

# Pitoz ve Disfaji ile Prezente Olan Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı

Dilek Bingöl Aydın<sup>2</sup>, Dilcan Kotan<sup>1</sup>, Öner Özdemir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Sakarya,  
Türkiye

Dilek Bingöl Aydın  
Dilcan Kotan  
Öner Özdemir

## İletişim:

Dilcan Kotan

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji,  
Sakarya, Türkiy

E-Posta: dilcankotan@yahoo.com

Gönderilme Tarihi : 27 Eylül 2016

Revizyon Tarihi : 01 Şubat 2017

Kabul Tarihi : 07 Şubat 2017

## ÖZET

Pompe hastalığı (PH), otozomal resesif kalıtılan çoğunlukla çocukluk çağında görülen lizozomal  $\alpha$ -asid-glukozidaz eksikliği ile seyreden bir glikojen depo hastalığıdır. Hastalığın erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki tipi vardır. İnfantil tip, tipik olarak ilk birkaç hafta içinde hipotonisite, hepatomegali, kardiyomyopati ile seyrederek ve genellikle ilk bir yaşta kaybedilir. Geç başlangıçlı tip PH genellikle çocukluk veya erişkin dönemde proksimal kas güçsüzlüğü ve solunum sıkıntısı ile ortaya çıkar. Makalemizde tanısı kolaylıkla gözden kaçabilecek olan pitoz ve disfaji dışında majör bulgusu olmayan, enzim düzeyi ve genetik analiz ile geç başlangıçlı PH tanısı koyulan iki yaşında erkek hasta sunulmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Erken çocukluk, disfaji, geç başlangıçlı pompe hastalığı, pitoz

## LATE-ONSET POMPE DISEASE PRESENTED WITH PITOSIS AND DYSPHAGIA IN EARLY CHILDHOOD

### ABSTRACT

Pompe disease (PD) is an autosomal recessive glycogen storage disease of childhood which is caused by deficiency of lysosomal enzyme acid- $\alpha$ -glucosidase. PD is classified into two; infantile onset and late onset. Infantile onset disease, typically present during the first few weeks of life with hypotonia, hepatomegaly and hypertrophic cardiomyopathy and usually infantile death within the first year of life. Late-onset Pompe disease usually presents with proximal muscle weakness and respiratory insufficiency in childhood or late adulthood. In this case report we describe a two-year-old boy diagnosed with late-onset PD with enzyme level and genetic analysis who did not have any major signs other than pitosis and dysarthria which could be easily misdiagnosed.

**Keywords:** Dysphagia, early childhood, late-onset pompe disease, pitosis

**P**ompe hastalığı (PH) genellikle çocukluk çağında başlayan otozomal resesif kalıtılan lizozomal  $\alpha$ -asid-glukozidaz (GAA) eksikliği ile seyreden tip 2 glikojen depo hastalığıdır. Hastalığın diğer adı asit maltaz eksikliğidir. Hastalık ilk defa 1932'de ciddi kas güçsüzlüğü ve hipertrofik kardiyomyopatisi olan yedi aylık bir kız çocukta tanımlanmıştır (1). Enzim eksikliği sonucunda farklı dokularda lizozomal glikojen birikimi sonucunda belirtiler ortaya çıkar. Özellikle kalp, iskelet kasları, düz kaslar ve santral sinir sistemi tutulur. Hastalık başlama yaşına göre ikiye ayrılır; infantil ve geç başlangıçlı tip. İnfantil formda tipik olarak semptomlar bir yaşından önce başlar, progresif ve ölümcül seyrederek. Geç başlangıçlı form ise çocukluk çağından erişkin

döneme kadar uzanan geniş bir yaş grubunda görülen ve yavaş ilerleyen formudur. Hipertrofik kardiyomyopati ile seyreden infantil form aynı zamanda klasik PH olarak tanımlanır. Bu hastalar yaşamın ilk haftalarından itibaren progresif kas güçsüzlüğü, kardiyomegali, hepatomegali ile klinik bulgu verir ve tedavi almazlarsa kardiyopulmoner nedenlerden dolayı kaybedilirler (2). Diğer yandan geç başlangıçlı form çocukluk çağından erişkin döneme kadar herhangi bir yaşta yavaş seyirli proksimal kas güçsüzlüğü, solunumsal problemler, kardiyak problemler ile seyredildiği gibi açıklanamayan yorgunluk, kronik diyare, gelişim geriliği, pitoz gibi spesifik olmayan belirtiler ile de ortaya çıkabilir (3). Olgumuzda tanısı kolaylıkla gözden kaçabilecek olan pitoz ve disfaji ile prezente olan nadir bir geç başlangıçlı PH olgusu paylaşılmaktadır.

