



Bir olgu nedeniyle: İnfantil Pompe hastalığı ve komplikasyonlar

Infantile Pompe disease and complications: A case report

Selim Dereci, Tuğba Koca, Mustafa Akçam

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı,
Pediatri Anabilim Dalı, Isparta, Turkey

Özet

Pompe hastalığı, otozomal resesif geçiş gösteren, lizozomal asit α -glikosidaz enzim eksikliği sonucunda iskelet kasları, kalp, karaciğer ve sinir sisteminde glikojen birikimiyle seyreden metabolik bir hastalıktır. Hastalığın belirti ve bulguları bazen gözden kaçmakta ve tanı geç konulabilmektedir. En sık kalp dokusu ve solunum sistemi etkilenmekte olup, yaşam süresi bu organlardaki fonksiyon kayıplarına göre değişmektedir. İnfantil tip en ağır form olup genellikle süt çocukluğu döneminde ölümle sonuçlanmaktadır. Enzim yerine koyma tedavisi ile geç ve erişkin formlarında başarı sağlanırken infantil tipte tedavinin yaşam süresine katkısı fazla değildir. Bu makalede erken dönemde tanı konulup, 6. ayda enzim tedavisi başladığımız 3 yaş 10 aylıkken kaybedilen bir olgumuzun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk; enzim yerine koyma tedavisi; komplikasyonlar; Pompe hastalığı.

Pompe hastalığı veya Glikojen Depo Hastalığı tip II (OMIM: #232300) lizozomal asit α -glikosidaz (GAA) enzim eksikliğine bağlı gelişen ilk kez 1932 yılında tanımlanan metabolik bir hastalıktır. Enzim eksikliğinde hücre içi lizozomlarda glikojen birikmekte, kas dokusu başta olmak üzere biriktiği organ ve dokularda bozukluklara neden olmaktadır. Hastalığın erken (infantil) ve geç başlayan (juvenil-adult) tip olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Otozomal resesif geçiş gösteren hastalık, ortaya çıkma yaşına, etnik köken ve coğrafik bölge farklılıklarına göre 30.000 ile 150.000'de bir görülmektedir.^[1-3]

Hastalık genetik olarak 17q23 bölgesinde asid alfa-glukozidaz (GAA) geninin her iki allelinde meydana gelen değişimle ortaya çıkmakta ve klinik bulgu vermektedir. Protein kodlayan 20 ekzondan oluşan gende missense, nonsense, splice bölge mu-

Abstract

Pompe disease is a metabolic disease, showing an autosomal recessive trait which is seen with glycogen accumulation in the skeletal muscles, the heart, the liver and the nervous system as a result of lysosomal acid α -glycosidase enzyme deficiency. The symptoms and findings of the disease are sometimes overlooked and diagnosis may be delayed. As the cardiac tissue and respiratory system are most affected, survival varies depending on the loss of function in these organs. The infantile type is the most severe form, generally resulting in death in infancy. While late and adult forms can be treated successfully with enzyme replacement therapy, treatment in the infantile form does not greatly contribute to survival. We aimed to present this case as an exitus at the age of 3 years and 10 months when we were diagnosed at an early stage and we started enzyme replacement therapy at 6 months.

Keywords: Children; enzyme replacement therapy; complications; Pompe disease.

tasyonu ve delesyonlar olmak üzere 450'den fazla mutasyon tanımlanmış ve en sık c.-32-13T>G mutasyonu bildirilmiştir.^[4-6]

İnfantil formda enzim seviyesi %1'den daha az olup klinik bulgular daha ağır seyretmektedir. Hastalığın bulguları sıklık sırasına göre kalp kası tutulumu, karaciğerde büyüme, kaslarda gevşeklik, motor sistemde gelişme geriliği, beslenme güçlüğü, solunum sistemi problemleri, beslenme zorlukları, dilde büyüme şeklinde ortaya çıkmakta ve giderek ilerlemektedir.^[3] Kalpte hipertrofik kardiyomiyopati gelişmekte ve ardından kalp yetmezliği tablosu ortaya çıkmaktadır. Elektrokardiyografi bulgusu olarak kısa PR aralığı, yüksek seviyeli dalgalarda ve repolarizasyon bozukluğu görülmektedir.^[4] Erişkin formda ise tablo daha yavaş ilerlemekte, solunum sistemi sorunları, omuz ve bel bölgesi kaslarında hastalık tablosu ortaya çıkmaktadır.

