

## Pompe Hastalığı Nedenli Solunum Yetmezliği

### Respiratory Failure Related to Pompe Disease: Case Report

Dr. Tamer KUZUCUOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Oktay Zeki ÖZDİNÇ,<sup>a</sup>  
Dr. Hacer YETER,<sup>a</sup>  
Dr. Zuhal ARIKAN,<sup>a</sup>  
Dr. Feriha TEMİZEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 28.11.2006  
Kabul Tarihi/Accepted: 09.04.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Tamer TUZCUOĞLU  
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
İSTANBUL  
t.kuzucu@superonline.com

**ÖZET** Glikojen depo hastalığı tip II (pompe), alfa glikozidaz (asit maltaz) enzim eksikliği sonucu meydana gelen herediter, resesif geçişli bir hastalıktır. Olgumuz 8 yaşında, 26 kg, önceden yoğun bakımda takip edilmiş, trakeostomili kız çocuğu idi. Pnömoni ve atelettazi tanısı ile tedavi gördüğü çocuk kliniğinde solunumunun kötüleşmesi nedeniyle CYB ünitesine alınarak tedavisine başlandı. Yapılan tetkiklerde PaCO<sub>2</sub> nin yüksek seyretmesinin metabolik hastalıktan kaynaklandığı düşünüldüğü için İstanbul Tıp Fakültesi pediatri yoğun bakımına gönderildi. Biyokimyasal enzim tayini sonucunda alfa glikozidaz enzim eksikliğine bağlı Pompe hastalığı (Glikojen depo tip II) olduğu saptandı. Pompe tipinin tayini için kas biyopsisi alınarak yurt dışına gönderildi. Yedi gün İstanbul Tıp Fakültesi pediatri yoğun bakımında yatan hasta yeniden yoğun bakımımıza alındı ve karbonhidrattan fakir diyetle başlandı. PaCO<sub>2</sub> normal değerlere düştü ve 62. günde oda havasına geçilerek mobilize edildi. Evde uygulamak üzere ailesine CPAP-BIPAP cihazı kullanma eğitimi verildi. Yetmişinci günde taburcu edilen olgumuz, 15 günde bir alfa glikozidaz kullanmakta olup mobilize durumda hayatını sürdürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Glikojen depo hastalığı Tip II, solunum yetmezliği

**ABSTRACT** Pompe is a hereditary recessive disease, caused by deficiency of alpha glycosidase (acid maltase). Our case was an eight years old, tracheotomized, 26 kg weighted, female child whom previously admitted to ICU because of respiratory failure. As she has been followed by pediatric clinic because of pneumonia and atelectasia, due to respiratory failure, admitted to ICU. PaCO<sub>2</sub> values remained consistently elevated and we thought that it is because of metabolic disorder, so the patient was transmitted to İstanbul Medical Faculty Child Intensive Care. To classify Pompe, a biopsy was taken and was sent to abroad. After seven days, the patient was taken to our ICU again. Carbohydrate free enteral nutrition was started. At 62nd day it was passed to room air, she was mobilized and her family was educated for using CPAP-BIPAP device. She was sent home at 70th day. Nowadays, the patient is taking alfa glycozidase enzyme with an interval of 15 days.

**Key Words:** Glycogen storage disease Type II, respiratory insufficiency

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17(4):288-91**

**P**ompe lizozomal düzeyde alfa glikozidaz enzim eksikliğine bağlı olarak kalp ve iskelet kaslarında glikojen birikmesi nedeniyle gelişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Pompe hastalığı ilk olarak Hollandalı patolog Johannes C. Pompe (1901-1945) tarafından tanımlanmıştır. Solunum kasları zayıflığının nedeninin, alfa glikozidaz eksikliği sebebiyle glikojenin lizozom ve sitoplazmada birikerek kas liflerini harap etmesi olduğu gösterilmiştir.<sup>1</sup> Bu hastalığın infantil, juvenil ve erişkin olmak üzere 3 tipi belirlenmiştir. Hastalığın başlangıcında genellikle kas yorgunluğu ve

miyopati ilk belirtiler olmaktadır. Biz bu yazıda, juvenil tip pompe hastalığı nedeniyle sık sık solunum yetmezliği gelişen, düşük karbonhidratlı beslenme ve eksternal enzim tedavisine yanıt aldığımız olgumuzu literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

