательной недостаточности [Priya Sunil Kishnani, R. Rodney. 2004.].

Как и при многих других редких наследственных заболеваниях данные о частоте встречаемости болезни Помпе существенно разнятся, колебания варьируют от 1:14000 до 1:300000 [Hirschorn R., Reuser A.J.J., 2001]. При этом инфантильная форма часто встречается среди афроамериканцев, а так-



же жителей Южного Китая и Тайваня, тогда как поздняя форма заболевания преобладает в Голландии [Ausems M.G. et al. 1998]. Суммарная частота всех форм болезни Помпе оценивается как 1:40000 [Martiniuk F. et al. 1998].

Данный клинический случай представляет интерес в связи с редкостью заболевания, а, следовательно, отсутствием полноценного макроскопического и микроскопического морфологического описания патологических изменений в органах и тканях.

Девочка рождена от второй доношенной беременности в близкородственном браке (родители ребёнка двоюродные брат и сестра) с массой тела 3430 гр. При проведении планового скринингового УЗИ в третьем триместре беременности, протекающей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии, у плода была выявлена гипертрофия миокарда, подтвержденная после рождения ребёнка при проведении ЭХО\_КГ. Первоначально она расценена как постгипоксическая, а затем гипертрофическая.

В возрасте 2-х недель при повторной ЭХО-КГ было выявлено нарастание гипертрофии миокарда: ПЖ=5.2мм, МПЖ=5.7мм, ЗСЛЖ=9мм. В возрасте 4-х недель гипертрофия увеличилась: МЖП=12мм, ЗСЛЖ=9мм. Ребёнок стал плохо сосать, часто срыгивал, отмечалась повышенная утомляемость, потливость и низкая прибавка массы тела. Проводимая лекарственная терапия эффекта не дала. В возрасте трёх месяцев девочка была госпитализирована в кардиологическое отделение НЦЗД РАМН г. Москва, где был установлен диагноз болезни Помпе с последующим подтверждением молекулярно-генетическим исследованием. Ребёнку была назначена ферментозамещающая терапия лекарственным препаратом «Майозайм» для коррекции сердечной недостаточности, на фоне которой отмечалась некоторая положительная динамика.

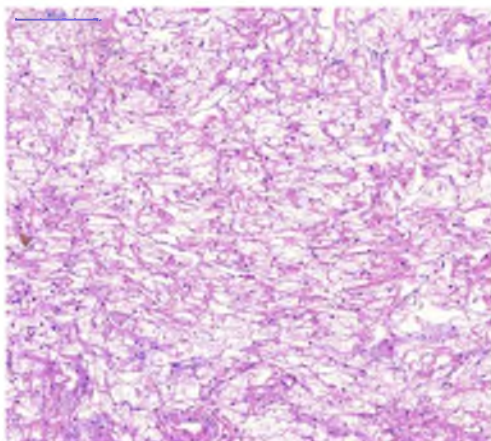
На следующий день после проведения очередного курса лекарственной терапии в возрасте 2-х лет и 1 месяца, имел место факт аспирации пищи, с последующим подъёмом температуры. Данные за пневмонию не обнаружены. Назначена антибактериальная терапия, на фоне которой состояние ребёнка несколько улучшилось, но оставалось тяжёлым за счёт дыхательной недостаточности. На 3-и сутки от после приёма «Майозама» пациентка переведена на ИВЛ, на 4-е сутки наложена трахеостома. Периодически, независимо от времени суток и других внешних факторов, отмечались подъёмы температуры до фебрильных цифр, плохо купируемые жаропонижающими средствами. В последующем состояние прогрессивно ухудшилось: снизился диурез, уменьшилась двигательная активность, начались приступы брадикардии, переходящие в асистолию. Смерть наступила на 75 сутки с момента госпитализации от прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности.

При патологоанатомическом исследовании определяется деформация левой половины грудной клетки (в области IV-V межреберья по среднеключичной линии и медиальнее на 2 см) с формированием «сердечного горба». Сердце крупное, шаровидной формы, занимает большую часть переднего средостения, массой 120 гр (превышение возрастных параметров в два раза). Толщина миокарда правого желудочка 0.4-0.5 см (норма – 0.25 см: превышение в 2 раза). Левый желудочек резко гипертрофирован, полость его щелевидной формы, резко уменьшена в объёме, толщина стенки 2.9-3.0 см (при норме 0.79 см – превышение возрастных показателей в 3.7 раза); сосочковые мышцы резко утолщены, хорды укорочены и подтянуты, периметр створок митрального клапана 45 мм. Пристеночный эндокард левого предсердия белесоватый, несколько утолщен (до 0.5 мм). На разрезе миокард тусклый, красно-коричневого цвета. В толще миокарда левого желудочка по передней стенке и ближе к основанию встречаются немногочисленные белесовато-серые очажки размерами 0.3 – 0.5 см и в толще верхушки в виде продольных тяжёй. Толщина межжелудочковой перегородки 1.5 см.

