

Клинический осмотр пациентов при болезни Помпе с поздним началом: типичные и нетипичные симптомы и признаки

С.С. Никитин

Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2

Контакты: Сергей Сергеевич Никитин nikitin-s@bk.ru

Болезнь Помпе классифицируется на две основные формы: младенческая форма с дебютом в возрасте до 12 мес и болезнь Помпе с поздним началом – манифестацией в любом возрасте после 1-го года жизни. Болезнь Помпе с поздним началом характеризуется повышением уровня креатинкиназы, слабостью мышц туловища и поясов, часто сопровождающейся дыхательной недостаточностью в результате дегенерации дыхательных мышц. Задержка диагноза остается проблемой для большинства стран, и врачи должны быть насторожены относительно позднего установления правильного диагноза. Сложности диагностики болезни Помпе с поздним началом связаны с широким спектром и продолжительностью развития симптомов и неспецифических признаков, часто не отличимых от изменений, наблюдаемых при других нервно-мышечных расстройствах. Основные мышечные проявления и клинические тесты, используемые в диагностике болезни Помпе с поздним началом, рассматриваются на примерах из собственных наблюдений, обсуждаются внескелетные изменения, позволяющие заподозрить гликогеноз II типа.

Ключевые слова: болезнь Помпе, болезнь Помпе с поздним началом, симптомы болезни Помпе, поясно-конечностная мышечная дистрофия, миопатия, аневризма, гиперкреатинкиназемия

Для цитирования: Никитин С.С. Клинический осмотр пациентов при болезни Помпе с поздним началом: типичные и нетипичные симптомы и признаки. *Нервно-мышечные болезни* 2019;9(4):26–33.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-26-33

Clinical examination of patients with late-onset Pompe disease: typical and not typical symptoms and signs

S.S. Nikitin

Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center «Practical Neurology»;
Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia

Pompe disease is classified in two main forms: the infantile onset Pompe disease, manifested before the age of 12 months and late onset Pompe disease with a debut at any age after 1 year of life. The late onset Pompe disease is characterized by hyper creatine kinase level, limb-girdle and axial muscle weakness, usually complicated by respiratory muscles degeneration. Diagnostic delay is still common in most countries, and physician should be wary to of delaying the correct diagnosis. Difficulties in diagnosing late onset Pompe disease are associated with broad and continuous clinical spectrum of nonspecific signs and symptoms often not distinguishable from those in other neuromuscular disorders. The main muscular manifestations and clinical tests of late onset Pompe disease are considered, and extra-muscular changes are discussed that allow one to suspect type II glycogenosis.

Key words: Pompe disease, late onset Pompe disease, Pompe disease presentation, limb-girdle myodystrophy, myopathy, aneurysms, hyper-creatinemia

For citation: Nikitin S.S. Clinical examination of patients with late-onset Pompe disease: typical and not typical symptoms and signs. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2019;9(4):26–33.

Гликогеноз II типа (MIM: 232 300), или болезнь Помпе (БП), – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в гене *GAA* (локус 17q25.2–25). Мутация приводит к метаболическому дефекту ферментативной недостаточности кислой α-глюкозидазы (α-ГЛ), в результате чего нарушается гидролиз гликогена в лизосомах клеток. Недостаточная активность или отсутствие α-ГЛ приводит к внутри-

клеточному накоплению гликогена и в конечном итоге к поражению разных тканей организма [1]. Частота болезни Помпе колеблется в широких пределах – от 1:40 000/60 000 [2–4].

Сегодня выделяют 2 основные формы БП – младенческую форму с дебютом на первом году жизни и БП с поздним началом (БППН), к которой относят всех пациентов с манифестацией признаков болезни

в любом возрасте после первого года жизни. Патогенез БП одинаков для выделенных клинических форм. Младенческая форма характеризуется полиорганной патологией (кардиомегалией, гепатомегалией, гипотонией и генерализованной мышечной слабостью), агрессивным течением и обычно гибелью ребенка от дыхательной недостаточности. На долю диагностированных пациентов с младенческой БП приходится всего 23 %, что ставит вопрос о причинах малого числа диагностированных больных с БППН [2].