## Olgu

İki yaşındaki erkek hasta, aile yardımı için heyet raporu incelemesi sırasında tarafımıza başvurdu. Hastanın dokuz aylıkken göz kapaklarında düşüklük başladığı, 1 yaşında ağlama sırasında boğulayazma, seste çatallaşma ve son bir ayda ise katı gıdaları yutmada güçlük şikayetleri olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde 33 yaşında annenin üçüncü gebeliğinden term 3500gr normal spontan vajinal yolla doğmuştu. Yenidoğan döneminde sarılık ve sonrasında tekrarlayan broşiolit nedeniyle hastanede yatışları mevcuttu. 3 günlükken sarılık nedeniyle yatışında hipotonik olduğu fark edilmiş ve aile ileri araştırma için yönlendirilmiş fakat aile kabul etmemişti. Nöromotor gelişimi sorgulandığında, baş tutması 4 aylıkken, desteksiz oturma 9 aylıkken ve yürüme 15 aylıkken başlamıştı. Soygeçmişinde anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Aynı zamanda hepatomegali ile seyreden nedeni bilinmeyen 40 günlük erkek ve 3 aylık kız kardeş kaybı olduğu ve amcasının erkek çocuğunun 17 yaşındayken konuşma ve yürüme bozukluğu ile kas hastalığı tanısı aldığı öğrenildi. Hastanın genel durumu iyiydi, ağırlığı 11kg (3-10p), boyu 85cm (10-25p), baş çevresi 48cm (10-25p) di. Fizik muayenesinde hafif hipotonisite ve derin tendon reflekslerinde hipoaktivite, bilateral pupil altı pitozu dışında özellik yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde kreatinin kinaz yüksekliği (CK:500U/L) dışında hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, folat, B12, 25-OH D vitamini düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Metabolik hastalık ön tanısı yapılan batın ultrasonografisi ve ekokardiyografisi normaldi. Elektromiyelografi uyumsuz olduğu için yapılamadı. Mevcut bulgular ile hastada PH olabileceği düşünüldü. PH ön tanısıyla kurutulmuş kan örneğinde lizozomal  $\alpha$ -1,4 glukosidaz düzeyi  $1.4\mu\text{mol/l/saat}$  (Normal:  $3.3<$ ), düşük tespit edildi. Hastaya yapılan tüm gen sekans analizinde homozigot c.664G>A(V222M)

mutasyonu tespit edildi. Enzim düzeyinde kısmi düşüklük ve gen analizinde PH mutasyonu tespit edilen ve tanısı kesinleşen olgumuz tedavi için Çocuk Metabolizma Polikliniğine yönlendirildi.

## Tartışma

Pompe hastalığı genetik olarak lizozomal asid- $\alpha$ -glukozidazı (GAA) kodlayan gende mutasyon sonucunda lizozomal asid- $\alpha$ -glukozidazın kısmi veya tam eksikliği ile seyreder. Hastalığa neden olan 450'den fazla genetik mutasyon tanımlanmıştır (8). Bu mutasyonlar bölgeden bölgeye göre değişiklik gösterebilir. Olguda tespit edilen mutasyon Macaristan'da daha önce 5 PH hastasında tanımlanmıştır (4). Tespit edilen genotipteki hastaların fenotipi hakkında bilgi verilmediği için hastamızla karşılaştırma yapılamamıştır. Hermans ve ark. Türklere yaptığı araştırmada 6 hasta incelenmiş 3 hastada çerçeve kayma mutasyonu (2471AG-->CAGG) tespit edilirken diğer hastalarda farklı mutasyonlar [566 (S566P), 643 (G643R), 768 (P768R)] tespit edilmiştir (5). Hastamızda tespit edilen homozigot c.664G>A(V222M) mutasyonu Türk toplumunda ilk kez tanımlanmıştır.

Hastalığın Türkiye'deki sıklığı geniş çaplı araştırmaların eksikliği nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Beyaz ırkta sıklığı 1/138.000 olduğu düşünülürken Afrika'da bu oran 1/40.000'leri bulmaktadır (6). Hastalık Tandem mass ile Avrupa ve Amerika'da birçok bölgede yenidoğan tarama programına alınmıştır (7, 8). Ülkemizde yenidoğan tarama programları her geçen gün genişletilmektedir. Gelecekte glikojen depo hastalıklarının tarama programına alınması ile Pompe hastaları da erken tanı ve tedavi şansı bulabilir.

