

Консенсусный документ по актуальным вопросам диагностики болезни Помпе

Для цитирования: Консенсусный документ по актуальным вопросам диагностики болезни Помпе. Нервно-мышечные болезни 2024;14(4):77–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-77-80>

For citation: Consensus document on the current issues in the diagnosis of Pompe disease. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2024;14(4):77–80. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-4-77-80>

Гликогеноз II типа, или болезнь Помпе (БП), относится к редким наследственным болезням накопления, связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы, КАГ) в лизосомах. Преимущественное накопление гликогена отмечено в скелетных мышцах, но в разной степени может обнаруживаться и в других органах и тканях, включая сердечную мышцу, печень, нервную систему, гладкую мускулатуру.

Современные критерии установления диагноза при БП приняты на международном уровне, включены в клинические рекомендации и соблюдаются российскими специалистами [1].

Пациентам с симптомами, характерными для БП, прежде всего рекомендуется определение активности КАГ — как правило, у пациентов с БП выявляют значительное снижение активности фермента. В ряде случаев интерпретация результатов биохимического тестирования требует осторожности, поскольку описаны аллели псевдонедостаточности, которые могут влиять на активность фермента, но не приводят к развитию болезни. В этих случаях для подтверждения диагноза БП рекомендуется повторить определение активности фермента в другой лаборатории, а также в других образцах биоматериала (мышечная ткань, культура кожных фибробластов) и/или в разных лабораториях.

Всем пациентам со сниженной активностью КАГ обязательно проводится молекулярно-генетический анализ гена *GAA* с целью подтверждения диагноза БП на молекулярно-генетическом уровне. Большинство пациентов являются компаунд-гетерозиготами, т.е. несут 2 патогенные мутации гена *GAA* в транс-положении. Поскольку в гене *GAA* описано большое число уникальных патогенных вариантов (мутаций), полиморфизмов и нуклеотидных замен неясной значимости, могут возникнуть трудности при интерпретации результатов молекулярно-генетической диагностики и, как следствие, установлении диагноза, особенно в случае незначительного снижения активности фермента.

Несмотря на повышенный в последние годы интерес к редким заболеваниям и разработанные методы

диагностики, по-прежнему остается ряд нерешенных проблем диагностики БП, которые были обсуждены на рабочем совещании с участием ведущих специалистов: генетиков, неврологов, кардиологов, сотрудников национальных лабораторных служб страны.

Следует признать, что остается нерешенной проблема на уровне адекватного первичного осмотра пациента. Недостаточный сбор анамнеза пациента, особенно с ретроспективной оценкой моторных возможностей в детстве и подростковом возрасте, не позволяет поставить правильно задачу перед лабораторными службами на поликлиническом этапе и составить перечень дифференциальных диагнозов. Во всех случаях отсутствия у пациента БП следует продолжить попытки установить правильный диагноз. Нет оснований не доверять результатам энзимодиагностики, так как ошибки в результатах бывают крайне редко и постоянно мониторируются. В сложных и неоднозначных случаях врачам в регионах нужна экспертная поддержка в принятии решений. В настоящее время имеются все технические возможности получения телемедицинской консультации, а также созыва консилиума с участием ведущих экспертов страны.

В России в настоящее время имеется когорта пациентов, у которых диагноз БП не подтвержден, несмотря на клинические проявления болезни, поскольку в ходе молекулярно-генетического анализа была обнаружена только 1 патогенная/вероятно патогенная мутация. Такое явление называют «гетерозиготность». При этом у пациента-гетерозиготы — будем так называть человека, у которого не обнаружено второй мутации, — в отличие от простого носителя патогенного генетического варианта, присутствуют клинические симптомы, характерные для БП, а также снижение активности КАГ. У носителя патогенного генетического варианта клинических проявлений нет, а активность фермента КАГ находится в пределах референсных значений или снижена, но не до критических показателей. Если у пациентов — носителей патогенного варианта гена *GAA* наблюдаются какие-либо клинические проявления миопатии, необходимо обследование для поиска

другой причины, не связанной с БП. Как говорилось выше, снижение активности фермента может быть следствием наличия аллелей псевдонедостаточности. Сочетание аллелей псевдодефицита с носительством патогенного генетического варианта в гене *G4A* может давать ложноположительный результат при проведении биохимической диагностики. На совещании также обсуждалось, что в случае установленного носительства мутации в гене *G4A* необходимы обследование семьи (семейный скрининг) и мониторинг изменения состояния.