При БППН в основном поражаются мышцы плечевого, тазового поясов и паравертебральные мышцы при отсутствии или минимальном вовлечении других органов и тканей [5, 6].

По мере прогрессирования болезни развивается дыхательная недостаточность за счет слабости дыхательной мускулатуры. Мышечные проявления обычно коррелируют со степенью снижения активности α -ГЛ, который колеблется в пределах 1–40 % от нормы [7], и определяют клинические проявления в соответствии с возрастом дебюта (тяжесть и распространенность поражения разных мышц), а также характер течения болезни. Многообразие фенотипов БППН у лиц разного возраста затрудняет своевременное установление диагноза и проведение патогенетической фермент-заместительной терапии.

Самыми частыми первыми неспецифическими признаками неблагополучия на досимптоматической стадии БППН являются боль в мышцах, снижение толерантности к нагрузкам и повышенная утомляемость, предшествующие слабости мышц. Боль в проксимальных мышцах на ранних стадиях БППН, по данным разных авторов, отмечена от 18 % [8] до 45–50 % случаев [9]. Описаны 2 сестры с БППН с персистирующим болевым синдромом, напоминающим фибромиалгию, который не уменьшался даже на фоне фермент-заместительной терапии [10]. По нашим наблюдениям боль в мышцах встречается у половины пациентов с БППН [11], а у 1 пациентки боль была основной жалобой за несколько лет до развития слабости мышц в возрасте 25 лет. Миалгии обычно относят к сидячему образу жизни, недостаточной физической нагрузке, переутомлению и депрессии, что приводит к тому, что пациенту не проводится должного обследования. Невролог в подобных случаях в первую очередь должен исследовать уровень креатинкиназы, аланинтрансаминазы, аспартаттрансаминазы и лактатдегидрогеназы. При повышении уровней перечисленных ферментов и особенно креатинкиназы в пределах от 500–600 до 1000–1500 Ед/л рекомендуется продолжить диагностический поиск причины выявленных изменений и жалоб и в первую очередь исключить гликоген II типа.

При осмотре часто обращает на себя внимание слабость мышц лица с наличием птоза (чаще симметричного) (рис. 1а, б), слабости круговой мышцы рта (пациенты сообщают, что в детстве не могли или плохо



Рис. 1. Пациентка Р., 58 лет, с болезнью Помпе с поздним началом: а – слабость мимических мышц, асимметричный птоз с 2 сторон, взгляд с вынужденно приподнятыми бровями, усиленный рисунок морщин лба; б – слабость *m. orbicularis oculi*, слабость и асимметрия напряжения *m. orbicularis m. orbicularis oris*

Fig. 1. Patient R., 58 years old, with late-onset Pompe disease: а – weakness of facial muscles, asymmetric bilateral ptosis, gaze with forcedly raised eyebrows, enhanced forehead wrinkles; б – weakness of the *m. orbicularis oculi*, weakness and asymmetry of tension of the *m. orbicularis oris*



Рис. 2. Пациент Д., 9 лет. Диагноз: болезнь Помпе с поздним началом. Характерный прием дополнительной опоры на руку при подъеме по лестнице из-за слабости мышц тазового пояса и бедер

Fig. 2. Patient D., 9 years old. Diagnosis: Pompe disease with a late onset. A characteristic technique used additional support on the arm when climbing stairs due to weakness of the muscles of the pelvic girdle and hips

свистели), возможны жалобы на слабость и прикусывание языка, застревание пищи за щекой, шепелявость. Описанные изменения предшествуют или сопровождают жалобы со стороны скелетных мышц. Прогрессирование болезни меняет портрет пациента с БППН. На первый план выходят жалобы на слабость мышц при выполнении простых моторных задач: подъем с постели из горизонтального положения, вставание с низкого стула, трудности при выходе из автомобиля, подъеме по лестнице (рис. 2, 3а), а также изменение осанки с развитием гиперлордоза (рис. 3б). Наряду с этим



