

# Pompe Hastalığında Enzim Yerine Koyma Tedavisi

## Enzyme Replacement Therapy in Pompe Disease: Case Report

Dr. Ayşe Berna ANIL,<sup>a</sup>  
Dr. Murat ANIL,<sup>a</sup>  
Dr. Önder YAVAŞCAN,<sup>a</sup>  
Dr. Şervan ÖZALKAK,<sup>a</sup>  
Dr. Mehmet TAŞTAN,<sup>a</sup>  
Dr. Nejat AKSU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
İzmir Tepecik Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 02.11.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.02.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Murat ANIL  
İzmir Tepecik Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
İzmir, TÜRKİYE/TURKEY  
muratanil1969@hotmail.com

**ÖZET** Öksürük ve hırıltı şikâyetleri ile getirilen 5 aylık kız olgunun özgeçmişinde son 1 aydır başını dik tutabildiği, soy geçmişinde ise 5 aylık bir kız ve 10 aylık bir erkek kardeşinin kalp hastalığı nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Hışıltı ve taşipnesi olan hipotonik bebekte derin tendon reflekslerinde azalma ve hepatomegali saptandı. Serum AST: 240 U/L, ALT: 145 U/L ve CK: 440 U/L olarak ölçülen olgunun ekokardiyografisinde de hipertrofik kardiyomiyopati saptandı. Bu bulgular glikojen depo hastalığı tip II (Pompe Hastalığı) ile uyumlu olup, lökosit alfa glukozidaz düzeyinin 1.7 mkat/kg-protein (normal: 4.8-13.3) saptanması tanıyı doğruladı. Enzim tedavisine (Myozyme®, 20 mg/kg intravenöz infüzyon, 2 haftada bir) izleminin 35. gününde başlanabilen hasta, 47. gününde kaybedildi. Sonuç olarak, enzim tedavisi ile prognozda düzelme olasılığı nedeniyle, erken süt çocukluğu döneminde kardiyomiyopati ve hipotoni tablosuyla başvuran hastalarda ayrıca tanıda Pompe hastalığı mutlaka akla getirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Glikojen depo hastalığı tip 2; hipertrofik kardiyomiyopati; kas hipotonisi; GAA protein, insan

**ABSTRACT** A five-months-old girl presented with cough and wheezing. She had a 1 month history of head steady in sitting. Family history revealed that a five-month sister and a ten-month brother had died due to a heart disease. She also showed hypotonia with decreased deep tendon reflexes and hepatomegaly. Laboratory values were as follows: AST: 240 U/L, ALT: 145 U/L, CK: 440 U/L. Echocardiography detected hypertrophic cardiomyopathy. These findings were felt to be compatible with glycogen storage disease type II (Pompe disease) and low leukocyte acid maltase activity [1.7 mkat/kg-protein (normal: 4.8-13.3)] confirmed the diagnosis. On 35<sup>th</sup> day, enzyme replacement therapy (Myozyme®, 20 mg/kg intravenous infusion, once in every two weeks) was started but she died on 47<sup>th</sup> day. In conclusion, since enzyme replacement therapy improves the prognosis in Pompe disease patients, this diagnosis should be kept in mind in an infant with generalized hypotonia and cardiomyopathy.

**Key Words:** Glycogen storage disease type II; cardiomyopathy, hypertrophic; muscle hypotonia; GAA protein, human

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(2):162-6

**T**ip II glikojen depo hastalığı (Pompe hastalığı), glikojen yıkımından sorumlu lizozomal asit alfa 1,4 glukozidaz (asit maltaz) aktivitesinde yetersizlik sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Canlı doğumların 1/40.000'inde görülmektedir. Hastalık başlangıç yaşına ve organ tutulumunun şiddetine göre infantil ve geç başlangıçlı tip olarak 2 alt gruba ayrılmaktadır. En ağır klinik tabloya neden olan infantil tip belirgin

kardiyomegali, hipotoni ve genellikle 2 yaşından önce ölümlerle karakterizedir. Doğumda normal olan bebeklerde daha sonra yaygın kas güçsüzlüğü, beslenme güçlüğü, büyük dil, hepatomegali ve ilerleyici hipertrofik kardiyomyopati sonucu kalp yetersizliği gelişmektedir. Ölüm genellikle kalp ve solunum yetmezliğine veya aspirasyon pnömonisine bağlı olarak görülmektedir.<sup>1</sup>

Son yıllarda kullanılmaya başlanan enzim yerine koyma tedavisi ile kalp ve iskelet kaslarının fonksiyonlarında düzelme görülebildiği ve hastaların yaşam sürelerinin uzayabildiği belirtilmektedir. Özellikle infantil tipte, enzim tedavisinin etkili olması için erken tanı şarttır.<sup>2</sup> Bu yazıda, geç tanı alan ve enzim yerine koyma tedavisi başlanan Pompe hastalıklı bir bebekle ilgili deneyimimizi aktarmak istedik.