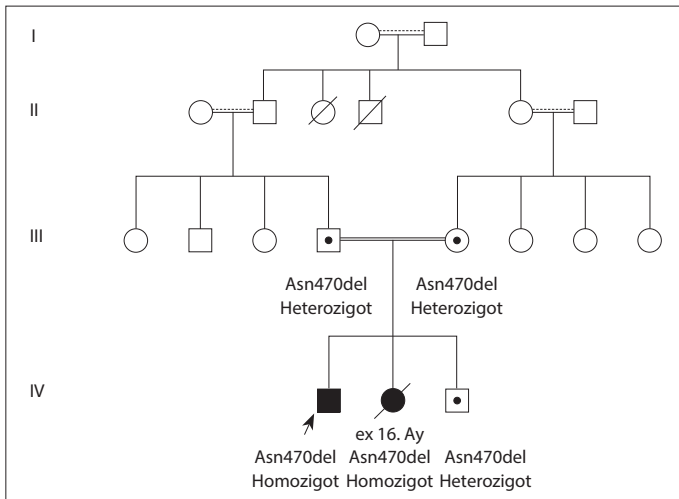


Çoğu hasta ileri yaşlarda tekerlekli sandalye veya solunum cihazına ihtiyaç duymaktadır.^[1]

Bu makalede 4 aylık iken infantil Pompe hastalığı tanısı konularak, 6. aydan itibaren enzim yerine koyma tedavisi (EYKT) başlanan, kardiyak sorunları olan, defalarca akciğer enfeksiyonu geçiren, trakeostomi açılıp, ev tipi ventilatör kullanan ve mide tüpü yardımıyla beslenen, 3 yaş 10 aylıkken kaybedilen olguyu sunup tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Vakamız 3 aylık iken kas gevşekliliği ve başını dik tutamama şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Aile öyküsünden Pompe hastalığı tanısı alan ve enzim tedavisine rağmen 16 aylık iken kaybedilen erkek kardeşinin olduğu öğrenildi. Anne ile baba arasında 1. derece kuzen evliliği tespit edildi. Vakamızın 16 yaşında hiçbir yakınması olmayan sağlıklı erkek kardeşi vardı. Alınan aile öyküsü doğrultusunda Pompe hastalığı için soy ağacı çıkarıldı, GAA enzim düzeyi ve GAA geni moleküler analizi yapıldı (Şekil 1). Fizik muayenede ağır kas güçsüzlüğü, kas miktarında yaşına göre azalma vardı ve derin tendon refleksleri alınamadı. Kalp tepe atımı 90/dk, kan basıncı 105/84 mm Hg ve SaO₂: %92 tespit edildi. Vakamızın bilinci açık, çevreye ilgisi oldukça iyi, konuşması yoktu. Boyun ön bölgesinde trakeostomi tüpü vardı ve solunum cihazına bağlıydı. Batın muayenesinde beslenme tüpü vardı ve karaciğer kot altından 3–4 cm büyüklüğünde tespit edildi. Ağız muayenesinde dil ve diğer yapılar normaldi. Ekokardiyografide hipertrofik kardiyomiyopati ile uyumlu erken dönem bulguları vardı, sol ventrikül çıkışında darlık izlenmedi. Biyokimyasal testlerde alanin aminotransferaz (ALT) 332 (5-40 U/l), aspartat aminotransferaz (AST) 820 (5-40 U/l), kreatin fosfokinaz (CK) 1756 (29–200 U/l) saptandı, diğer kan elektrolitleri normaldi, anemisi yoktu. Elektrokardiyografide Pompe hastalığı için tipik olan kısa PR 0.10 (0.12–0.20 saniye) aralığı vardı. GAA enzim seviyesi 0,6 nmol/dk/mg (1.5–10 nmol/dk/mg) tespit edilen ve Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik bölümünde yapılan GAA geni moleküler analizinde 9. ekzonda homozigot c.1408-1410del (p.Asn470del)



Şekil 1. Soy ağacı.



