

İnfantil Başlangıçlı Bir Tip 2 Glikojen Depo Hastalığı: Olgu Sunumu

Infantile Onset Glycogen Storage Disease Type 2: Case Report

Serkan Bilge Koca, Emine Polat, Bahtışen Bayram, Gizem Ürel, Saliha Şenel, İlyas Okur*

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

*Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye



Özet

Glikojen depo hastalığı tip 2 (Pompe hastalığı) hipotoni ve kas güçsüzlüğü ile seyreden otozomal resesif geçişli fatal bir glikojen depo hastalığıdır. Lizozomal asit alfa-glikozidaz (asit maltaz) enziminin eksikliğinin ilerleyici jeneralize miyopati, kardiyomyopati ve solunum kasları güçsüzlüğü nedeniyle erken süt çocukluğu döneminde ölüme yol açtığı bilinmektedir. Hastalığın patogeneğinde hücreler içinde yıkılamayan aşırı glikojen birikimi rol oynar. Bu yazıda 3,5 aylık pnömoni ve hipotoninin yol açtığı solunum yetmezliği ile başvuran, daha sonra Pompe hastalığı tanısı alan hasta sunuldu. (Güncel Pediatri 2014;2:131-4)

Abstract

Glycogen storage disease type 2 (Pompe's disease) is an autosomal recessive, fatal glycogen storage disease presenting with hypotonia and muscle weakness. It is known that deficiency of lysosomal acid alpha-glucosidase (acid maltase) leads to progressive generalised myopathy, cardiomyopathy and death in early infancy because of respiratory muscle weakness. Excessive undegradable intracellular glycogen deposition plays a role in the pathogenesis of the disease. Here we report a 3.5 month-old girl presenting with respiratory failure due to pneumonia and hypotonia, who was later diagnosed as Pompe disease. (The Journal of Current Pediatrics 2014;2:131-4)

Anahtar kelimeler

Pompe hastalığı, süt çocukluğu, hipotoni

Key words

Pompe disease, infancy, hypotonia

Geliş Tarihi/Received : 25.05.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 13.09.2013

DOI:10.4274/jcp.87487

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Serkan Bilge Koca, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
Gsm: +90 537 320 56 41

E-posta: kocaserkanbilge@yahoo.com.tr

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Glikojen depo hastalığı tip 2 (Pompe hastalığı) (OMIM#232300) lizozomal asit maltaz (lizozomal alfa 1,4 glikosidaz) enzim eksikliği nedeniyle lizozomlarda glikojen depolanması ile giden otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır. Lizozomal metabolizma defekti ile giden tek glikojen depo hastalığıdır (1). Glikojenin birikimi nedeniyle etkilenim özellikle kalp, iskelet kası, karaciğer ve sinir sisteminde olmaktadır ve ilerleyici kas güçsüzlüğü, hipotoni, myopati, solunum yetmezliği, hepatosplenomegali, beslenme güçlüğü gibi tablolarla karşımıza çıkabilmektedir (2-4). Burada, pnömoniyeye bağlı solunum yetmezliği ile hastanemize başvuran ve hipotoni saptanan 3,5 aylık kız olgu glikojen depo hastalığı tip 2'nin hatırlatılması amacıyla sunuldu.

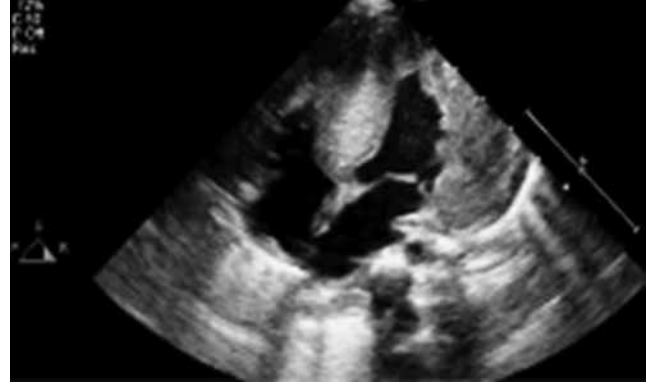
Olgu Sunumu

Üç buçuk aylık kız hasta, pnömoni, doğumsal kalp hastalığı ön tanlarıyla başka bir merkezden yoğun bakım ünitemize kabul edildi.