Существуют дополнительные диагностические тактики, которые могут применяться в таких спорных случаях, как гетерозиготность БП. Например, возможно измерение уровня тетрасахарида глюкозы *Glcα1-6Glcα1-4Glcα1-4Glc* (*Glc4*) в моче в качестве биомаркера, который может помочь в таких сложных и неоднозначных случаях, как гетерозиготность и носительство. Данный биомаркер измерялся при мониторинге состояния пациентов, получавших фермент-заместительную терапию (ФЗТ) в исследовании COMET [2]. В лаборатории наследственных болезней обмена Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова проведено исследование *Glc4* в моче у здоровых добровольцев, пациентов с другими первично-мышечными заболеваниями и гликогенозами в сравнении с уровнем биомаркера у пациентов с подтвержденной БП. В рамках этого исследования метод был валидирован и получены результаты, которые в целом согласуются с данными мировых исследований [3–10]:

Glc4 является чувствительным биомаркером накопления гликогена и повреждения тканей, концентрация которого повышается в моче у пациентов с БП;

- уровень *Glc4* — возрастзависимая величина, т.е. существует обратная корреляция между концентрацией *Glc4* в моче и возрастом: с возрастом концентрация *Glc4* в моче снижается. Соответственно, нормы данного показателя для пациентов более старшего возраста будут гораздо ниже, чем нормы для новорожденных;
- уровень *Glc4* является чувствительным, но неспецифичным показателем, поскольку повышается и при других миопатиях и гликогенозах;
- уровень *Glc4* не повышается при псевдонедостаточности фермента и у носителей патогенных генетических вариантов в гене *G4A*;
- мониторинг *Glc4* у одного пациента выявил снижение уровня *Glc4* на фоне ФЗТ у пациентов с БП, что позволяет использовать данный показатель для контроля эффективности терапии в случае, если известны исходные показатели;
- *Glc4* помогает подтверждать диагноз БП при неоднозначных биохимических и ДНК-тестах;
- уровень *Glc4* выше у пациентов с БП, чем у здоровых людей того же возраста [11];
- уровень *Glc4* зависит от диеты и типа питания: высокое потребление углеводов/белка и голод влияют на концентрацию *Glc4* [12];

- уровень *Glc4* коррелирует с фенотипом: он выше у пациентов с младенческой БП по сравнению с пациентами с БП с поздним началом. Обращает на себя внимание тот факт, что при БП с поздним началом при неонатальном скрининге данный маркер был в норме [13, 14];
- уровень *Glc4* коррелирует с генотипом (наличием варианта с.-32-13T>G) и тяжестью патогенетических вариантов [6].

Эксперты рекомендуют использовать биомаркер *Glc4* в диагностике и мониторинге пациентов с БП как тест второй линии, с периодичностью 1 раз в 6 мес для сложных случаев с неоднозначными результатами биохимических исследований и клиническими признаками, несмотря на то что биомаркер не обладает стопроцентной чувствительностью и специфичностью.

Существуют и другие лабораторные показатели, изменение которых помогает заподозрить БП: креатинфосфокиназа, аспаратаминотрансфераза/лактатдегидрогеназа, вакуолизация лимфоцитов [1, 15, 16]. Также предположить диагноз БП позволяют такие исследования, как электромиография, магнитно-резонансная томография и биопсия мышц, измерение активности КАГ в лимфоцитах/фибробластах/мышечном биоптате [17]. Ряд вышеперечисленных дополнительных методов не являются рутинными, что осложняет их использование в повседневной клинической практике. «Золотым стандартом» диагностического скрининга БП является измерение активности фермента КАГ в сухих пятнах крови. При снижении активности КАГ диагноз во всех случаях должен быть подтвержден молекулярно-генетическим исследованием.

В мировой практике нет опубликованного опыта пробного назначения патогенетической ФЗТ пациентам с подозрением на БП, у которых удалось обнаружить только 1 патогенную мутацию. Есть случаи, когда терапия назначалась пациентке с 1 патогенной мутацией и 1 вариантом неизвестного значения, но результаты такого назначения пока не опубликованы [15]. Подобный опыт в России также отсутствует.