Şekil 2. Pompe vakamız.

mutasyonu saptanan olgumuza Pompe hastalığı tanısı kondu. Cross reactive immunologic material (CRIM) pozitif tespit edildi. Altı aylık iken EYKT (Myozyme®) başlandı. Yutma fonksiyonu yetersiz olduğu için 1 yaşında endoskopik yöntemle mideye beslenme tüpü takıldı ve enteral beslenme ürünleri ile beslenmeye başlandı. Farklı dönemlerde araya giren akciğer enfeksiyonu atakları nedeniyle damar içi antibiyotik verildi ve destek tedavisi için toplam 13 kez hastaneye yatırıldı. Solunum yetersizliği nedeniyle ev tipi ventilatör ile desteklendi. Kardiyomiyopatisi ve taşikardisi nedeniyle propanolol 2 mg/kg başlandı. Düzenli aralıklarla takipleri yapılan vakamız 3 yaş 10 aylıkken anı gelişen solunum ve kalp durması nedeniyle yapılan müdahalenin ardından yoğun bakım ünitesine yatırıldı, sonrasında kardiyak ve solunum sorunları nedeniyle kaybedildi (Şekil 2).

Tartışma

Pompe hastalığı bulguları ortalama 1.6–2. aylarda kas güçsüzlüğü, beslenme sorunları ile başlamakta, 3–5. aylarda ise solunum yolu enfeksiyonu ve kalp büyümesi bulgularıyla kendini göstermektedir. Bununla birlikte birçok hastada bulgular gözden kaçmakta ve bu nedenle tanıda gecikmelere neden olmaktadır.^[1,5] Vakamızda bulgular ilk üç ayda kas güçsüzlüğü ve başını dik tutamama şeklinde fark edildi. Ailenin Pompe hastalığı tanısı alıp, ölen kardeş öyküsü ve anne ile baba arasında akrabalık olması nedeniyle öncelikli olarak Pompe hastalığı düşünüldü. Yapılan enzim seviyesi incelenmesi ve genetik tetkikler sonucunda Pompe hastalığı tanısı konuldu. Vakamızda 9. ekzonda homozigot c.1408-1410del (p.Asn470del) mutasyonu tespit edildi, bu tanılama ilk kez 2002 yılında, Fernandez-Hojas tarafından p.Asn470del mutasyonunun GAA geninde 470. kodonda asparajin aminoasidinin delesyonu sonucu çerçeve kayması olarak bildirildi. Bu vakanın tanısı iki aylık gibi erken dönemde tespit edilmesine rağmen iki yaşına gelmeden vakanın hayatını kaybettiği bildirildi.^[7]

Pompe hastalığı tanısında altın standart hastanın enzim seviyesi tayınıdır. Sonrasında genetik inceleme ile mutasyonun çalışılmakta ve tanı kesinleşmektedir.^[2] Doğum öncesi dönemde 10–12. gebelik haftasında koryon villüs biyopsisi yapılarak enzim seviyesi, GAA moleküler analiz sonuçlarına göre tanı konulmaktadır. Ayrıca yine doğum öncesi ekokardiyografi yapılarak hipertrofik kardiyomiyopatik değişiklikler tespit edilmektedir.^[1] Aileye hastalık hakkında bilgi verildi ve genetik danışmanlık alması önerildi.

Ailenin soy ağacı çıkarılarak, anne, baba ve kardeşinden alınan kan örnekleri Ege Üniversitesi Tıbbi genetik bölümünde incelendi. İnceleme sonucunda her üç aile ferdiinde vakamızdaki aynı genetik mutasyon heterozigot olarak tespit edildi. Aynı zamanda bakılan enzim düzeyi annede normal bulunurken, baba ve kardeşinde düşük olarak bulundu. Kardeşinin kan AST, ALT, alkalen fosfataz değerleri normaldi, CK değeri ise 223 U/L (0-171 U/L) yüksek olarak bulundu. Aile metabolizma uzmanı olan bir merkeze yönlendirildi.

Vakamızda öne çıkan en önemli bulgular kalp ve solunum sistemine ait bulgular olup literatür bilgileriyle uyumluydu.^[1,3,8] Hastamızın gelişen kalp sorunları ilaç desteği ile tedavi edildi. Aynı zamanda solunum kaslarının yetersizliği nedeniyle hastaya trakeostomi açıldı ve bir yaşından itibaren ev tipi ventilatörle desteklendi. Vakamızın ilerleyen kas güçsüzlüğü ve yutma sorunları nedeniyle beslenmesi mideye takılan tüp yardımıyla enteral beslenme ürünleri ile yapıldı. Literatüre bakıldığında uygun beslenmenin tedavideki pozitif etkileri üzerine dikkat çekilmektedir.^[9] Bu amaçla aileye eğitim verildi, uygun beslenme ve kilo takibi yapıldı. Hastanede yattığı dönemlerde fizik tedavi uzmanları, evde ise annesi tarafından sürekli olarak fizik tedavi uygulandı. Hastamız son dönemine kadar oturamadı, yürüyemedi ve konuşamadı. Ancak çevresiyle ilgiliydi, kişileri tanıyabiliyordu.