Рис. 3. Пациент Д., 9 лет, с болезнью Помпе с поздним началом. Клинический осмотр: а – из-за слабости *mm. gluteus, erector spinae* пациент использует дополнительную опору руки на бедро, пытаясь встать прямо; б – выраженный гиперлордоз и слабость дельтовидных мышц; в – атрофия мышц спины, хорошо видимая при наклоне вперед; г – слабость мышц, удерживающих лопатку, асимметричный синдром «крыловидных» лопаток, больше выраженный слева

Fig. 3. Patient D., 9 years old with late-onset Pompe disease. Clinical examination: а – due to weakness of *mm. gluteus, erector spinae* the patient uses the extra support of the hand on the thigh, trying to stand upright, б – severe hyperlordosis and weakness of the deltoid muscles, в – atrophy of the back muscles, clearly visible when leaning forward; г – weakness of the muscles holding the scapula, asymmetric syndrome of «pterygoid» scapula, more pronounced on the left

отмечается изменение походки — из-за слабости мышц, отводящих бедро, при ходьбе таз перекашивается, пациент идет вразвалку, походка напоминает утиную или походку Тренделенбурга. В большей степени поражаются мышцы тазового пояса — разгибатели, приводящие и отводящие мышцы бедра, а также (обычно позже) сгибатели бедра. Селективно поражаются мышцы задней части бедра, в первую очередь большая приводящая мышца бедра и полумембранозная мышца, позже — длинная головка бицепса бедра и полусухожильная мышца. Четырехглавая мышца и, особенно, мышцы голени и стопы обычно остаются интактными

или вовлекаются минимально даже на развернутых стадиях болезни (рис. 4). При изменениях мышц тазового пояса и мышц задней группы бедра осмотр обнаруживает слабость мышц плечевого пояса (рис. 3в, г): мышцы, фиксирующие лопатку (нижние порции трапецевидной, ромбовидной и подлопаточной мышц). Дельтовидная, надлопаточная и зубчатая мышцы, как правило, страдают позже и в меньшей степени.

Из мышц туловища больше всего подвержены дегенерации с жировым замещением параспинальные, межреберные мышцы, косые, поперечные и прямые мышцы живота [12–14]. В ряде случаев у пациента,



Рис. 4. Пример одинакового паттерна вспомогательных приемов, используемых пациентами разного возраста с болезнью Помпе с поздним началом при вставании из положения лежа: слабость мышц туловища, тазового пояса и бедер: а – мальчик 9 лет; б – пациентка С. 33 лет

Fig. 4. An example of the same pattern of additional techniques used by patients of different ages with Pompe disease with a late onset when standing up from a prone position: weakness of the muscles of the trunk, pelvic girdle and hips: a – boy, 9 years old; б – patient S., 33 years old

обследованного по поводу жалоб на боль и слабость в мышцах поясницы, можно заподозрить гликогеноз II типа по наличию изменений параспинальных мышц на стандартных снимках магнитно-резонансной томографии, особенно при отсутствии дегенеративно – дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника. Несмотря на то, что гиперлордоз при БППН встречается чаще, описано 4 случая, когда пациентов с гликогенозом II типа в течение 10 лет наблюдали с диагнозом «синдром согнутого позвоночника» [15].

Дыхательная недостаточность – обычный спутник мышечных симптомов при БППН, развивается за счет слабости мышц передней стенки живота, диафрагмы и межреберных мышц [16, 17]. В первую очередь респираторные нарушения проявляются признаками апноэ сна: пациенты жалуются на плохой сон, на усталость после сна, дневную сонливость, утреннюю головную боль, а также одышку и слабость кашлевого толчка. В таких случаях необходима оценка форсированной жизненной емкости легких в положении сидя и лежа, что является обязательным, так как в положении сидя в ряде случаев показатели могут не отличаться от нормы. Падение показателя форсированной жизненной емкости легких $>25\%$ в положении лежа свидетельствует о снижении силы мышц диафрагмы [18, 19]. При спирометрии также можно оценить максимальное давление на выдохе, носовое давление на вдохе, пиковую скорость выдоха и т. п. Эти показатели также будут снижаться при БППН. При обращении пациента к врачу по поводу нарушения сна, синдрома ночного апноэ и выявлении при этом сопутствующей слабости мышц, а также если при дополнительном обследовании выявлено повышение креатинкиназы, требуется исключение БППН. Атрофия диафрагмы часто ассоциируется со снижением высоты легких и развитием ателектазов, что можно считать характерным признаком БППН [16].