Мировое сообщество ориентируется на то, что патогенетическое лечение при БП может быть назначено в случае подтвержденного диагноза БП — при наличии 2 мутаций гена *G4A* и сниженной активности фермента КАГ. Этому же принципа придерживаются эксперты в России.

Эксперты предлагают рассмотреть следующие подходы для принятия решения о потенциальном назначении пробной патогенетической терапии:

- для принятия коллегиального решения необходимо созвать федеральный (трехсторонний) консилиум, представленный участниками данного совещания, так как все подобные случаи требуют более глубокого анализа и индивидуального подхода;
- при наличии клинической картины БП (поясно-конечностной миопатии, также может быть повы-

шен уровень креатинфосфокиназы), нормальной активности фермента КАГ и 1 патогенной мутации пробная патогенетическая терапия не назначается. Рекомендовано продолжить всестороннюю дифференциальную диагностику;

- при наличии клинической картины БП (поясно-конечностной миопатии, также может быть повы-

шен уровень креатинфосфокиназы), снижения активности фермента КАГ, 1 патогенной мутации, повышенного уровня Glc4 в моче назначение пробной патогенетической терапии возможно при условии коллегиального решения. Для этого необходимо созвать федеральный (трехсторонний) консилиум, представленный участниками данного совещания.

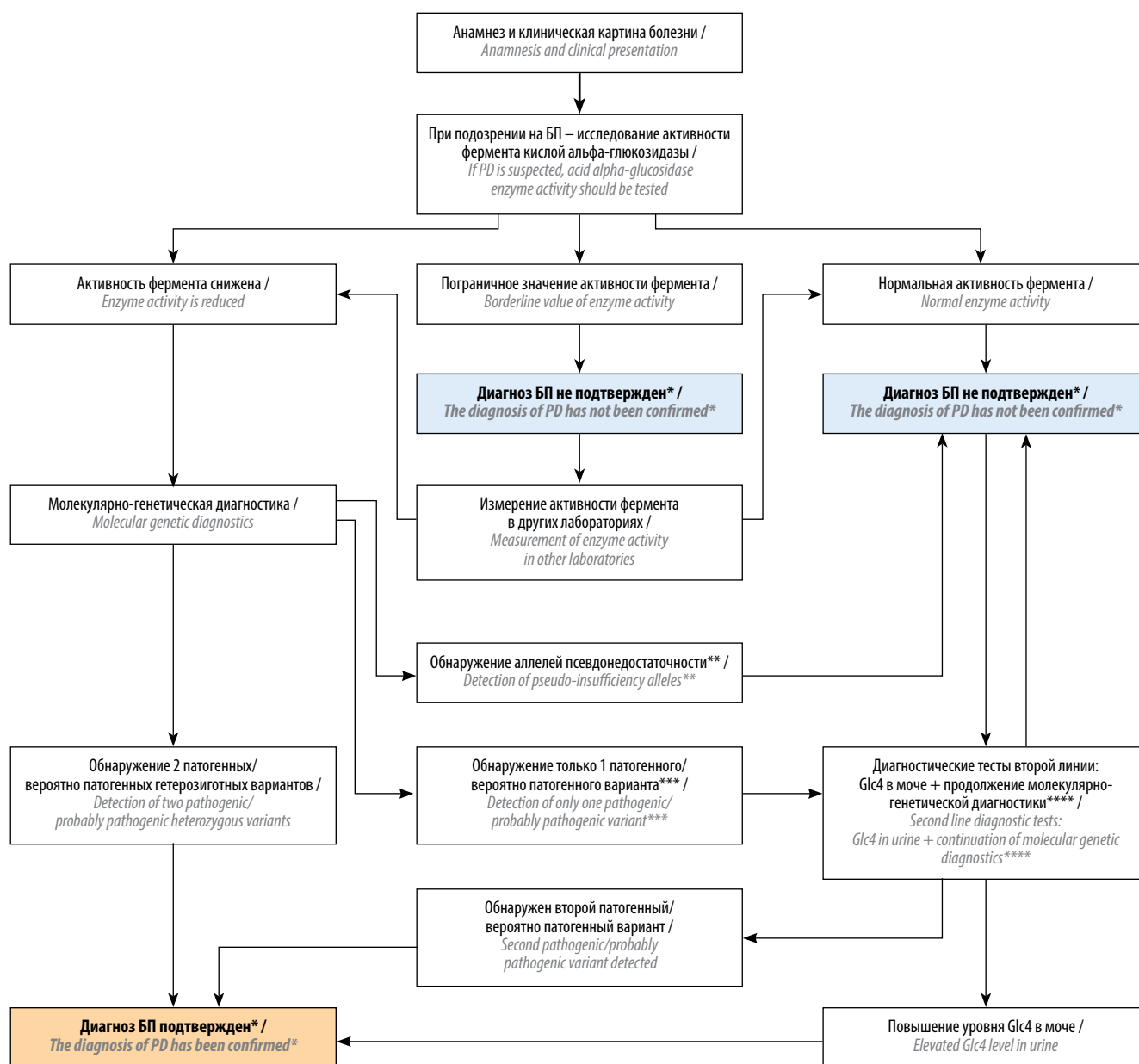


Рис. 1. Алгоритм подтверждения диагноза болезни Помпе (БП) в реальной клинической практике. *Возможно повторное измерение активности фермента. **Провести измерение концентрации Glc4 в моче. При нормальном значении диагноз БП не подтвержден. При повышенном значении необходимо продолжить молекулярно-генетическую диагностику. ***Возможно обсуждение пробной ферментозаместительной терапии по решению трехстороннего федерального консилиума. ****Например, мультиплексная амплификация лигированных зондов, NGS-панели, исследование интронов, секвенирование генома/экзома/мРНК