При микроскопическом исследовании в миокарде наблюдается обширные поля кардиомиоцитов с отложением в цитоплазме гликогена, ядра при этом мелкие, смещены на периферию клетки. Относительно сохранены кардиомиоциты редки, гипертрофированы, с ярко эозинофильной цитоплазмой, содержащей светлые оптически пустые крупные вакуоли. Ядра их деформированы, варибельной формы и размеров, оттеснены на периферию (рис. 1, 2). Венечные сосуды, как интрамуральные, так и эпикардиальные, щелевидно сужены, с выраженными склеротическими изменениями стенок, запустевшими просветами.

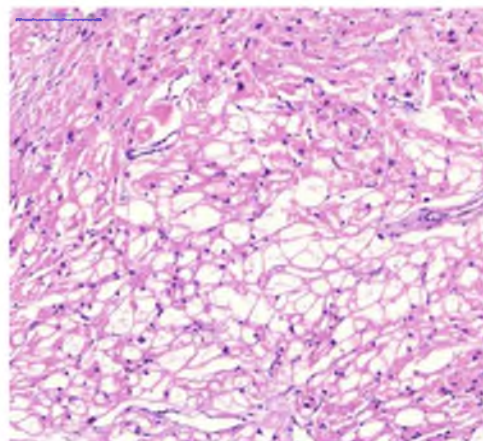
В левом желудочке помимо вышеперечисленных изменений встречаются участки мелкоочагового фиброза с наличием в толще полнокровных сосудов капиллярного типа, окружённых по периферии гипертрофированными мышечными волокнами, а также очаги ишемического повреждения вплоть до некробиотических изменений без выраженной клеточной реакции. В остальных отделах сердца наблюдаются схожие морфологические изменения в виде диффузно-очаговых отложений гликогена с волнообразной дегенерацией сдавленных мышечных волокон.

Макроскопически заметных изменений в других органах и тканях выявлено не было (за исключением выраженного отёка слизистой оболочки полых органов желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей). Однако при гистологическом исследовании в мышечной оболочке гортани и пищевода наблюдаются тотальные диффузные отложения гликогена в цитоплазме мышечных клеток, также как и в скелетных мышцах, окружающих слюнные железы, мышцах малого таза, языка, диафрагмы, что клинически проявлялось в нарушении акта дыхания, глотания и мышечной слабости (рис. 3, 4).



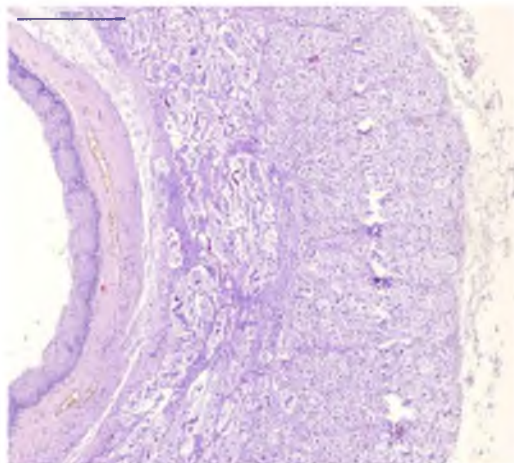
*Рис. 1.* Диффузные отложения гликогена в кардиомиоцитах.

Окр. гематоксилин+эозин. Ув. ×100  
*Fig. 1.* Diffuse glycogen deposits in cardiomyocytes (H&E stain, ×100)



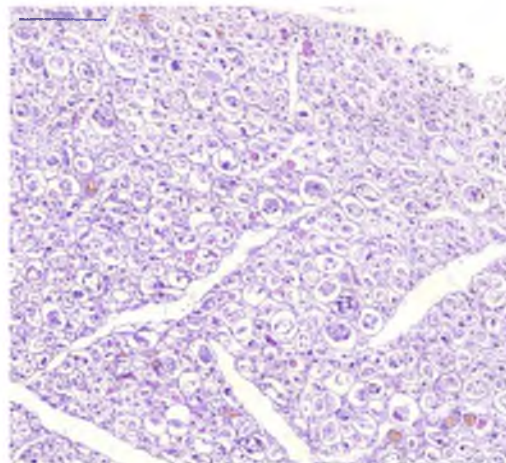
*Рис. 2.* Отложения гликогена в кардиомиоцитах. Очаговый мелкоочаговый кардиосклероз.