## OLGU SUNUMU

Sekiz yaşında, 26 kg ağırlığında, trakeotomize kız çocuğu; önceden iki kez (2 ay ara ile) solunum yetmezliği nedeni ile yoğun bakımda yatmış ve tekrar solunum sıkıntısı gelişmesi ile çocuk hastalıkları kliniğine başvurmuş. Solunumunun daha da kötüleşmesi üzerine CYB ünitesine kabul edildi. Olgu yoğun bakıma geldiğinde genel durumu orta, şuur açık, koopere, fizik muayenesinde; akciğer oskültasyonunda yaygın kaba raller, kalp atım hızı 120/dk, arteriyel tansiyonu 100/60 mmHg idi. Olgu TV: 5ml/kg, f: 15/dk, FİO<sub>2</sub>: %50, PSV: 10 mbar, PEEP: 5 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SİMV) modunda plastik trakeostomi kanülü aracılığı ile respiratöre bağlandı. Olgunun bu modda alınan kan gazı değerleri: PCO<sub>2</sub>: 65 mmHg, PO<sub>2</sub>: 123 mmHg, Be: -2,4, pH: 7,4 idi ve FiO<sub>2</sub> arttırımına rağmen pCO<sub>2</sub> değerleri sürekli yüksek (>65 mmHg) seyretti. 2. günde nazogastrik ile enteral beslenme başlandı. Çekilen PA akciğer (Ac) grafisi, toraks tomografi ve MR da sağ akciğer parankiminde pnömonik infiltrasyon alanı saptandı. Yapılan tüm değerlendirmeler sonucu solunum yetmezliğinin metabolik hastalık sonucu olabileceği düşünüldü. İleri tetkik yapılması için yatışının 10.günü Çapa Tıp Fakültesi pediatri yoğun bakım ünitesine gönderildi. Burada biyokimyasal enzim tetkiki sonucunda alfa glikozidaz enzim yetersizliğine bağlı glikojen depo hastalığı tip II (pompe) hastalığı tanısı konuldu. Pompe hastalığının tiplendirilmesi için kas biyopsisi alınarak yurt dışına gönderildi. Çapa Tıp Fakültesi Pediatri yoğun bakımında 7 gün kalan hasta tekrar yoğun bakım ünitemize alındı ve proteinden zengin diyetle (protifar 4x150 cc) beslenmeye başlandı. Yatışının 27. gününde sürekli pozitif basınçlı ventilasyon (CPAP) moduna geçildi. Otuz beşinci günde aralıklı olarak t tüp uygulandı. Altmış ikinci günde oda havasına geçildi. İki gün sonra mobilize edildi. Yoğun bakımda yattığı sürece

fizyoterapist eşliğinde fizik tedavi egzersizleri uygulandı. Olgunun ailesine evde uygulayabilmeleri için CPAP-BİPAP cihaz eğitimi verildi. Olgu bir problemle karşılaştığında acil müracaat edebileceği bir altyapı sağlanarak; şuur açık koopere, hemodinamisi stabil, kan gazı değerleri normal, oral beslenmesi mevcut ve karbonhidrattan fakir bir diyet programı ile taburcu edildi. Yedi gün arayla rutin kontrollere çağrıldı. Hasta 15 gün aralıklarla alfa glikozidaz enzim ihtiva eden flakonları (Myozyme) intravenöz olarak bir yıl boyunca kullanmakta olup, şimdiye kadarki kontrollerde önemli sorunlar yaşanmadığı saptandı.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Glikojen depo hastalıkları, yaygın miyopati ile seyreden ve sonuçları fatal olan bir hastalık grubudur.<sup>1</sup> Glikojen depo hastalıklarından tip II (Pompe) hastalığı alfa glukozidaz (asit maltaz) enzim eksikliği sonucunda açığa çıkan otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır.

Vücuttaki kimyasal tepkimelerin enzimler tarafından yönetildiği bilinmektedir. Enzimler insan vücudunda amino asit (aa) denilen protein yapı taşlarından oluşan proteinlerdir. İnsan vücudunda 20 farklı aa bulunmaktadır. Birleşen aa'lerin türü ve dizilimi enzimlerin şeklini ve fonksiyonunu belirlemektedir.<sup>2</sup> Şayet enzimin aminoasit zinciri hatalı bir aa barındırıyorsa şekli değişecek ve çalışamaz hale gelecektir. Hatalı enzimin kesin teşhisi biyokimyasal enzim tayini ve genetik inceleme ile konulmaktadır.<sup>2</sup>

Pompe hastalığında her iki ebeveyn, alfa glikozidaz enzimi için hatalı bir gen vermişlerdir ve bu yüzden olgu enzim üreten genin kopyasına ve fonksiyonel bir enzime sahip değildir. Pompe hastalığında teşhis; kasın elektron mikroskopisi ile incelenmesi ve kas üzerinde asit maltaz enzimine karşı antikor oluşumunun tespit edilmesi konmaktadır. Teşhis için yapılan genetik test incelemesinde alfa glikozidaz geninde homozigot c-45 > G mutasyon genin mevcudiyeti gösterilmiştir.<sup>3</sup> Bizim olgumuzda hastalığın tiplendirilmesi amacıyla yurt dışına gönderilen biyopsi örneğinin incelenmesi sonucunda, alfa glikozidaz enzim yetmezliğine bağ-

lı juvenil tip Pompe hastalığı tanısı konmuştur.