Анализ литературы показал, что мышцы языка достаточно часто поражаются уже на ранних стадиях БППН, что приводит к нарушению глотания и риску аспирации, дисфагии и дизартрии [20–22].

Офтальмологические нарушения при БППН проявляются косоглазием, птозом (как правило, асимметричным) [23, 24].

К нетипичным и относительно редким проявлениям БП в качестве манифеста и сопутствующих изменений при БППН относятся случайно выявленные цереброваскулярные артериопатии [25–28], долихоэкстазия базилярной артерии, аневризмы, микрогеморагии [27, 29, 30]. Число случаев БППН с описанными изменениями не превышает 3 %. Также к редким проявлениям относятся нарушения сердечного ритма, суправентрикулярная тахикардия, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта [31–33]. Вопрос, насколько это было связано с БППН, остается открытым, так как

синдром встречается у 0,1–0,3 % населения в общей популяции.

Сколиоз чаще развивается у детей с БП, реже у взрослых [34]. По данным Регистра Помпе, он выявляется у 24,8 % больных [35] и вносит отрицательный вклад в дыхательную функцию грудной клетки. Синдром ригидного позвоночника также считается состоянием, которое может быть маской БППН, особенно в комбинации со сколиозом [36]. В отдельных случаях при БППН может развиваться кифоз.

При БППН встречаются желудочно-кишечные нарушения (постпрандиальные боли и вздувание, быстрое насыщение, хроническая диарея и рвота, запоры, снижение рвотного рефлекса, увеличение печени) [37], снижение слуха (особенно в дебюте) и лейкоэнцефалопатия [38].

Расстройства со стороны мочеполовой системы проявляются недержанием мочи [39, 40]. Недержание мочи у женщин и мужчин отмечено в 25 % случаев при БППН и считается недостаточно диагностируемым состоянием [41].

Кардиологические нарушения при БППН встречаются редко и, как показано в когорте 87 пациентов, проявляются укорочением PR-интервала в 10 % случаев, снижением систолической функции левого желудочка у 7 % и увеличением массы левого желудочка только у 5 % больных [42]. При анализе данных 74 больных с БППН умеренная гипертрофия миокарда обнаружена в 13 % случаев даже на фоне фермент-заместительной терапии в течение 4 лет [43]. Описан 1 случай кардиомиопатии с фракция выброса левого желудочка 35 % у женщины с дебютом БП в возрасте 33 лет [44].

Снижение слуха у больных с БППН, по одним данным, не превышает число случаев в общей популяции [45], близкие данные приводят и другие исследователи [46]. Из 20 пациентов в 57 % случаев выявлена нейро-сенсорная и в 33 % – кондуктивная тугоухость [47].

Полинейропатия при БП развивается в результате отложения гликогена в аксонах и шванновских клетках миелинизированных и немиелинизированных волокон [48–50]. Большой интерес представляют данные о нейропатии тонких волокон, подтвержденной у 22 из 44 пациентов с БППН [51]. Полинейропатия с вовлечением моторных и сенсорных нервов ног подтверждена нейрофизиологическими методами у 9 пациентов [52, 53].

Связь перечисленных нетипичных проявлений, помимо снижения активности α -ГЛ и генетического дефекта, доказана достоверным уменьшением выраженности изменений, вплоть до полного исчезновения на фоне патогенетической фермент-заместительной терапии препаратом Майозайм [54, 55]. У наблюдавшихся нами 2 мужчин с БППН уменьшение дизурических расстройств и дефекации отмечено уже после первого курса фермент-заместительной терапии с нарастанием эффекта при продолжении лечения.