Fig. 1. Algorithm for confirming the diagnosis of Pompe disease (PD) in real clinical practice. *Possible repeat measurement of enzyme activity. **Measure the concentration of Glc4 in urine. If the value is normal, the diagnosis of PD is not confirmed. If the value is elevated, molecular genetic diagnosis should be continued. ***Trial enzyme replacement therapy may be discussed as determined by a tripartite federal consilium. ****For example, multiplex ligation-dependent probe amplification, NGS panels, intron studies, genome/exome/mRNA sequencing

В первую очередь это касается маленьких детей с младенческой формой БП, имеющих выраженные клинические проявления, у которых мутации пока не обнаружены, но активность фермента КАГ значительно снижена, — у них стоит рассмотреть вопрос о немедленном назначении ФЗТ, поскольку речь идет о жизнеугрожающей ситуации;

- при наличии клинической картины БП (поясно-конечностной миопатии, также может быть повышен уровень креатинфосфокиназы), сниженной активности фермента КАГ, 1 патогенной мутации и/или 1 варианта неизвестного значения или 2 вариантов неизвестного значения и повышенного уровня Glc4 в моче можно рассматривать БП как диагноз;
- важно отметить, что параллельно принятию решения о назначении пробной ФЗТ необходимо расширить

применение методов молекулярно-генетической диагностики и их сочетаний (мультиплексная амплификация лигированных зондов, NGS-панели, исследование интронов, секвенирование генома/экзома/мРНК) для поиска второй мутации, а также исследование активности фермента в разных типах клеток.

Продолжительность и критерии отмены пробной патогенетической терапии обсуждаются коллегиально для каждого случая в рамках федерального (трехстороннего) консилиума. Мониторинг терапии может осуществляться клинически и при помощи измерения уровня биомаркера Glc4 в моче (при условии, что данный биомаркер также был измерен до назначения ФЗТ).

