

Ранняя манифестация младенческой формы болезни Помпе (случай из практики)

Г.Р. Сагитова¹, О.В. Давыдова¹, А.А. Антонова¹, Т.Л. Ильенко²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

²ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Астрахань, Россия

АННОТАЦИЯ

Несмотря на то, что более 70 % наследственных заболеваний можно считать редкими, их встречаемость в популяции составляет 2 %. Болезнь Помпе (гликогеноз II типа, генерализованный гликогеноз) – редкое генетическое заболевание, которое сопровождается повреждением мышечных клеток и нервных волокон вследствие накопления в них гликогена. Последнее обусловлено недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы. Актуальность болезни Помпе обусловлена редкостью заболевания и набором неспецифических симптомов, а также тем, что она может манифестировать в любом возрасте. В зависимости от срока манифестации выделяют раннюю младенческую и позднюю взрослую формы. Ранняя младенческая форма болезни Помпе манифестирует с первых месяцев жизни, клиника включает генерализованную мышечную слабость, частые респираторные инфекции, макроглоссию, гепато- и кардиомегалию.

В статье описан случай младенческой формы болезни Помпе у ребенка первого года жизни, который показывает, что без результатов специфических исследований, в том числе генетического, диагноз не будет верифицирован, а дорога к обоснованному назначению таких исследований часто оказывается длинной. У педиатра, а также узких специалистов, работающих с детьми, должна быть настороженность в отношении младенцев с необычными сочетаниями симптомов, мультиорганными поражениями, поскольку крайне важно своевременно направить такого ребенка на консультацию к генетику. Такие действия помогут не только спасти жизнь, но и сохранить качество жизни этих пациентов. В связи со сложностью диагностики на сегодняшний день перспективным является включение болезни Помпе в список заболеваний, подлежащих неонатальному скринингу. В этом случае лечение будет носить превентивный характер и не даст развиваться симптомам заболевания. Превентивная терапия позволит не только снизить риск летального исхода при болезни Помпе, но и значительно уменьшить процент инвалидизации.

Ключевые слова: ребенок, случай из практики, болезнь Помпе.

Образец цитирования: Сагитова Г.Р., Давыдова О.В., Антонова А.А., Ильенко Т.Л. Ранняя манифестация младенческой формы болезни Помпе (случай из практики) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(3):143–153. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-143-153

Early manifestation of infantile Pompe disease (case report)

G.R. Sagitova¹, O.V. Davydova¹, A.A. Antonova¹, T.L. Ilyenko²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russia

ABSTRACT

Despite the fact that more than 70% of hereditary diseases can be considered rare, their prevalence in the population is 2%. Pompe disease (glycogen storage disease type II, glycogenosis type II) is a rare genetic disease that is accompanied with a damage to muscle cells and nerve fibers due to the accumulation of glycogen in them. The latter is due to a deficiency of the

Поступила в редакцию 19.03.2022
Прошла рецензирование 19.04.2022
Принята к публикации 11.05.2022

Автор, ответственный за переписку
Сагитова Гульнара Рафиковна: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.
E-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru

Received 19.03.2022
Revised 19.04.2022
Accepted 11.05.2022

Corresponding author
Gulnara R. Sagitova: Astrakhan State Medical University, 121, Baku, Astrakhan, 414000, Russia.
E-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru

acid alpha-glucosidase enzyme. The relevance of Pompe disease is due to her rarity and the set of nonspecific symptoms, as well as the fact that it can manifest at any age. Depending on the onset, early infantile and late adult forms are distinguished. The early infantile form of Pompe disease manifests itself from the first months of life, the clinic includes generalized muscle weakness, frequent respiratory infections, macroglossia, hepato- and cardiomegaly.

The article describes a case of infantile Pompe disease in a child of the first year of life, which shows that without the results of specific tests, including genetic ones, the diagnosis will not be verified, and the way to a reasonable assignment of such tests often turns out to be long. A pediatrician, as well as subspecialist physicians, should be wary of infants with unusual combinations of symptoms, multiple organ lesions, since it is extremely important to transfer such a child for a consultation with a geneticist in a timely manner. Such actions will help not only save lives, but also preserve the quality of life of these patients. Due to the complexity of diagnosis, today it is promising to include Pompe disease in the list of diseases for newborn screening. In this case, the treatment will be preventive and will not allow the symptoms of the disease to develop. Preventive therapy will allow not only reduce the risk of fatal outcome in Pompe disease, but also significantly decrease the percentage of disability.

Keywords: child, case report, Pompe disease.

Citation example: Sagitova G.R., Davydova O.V., Antonova A.A., Ilyenko T.L. Early manifestation of infantile Pompe disease (case report). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):143–153. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-3-143-153

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. в 14 регионах РФ завершилось масштабное генетико-эпидемиологическое исследование наследственных заболеваний. Суммарно в нем участвовало 4 млн чел. Несмотря на то, что более 70 % наследственных заболеваний можно считать редкими, их встречаемость в популяции достигает 2 %, разнообразие наследственных заболеваний с учетом гетерогенности составило более 800 нозологических форм [1, 2]. Наиболее трудными для диагностики до сих пор остаются редкие (орфанные) наследственные заболевания, частота распространенности которых в РФ, согласно статье 44 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», составляет не более 10 случаев на 100 тыс. или 0.2 на 2000 населения. К редким болезням относятся многие формы наследственных нарушений обмена веществ, в том числе болезнь Помпе [3].