На доклинической стадии, когда нет слабости аксиальной мускулатуры, мышц конечностей, скелетных мышц и дыхательных нарушений, БППН может проявляться изолированным повышением креатинкиназы (не выше 2000 Ед/л) [54–56]. Однако среди пациентов с бессимптомной гиперкреатинкиназемией число выявленных лиц с БППН, по данным литературы, не превышает 4 % [57, 58].

Ядром клинических проявлений пациентов с БППН является миопатический синдром с преимущественным поражением аксиальной мускулатуры, мышц плечевого и поясничного пояса, обычно сопровождающийся признаками дыхательной недостаточности. Уровень креатинкиназы обычно не превышает 2000 Ед/л. Отсутствие жалоб в детстве и юности не является

основанием для исключения первично-мышечного заболевания в позднем возрасте. Ряд наблюдаемых нами пациентов с БППН показывали в юности спортивные результаты выше среднего, а также успешно прошли службу в армии, а один даже стал профессиональным военным. Женщины до появления или при минимальных признаках БП имели по 1–2 беременности с самостоятельным родоразрешением. При настороженности относительно БППН благополучный анамнез до манифестации признаков БППН и нетипичные проявления расширяют спектр пациентов, которым показаны скрининг активности α -ГЛ в сухом пятне крови [58–62] и, при снижении активности ГЛ, проведение молекулярно-генетического исследования для подтверждения гликогеноза II типа с поздним началом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mechtler T.P., Stary S., Metz T.F. et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* 2012;379(9813):335–41. PMID: 22133539. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61266-X.
2. Dasouki M., Jawdat O., Almadhoun O. et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin* 2014;32:751. PMID: 25037089. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.010.
3. Toscano A., Rodolico C., Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med* 2019;7(13):284–95. PMID: 31392196. DOI: 10.21037/atm.2019.07.24.
4. Theadom A., Rodrigues M., Poke G. et al. A nationwide, population-based prevalence study of genetic muscle disorders. *Neuroepidemiology* 2019; 52(3–4):128–35. PMID: 30661069. DOI: 10.1159/000494115.
5. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю., Цивилева В.В. Нервно-мышечные болезни 2014;1:62–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-62-68. [Nikitin S.S., Kovalchuk M.O., Zaharova E.U., Tsvileva V.V. Late-onset Pompe disease: first clinical description in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular diseases* 2014;1:62–8. (In Russ.)].
6. van der Beek N. A.M.E., de Vries J.M., Hagemans M.L.C. et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:88–103. PMID: 23147228. DOI: 10.1186/1750-1172-7-88.
7. Kishnani P.S., Steiner R.D., Bali D. et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267–88. PMID: 16702877. DOI: 10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3.
8. Müller-Felber W., Horvath R., Gempel K. et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007;17:698–706. PMID: 17643989. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.06.002.
9. Güngör D., Schober A.K., Kruijshaar M.E. et al. Pain in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *Mol Genet Metab* 2013;109:371–6. PMID: 23849261. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.05.021.
10. Gesquière-Dando A., Attarian S., Maues De P.A. et al. Fibromyalgia-like symptoms associated with irritable bowel syndrome: A challenging diagnosis of late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2015;52(2):300–4. PMID: 25703594. DOI: 10.1002/mus.24618.
11. Никитин С.С., Курбатов С.А., Бреде-лев В.А., Ковальчук М.О. Настораживающие признаки и симптомы в ранней диагностике болезни Помпе с поздним началом: клиника превыше всего. *Журнал неврологии и психиатрии* 2015;12:19–24. DOI: 10.17116/jneuro.201511511219-24. [Nikitin S.S., Kurbatov S.A., Bredelev V.A. et al. Alarming signs and symptoms in the early diagnostics of late onset Pompe disease: super omnia clinica. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of neurology and psychiatry* 2015; 12:19–24. (In Russ.)].
12. Pichiecchio A., Uggetti C., Ravaglia S. et al. Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2004;14(1):51–5. PMID: 14659413. DOI: 10.1016/j.nmd.2003.08.003.
13. Alejaldre A., Díaz-Manera J., Ravaglia S. et al. Trunk muscle involvement in late-onset Pompe disease: study of thirty patients. *Neuromuscul Disord* 2012;22(2):S148–54. PMID: 22980766. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.05.011.
14. Figueroa-Bonaparte S., Segovia S., Llauger J. et al. Muscle MRI findings in childhood/adult onset Pompe disease correlate with muscle function. *PLoS One* 2016;11(10):e0163493. PMID: 27711114. DOI: 10.1371/journal.pone.0163493.
15. Taisne N., Desnuelle C., Juntas Morales R. et al. Bent spine syndrome as the initial symptom of late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2017;56(1):167–70. PMID: 27862019. DOI: 10.1002/mus.25478.
16. Gaeta M., Barca E., Ruggeri P. et al. Late-onset Pompe disease (LOPD): correlations between respiratory muscles CT and MRI features and pulmonary function. *Mol Genet Metab* 2013;110:290–6. PMID: 23916420. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.06.023.
17. Spiesshoefer J., Henke C., Kabitz H.J. et al. The nature of respiratory muscle weakness in patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2019;29(8):618–27. PMID: 31327549. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.06.011.
18. Berger K.I., Chan Y., Rom W.N. et al. Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2016;26:481–9. PMID: 27297666. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.05.018.
19. Johnson E.M., Roberts M., Mozaffar T. et al. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2016;26(2):136–45. PMID: 26794303. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.11.009.
20. Dubrovsky A., Corderi J., Lin M. et al. Expanding the phenotype of late-onset