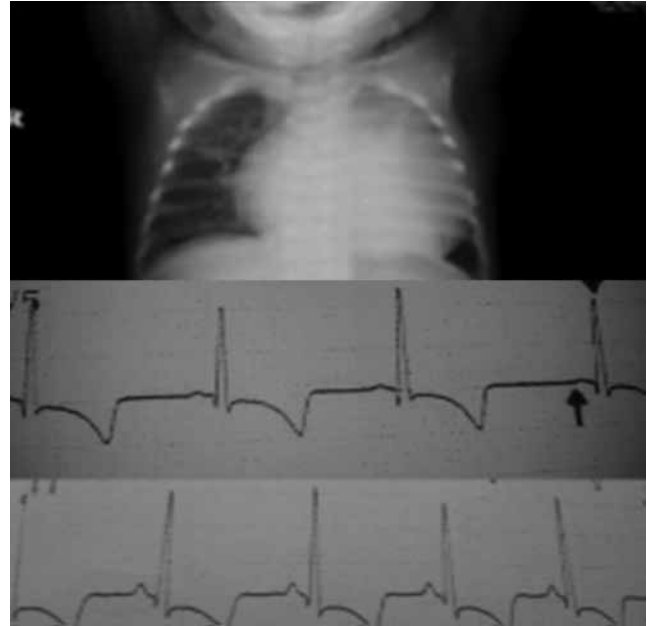
Olgunun öyküsünden kırk günlükken huzursuzluk yakınmasının başladığı, başvurudan öncesi bir haftadır öksürük, morarma şikayetinin olduğu, dış merkezde alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatırılarak izlendiği, tedavi süresince bulgulara gerileme olmadığı öğrenildi. Özgeçmişinden 28 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan olarak normal spontan vajinal yolla doğduğu, gebelik sırasında herhangi bir sorun olmadığı öğrenildi. Anne ve baba arasında birinci dereceden akraba evliliği olduğu, annenin ikinci gebeliğinden olan ikiz bebeklerden birinin kalp hastalığı nedeniyle 4 aylıkken kaybedildiği öğrenildi. Fizik incelemede vücut ağırlığı: 5800 g (25-50 p), boy: 58 cm (10-25 p), baş çevresi: 39 cm (10-25 p); vücut sıcaklığı: 36,1 °C, solunum sayısı: 60/dk, nabız: 169/dk, tansiyon: 86/73 mmHg, oksijen saturasyonu: %98 idi. Genel görünümü kötü, çevreye ilgisi azalmıştı. Sol akciğerde havalanma azlığı, akciğerlerde sekretuar ralleri alınıyor, interkostal ve subkostal çekilmeleri mevcuttu. Sternum solunda 1/6 kısa sistolik üfürümü saptandı. Nörolojik muayenesinde baş traksiyonda geri kalmaktaydı, makroglossisi olmayan hastanın dilinde fasikülasyonlar gözlemlendi. Aksiyel hipotonisite belirgin olmak üzere, generalize hipotonisite ve derin tendon reflekslerinde hipoaktivite mevcuttu. Karaciğer kot altında 3 cm, dalak 1 cm ele geliyordu. Posteroanterior akciğer grafisinde kardiyotorasik oranda artış saptanması üzerine yapılan elektrokardiyografisinde kısa PR aralığı (PR: 0,10 s) dışında patolojik bir bulgu izlenmedi (Resim 1). Ekokardiyografisinde hipertrofik kardiyomiyopati saptandı (Resim 2). Çocuk kardiyoloji bölümünün önerisiyle propranolol tedavisi başlandı. Mevcut akciğer enfeksiyonu nedeniyle tedaviye seftriakson eklendi. Kan sayımında; Hb: 10,07 (ND: 9,6-13,7) g/dL, lökosit sayısı: 9,3 (ND: 7,9-16,3) $\times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit sayısı: 737 (ND: 238-444) $\times 10^3/\mu\text{L}$ idi. Serum biyokimyasında AST: 114 (ND: <82) U/L, ALT: 88 (ND: 0-56) U/L, Kreatin Kinaz: 368 (ND: 34-204) IU/L, LDH: 579 (ND: 142-297) IU/L patolojik olarak yüksek saptandı. Diğer kardiyak enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, akut faz reaktantları ve koagülasyon parametreleri normal aralıkta idi.