Üç tip Pompe hastalığı tanımlanmıştır: Doğumdan hemen sonra başlayan infantil tipte kas güçsüzlüğü, kardiyomegali, hepatomegali ve normal mental fonksiyonlar görülmektedir. Yutma fonksiyonları azalmış olup dilde hipertrofi gelişmektedir. Olgular 2 ay içinde solunum ve kardiyak komplikasyonlarla kaybedilmektedir.

Jüvenil tipte ise; başlangıç bulguları geç dönem çocukluk çağında başlamakta ve solunum kaslarında ilerleyici tipte miyopatiye bağlı güçsüzlük ve ekzersiz intoleransı görülmektedir. Olguların zeka gelişiminde patoloji yoktur ancak 2-3. dekatta solunum yetmezliğinden kaybedilmektedirler.

Erişkin tipte ise; yaygın kas tutulumu ile birlikte solunum güçlüğü, baş ağrısı ve uykusuzluk belirtileri mevcuttur.

Hastamızda juvenil tipte yaygın kas tutulumuna bağlı solunum yetmezliği ve uykusuzluk belirtileri mevcuttu.

Mouffarrei ve Bertolini,<sup>3</sup> Pompe hastalığında en sık ve öncelikle solunum kaslarının tutulduğunu göstermişlerdir. Ancak Burhaus ve ark.,<sup>4</sup> hastalığın ilk önce alt ekstremitte kaslarının proksimalinde başladığını ve yavaşça ilerleyerek solunum kaslarını daha geç tuttuğunu belirtmişlerdir. De Jager ve ark.<sup>5</sup> da, 3 hastada ileri yaşta alt ekstremitte proksimalinden başlayan ve daha sonra solunum kaslarını etkileyen asit maltaz eksikliği bildirmişlerdir. Olgumuzda primer olarak interkostal ve solunum kaslarını tutan bir enzim eksikliği olduğunu düşünmekteyiz. Üst ve alt ekstremitte EMG'lerinde herhangi bir patolojiye rastlanmaması da bu düşüncemizi doğrulamaktadır.

Bu hastalıkta klinik belirtiler poliomyozit ve ekstremitte muskuler distrofi hastalıklarının klinik belirtileri ile benzerlik göstermektedir. Case ve Kishani<sup>6</sup> miyopati nedenli solunum yetmezliğinin birçok nedeni olması sebebiyle ciddi komplikasyonlarından korunmak için doğru teşhis konulması ve uygun tedavi planlanmasının gerektiğini bildirmişlerdir. Mallies ve ark.,<sup>7</sup> Pompe'de akciğer ile solunum kasları arasındaki senkronizasyonun bozulduğunu, ventilasyon kısıtlılığı, inspiratuvar vital kapasite azalması ve diafragma yorgunluğu

meydana geldiğini ve bunun da hiperkapni gelişimine neden olduğunu göstermişlerdir. Olgumuzda da enzim eksikliği nedeni ile interkostal ve diafragma kasları başta olmak üzere solunuma yardımcı kasların yorgunluğuna bağlı olarak solunum işinin azaldığını ve solunum yetersizliği tablosu geliştiğini düşünmekteyiz.

Pompe'de; lizozomlar içerisinde glikojeni parçalamaya yarayan enzim az bulunmakta veya bulunmamaktadır. Bu yüzden kalpte ve iskelet kasında çok kısa süre içerisinde çok büyük miktarlarda glikojen birikmektedir. Hastalıkta ilk belirtiler solunum yetmezliği ve yorgunluk olarak ortaya çıkmaktadır. Kaslar ve özellikle de kalp kası giderek yorulmakta ve zayıf kalmaktadır. Lender ve ark.,<sup>8</sup> bu hastalıkta ölümün solunum yetmezliğinden ileri geldiğini belirtmişlerdir.

Pompe'nin heterojen grup 'limb girdle' miyopati (kuşak tarzı miyopati) ile sıklıkla karışmasından dolayı ayırıcı tanıda tanısal tetkiklerin tümünün yapılması gerektiği bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Pompe hastalığının tedavisinde kullanılan ilaç ve yöntemleri sıralamak gerektiğinde;

1- Egzersiz ve fizik tedavi programlarının hastalığın iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.<sup>8</sup> Biz de hastamıza yoğun bakımda yattığı sürede düzenli fizik tedavi egzersizleri uyguladık. Şu anda hasta bir program dahilinde fizik tedavi egzersizlerini sürdürmektedir.