- Pompe disease: tongue weakness: a new clinical observation. *Muscle Nerve* 2011;44(6):897–901. PMID: 21953123. DOI: 10.1002/mus.222027.
21. Carlier R.Y., Laforet P., Wary C. et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul Disord* 2011;21(11):791–9. PMID: 21803581. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.06.748.
 22. Jones H.N., Crisp K.D., Asrani P. et al. Quantitative assessment of lingual strength in late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2015;51(5):731–5. PMID: 25399907. DOI: 10.1002/mus.24523.
 23. Brignol T.N., Urtizveria J.A. Болезнь Помпе и офтальмопатия: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни* 2015;1:19–24. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-19-24. [Brignol T.N., Urtizveria J.A. Pompe disease and ophthalmopathy: literature review. *Nervno-myshechnye bolezni – Neuromuscular Diseases* 2015;1:19–24. (In Russ.)].
 24. Groen W.B., Leen W.G., Vos A.M. et al. Ptosis as a feature of late-onset glycogenosis type II. *Neurology* 2006;67(12):2261–2. PMID: 17190962. DOI: 10.1212/01.wnl.0000249183.39952.3e.
 25. Kretschmar H.A., Wagner H., Hübner G. et al. Aneurysms and vacuolar degeneration of cerebral arteries in late-onset acid maltase deficiency. *J Neurol Sci* 1990;98(2–3):169–83. PMID: 2243227. DOI: 10.1016/0022-510x(90)90258-o.
 26. Refai D., Lev R., Cross D.T. et al. Thrombotic complications of a basilar artery aneurysm in a young adult with Pompe disease. *Surg Neurol* 2008;70(5):518–20. PMID: 18207222. DOI: 10.1016/j.surneu.2007.05.049.
 27. Zhang B., Zhao Y., Liu J. et al. Late-onset Pompe disease with complicated intracranial aneurysm: a Chinese case report. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:713–7. PMID: 27099502. DOI: 10.2147/NDT.S94892.
 28. Filosto M., Todeschini A., Cotelli M.S. et al. Non-muscle involvement in late-onset glycogenosis II. *Acta Myol* 2013;32(2):91–4. PMID: 24399865.
 29. Lafor t P., Petiot P., Nicolino M. et al. Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late-onset Pompe disease. *Neurology* 2008;70(22):2063–6. PMID: 18505979. DOI: 10.1212/01.wnl.0000313367.09469.13.
 30. Goeber V., Banz Y., Kaeberich A. et al. Huge aneurysm of the ascending aorta in a patient with adult-type Pompe's disease: histological findings mimicking fibrillinopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(1):193–5. PMID: 22945242. DOI: 10.1093/ejcts/ezs489.
 31. Chan J., Desai A.K., Kazi Z.B. et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab* 2017;120:163–72. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.12.004.
 32. Tabarki B., Mahdhaoui A., Yacoub M. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff–Parkinson–White syndrome revealing type II glycogenosis. *Arch Pediatr* 2002;9(7):697–700. PMID: 12162158. DOI: 10.1016/s0929-693x(01)00968-x.
 33. van der Beek N.A., Soliman O.I., van Capelle C.I. et al. Cardiac evaluation in children and adults with Pompe disease sharing the common c.-32-13T>G genotype rarely reveals abnormalities. *J Neurol Sci* 2008;275(1–2):46–50. PMID: 18757064. DOI: 10.1016/j.jns.2008.07.013.
 34. Alandy-Dy J., Wencel M., Hall K. et al. Variable clinical features and genotype-phenotype correlations in 18 patients with late-onset Pompe disease. *Ann Transl Med* 2019;7(13):276. PMID: 31392188. DOI: 10.21037/atm.2019.06.48.
 35. Roberts M., Kishnani P.S., van der Ploeg A.T. et al. The prevalence and impact of scoliosis in Pompe disease: lessons learned from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):574–82. PMID: 21930409. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.08.01111.