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа, генерализованный гликогеноз) – генетическое заболевание, которое сопровождается повреждением мышечных клеток и нервных волокон вследствие накопления в них гликогена. Последнее обусловлено недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы (КАГ), который относится к группе лизосомных гидролаз и в норме должен расщеплять гликоген до глюкозы. В результате происходит накопление гликогена в лизосомах клеток. Дефицит КАГ обусловлен мутацией в гене GAA, который расположен на длинном плече 17-й хромосомы, тип наследования болезни Помпе – аутосомно-рецессивный [4–12].

INTRODUCTION

In 2020, a large-scale genetic and epidemiological study of hereditary diseases was completed in 14 regions of the Russian Federation. A total of 4 million people participated in it. Despite the fact that more than 70% of hereditary diseases can be considered rare, their occurrence in the population reaches 2%, the diversity of hereditary diseases, taking into account heterogeneity, amounted to more than 800 nosological entities [1, 2]. The most difficult to diagnose are still rare (orphan) hereditary diseases, the prevalence of which in the Russian Federation, according to Article 44 of the Federal Law No. 323-FZ “On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation” is no more than 10 cases per 100 thousand or 0.2 per 2000 population. Rare diseases include many forms of hereditary metabolic disorders, including Pompe disease [3].

Pompe disease (glycogen storage disease type II, glycogenosis type II) is a genetic disease that is accompanied by damage to muscle cells and nerve fibers due to the accumulation of glycogen in them. The latter is due to a deficiency of the acid alpha-glucosidase (AAG) enzyme, which belongs to the group of lysosomal hydrolases and should normally break down glycogen to glucose. As a result, glycogen is accumulated in lysosomes. AAG deficiency is caused by a mutation in the GAA gene, which is located on the long arm of chromosome 17; the inheritance pattern of Pompe disease is autosomal recessive [4–12].

Glycogenosis type II is a rare disease, its incidence is approximately 1 case per 40 000 newborns,

Гликогеноз II типа – редкое заболевание, частота его составляет примерно 1 случай на 40 000 новорожденных, оно встречается практически во всех этнических группах. По данным на 2019 г. в России насчитывается примерно 36 пациентов с болезнью Помпе [5, 7, 10, 11].

Однако, как отмечают эксперты, их может быть и больше, поскольку заболевание не имеет патогномичных симптомов, манифестирует в любом возрасте (выделяют как раннюю младенческую, так и позднюю взрослую формы), эффективно лечится специфическим ферментным препаратом (аглукозидазой альфа) и пока не входит в перечень патологий, диагностируемых с помощью неонатального скрининга [5, 7, 9, 11–13].

Ранняя младенческая (инфантильная) форма болезни Помпе манифестирует с первых месяцев жизни, клиника включает генерализованную мышечную слабость, частые респираторные инфекции, макроглоссию, гепато- и кардиомегалию. Лабораторно отмечается высокий уровень ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК). Обычная терапия таким пациентам не помогает, заболевание быстро прогрессирует, приводя к инвалидности. Средняя продолжительность жизни пациентов, не получающих специфическое лечение, составляет 2 года. Для пациентов с инфантильной формой болезни Помпе крайне важны ранняя диагностика и максимально быстро начатая специфическая терапия ферментом аглукозидазой альфа, поскольку доказано, что именно раннее применение ферментозаместительной терапии уменьшает риск смерти на 99 % [5, 8–10, 13].

Далее мы представляем клинический случай младенческой формы болезни Помпе, к сожалению, с неблагоприятным исходом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок (Т., девочка) поступил 23.08.2021 в отделение анестезиологии-реанимации с палатами интенсивной терапии № 2 (ОАРИТ № 2) Областной детской клинической больницы им. Н.Н. Силищевой (ОДКБИС) г. Астрахани в возрасте 5 мес 7 дней.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден в неродственном браке здоровыми родителями, матери 28 лет, отцу 27 лет, по национальности родители – казахи. Девочка родилась от 1-й беременности и срочных родов с обвитием пуповины вокруг шеи, с массой тела 2550 г, длиной тела 50 см, оценкой по шкале Апгар 6–7 баллов.

Беременность протекала с преэклампсией, фетоплацентарной недостаточностью, хрониче-

it occurs in almost all ethnic groups. As of 2019, there are approximately 36 patients with Pompe disease in Russia [5, 7, 10, 11].

However, as experts note, there may be more of them, since the disease does not have pathognomic symptoms, manifests at any age (both early infantile and late adult forms are distinguished), is effectively treated with a specific enzyme preparation (аglucosidase alfa) and is not yet included in list of pathologies diagnosed via neonatal screening [5, 7, 9, 11–13].

The early infantile form of Pompe disease manifests itself from the first months of life, the clinic includes generalized muscle weakness, frequent respiratory infections, macroglossia, hepato- and cardiomegaly. Laboratory findings show high levels of lactate dehydrogenase (LDH) and creatine phosphokinase (CPK) enzymes. Conventional therapy does not help such patients, the disease progresses rapidly, leading to disability. The average life expectancy of patients not receiving specific treatment is 2 years. For patients with infantile Pompe disease, early diagnosis and the earliest possible start of specific therapy by аglucosidase alfa are extremely important, since it has been proven that it is the earlier use of enzyme replacement therapy that reduces the risk of death by 99% [5, 8–10, 13].

Next, we present a clinical case of infantile early onset Pompe disease, unfortunately, with a fatal outcome.

CLINICAL CASE

The child (T., a girl) was admitted on August 23, 2021 to the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 2 of the Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva (RCCHS), Astrakhan City, at the age of 5 months and 7 days.