Приводим алгоритм подтверждения диагноза БП в реальной клинической практике, предложенный экспертами на рабочем совещании (рис. 1).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Болезнь Помпе». 2019. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/317_1. (In Russ.). Clinical Guidelines “Pompe Disease”. 2019. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/317_1. (In Russ.).
2. Diaz-Manera J., Kishnani P.S., Kushlaf H. et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): A phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2021;20(12):1012–26. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00241-6
3. Chien Y.H., Goldstein J.L., Hwu W.-L. et al. Baseline urinary glucose tetrasaccharide concentrations in patients with infantile- and late-onset Pompe disease identified by newborn screening. *JIMD Rep* 2015;19:67–73. DOI: 10.1007/8904_2014_366
4. Gragnaniello V., Pijnappel P.W.W.M., Burlina A.P. et al. Newborn screening for Pompe disease in Italy: Long-term results and future challenges. *Molec Genet Metab Rep* 2022;33:100929. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100929
5. Burton B.K., Charrow J., Hoganson G.E. et al. Newborn screening for Pompe disease in Illinois: Experience with 684,290 infants. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(1):4. DOI: 10.3390/ijns6010004
6. Manwaring V., Prunty H., Bainbridge K. et al. Urine analysis of glucose tetrasaccharide by HPLC: a useful marker for the investigation of patients with Pompe and other glycogen storage diseases. *J Inher Metab Dis* 2012;35:311–6. DOI: 10.1007/s10545-011-9360-2
7. Piraud M., Pettazzoni M., De Antonio M. et al. Urine glucose tetrasaccharide: A good biomarker for glycogenoses type II and III? A study of the French cohort. *Molec Genet Metab Rep* 2020;23:100583. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100583
8. Molaes-Vila A., Corbalán-Rivas A., Carnero-Gregorio M. et al. Biomarkers in glycogen storage diseases: An update. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4381. DOI: 10.3390/ijms22094381
9. Saville J.T., Fuller M. Experience with the urinary tetrasaccharide metabolite for Pompe disease in the diagnostic laboratory. *Metabolites* 2021;11(7):446–57. DOI: 10.3390/metabo11070446
10. Nam Y., Lee K., Jun S.-H. et al. Evaluation of the urinary glucose tetrasaccharide assay using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for diagnosis of Pompe disease. *Lab Med Online* 2015;5:211–4. DOI: 10.3343/lmo.2015.5.4.211
11. Canbay E., Viral M., Uçar S.L. et al. The decision-making levels of urine tetrasaccharide for the diagnosis of Pompe disease in the Turkish population. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33(3):391–5. DOI: 10.1515/jpem-2019-0393
12. Kumlien J., Chester M.A., Lindberg B.S. et al. Urinary excretion of a glucose-containing tetrasaccharide. A parameter for increased degradation of glycogen. *Clin Chim Acta* 1988;176:39–48. DOI: 10.1016/0009-8981(88)90172-6
13. Young S.P., Zhang H., Corzo D. et al. Long-term monitoring of patients with infantile-onset Pompe disease on enzyme replacement therapy using a urinary glucose tetrasaccharide biomarker. *Genet Med* 2009;11:536–41. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181a87867
14. Young S.P., Piraud M., Goldstein J.L. et al. Assessing disease severity in Pompe disease: The roles of a urinary glucose tetrasaccharide biomarker and imaging techniques. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:50–8. DOI: 10.1002/ajmg.c.31320
15. Савостьянов К.В., Никитин С.С., Карпачёва К.Е. Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):54–62. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-54-62
16. Savostyanov K.V., Nikitin S.S., Karpacheva K.E. Laboratory studies and Pompe disease: From suspicion to therapy monitoring. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(1):54–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-54-62
17. Parisi D., Musumeci O., Mondello S. et al. Vacuolated PAS-positive lymphocytes on blood smear: An easy screening tool and a possible biomarker for monitoring therapeutic responses in late onset Pompe disease (LOPD). *Front Neurol* 2018;9:880. DOI: 10.3389/fneur.2018.00880
18. Ann Y., Young S.P., Kishnani P.S. et al. Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2005;85:247–54. DOI: 10.1016/j.ymgme.2005.03.010

Настоящий согласительный документ был составлен С.С. Никитиным и Е.Ю. Захаровой при участии и одобрении З.И. Вафиной, Н.Д. Вашакмадзе, С.В. Михайловой, В.И. Ларионовой, Л.М. Кузенковой, К.С. Невмержицкой, М.А. Васильевой, Г.В. Байдаковой, А.А. Пушкова, Д.М. Таловой. Рабочее совещание по теме «Актуальные вопросы диагностики болезни Помпе» состоялось при поддержке компании АО «Санофи Россия». Все специалисты, принявшие участие в составлении представленного консенсусного документа, заявляют об отсутствии конфликта интересов.