2- Protein bakımından zengin diyet uygulanmış, ciddi infantil formlarda etkisiz kaldığı diğer tiplerinde ise etkin olduğu görülmüştür.<sup>9</sup> Olgumuzda karbonhidrattan fakir, proteinden zengin diyet programı uygulanarak miyopatinin azaltılmasında ve solunum fonksiyonlarını arttırmakta başarı sağlandığı kanısındayız.

3- Gen tedavisinin en etkin tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir.<sup>9</sup> Bu konuda yoğun çalışmalar yapılmaktadır. İn vivo ve eks vivo tekniklerle gen, kan içine veya beyine direkt olarak verilmektedir. Büyük maliyet gerektiren çalışmalardır. Farelerdeki denemelerde başarılı olunmuştur. Umut verici bir yöntem gibi görünmektedir.<sup>9</sup>

4- Beck,<sup>9</sup> alfa glikozidaz enzimini intravenöz yoldan uygulayarak solunum fonksiyonlarında iyileşme sağlandığını bildiren çalışmalar yapmıştır. Ancak enzim replasman tedavisinin hastalığı bütün yönleri ile tedavi etmediği ve bundan dolayı da tedavide başarısız kalındığı belirtilmektedir. Alfa glikozidaz enziminin rekombinant ve transjenik olarak eşit etkili iki tipi mevcuttur. Rekombinant human GAA (rhGAA) tipi hastamıza uygulanmıştır. Raben ve ark.,<sup>10</sup> rekombinant tipi enzimin kardiyak ve iskelet kaslarındaki glikojen birikimini azalttığını göstermişlerdir. RhGAA tipi enzim, tip I kas fibrillerinden glikojeni temizlemekte, tip II fibrillerine ise etki etmemektedir. Bu durum tedaviye direnç gelişiminin nedenini izah etmektedir. Hastamıza 15 gün ara ile rekombinant alfa glikozidaz enzimi intravenöz yolla bir yıldır uygulanmaktadır. Tedavinin başarısı konusunda karar vermek için henüz erken olduğunu düşünmekteyiz.

5- Kemik iliği transplantasyonları: Bu konuda yapılan çalışmalar başarılı olmamıştır.<sup>10</sup>

6- Puruckherr ve ark.,<sup>11</sup> ciddi boyutta rapid eye movement (REM) olan ve Pompe'ye bağlı respiratuvar yetmezliği bulunan bir kadın hastanın, non invaziv BİPAP modundan fayda gördüğünü göstermişlerdir. Hastamız da evde ventilatör tedavisinde non invaziv CPAP ve BİPAP modu kullanmaktadır. Bu yöntemlerle fazla efor gerektirmeyen işlerini yapabilmektedir.

Sonuç olarak; Pompe hastalığının tedavisinde gerektiğinde kullanmak üzere solunum işini azaltıcı non invaziv respiratör tedavi (CPAP, BİPAP) ve fizik tedavi ekzersizleri, karbondihdrattan fakir diyet uygulama ve alfa glikozidaz enzim replasmanı ile miyopatinin azalacağını ve solunum fonksiyonlarının düzeleceğini düşünmekteyiz. Ancak yine de Pompe hastalığının tedavisi konusunda ileri tetkik ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

- Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 2005;64:2139-41.
- Merkli H, Pál E, Nagy F, Horváth R, Várdi VK, Komoly S, et al. Myopathy associated with respiratory insufficiency: diagnostic difficulties in adult-onset Pompe disease. *Orv Hetil* 2006;147:1421-4.
- Moufarrej NA, Bertorini TE. Respiratory insufficiency in adult-type acid maltase deficiency. *South Med J* 1993;86:560-7.
- Burghaus L, Liu W, Neuen-Jacob E, Gempel K, Haupt WF. Glycogenesis Type II (M. Pompe). Selective failure of the respiratory musculature--a rare first symptom. *Nervenarzt* 2006;77:181-2, 185-6.
- de Jager AE, Meinesz AF. Acid maltase deficiency: treatment of respiratory insufficiency with cuirass respirator. *J Neurol* 1983;230:105-10.
- Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med* 2006;8:318-27.
- Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T, Teschler H. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001;57:1290-5.
- Lenders MB, Martin JJ, de Barys T, Ceuterick C, Marchau M. Acid maltase deficiency in adults. A study of five cases. *Acta Neurol Belg*. 1986;86:152-60.
- Beck M. New therapeutic options for lysosomal storage disorders: enzyme replacement, small molecules and gene therapy. *Hum Genet* 2007 ;121:1-22.
- Raben N, Danon M, Gilbert AL, Dwivedi S, Collins B, Thurberg BL, Mattaliano RJ, et al. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2003;80:159-69.
- Puruckherr M, Pooyan P, Girish MR, Byrd RP Jr, Roy TM. Successful treatment of respiratory insufficiency due to adult acid maltase deficiency with noninvasive positive pressure ventilation. *Sleep Med* 2004;5:379-81.