From the history it is known that the infant was born in a non-consanguineous marriage by healthy parents, the mother is 28 years old, the father is 27 years old, the parents are ethnic Kazakhs. The girl was born from the 1st pregnancy and at term, with nuchal cord; the body weight was 2550 g, body length 50 cm, Apgar score 6–7.

Pregnancy proceeded with preeclampsia, fetoplacental insufficiency, chronic intrauterine fetal hypoxia, oligohydramnios. The child was born with signs of intrauterine growth retardation (IUGR). In the first days of life, there was a clinic of perinatal CNS damage, hyperexcitability syndrome. During treatment, neurological symptoms were reversed, the condition at discharge was satisfactory. Only BCG vaccination was carried out, hepatitis B vaccination was cancelled due to counterindication. During newborn hearing screening, an otoacoustic

ской внутриутробной гипоксией плода, маловодием. Ребенок родился с признаками задержки внутриутробного развития (ЗВУР). В первые дни жизни отмечалась клиника перинатального поражения ЦНС, синдром гипервозбудимости. На фоне лечения неврологическая симптоматика купировалась, состояние при выписке было удовлетворительное. Была проведена только вакцинация БЦЖ, вакцинация против гепатита В не проводилась по показаниям. При проведении аудиологического скрининга отоакустическая эмиссия не зарегистрирована, ребенок включен в группу риска по развитию нейросенсорной тугоухости.

В месячном возрасте ребенку проведена нейросонография (НСГ), УЗИ тазобедренных суставов, органов брюшной полости – патологии не выявлено. На УЗИ почек отмечалась легкая пиелоктазия слева (0.3 см).

В возрасте 2 мес появились симптомы острой респираторной инфекции в виде бронхита, ребенок был госпитализирован в областную инфекционную больницу. От рентгенографии органов грудной клетки и лечения мать отказалась, девочка выписана на амбулаторно-поликлиническое лечение с рекомендациями.

Из анамнеза заболевания известно, что с возраста 2.5 мес мать стала замечать у ребенка дистанционные хрипы, по поводу которых неоднократно обращалась в поликлинику. Участковым педиатром не выявлена патология со стороны бронхолегочной системы. До 3–4 мес девочка росла и развивалась по возрасту, держала голову, переворачивалась.

С 5-месячного возраста у ребенка стала нарастать мышечная слабость, появились симптомы респираторной вирусной инфекции, повышение температуры до фебрильных цифр, усиление одышки. Ребенок был вновь госпитализирован в инфекционную больницу по поводу обструктивного бронхита, тогда же мать заметила и потерю массы тела (за неделю ребенок потерял 300 г, за одно кормление она съедала около 30 г). В инфекционном отделении проводилась симптоматическая и антибактериальная терапия. Несмотря на лечение, полностью купировать обструкцию не удалось. При инструментальном исследовании заподозрен врожденный порок сердца (ВПС), для дальнейшего обследования и лечения ребенок переведен в ОДКБИС.

При поступлении в ОАРИТ № 2 состояние ребенка расценивалось как тяжелое. Обращал на себя внимание дефицит массы тела – 21 %, фактическая масса тела при поступлении составляла

emission was not revealed, the child was included in the risk group for sensorineural hearing loss.

At the age of one month, the child underwent neurosonography (NSG), ultrasound of the hip joints, abdominal organs – no pathology was detected. Ultrasound of the kidneys showed mild pyelectasis in the left (0.3 cm).

At the age of 2 months, symptoms of an acute respiratory infection appeared in the form of bronchitis, the child was hospitalized to the regional infectious diseases hospital. The mother withdrew chest X-ray and treatment, the girl was discharged for outpatient treatment with recommendations.

According to the anamnesis, from the age of 2.5 months, the mother started to notice distant rales (wheezing) coming from the child's chest, about which she consulted repeatedly. The local pediatrician did not reveal any pathology of the bronchopulmonary system. Up to 3-4 months, the girl grew and developed according to her age, held her head up, turned over.

From the age of 5 months, the child began to develop muscle weakness, symptoms of a respiratory viral infection, high fever, increasing shortness of breath. The child was again hospitalized to the infectious diseases hospital for obstructive bronchitis, at the same time the mother also noticed a loss of body weight (in a week the child lost 300 g, she ate about 30 g per feeding). Antibacterial and symptomatic therapy was administered in the Infectious Diseases Department. Despite the treatment, the obstruction was not completely relieved. During clinical examination, a congenital heart disease (CHD) was suspected, for further examination and treatment, the child was transferred to the RCCHS.

Upon admission to Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 2, the child's condition was severe. Attention was drawn to the deficiency of body weight – 21%, on admission, the body weight was 4890 g. The skin was pale with a grayish tinge, clean, moderately moist, with pronounced cyanosis of the nasolabial triangle. Visually, attention was drawn to the absence of facial expression and face puffiness, periodic rolling of the eyes, horizontal palpebral fissures, and macroglossia. On examination, the child was floppy, with marked hypotonia, areflexia, decreased gag response, hypersalivation, and therefore the child was allowed to be on tube feeding. The large fontanel measuring 2.0×2.0 cm was at the level of the skull bones and pulsated.

The cough was nonproductive, scanty. Breathing was accompanied by intercostal retraction; lung auscultation revealed a mass of dry high-pitched and

4890 г. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, чистые, умеренной влажности, выражен цианоз носогубного треугольника. Визуально обращала на себя внимание амимичность и одутловатость лица, периодическое закатывание глаз, горизонтальный разрез глазных щелей, макроглоссия. Ребенок при осмотре был вялым, отмечалась выраженная мышечная гипотония, арефлексия, снижение глоточного рефлекса, гиперсаливация, в связи с чем ребенок переведен на зондовое питание. Большой родничок размером 2.0×2.0 см находился на уровне костей черепа, пульсировал.