 36. Panosyan F.B., Fitzpatrick M.F., Bolton C.F. Late onset Pompe disease mimicking rigid spine syndrome. *Can J Neurol Sci* 2014;41(2):286–9. PMID: 24534049. DOI: 10.1017/s0317167100016760.
 37. Bernstein D.L., Bialer M.G., Mehta L. et al. Pompe disease: dramatic improvement in gastrointestinal function following enzyme replacement therapy. A report of three later-onset patients. *Mol Genet Metab* 2010;101(2–3):130–3. PMID: 20638881. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.06.003.
 38. Hanisch F., Rahne T., Plontke S.K. Prevalence of hearing loss in patients with late-onset Pompe disease: Audiological and otological consequences. *Int J Audiol* 2013;52(12):816–23. PMID: 2416085412. DOI: 10.3109/14992027.2013.840932.
 39. McNamara E.R., Austin S., Case L. et al. Expanding our understanding of lower urinary tract symptoms and incontinence in adults with pompe disease. *JIMD Rep* 2015;20:5–10. PMID: 25614307. DOI: 10.1007/8904_2014_381.
 40. Karabul N., Skudlarek A., Berndt J. et al. Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with Pompe disease: a cross-sectional survey. *JIMD Rep* 2014;17:53–61. PMID: 25155777. DOI: 10.1007/8904_2014_334.
 41. Rémiche G., Herbaut A.G., Ronchi D. et al. Incontinence in late-onset Pompe disease: an underdiagnosed treatable condition. *Eur Neurol* 2012;68(2):75–8. PMID: 22760201. DOI: 10.1159/000338776.
 42. Forsha D., Li J.S., Smith P.B. et al. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2011;13:625–31. PMID: 21543987. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182142966.
 43. Angelini C., Semplicini C., Ravaglia S. et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2012;259(5):952–8. PMID: 22081099. DOI: 10.1007/s00415-011-6293-5.
 44. Mori M., Bailey L.A., Estrada J. et al. Severe Cardiomyopathy as the Isolated Presenting Feature in an Adult with Late-Onset Pompe Disease: a case report. *JIMD Rep* 2017;31:79–83. PMID: 27142047. DOI: 10.1007/8904_2016_563.
 45. van der Beek N.A., Verschuure H., Reuser A.J.J. et al. Hearing in adults with Pompe disease. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:335–41. PMID: 22002441. DOI: 10.101037/atm.2019.06.48.
 46. Alandy-Dy J., Wencel M., Hall K. et al. Variable clinical features and genotype-phenotype correlations in 18 patients with late-onset Pompe disease. *Ann Transl Med* 2019;7(13):276. PMID: 31392188. DOI: 10.21037/atm.2019.06.48.
 47. Musumeci O., Catalano N., Barca E. et al. Auditory system involvement in late onset Pompe disease: a study of 20 Italian patients. *Mol Genet Metab* 2012;107:480–4. PMID: 22958975. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.07.024.
 48. Finsterer J., Wanschitz J., Quasthoff S. et al. Causally treatable, hereditary neuropathies in Fabry's disease, transthyretin-related familial amyloidosis, and Pompe's disease. *Acta Neurol Scand* 2017;136(6):558–69. PMID: 28295152. DOI: 10.1111/ane.12758.
 49. Origuchi Y., Itai Y., Matsumoto S. et al. Quantitative histological study of the sural nerve in a child with acid maltase deficiency(glycogenosis type II). *Pediatr Neurol* 1986;2:346–9.
 50. Fidziańska A., Ługowska A., Tylki-Szymańska A. Late form of Pompe disease with glycogen storage in peripheral nerves axons. *J Neurol Sci* 2011;15:301(1–2):59–62. PMID: 21109266. DOI: 10.1016/j.jns.2010.10.031.
 51. Hobson-Webb L.D., Austin S.L., Jain S. et al. Small-fiber neuropathy in Pompe disease: first reported cases and prospective screening of a clinic cohort. *Am J Case Rep* 2015;16:196–201. PMID: 25835646. DOI: 10.12659/AJCR.893309.
 52. Tsai L.K., Hwu W.L., Lee N.C. et al. Clinical features of Pompe disease with motor neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2019;9(11):903–6. PMID: 31706699. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.011.