Pompe hastalığının halen bilinen en etkin tedavisi EYKT olarak yapılmaktadır. EYKT ile eksik olan enzim tamamlanarak, hastalığın ilerlemesi engellenmeye çalışılmaktadır. EYKT kalp sorunlarında etkili iken motor gelişim ve solunum sistemi ile ilgili problemlerde daha az etkin olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hastaların yüksek doz EYKT bile her hangi bir sorun olmadığı gösterildi. Bazı vakalarda ise tedavi sırasında geçici olarak ortaya çıkan ateş, döküntü ve titreme izlendi. Bir hastada ise daha sonra doz azatımı ile düzelen nefrit tablosu rapor edilmiştir.^[1,6] EYKT alan hastalarda CRIM pozitifliği hastanın enzime karşı immünolojik reaksiyon geliştirmeyeceğini gösteren bir test olup, enzim tedavisi açısından önemlidir. Berrier ve arkadaşları Pompe hastalığının takiplerinde CRIM testinin EYKT yanıt, yaşam süresi, kalp fonksiyon, motor gelişimi üzerine etkisini inceledikleri çalışmada CRIM negatifliği kötü gidişle ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[10] Vakamızda bakılan CRIM testi pozitif tespit edilmiş olup, ERT sırasında herhangi bir yan etki izlenmedi.

EYKT öncesinde çoğu infantil pompe hastası bir yaşına gelemeden ölmekteydi. Tedavinin devreye girmesinden sonra ortalama ömür 18 aya kadar uzamıştır.^[1] Vakamıza altı aylık iken EYKT (Myozyme®, 20 mg/kg/ay) tedavisine başlandı, yaşadığı süre boyunca beslenme, solunum, kalp, kas, karaciğer ve sosyal olarak birçok komplikasyonlar yaşandı. Bütün destek tedavilerine rağmen 3 yaş 10 aylık yaşaması mümkün olan hastamız mevcut kalp sorunları ve son gelişen akciğer enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi.

Sonuç olarak infantil Pompe hastalığı nadir görülen, çoğu zaman kalp ve solunum yolu komplikasyonları nedeniyle erken dönemde ölüme neden olan metabolik bir hastalıktır. Hastalığın seyrinde erken tanı, çok yönlü destek ve EYKT çok önemlidir. Bu tıp nadir görülen ve geç fark edilen hastalıklarda genetik danışmanlık önerilmelidir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008; 372: 1342–53.
2. Fuller DD, ElMallah MK, Smith BK, Corti M, Lawson LA, Falk DJ, et al. The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013; 189: 241–9.
3. Liu Y, Yang Y, Wang B, Wu L, Liang, Kan Q, et al. Infantile Pompe disease: A case report and review of the Chinese literature. *Exp Ther Med.* 2016;11:235–8.
4. Y, Zhou X. Manganelli F, Ruggiero L. Clinical features of Pompe disease. *Acta Myol* 2013; 32: 82–4.
5. Byrne B.J, Falk DJ, Pacak CA, Nayak S, Nayak S, Herzog RW, Elder ME, et al. Pompe disease gene therapy. *Human Molecular Genetics* 2011; 20: 61–68.
6. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin.* 2014; 32: 751–76.
7. Fernandez-Hojas R, Huie ML, Navarro C, Dominguez C, Roig M, Lopez-Coronas D, et al. Identification of six novel mutations in the acid alpha-glucosidase gene in three Spanish patients with infantile onset glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Neuromuscul Disord.* 2002;12:159–66.
8. Jones HN, Muller CW, Lin M, Banugaria SG, Case LE, Li JS, et al. Oropharyngeal dysphagia in infants and children with infantile Pompe disease. *Dysphagia.* 2010;25:277–83.
9. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* 2007;35:70–7.
10. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, Bali DS, Goldstein J, Stefanescu MC, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy. *Genet Med* 2015;17:596.