Кашель был непродуктивным, редким. Дыхание осуществлялось с втяжением межреберных промежутков, аускультативно в легких на фоне жесткого дыхания по всем полям выслушивалась масса сухих свистящих и влажных мелкопузырчатых хрипов. Одышка – до 70 движений в минуту.

Перкуторно границы сердца расширены в поперечнике, аускультативно тоны сердца умеренно приглушенные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 125 в мин, насыщение кислородом (SpO₂) – 96 %. Артериальное давление – 78/42 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен пальпации. Печень +3 см из-под края реберной дуги, край плотный при пальпации. Селезенка не пальпировалась. Стул кашицей, диурез по возрасту.

В стационаре проведено лабораторное исследование, в общем анализе крови выявлены относительный нейтрофилез и лимфопения, в общем анализе мочи патологических отклонений не обнаружено.

В биохимическом анализе крови отмечалась гипогликемия, гипокальциемия, но особо обращала на себя внимание гиперферментемия по показателям трансаминаз – аланинаминотрансферазе (АЛТ) и аспаратаминотрансферазе (АСТ), а также ЛДГ и КФК (табл. 1).

По данным табл. 1 наблюдалось нестабильное, но отчетливое повышение показателей трансаминаз, ЛДГ и КФК.

Результаты инструментального исследования:

- УЗИ органов брюшной полости – умеренная гепатомегалия;
- нейросонография – признаки венрикуломегалии и расширения наружных ликворных пространств;
- компьютерная томография органов грудной клетки – значительная бивентрикулярная кардиомегалия, выраженная гипертрофия стенок преимущественно левого желудочка (ЛЖ).

fine moist rales with stridor in all fields. Shortness of breath – up to 70 movements per 1 min.

On percussion, the borders of the heart are expanded transversely, the heart tones are moderately muffled, rhythmic, heart rate (HR) is 125 per minute, oxygen saturation (SpO₂) is 96%. Blood pressure – 78/42 mm Hg. The abdomen is soft, palpable. The liver +3 cm from the costal margin, its edge is hard on palpation. The spleen was not palpable. Stool is loose, diuresis is appropriate to the age.

In the hospital, lab tests were made: in the blood count, relative neutrophilia and lymphopenia were detected, the urine test – without pathological findings.

In the biochemical blood test, hypoglycemia and hypocalcemia were noted, but particular attention was drawn to hyperenzymemia in terms of transaminases – alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), as well as LDH and CPK (Table 1).

According to Table 1, an unstable but distinct increase in transaminases was observed, LDH and CPK.

Results of imaging studies:

- abdominal ultrasound – mild hepatomegaly;
- neurosonography – signs of ventriculomegaly and dilatation of external cerebrospinal fluid spaces;
- computed tomography of the chest – significant biventricular cardiomegaly, marked hypertrophy of the walls, predominantly of the left ventricle (LV). Bilateral polysegmental infiltrative changes were found in the lungs, with consolidation of S2 in the right lung, and S2, S8 in the left;
- echocardiography – mild dilatation of the left ventricle and asymmetric thickening of its walls, more due to the papillary muscles of the mitral valve and the posterior, lateral walls. The myocardium in this area is of heterogeneous density (local fibroelastosis?), dyskinetic (acute ischemia of the posterior lateral wall of the LV). Myocardial contractility is decreased pronouncedly, ejection fraction (EF) – 35%; the global systolic LV function is moderately reduced (EF – 58%). There was a small amount of fluid in the pericardium along the posterior wall of the LV, the presence of a diagonal trabecula in the LV;
- electrocardiography (ECG) – signs of the atypical Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW), tachyarrhythmia. Episodes of paroxysmal tachycardia stopped spontaneously; there was an increase in the electrical activity of the LV with myocardial repolarization disturbances of the subendocardial ischemia type.

Таблица 1. Показатели трансаминаз, лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы в динамике
Table 1. Values of transaminases, lactate dehydrogenase and creatine phosphokinase in dynamics

Дата Date	АЛТ, мккат/л ALT, μ kat/l	АСТ, мккат/л AST, μ kat/l	ЛДГ*, Ед./л LDH*, U/l	КФК**, Ед./л СРК**, U/l
23.08.2021	2.5	3.2	150	326
8.09.2021	4.1	4.3	755	273
15.09.2021	3.8	6.0	1118	299
19.09.2021	4.5	7.1	2846	178
03.10.2021	4.3	8.1	2269	635

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК – креатинфосфокиназа.

* Норма у детей в 5 мес – до 430 Ед./л.

** Норма у детей в 5 мес – до 295 Ед./л.

Note: ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; LDH – lactate dehydrogenase; CPK – creatine phosphokinase.

* The reference values in children at 5 months are up to 430 U/l.

** The reference values in children at 5 months are up to 295 U/l.

В легких обнаружены двусторонние полисегментарные инфильтративные изменения, консолидации S2 правого легкого и S2, S8 левого легкого;

- эхокардиоскопия – умеренное расширение ЛЖ и асимметричное утолщение его стенок, больше за счет папиллярных мышц митрального клапана и задней, боковой стенок. Миокард в этой области неоднородной плотности (локальный фиброэластоз?), дискинетичен (острая ишемия заднебоковой стенки ЛЖ). Резко снижена сократимость миокарда, фракция выброса (ЕФ) – 35 %; глобальная систолическая функция миокарда ЛЖ снижена умеренно (ЕФ – 58 %). Отмечалось незначительное количество жидкости в перикарде по задней стенке ЛЖ, наличие диагональной трабекулы ЛЖ;

- электрокардиография (ЭКГ) – признаки атипичного синдрома Wolff-Parkinson-White (WPW), тахикардия. Приступы пароксизмальной тахикардии купировались самостоятельно, отмечалось повышение электрической активности ЛЖ с выраженным нарушением реполяризации миокарда по типу субэндокардиальной ишемии.