Olguda hipertrofik kardiyomiyopati, hipotonisite ve hepatomegali bulguları öncelikle glikojen depo hastalığı tip 2'yi (Pompe hastalığı) düşündürdü. Enzim analizi için kurutulmuş kan örneği gönderildi. Diğer (Çok uzun zincirli açıl CoA dehidrogenaz eksikliği, Nemalin myopatısı, Mitokondrial fosfat taşıyıcısı eksikliği, Konjenital Hipotoniler, Zellweger Sendromu)

olası metabolik hastalıklar açısından, idrar-kan aminoasitleri, idrar organik asidi analizi, karnitin-açıl karnitin analizi, laktat, piruvat ve amonyak için kan ve idrar örnekleri alındı. Tetkik sonuçlarından amonyak: 93 $\mu\text{g/dL}$ (19-60), laktat: 10,2 mg/dL (4,5-19,8), piruvat: 2,2 mg/dL (0,3-1), kan aminoasit sonucunda hafif düzeyde izolösin, orta düzeyde treonin artışı, normal idrar aminoasit düzeyi saptandı. İdrar organik asit değerlendirmesinde iç standardın 13 katı kadar metilmalonik asit, 1/2 katı kadar süksinik asit, 1/15 katı kadar metilsitrat atılımı saptandı. Bulgular çocuk metabolizma değerlendirmesine göre normal olarak değerlendirildi. Çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyleri normaldi. Hamburg Üniversitesi Çocuk Departmanı



Resim 1. Ekokardiyografide gözlenen Hipertrofi



Resim 2. Posteroanterior Akciğer grafisinde gözlenen Kardiyomegali ve Ekg'de görülen kısa PR intervali

Tablo 1. Kurutulmuş kan örneğinden enzim düzeyi analizi sonuçları

Parametreler	Sonuç	Referans aralığı
pH 3,8'de alfa-glikozidaz enzim düzeyi	0,44	- 1,5 -10 nmol/spot*21sa
pH 7,0'da alfa-glukozidaz enzim düzeyi	3,00	1,8-17,1 nmol/spot*21sa
İnhibisyonlu alfa-glukozidaz enzim düzeyi	0,03	- 0,9-7,2 nmol/spot*21sa

Biyokimya Laboratuvarları'nda yapılan enzim analizi sonucu Pompe hastalığı ile uyumlu bulundu (Tablo 1).

Olguya enzim replasman tedavisi planlandı. Takibinde kalp yetmezliği bulgularında derinleşme ve solunum yetmezliği nedeniyle, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gelişen hasta yatışının 14. gününde, tanısı kesinleştikten bir gün sonra kaybedildi.

