

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 21, cod (A030Q): DCI ALGLUCOSIDASUM ALFA

I. Indicația terapeutică

În terapia de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Pompe (deficiență de α -glucozidază acidă). Este indicat la adulți, adolescenți și copii indiferent de vârstă.

Boala Pompe, cunoscută și ca deficiență de maltază acidă este o eroare înăscută de metabolism, produsă de o variantă patogenă a genei alfa-glucozidază, genă cu transmitere autozomal recesivă. Boala se caracterizează printr-o tulburare a stocării glicogenului, datorată deficitului enzimatic lizozomal de alfa glucozidază acidă (GAA), deficit care determină acumularea de glicogen în țesuturi. Subtipurile bolii Pompe sunt: *forma infantilă* și *forma cu debut tardiv*.

Tabloul clinic

Forma infantilă a bolii este progresivă, prezintă o afectare multisistemică care cauzează hipotonie musculară și dificultăți de alimentație în primul an. Este afectată musculatura cardiacă și netedă, sistemul pulmonar și gastrointestinal. Decesul este cauzat în majoritatea cazurilor de insuficiența cardiorespiratorie în primul an de viață.

Forma cu debut tardiv este și ea o boală cu afectare multisistemică, care se poate manifesta după vârsta de 12 luni. Semnele la debut sunt reprezentate de oboseală, dureri musculare, fatigabilitate și tulburări de mers.

Tabloul clinic include: scăderea progresivă a forței musculare afectând mai ales musculatura trunchiului, centura pelvină și musculatura proximală a membrilor inferioare, hiperlordoză, simptome respiratorii (dispnee, ortopnee, hipoventilație nocturnă), progresie spre insuficiență respiratorie datorată afectării musculaturii diafragmatice și intercostale. Incidența manifestărilor cardiace nu este bine documentată la copiii mari și la adulții cu boală Pompe.

O altă complicație severă o reprezintă anevrismul cerebral, care are o incidență de 2,7% la acești pacienți, mai mare decât în populația generală și care este a doua cauză de deces.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul bolii Pompe, în special în forma cu debut tardiv, este adesea dificil, deoarece se poate asemăna clinic cu o multe alte afecțiuni neuromusculare.

Caracteristic bolii Pompe este scăderea forței musculare la nivel proximal a membrilor, centura pelvină este afectată în mai mare măsură decât centura scapulo-humerală. Ca și semn precoce poate să apară afectarea musculaturii abdominale și a diafragmei. Alte semne sunt: scapula alata, atrofia musculaturii paraspinale, slăbiciunea musculaturii scapuloperoneale, ptoză palpebrală (uni-sau bilaterală). Fatigabilitatea mușchilor masticatori poate duce la tulburări de masticație și deglutiție, rezultând în malnutriție.

AANEM (American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine) a propus mai multe criterii clinice și paraclinice de diagnostic pentru boala Pompe.

Criterii de diagnostic conform AANEM:

1. **Testarea forței musculare:** hipotonie musculară predominant proximală.
2. **Electromiografie:** descărcări miotonice tipice sau atipice la nivelul mușchilor paraspinali, potențiale de acțiune polifazice, de amplitudine mică și durată scurtă ale unității motorii, descărcări de potențiale de fibrilație și unde ascuțite pozitive.
3. **Teste funcționale respiratorii (spirometrie):** scăderea capacității vitale forțate cu mai mult de 10% este sugestivă pentru afectarea diafragmului.
4. **Teste de laborator:** - **creatinkinaza și transaminazele serice** - pot fi crescute de până la 15 ori peste valorile normale.
5. **Teste pentru confirmarea diagnosticului:**
 - a. **Evaluarea cantitativă a enzimei GAA (alfa-glucozidaza acidă)** în leucocite (sau fibroblaști, țesut muscular).
 - **biopsie musculară sau cutanată**- diagnosticul poate fi confirmat printr-o evaluare cantitativă a activității enzimei GAA la nivelul fibroblaștilor, această metodă se realizează prin proceduri invazive, iar rezultatele se obțin după câteva săptămâni, ceea ce întârzie diagnosticul. În unele cazuri diagnosticul poate fi susținut de prezența acumulării marcate de glicogen la biopsia musculară sau hepatică.
 - **DBS pentru GAA** - În ultimii ani s-a dezvoltat o nouă tehnică de diagnostic prin cercetarea activității enzimatice pe mostre de sânge uscat (DBS- dry blood sample/testul picăturii de sânge uscate) care este o metodă neinvazivă ce permite diagnosticul precoce al bolii Pompe.
 - b. **Genetică moleculară:** Analiza ADN pentru decelarea variantei patogene a genei alfa-glucozidazei (GAA). Analiza moleculară este necesară pentru diagnostic.
 - c. **Imagistică prin rezonanță magnetică a corpului**- (la pacienți cu formă cu debut tardiv).

Evoluție și pronostic

Forma cu debut infantil: caracterizată de progresie rapidă și speranța de viață foarte scurtă. Decesul survine în general datorită insuficienței cardiace și/sau respiratorii înainte de împlinirea primului an de viață.

Forma cu debut tardiv: progresia bolii este mult mai lentă. Evoluția naturală a acestei forme este extrem de variabilă și imprevizibilă, unii pacienți suferind o deteriorare rapidă a funcției musculaturii scheletice și respiratorii care duce la pierderea capacității de deplasare și insuficiență respiratorie, alții progresând mai lent sau chiar prezentând o disociere între progresia afectării musculaturii scheletice și a celei respiratorii. A fost descrisă o formă atipică, cu progresie mai lentă a bolii Pompe cu debut infantil, care este caracterizată printr-o cardiomiopatie mai puțin severă și, în consecință, o perioadă de supraviețuire mai lungă.