Ребенок проконсультирован детским кардиологом, высказано предположение, что у ребенка наблюдалась симптоматика подостро текущего кардита с дилатацией ЛЖ и асимметричной гипертрофией стенок ЛЖ, снижением сократительной функции миокарда, атипичным синдромом WPW, нарушением ритма сердца по типу пароксизмальной тахикардии, сердечной недостаточности (СН) 2А степени (ст). Не исключался врожденный генез кардита с исходом в идиопатическую кардиомиопатию.

По заключению невролога у пациента последствия гипоксически-ишемического поражения

The child was consulted by a pediatric cardiologist, an assumption was made that the child suffered symptoms of subacute carditis with LV dilatation and asymmetric hypertrophy of the LV walls, decreased myocardial contractility, atypical WPW syndrome, cardiac arrhythmia in the form of paroxysmal tachycardia, class 2A heart failure (HF). Congenital carditis with an outcome in idiopathic cardiomyopathy was not excluded.

According to the conclusion of a neurologist, the patient has the consequences of hypoxic-ischemic injury of the central nervous system, motor developmental disorder (retardation), myotonic syndrome.

According to the physical examination, data of the tests and consultations of subspecialist physicians, a presumptive diagnosis was made: Subacute carditis with LV dilatation and asymmetric hypertrophy of the LV walls, a decrease in myocardial contractile function, 2A HF. Community-acquired bilateral multisegmental pneumonia. Respiratory failure, degree 2. Consequences of hypoxic-ischemic injury of the central nervous system. Motor development retardation. Myotonic syndrome. Malnutrition, degree II.

In the department, the child underwent infusion therapy with Dexason, Trental, antibacterial therapy with Bacperazone, inhalations with Pulmicort, Atrovent.

The child was also consulted by a cardiologist of the Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan. There were no data indicating the presence of congenital heart disease; the changes were considered as a result of past perinatal carditis.

Despite the ongoing therapy, the child's condition remained severe, heart failure progressed. In order to stimulate myocardial contractility and circulatory insufficiency control, Dopamine was prescribed in a

ЦНС, нарушение (задержка) моторного развития, миотонический синдром.

По данным объективного осмотра, данных дополнительных исследований и консультаций узких специалистов был поставлен предположительный диагноз: Подострый кардит с дилатацией ЛЖ и асимметричной гипертрофией стенок ЛЖ, снижением сократительной функции миокарда, СН 2А ст. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность 2-й ст. Последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Нарушение (задержка) моторного развития. Миотонический синдром. Недостаточность питания II ст.

В отделении ребенку проводилась инфузионная терапия с включением Дексазона, Трентала, антибактериальная терапия Бакперазоном, ингаляции Пульмикортом, Атровентом.

Ребенок также был проконсультирован кардиологом Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Астрахань. Данных, свидетельствующих о наличии ВПС, не выявлено, изменения рассматривались как результат перенесенного перинатального кардита.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка продолжало оставаться тяжелым, сердечная недостаточность прогрессировала. С целью стимуляции сократительной способности миокарда и борьбы с недостаточностью кровообращения назначен Дофамин в кардиотонической дозе, Рибоксин, Капотен, Верошпирон, Неотон. Отрицательная динамика наблюдалась и в отношении полисегментарной пневмонии, которая усугублялась застоем в малом круге кровообращения, в результате чего была проведена замена Бакперазона на комбинацию антибиотиков – Имипинема и Амикацина. В связи с нарастанием миотонического синдрома и дыхательной недостаточности ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), для санации трахеобронхиального дерева наложена трахеостома.

Учитывая своеобразную клиническую картину, было высказано предположение о генетическом генезе поражения сердца и ЦНС, рекомендована консультация генетика. Возможность наличия у девочки болезни Помпе подтверждалась:

- по данным анамнеза – задержкой моторного развития на фоне синдрома мышечной гипотонии, на которую было обращено внимание с 5-месячного возраста; респираторными заболеваниями с обструкцией с 3 мес;
- по данным объективного обследования:

cardiotonic dose, Riboxin, Capoten, Verospiron, Neoton. Negative dynamics was also observed in relation to multisegmental pneumonia, which was aggravated by pulmonary congestion. For that reason Bacperazone was replaced with a combination of antibiotics – Imipinem and Amikacin. Due to the aggravation of myotonic syndrome and respiratory failure, the child was transferred to mechanical ventilation (MV), a tracheostomy tube was placed for toilet bronchoscopy.