Tanıda öncelikli olarak öykü ve fizik muayene bulguları ile PH'den şüphelenilmesi esastır. Akciğer grafisi, EKG (elektrokardiyogram) ve EKO (elektrokardiyografi) tipik bulguları olan hastalarda kardiyomegali ve kardiyak tutulumun belirlenmesinde yardımcı olur. Spesifik olmamakla beraber hastalarda CK düzeyleri farklı oranlarda yükselebilir (9). Özellikle infantil formda çok yüksek düzeylerde CK tespit edilirken, geç başlangıçlı hastalıkta CK normal veya hafif yüksek bulunabilir. Bizim hastamızda da hafif CK yüksekliği olması PH'an şüphelenmesinde yol gösterici olmuştur. Hastalığın kesin tanısı enzim aktivitesinin biyokimyasal analizi ve gen mutasyonu ile koyulur.

Hastalığın klasik infantil formu tipik klinik bulguları nedeniyle daha kolay tanı alırken, geç başlangıçlı formunda tanıda zorlukları yaşanabilir (10). Bu olguda hastanın yavaş ilerleyen semptomatolojisi, hepatomegali ve

kardiyomiyopati gibi tipik bulguların olmaması tanıyı geciktirmiştir. Hastalığın geç başlangıçlı formundaki semptom ve bulguları çeşitliliği literatürde birçok yayında ele alınmıştır (3,11). 31 çocukluk çağı geç başlangıçlı PH hastasının incelendiği bir yayında hastaların çoğunda çeşitli seviyelerde motor gerilik, kas güçsüzlüğü tespit edilirken bazı hastalarda yorgunluk, persistan diyare gibi semptomlar gözlenmiştir (3). Yine bu hastalardan bir kısmında herhangi bir semptom gözlenmezken muayenede hastaların %50'sinde derin tendon reflekslerinde hipoaktivite gözlenmiştir. Yine 22 ailenin incelendiği bir başka araştırmada olguların çoğunda kas güçsüzlüğü tespit edilirken daha az sıklıkla pitoz, bulbar zayıflık, kanat skapula ve solunum sıkıntısı gözlenmiştir (12). PH nadiren sadece göz bulguları ile prezente olmaktadır. Pralapakorn ve ark. enzim replasman tedavisi alan PH olgularında göz bulgularını değerlendirdiği yazısında hastalarda pitoz, miyopi, strabismus ve astigmatizm tespit edilmiştir (13). Olgumuzda ise pitoz, hafif kas güçsüzlüğü, konuşma bozukluğu ve hafif yutma zorluğu dışında herhangi bir semptom gözlenmemiştir. Wens ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada aile bireyleri aynı genetik mutasyonu taşıdığı halde klinik fenotiplerinin ve hastalıkların farklı şiddette olduğu gözlenmiştir. Olgumuzda açıklanamayan 1 yaş altı iki kardeş ölümü öyküsünü göz önünde bulundurduğumuzda bu kardeşlerde de PH olma olasılığı mevcuttur. Ayrıca burada soygeçmişin bu hastalarda dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini de vurgulamak gerekir. Klasik hastalık bulguları olmayan hastalarda özgeçmiş ve soygeçmiş değerlendirilmesi hassasiyetle yapılmalıdır.

Hastalığın tanı ve tedavisinde kardiyak inceleme önemlidir. Kardiyomiyopati klasik formun bir bulgusu olmakla beraber geç başlangıçlı formda da görülebilir. Kardiyomiyopati dışında Wolff-Parkinson-White sendromu, sol ventrikül hipertrofisi ve asendan aortada dilatasyon geç başlangıçlı formda görülebilen diğer kardiyak bulgulardır (10). Eşlik eden kardiyak bulgular nedeniyle hastaların kardiyak muayene ve ekokardiyografi ile değerlendirilmesi önem arz

etmektedir. Olgumuzda kardiyak muayenede bulgu olmadığı halde metabolik hastalıklara kardiyak bulguların eşlik etmesi nedeniyle ekokardiyografik değerlendirme yapılmıştır.