Атрофические-гипертрофические изменения кардиомиоцитов. Окр. гематоксилин+эозин. Ув. ×200  
*Fig. 2.* Diffuse glycogen deposits in cardiomyocytes. Local cardiosclerosis. Atrophic and hypertrophic changes of cardiac muscle (H&E stain, ×200)



*Рис. 3.* Отложения гликогена в мышечной оболочке пищевода. Окр. гематоксилин+эозин. Ув. ×100

*Fig. 3.* Glycogen deposits in the muscular coat of esophagus (H&E stain, ×100)



*Рис. 4.* Диффузные отложения гликогена в миоцитах скелетных мышц.

Окр. гематоксилин+эозин. Ув. ×100  
*Fig. 4.* Diffuse glycogen deposits in the skeletal muscle (H&E stain, ×100)

В надпочечниках выявлены мелкоочаговые отложения гликогена, как в пучковой, так и сетчатой зонах, с деформацией и дистрофическими изменениями клеток.

Печень дряблой консистенции, коричневато-красного цвета. Гистологически нормальная цитоархитектоника органа не прослеживается, цитоплазма гепатоцитов заполнена вакуолями гликогена, в которых определяются мелкозернистые эозинофильные бесструктурные глыбки, ядра мелкие, атрофичные, местами не определяются.

Микроскопически отмечается выраженное расширение сосудов как мелкого, так и более крупного калибра, с утолщением стенок последних. В отдельных участках вокруг сосудов имеются диапедезные кровоизлияния. Межальвеолярные перегородки полнокровны, часть из них истончена и разорвана. В просвете альвеол встречаются группы макрофагов и немногочисленные лейкоциты, часть из них заполнена слабозозинофильным гомогенным содержимым.

**Патологоанатомический диагноз.** Основное заболевание: гликогеноз 2 типа (болезнь Помпе), инфантильный тип, с диффузным накоплением гликогена в миокарде, надпочечниках, мышце языка, пищевода, диафрагмы, гортани, мышцах малого таза. Осложнения: кардиомегалия, гипертрофия стенки левого желудочка с множественными интрамуральными очагами кардиосклероза, ишемии, острыми субэндокардиальными некрозами, гипертрофия межжелудочковой перегородки, гипертрофия стенки правого желудочка. Лёгочная гипертензия: резкое утолщение стенок легоч-



ных сосудов, диапедезные периваскулярные кровоизлияния. Отёк лёгких. Волнообразная дегенерация мышечных волокон сердца. Мелкоочаговая серозно-макрофагальная пневмония. Гипотрофия. Сопутствующие: гипоплазия надпочечников, тимуса, селезёнки. Мелкоочаговый продуктивный сиалоаденит.

Таким образом, у ребёнка 2 лет 5 мес. наблюдалась клиническая и морфологическая картина болезни Помпе (гликогеноза 2 типа) с поражением миокарда, скелетных мышц, мышц внутренних органов, что привело к смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности, обусловленной основным заболеванием и аритмогенной асистолией.

### Список литературы References

- Вашакмадзе Н.Д. и др. 2014. Медицинский форум «Болезнь Помпе в практике врача-педиатра. Эффективная фармакотерапия». Педиатрия. №3 (21). 46-50.
- Vashakmadze N.D. i dr. 2014. Medicinski forum «Bolezn' Pompe v praktike vracha-pediatra. Jeffektivnaja farmakoterapija». Peditrija. №3 (21). 46-50 (in Russian).
- Hirschorn R., Reuser A.J.J., 2001. Glycogen storage disease type II: acid alphaglucohydrolase (acid maltase) deficiency. In: C.R.Scriver, A.L.Beaudet, W.S.Sly. et al., eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. NY: McGraw Hill, 3389-420.
- Chen Y.T., Amalfitano A. 2000. Hirschorn R., Reuser A.J.J., 2001. Towards a molecular therapy for glycogen storage disease type II (Pompe disease). Mol Med Today; 6: 245-51.
- Priya Sunil Kishnani, R. Rodney. Howell Pompe disease in infants and children. The Journal of Pediatrics. 2004. 144: S35-S43.
- Ausems M.G. et al. 1998. Frequency of glycogen storage disease (Pompe's disease). Biochem J 1963; 86: 11-6.
- Martiniuk F. et al. 1998. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet; 79: 69-72.