Taking into account the peculiar clinical picture, a supposition was made about genetic origin of the heart and central nervous system lesions; a geneticist consultation was recommended. The possibility of the girl having Pompe disease was confirmed:

- according to the anamnesis – delayed motor development associated with the syndrome of muscular hypotension, the attention to which was drawn from the age of 5 months; obstructive respiratory diseases from 3 months;

- according to the physical examination:

a typical phenotype with the absence of facial expression and puffiness of the face, horizontal palpebral fissures, macroglossia;

the presence of diffuse muscular hypotonia, areflexia, decreased gag reflex, hypersalivation, pulsation of the large fontanel, periodic rolling of the eyes;

the need for tube feeding, degree II malnutrition; protracted course of the bronchopulmonary process with symptoms of respiratory failure;

hepatomegaly;

- according to the clinical tests:

cardiomegaly – according to the results of chest X-ray, non-obstructive pseudohypertrophy of the myocardium of the left ventricle and interventricular septum – according to the results of echocardiography;

the WPW syndrome with short episodes of paroxysmal tachycardia (stopped spontaneously), increased electrical activity of the left ventricle with a pronounced myocardial repolarization disturbances of subendocardial ischemia type – according to ECG results;

dilatation of the ventricular system of the brain and external cerebrospinal fluid spaces – according to the results of neurosonography;

- according to the lab tests (biochemical blood test) hyperenzymemia was noted – an increase in ALT, AST by more than 5 times, LDH – up to 2269 U/l, CPK – up to 635 U/l, hypoglycemia.

To confirm a diagnosis of Pompe disease, acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots using tandem mass spectrometry was assessed. A dramatic decrease in alpha-glucosidase to 0.09 $\mu\text{mol/l/h}$

типичным фенотипом с амимичностью и одутловатостью лица, горизонтальным разрезом глазных щелей, макроглоссией;

наличием диффузной мышечной гипотонии, арефлексии, снижения глоточного рефлекса, гиперсаливации, пульсации большого родничка, периодического закатывания глаз;

необходимостью зондового кормления, недостаточностью питания II степени;

затяжным течением бронхолегочного процесса с явлениями дыхательной недостаточности;

гепатомегалией;

• по данным инструментального исследования:

кардиомегалией – по результатам рентгенографии грудной клетки, необструктивной псевдогипертрофией миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки – по результатам эхокардиоскопии;

синдромом WPW с короткими приступами пароксизмальной тахикардии (купировались самостоятельно), повышением электрической активности левого желудочка с выраженным нарушением реполяризации миокарда по типу субэндокардиальной ишемии – по результатам ЭКГ;

расширением желудочковой системы и наружных ликворных пространств – по результатам НСГ;

• по данным лабораторного исследования – в биохимическом анализе крови отмечались гиперферментемия – повышение показателей АЛТ, АСТ более чем в 5 раз, ЛДГ – до 2269 Ед./л, КФК – до 635 Ед./л, гипогликемия.

Для подтверждения болезни Помпе было проведено исследование на определение активности кислой альфа-глюкозидазы в пятнах высушенной крови с применением тандемной масс-спектрометрии. Выявлено резкое снижение альфа-глюкозидазы до 0.09 мкмоль/л/ч (норма 1.00–25.00 мкмоль/л/ч). Снижение активности фермента послужило основанием для последующей ДНК-диагностики. 29.09.2021 получены результаты исследования крови ребенка методом «сухого пятна». С использованием метода прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена GAA. Выявлены 2 гетерозиготные мутации, подтверждающие диагноз болезни Помпе.

Таким образом, на основании данных анамнеза, объективного обследования, специфических и неспецифических лабораторных и инструментальных исследований, осмотра специали-

(reference values 1.00–25.00 $\mu\text{mol/l/h}$) was revealed. The decrease in enzyme activity served as the basis for the subsequent DNA diagnostics. On September 29, 2021, the results of dry blood spot analysis were received. A complete analysis of the GAA gene was performed by direct sequencing. Two heterozygous mutations were identified, confirming the diagnosis of Pompe disease.

Thus, based on the data of the anamnesis, physical examination, specific and non-specific lab and clinical test, examination of specialist physicians, the final clinical diagnosis was made:

Principal: type II glycogenosis, Pompe disease, early infantile form, severe course.

Complications of the principal disease: secondary metabolic cardiomyopathy (secondary symmetrical non-obstructive pseudohypertrophy of the myocardium of the ventricles and interventricular septum with a moderate decrease in myocardial contractility). WPW syndrome with paroxysmal tachycardia episodes. Circulatory failure 2B, degree 3.

Bilateral multisegmental pneumonia, respiratory failure, degree 2.

Secondary myopathic syndrome (flaccid tetraparesis, bulbar palsy, gross retardation of psychomotor development). Syndrome of hydrocephalus.

Malnutrition, degree II.

Pathogenetic therapy with the α -glucosidase enzyme is the only possible pathogenetic treatment for this disease registered in the Russian Federation. α -Glucosidase is a recombinant form of human acid α -glucosidase. After receiving the results of measuring the acid α -glucosidase activity in dried blood spots, DNA diagnostics and verification of the diagnosis on 10/03/2021, a face-to-face consultation was held by Dr. Sci. (Med.), Professor of the V.A. Tabolina Department of Hospital Pediatrics No. 1 of the Pirogov Russian National Research Medical University, pediatric cardiologist, member of the Expert Commission on Pompe disease N.P. Kotlukova. As a result, a decision was made to start therapy with Myozyme (α -glucosidase). On October 12, 2021, the first injection of Myozyme was performed at a dosage of 100 mg + 80.0 ml of NaCl 0.9% intravenously, as a continuous infusion for 3 hours, starting at a rate of 5 ml/h. The girl bore the infusion satisfactorily. No adverse reactions observed. Parenteral nutrition (Aminoven, Lipofundin), Carvedilol was added to the previous therapy, correction of the identified syndromes continued. On October 26, 2021, the second administration of Myozyme was carried out without adverse reactions. The next day, October 27, 2021, the girl's condition deteriorated dramatically, bradyarrhythmia with a transition to

стов поставлен окончательный клинический диагноз:

Основной: гликогеноз II типа, болезнь Помпе, ранняя инфантильная форма, тяжелое течение.