Kardiyovasküler sistem kadar önemli olan diğer sistemde solunum sistemidir. Geç başlangıçlı hastalarda yine morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni progresif solunum problemleridir (14). Hastalarda solunum fonksiyon testlerinde düşüş, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ve ventilatör ihtiyacı gerektirecek solunum yetmezliğine kadar çeşitli solunumsal problemler gözlenebilir. Olgumuzda tekrarlayan bronşiolit atakları olması yine ayırıcı tanıya ulaşılmasında yardımcı olmuştur. Bu hastalarda solunum egzersizlerinin hastaların solunum fonksiyon testlerinde çeşitli oranlarda düzelmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (14). Solunum egzersizleri dışında erken dönemde enzim replasman tedavisinin solunumsal bulguları iyileştirdiği ve mortaliteyi düşürdüğü kabul görmektedir (15).

Hastalığın her iki formunda da tedavi enzim replasman tedavisidir. Food and Drug Administration (FDA) 2006'da PH için enzim replasmanın preparatını onaylamıştır. Bu sayede hastaların mortalitelerinde ve morbiditelerinde önemli düzeyde düşüş saptanmıştır. Bununla birlikte asemptomatik hastalara ne zaman tedavi başlanması konusunda tartışmalar devam etmektedir (16).

Sonuç olarak; sütçocukluğu döneminde özellikle nedeni bilinmeyen kardeş ölümü öyküsü olan, hipotonisite, pitoz, disfaji ve dizartri gibi spesifik olmayan semptomlar ile gelen olgularda glikojen depo hastalıklarından PH akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda erken dönemde enzim replasman tedavisi ile olumlu sonuçlar alınabileceği unutulmamalıdır. Hastalığın ülkemizdeki prevalansını gösteren yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Buradan yola çıkarak bu hastalıkların yenidoğan tarama programlarına alınması ile hastalara erken tanı ve tedavi imkanı oluşturulabilir.

## Kaynaklar

1. Pompe JC. Over idiopathische hypertrophie van het hart. Ned Tijdschr Geneesk. 1932;76:304–12.
2. 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.
3. Van Capelle CI, van der Meijden JC, van den Hout JMP, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11:65. [\[CrossRef\]](#)
4. Liu Y, Yang Y, Wang B, et al. Infantile Pompe disease: A case report and review of the Chinese literature. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;11:235-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Hermans MM, Kroos MA, Smeitink JA, van der Ploeg AT, Kleijer WJ, Reuser AJ. Glycogen Storage Disease type II: genetic and biochemical analysis of novel mutations in infantile patients from Turkish ancestry. *Hum Mutat*. 1998;11:209-15. [\[CrossRef\]](#)
6. Lukacs Z, Nieves Cobos P, Mengel E, Hartung R, Beck M, Deschauer M, et al. Diagnostic efficacy of the fluorometric determination of enzyme activity for Pompe disease from dried blood specimens compared with lymphocytes-possibility for newborn screening. *J Inher Metab Dis*. 2010;33:43-50. [\[CrossRef\]](#)
7. Matern D, Gavrillov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol*. 2015 Apr;39:206-16. [\[CrossRef\]](#)
8. Wittmann J, Karg E, Turi S, et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Hungary. *JIMD Reports*. 2012;6:117-25. [\[CrossRef\]](#)
9. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006 may;8:267-88. *Genet Med*. 2006 Jun;8:382. [\[CrossRef\]](#)
10. 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. [\[CrossRef\]](#)
11. Ley-Martos M, Salado-Reyes MJ, Espinosa-Rosso R, Solera-García J, Jiménez-Jiménez L. [Variability in the clinical presentation of Pompe disease: development following enzyme replacement therapy]. *Rev Neurol*. 2015;61:416-20.
12. Wens SC, van Gelder CM, Kruijshaar ME, de Vries JM, van der Beek NA, Reuser AJ et al. Phenotypical variation within 22 families with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:182. [\[CrossRef\]](#)
13. Prakalapakorn SG, Proia AD, Yanovitch TL, et al. Ocular and Histologic Findings in a Series of Children with Infantile Pompe Disease Treated with Enzyme Replacement Therapy. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2014;51:355-62. [\[CrossRef\]](#)
14. Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, Young P, Quartel A, Berger KI. 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 Feb;26:136-45. [\[CrossRef\]](#)
15. Case L.E., Beckemeyer A.A., Kishnani P.S., Infantile Pompe disease on ERT: update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2012;160: 69-79. [\[CrossRef\]](#)
16. Echaniz-Laguna A, Carlier RY, Laloui K, Carlier P, Salort-Campana E, Pouget J et al. Should patients with asymptomatic pompe disease be treated? A nationwide study in France. *Muscle Nerve*. 2015 Jun;51:884-9. [\[CrossRef\]](#)