Terapia de substituție enzimatică

Tratamentul de substituție enzimatică se realizează cu **alglucozidază alfa**.

Terapia cu Alglucozidază alfa încetinește progresia bolii, eficacitatea depinde de gradul afectării musculaturii și vârsta pacientului, beneficiile cele mai des observate sunt ameliorarea funcției respiratorii și ale deficitului motor.

II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament

1. Criterii nespecifice:

a) Clinice:

- *pentru forma infantilă* - debut din primele luni de viață
 - hipotonie musculară extremă “floppy infant”
 - retard în achizițiile motorii

- infecții respiratorii frecvente
- insuficiență respiratorie progresivă
- apnee nocturnă
- cardiomegalie, cardiomiopatie progresivă
- macroglosie
- tulburări de deglutiție
- hepatomegalie
- malnutriție
- *pentru forma cu debut tardiv* - debut după vârsta de 1 an
 - scăderea progresivă a forței musculare
 - deformări ale coloanei vertebrale (scolioză, hiperlordoză)
 - insuficiență respiratorie cronică progresivă

b) Paraclinice:

- enzime musculare : valori crescute (CPK, LDH)
- electromiograma : traseu de tip miogen
- biopsia musculară: conținut crescut de glicogen
- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibilă testarea):
 - scăderea capacității vitale forțate.

2. Criterii specifice:

a) enzimatic:

- dozarea activității enzimei α -glucozidazei în leucocite, fibroblaști, țesut muscular, sau
- dozarea activității enzimei din mostră de sânge uscat (DBS- dried blood spot)

Valoarea acesteia la pacienții cu forma infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea martorilor;

b) molecular: analiza ADN pentru decelarea mutațiilor la nivelul genei α -glucozidazei (gena AGA)

Pacienții care intrunesc criteriile de eligibilitate nespecifice, au activitate enzimatică scăzută și o singură variantă patologică identificată vor beneficia de tratament pe o perioadă de minimum 6 - 12 luni și în funcție de răspunsul terapeutic se decide dacă continuă sau nu tratamentul.

Tratamentul de durată se aprobă numai pentru pacienții la care diagnosticul a fost confirmat specific.

III. Stabilirea schemei terapeutice a pacienților cu Boală Pompe

Dozarea și inițierea tratamentului:

Doza recomandată este **20 mg/kg corp o dată la 2 săptămâni intravenos**.

Viteza de administrare a perfuziei trebuie mărită progresiv. Se recomandă ca perfuzia să înceapă cu o viteză inițială de 1 mg/kg și oră și să fie crescută treptat cu 2 mg/kg și oră la fiecare 30 minute, dacă nu există semne de reacții asociate perfuziei (RAP), până se atinge o viteză maximă de 7 mg/kg și oră.

IV. Monitorizarea pacienților cu Boală Pompe

1. În monitorizarea bolii Pompe se vor avea în vedere următoarele obiective:

- a. ameliorarea deficitului motor
- b. ameliorarea cardiomiopatiei

- c. reluarea ritmului de creștere normal
- d. creșterea capacității de efort
- e. calitatea vieții: net ameliorată

Pacienții care beneficiază de tratament cu substituție enzimatică trebuie reevaluați prin următoarele teste (preferabil de același examinator și în același perioadă a zilei):

Test	Frecvență
Evaluarea forței musculare segmentare (scala MRC 0-5)	La 6 luni
Spirometrie (capacitate vitală forțată)	
Interval de timp pe ventilație/zi	
“six-minute walk” test	
Evaluarea calității de viață (formularul SF36)	
Teste de laborator	Frecvență
Creatinkinaza	La 3 luni în primul an după diagnostic, apoi la 6 luni
Transaminaze hepatice	
Titru de anticorpi	
Teste funcționale/imagistică	Frecvență
EMG	la debut
Electrocardiogramă	la debut, apoi periodic și la indicație clinică
Ecografie cardiacă	
Audiometrie	
DEXA (screening pentru osteoporoză/ostepenie)	Anual
Polisomnografie	Anual
Radiografie toracică	la debut, apoi la indicație clinică
Gazometrie	la debut, apoi la indicație clinică

Grupe speciale de pacienți

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea alfa alglucozidazei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Alglucozidaza alfa nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu alfa alglucosidază.

Alăptarea

Date limitate sugerează că alglucozidaza alfa se excretă prin laptele matern în concentrații foarte mici. Nu se preconizează nici un efect clinic la sugarul alăptat din cauza transferului redus în laptele matern și a biodisponibilității reduse. Prin urmare, alăptarea poate fi luată în considerare în timpul tratamentului cu alglucozidaza alfa. Ca măsură de precauție, poate fi luată în considerare întreruperea alăptării în primele 24 de ore după tratament.

V. Criterii de excludere a pacienților din tratament

1. Lipsă de complianță la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei: prurit și/sau urticarie (2,5%), dispnee, tahicardie, dureri, precordiale, angioedem (excepțional).

Pacienții care intrunesc criteriile de eligibilitate nespecifice, au activitate enzimatică scăzută și o singură variantă patologică identificată care au beneficiat de tratament pe o perioadă de minimum 6 - 12 luni iar răspunsul terapeutic a decis sistarea tratamentului.

VI. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitățile: neurologie, medicină internă, reumatologie, neurologie pediatrică, pediatrie și genetică medicală.

NOTĂ: Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Pompe se face trimestrial/semestrial de medicul curant al pacientului (medici din specialitățile menționate mai sus).”