Осложнения основного заболевания: вторичная метаболическая кардиомиопатия (вторичная симметричная необструктивная псевдогипертрофия миокарда желудочков и межжелудочковой перегородки с умеренным снижением сократительной способности миокарда). Синдром WPW с приступами пароксизмальной тахикардии. Недостаточность кровообращения 2Б – 3-й ст.

Двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность 2-й ст.

Вторичный миопатический синдром (вялый тетрапарез, бульбарный синдром, грубая задержка психомоторного развития). Гидроцефальный синдром.

Недостаточность питания II ст.

Патогенетическая терапия ферментом алглюкозидазой альфа является единственным возможным патогенетическим методом лечения данного заболевания, зарегистрированным на территории РФ. Алглюкозидаза альфа представляет собой рекомбинантную форму человеческой кислой альфа-глюкозидазы. После получения результатов исследования на определение активности кислой альфа-глюкозидазы в пятнах высушенной крови, ДНК-диагностики и верификации диагноза 03.10.2021 была проведена очная консультация д-ра мед. наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии № 1 им. В.А. Таболина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», детского кардиолога, члена экспертной комиссии по болезни Помпе Н.П. Котлуковой, в результате принято решение начать терапию препаратом «Майозайм» (алглюкозидаза альфа). 12.10.2021 произведено первое введение препарата «Майозайм» в дозировке 100 мг + 80.0 мл NaCl 0.9% внутривенно, в виде непрерывной инфузии в течение 3 ч, начиная со скорости 5 мл/ч. Девочка введение перенесла удовлетворительно. Побочных реакций не наблюдалось. К ранее проводимой терапии добавлено парентеральное питание (Аминовен, Липофундин), Карведилол, продолжалась коррекция выявленных синдромов. 26.10.2021 было проведено второе введение препарата «Майозайм», побочных реакций на введение не было. На следующие сутки, 27.10.2021, состояние девочки резко ухудшилось, отмечалась брадикардия с переходом в асистолию. Начаты реанимационные мероприятия: закрытый массаж

асистоле was noted. Resuscitation was started: closed-chest resuscitation, adrenaline, atropine, hormones intravenously. MV was continued (FiO₂ – 100%, rate – 50). After 15 min of resuscitation, cardiac activity was restored, after which the resuscitation for cardiac arrest was performed twice. The last resuscitation continued for 30 minutes but without success, and at 16:15 on October 27, 2021 death was pronounced.

CONCLUSION

The presented clinical case demonstrates the most negative of the possible consequences of the infantile form of Pompe disease – the death of a child. It is possible that the clinical form in this child had an unfavorable prognosis initially, it developed and progressed rapidly, leaving no time for a diagnostic search. Unfortunately, this is often the case with many rare diseases. Without the specific test results, including genetic, the diagnosis will not be confirmed, and the way to a reasonable assignment of such tests is quite long. Competent actions of a pediatrician, clinical suspicion for infants with unusual combinations of symptoms, multiorgan lesions, involvement of subspecialist physicians, including genetics, in the examination of the patient will help to increase the efficiency of the diagnostic stage. Finally, the inclusion of Pompe disease in the list of diseases for neonatal screening is relevant. In this case, the treatment will be preventive in nature and will not allow the symptoms of the disease to develop in a severe form. Preventive therapy will not only prevent death in Pompe disease, but also significantly reduce the percentage of disability.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

сердца, адреналин в/в, атропин в/в, гормоны в/в. Продолжена ИВЛ с параметрами FiO₂ 100 %, rate 50. Через 15 мин реанимационных мероприятий сердечную деятельность удалось восстановить, после этого еще дважды выполнялись реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца, последний раз реанимационные мероприятия, проводимые в течение 30 минут, успеха не имели, в 16:15 27.10.2021 констатирована смерть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует самое негативное из возможных последствий младенческой формы болезни Помпе –

смерть ребенка. Возможно, что именно у этого ребенка клиническая форма изначально имела неблагоприятный прогноз, быстро развивалась и прогрессировала, не оставляя времени для диагностического поиска. К сожалению, со многими редкими заболеваниями так часто и происходит. Без результатов специфических исследований, в том числе генетического, диагноз подтвержден не будет, а дорога к обоснованному назначению таких исследований оказывается довольно длинной. Повысить эффективность диагностического этапа помогут грамотные действия педиатра, настороженность в отношении младенцев с необычными сочетаниями симптомов, мульти-

органными поражениями, привлечение к обследованию пациента узких специалистов, в том числе генетика. И наконец, актуальным является включение болезни Помпе в список заболеваний, подлежащих неонатальному скринингу. В этом случае лечение будет носить превентивный характер и не даст развиваться симптомам заболевания в тяжелой форме. Превентивная терапия позволит не только предотвратить летальный исход при болезни Помпе, но и значительно уменьшить процент инвалидизации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зинченко Р.А., Гинтер Е.К., Куцев С.И. Особенности разнообразия наследственных болезней в различных регионах и полиэтнических популяциях Российской Федерации // Мед. генетика. 2020;19(7):13–14. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.13-14.
2. Lazarin G.A., Haque I.S., Nazareth S. et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals // Genet. Med. 2013;15(3):178–186. DOI: 10.1038/gim.2012.114.
3. Васильева Т.П., Зинченко Р.А., Комаров И.А. и др. Распространенность и вопросы диагностики редких (орфанных) заболеваний среди детского населения Российской Федерации // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020;99(4):229–237. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-229-237.
4. Никитин С.С., Куцев С.И., Басаргина Е.Н. и др. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе // Нервно-мышечные болезни. 2016;6(1):11–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-11.
5. Болезнь Помпе. Клинические рекомендации 2019 / Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России, РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Болезнь Помпе КР 2020.pdf> (дата обращения: 23.05.2022).
6. Лаптева Н.М., Скачкова М.А., Корнеев В.Г., Тарасенко Н.Ф., Карпова Е.Г. Опыт применения таргетной терапии при болезни Помпе // Доктор.Ру. 2016;6(123):24–28.
7. Ключников С.А., Федотова Е.Ю., Волкова Л.И. Болезнь Помпе с поздним началом – клиническое наблюдение случая с выраженными респираторными нарушениями // Нервные болезни. 2017;1:68–74.
8. Котлукова Н.П., Михайлова С.В., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение // Нервно-мышечные болезни. 2012;4:66–74. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-4-66-73.