53. Lamartine S., Monteiro M., Remiche G. Late-onset Pompe disease associated with polyneuropathy. *Neuromuscul Disord* 2019;29(12):968–72. PMID: 31676142. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.08.016.
54. Bernstein D.L., Bialer M.G., Mehta L. et al. Pompe disease: dramatic improvement in gastrointestinal function following enzyme replacement therapy. A report of three later-onset patients. *Mol Genet Metab* 2010;101(2–3):130–3. PMID: 20638881. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.06.003.
55. Remiche G., Herbaut A.G., Ronchi D. et al. Incontinence in late-onset Pompe disease: an underdiagnosed treatable condition. *Eur Neurol* 2012;68(2):75–8. PMID: 22760201. DOI: 10.1159/000338776.
56. Никитин С.С. Бессимптомная гиперкреатинкиназемия в клинике нейромышечных болезней. *Неврологический журнал* 2015;20(5):26–33. [Nikitin S.S. Asymptomatic hypercreatininazemia in the clinic of neuromuscular diseases. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurologic Journal* 2015;20(5):26–33. (In Russ.)].
57. Finsterer J., Scorza F.A., Scorza C.A. Significance of Asymptomatic Hyper Creatine-Kinase Emia. *J Clin Neuromuscul Dis* 2019;41(2):90–102. PMID: 31743252. DOI: 10.1097/CND.0000000000000269.
58. Gutiérrez-Rivas E., Bautista J., Vilchez J.J. et al. 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. *Neuromuscul Disord* 2015;25(7):548–53. PMID: 25998610. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.04.008.
59. Preisler N., Lukacs Z., Vinge L. et al. Late-onset Pompe disease is prevalent in unclassified limb-girdle muscular dystrophies. *Mol Gen Metab* 2013;109:171–3. PMID: 24011652. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.005.
60. 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. [Savost'yanov 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.)].
61. Winchester B., Bali D., Bodamer O.A. et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab* 2008;93(3):275–81. PMID: 18078773. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.09.006.
62. Lindberg C., Anderson B., Engvall M. et al. Search for Pompe disease among patients with undetermined myopathies. *Acta Neurol Scand* 2016;133(2):131–5. PMID: 26190396. DOI: 10.1111/ane.12460.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты дали письменное информированное согласие на предоставление фотоматериалов их осмотра профессиональной аудитории и печати.

Informed consent. All patients gave written informed consent for the provision of photographic materials for their examination by a professional audience and the press.