Tartışma

Glikojen depo hastalığı tip 2 (Pompe hastalığı), enzim eksikliği düzeyine göre ve semptomların başlangıç yaşına göre infantil, juvenil ve erişkin form olarak üç tipe ayrılmaktadır (5-8). Infantil formda enzim seviyesi normalin %1'inin altındadır. Özellikle ilk 3 ayda hipotoni ayırıcı tanısında spinal muskuler atrofi ile karışabilmektedir. Her ikisinde de başını dik tutamama ve dilde fasikülasyonlar görülebilmektedir. Kalp kaslarında glikojen birikimine bağlı olarak gelişen hipertrofi en önemli bulgu olup prenatal dönemde fetal ekokardiografi ile tanınabilir. Hipertrofinin ciddiyetine göre sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyon oluşmaktadır (3,4,9,10). Elektrokardiyografide kısa PR aralığı, yüksek QRS kompleksi ve bazı hastalarda Wolf-Parkinson-White sendromu bulguları görülebilmektedir (2,3,10). Makroglossi, hepatosplenomegali ve beslenme problemleri ile başvuru olabilmektedir (3,4). Hastamızda belirgin hipotoni ve dilde fasikülasyonlar gözlenmesi bunun yanında hepatosplenomegali olmaması nedeniyle spinal muskuler atrofiden uzaklaşarak Pompe hastalığı ön planda düşünüldü. Ayrıca hipertrofik kardiyomyopati varlığı ve elektrokardiyografide kısa PR aralığı görülmesi tanıya gitmede bize ışık tuttu. Çoğunlukla yaşamın ilk yılında infantil formlar kardiyopulmoner yetmezlik nedeniyle kaybedilmektedir (11-13). Erişkin formlarda enzim aktivitesi normalin %1-40'ı kadar olup zayıflık, çabuk yorulma, fizik aktivitelerde zorlanma bulguları görülebilmektedir. Rekombinan enzim replasman tedavisi ile son yıllarda infantil başlangıçlı Pompe

hastalığı olan hastalarda erken tedaviyle, mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortalite oranını azaltan olumlu sonuçlar ortaya çıkmaktadır (7).

Sonuç

İnfantil dönemde hipotoni saptanan, beslenme güçlükleri ve solunum sıkıntısı olan hastalarda bulgulara hipertrofik kardiyomyopati de eşlik ediyorsa Pompe hastalığı akla gelmeli ve erken tanı ile tedavisinin mümkün olduğu, hatırlanmalıdır. Prenatal tanısı mümkün olabilen, hastalarda kas biyopsisi, enzim tayini ve moleküler analizler ile klinik tanı kesinleştirilebilmektedir.

Kaynaklar

1. Pompe JC. Over idiopatische hypertrophie van her hart. Ned Tijdschr Geneesk 1932;76:304.
2. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J Pediatr 2006;148:671-6.
3. Shapir Y, Roguin N. Echocardiographic findings in Pompe's disease with left ventricular obstruction. Clin Cardiol 1985;8:181-5.
4. Rees A, Elbl F, Minhas K, Solinger R. Echocardiographic evidence of outflow tract obstruction in Pompe's disease (glycogen storage disease of the heart) Am J Cardiol 1976;37:1103-6.
5. Winkel LP, Hagemans ML, Van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol 2005;252:875-84.
6. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guidelines. Genet Med 2006;8:267-88.
7. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid α -glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology 2007;68:99-109.
8. Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, Eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill 2001;135:3389-420.
9. Ehlers KH, Hagstrom JW, Lukas DS, Redo SF, Engle MA. Glycogen-storage disease of the myocardium with obstruction to left ventricular outflow. Circulation 1962;25:96-109.

10. Hohn AR, Lowe CU, Sokal JE, Lambert EC. Cardiac problems in the glycogenoses with specific reference to Pompe's disease. *Pediatrics* 1965;35:313-21.
11. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003;112:332-40.
12. Howell RR, Byrne B, Darras BT, Kishnani P, Nicolino M, van der Ploeg A. Diagnostic challenges for Pompe disease: an under-recognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med* 2006;8:289-96.
13. Di Rocco M, Buzzi D, Tarò M. Glycogen storage disease type II: clinical overview. *Acta Myol* 2007;26:42-4.