REFERENCES

1. Zinchenko R.A., Ginter E.K., Kutsev S.I. Features of the diversity of hereditary diseases in different regions and multiethnic populations of the Russian Federation. *Medical Genetics*. 2020;19(7):13–14. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.13-14. (In Russ.)
2. Lazarin G.A., Haque I.S., Nazareth S. et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. *Genet. Med.* 2013;15(3):178–186. DOI: 10.1038/gim.2012.114.
3. Vasilieva T.P., Zinchenko R.A., Komarov I.A. et al. The prevalence and diagnosis of rare (orphan) diseases in pediatric population of the Russian Federation. *Pediatrics*. 2020;99(4):229–237. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-229-237. (In Russ.)
4. Nikitin S.S., Kutsev S.I., Basargina E.N. et al. Clinical practice guidelines for delivery of healthcare to patients with Pompe disease. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):11–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-11. (In Russ.)
5. Pompe disease. Clinical guidelines 2019. Association of Medical Geneticists, Union of Pediatricians of Russia, Society of Specialists in Neuromuscular Diseases. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Болезнь Помпе КР 2020.pdf> (accessed 23.05.2022).
6. Lapteva N.M., Skachkova M.A., Korneev V.G., Tarasenko N.F., Karpova E.G. Experience with targeted therapy in Pompe disease. *Doctor.ru* 2016;6(123):24–28. (In Russ.)
7. Klyushnikov S.A., Fedotova E.Yu., Volkova L.I. Late-onset Pompe disease with severe respiratory symptoms: case report. *Nervous Diseases*. 2017;1:68–74. (In Russ.)
8. Kotlukova N.P., Mikhailova S.V., Bukina T.M., Zakharova E.Yu. Infantile Pompe disease: clinical picture, diagnosis, and treatment. *Neuromuscular Diseases*. 2012;4:66–74. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-4-66-73. (In Russ.)
9. Sudorgina E.F., Choloyan S.B., Sheenkova M.V., Kolesnikova L.P. A case of Pompe disease in infant. *Neuromuscular Diseases*. 2013;4:30–33. (In Russ.)

9. Судоргина Е.Ф., Чолоян С.Б., Шеенкова М.В., Колесникова Л.П. Клинический случай инфантильной формы болезни Помпе // Нервно-мышечные болезни. 2013;4:30–33.
10. Нематова Р.И.Г. Болезнь Помпе, инфантильная форма. Клинический случай // Наука, техника и образование. 2016;2(20):188–192.
11. Калмыкова Г.В., Чефранова Ж.Ю., Агутина Н.А. и др. Болезнь Помпе, инфантильная форма (сравнительный анализ клинических наблюдений в Белгороде и Воронеже) // Научные ведомости Белгород. ун-та. Серия: Медицина, Фармация. 2016;26(247):178–183.
12. Должиков А.А., Нагорный В.А., Трунова Р.Б. и др. Редкий случай болезни Помпе // Научные ведомости Белгород. ун-та. Серия: Медицина, Фармация. 2015;22(219):235–238.
13. Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Ермоленко В.С. Алглюкозидаза альфа – новый этап в терапии инфантильной (младенческой) формы болезни Помпе // Педиатрическая фармакология. 2014;11(5):93–97. DOI: 10.15690/pf.v11i5.1171.
10. Nematova R.I.G. Pompe disease, infantile form. A clinical case. *Science, Technology and Education*. 2016;2(20):188–192. (In Russ.)
11. Kalmykova G.V., Chefranova Zh.Yu., Agutina N.A. et al. Infantile form of Pompe disease (comparison study of the clinical cases in Belgorod and Voronezh). *Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine, Pharmacy*. 2016;26(247):178–183. (In Russ.)
12. Dolzhikov A.A., Nagorniy V.A., Trunova R.B. et al. Rare case of the disease Pompe. *Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine, Pharmacy*. 2015;22(219):235–238. (In Russ.)
13. Basargina E.N., Arkhipova E.N., Ermolenko V.S. Alglucosidase alfa – a new stage in the treatment of infantile Pompe disease. *Pediatric Pharmacology*. 2014;11(5):93–97. DOI: 10.15690/pf.v11i5.1171. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сагитова Гульнара Рафиковна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-8377-6212.

Давыдова Оксана Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0001-5616-7342.

Антонова Алена Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры общей гигиены, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0003-2581-0408.

Ильенко Татьяна Леонидовна – врач-педиатр ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Астрахань, Россия. ORCID: 0000-0002-7915-5579.

ABOUT THE AUTHORS

Gulnara R. Sagitova – Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-8377-6212.

Oksana V. Davydova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0001-5616-7342.

Alena A. Antonova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Hygiene, Assistant, Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0003-2581-0408.

Tatyana L. Ilyenko – Pediatrician, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russia. ORCID: 0000-0002-7915-5579.