## OLGU SUNUMU

Bir haftadır öksürük ve hırıltı yakınmasıyla getirilen 5 aylık kız olgu, kalp yetmezliği nedeniyle yoğun bakım servisine yatırıldı. Öz ve soy geçmişiinden başını 4. ayda tutabildiği, daha önce 5 aylık bir kız ve 10 aylık bir erkek kardeşinin kalp büyümesi nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Diğer iki kardeşinin ise (8 yaşında kız, 12 yaşında erkek) sağ ve sağlıklı olduğu belirtildi. Anne ve baba arasında akrabalık tariflenmedi. Başvuru anında bilinci açık, soluk ve hipotonik görünümdeki hastanın kalp tepe atımı 180/dk ritmik, kan basıncı 75/50 mmHg, SaO<sub>2</sub> %92, solunum sayısı 50/dk, vücut ateşi 36.6 °C, ağırlığı 6 kg (25. persentil), boyu 62 cm (25. persentil) ve baş çevresi 41.5 cm (50. persentil) olarak bulunmuştur. Baş kontrolü olmayan, dili belirgin büyük olan olgunun sistem bakılarında inspiratuvar stridor, hışıltı, dinlemekle her iki akciğerde solunum seslerinde kabalaşma, hepatomegali (4 cm) ve derin tendon reflekslerinde azalma saptanmıştır. Laboratuvar tetkiklerinde hemogram parametreleri (hemoglobün: 12.4 g/dL; beyaz küre sayısı: 9000 /mm<sup>3</sup>; trombosit: 372000 /mm<sup>3</sup>) normal sınırlar içinde olup, serum aspartat aminotransferaz (AST): 240 U/L (normal: 1-31 U/L), alanin aminotransferaz (ALT): 145 U/L (normal: 1-34 U/L), kreatinin kinaz (CK): 440 U/L (normal: 38-397 U/L) ve laktat dehidrogenaz

(LDH): 1173 U/L (normal: 110-295 U/L) olarak saptanmıştır. Diğer temel biyokimyasal parametreler (glukoz: 90 mg/dL, üre: 16 mg/dL, kreatinin: 0.5 mg/dL, sodyum: 140 mmol/L, potasyum: 4 mmol/L, kalsiyum: 9 mg/dL) ve kanama testleri (protrombin zamanı: 13.3 sn, INR: 1, aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 19.8 sn) normal sınırlar içinde değerlendirilmiştir. Kan gazında pH: 7.40, pCO<sub>2</sub>: 42 mmHg, pO<sub>2</sub>: 95 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 24 mmol/L ve kan amonyak düzeyi 67 µg/dL (normal: 17-80) olarak saptanmıştır. Telegrafide kardiyomegali (kardiyotorasik indeks: 0.75) saptanan olgunun elektrokardiyografisi (EKG)'nde PR mesafesi 0.04 sn (yaşa göre alt sınır: 0.08 sn), QRS aralığı 0.08 sn (yaşa göre üst sınır 0.07 sn) ve sol ventrikül hipertrofi bulgusu olarak V<sub>1</sub>'de S voltajı 30 mm (yaşa göre üst sınır 18 mm), V<sub>6</sub>'da R voltajı 22 mm (yaşa göre üst sınır 20 mm) tespit edilmiştir. Ayrıca, yaygın ST-T değişiklikleri ve kalbin sol tarafını gösteren derivasyonlarda Q dalgası izlenmiştir (Resim 1). Ekokardiyografide ise hipertrofik kardiyomyopati [sol arka duvar kalınlığı: 1.23 cm (N ≤ 0.7 cm); interventriküler septum kalınlığı: 1 cm (N ≤ 0.7 cm)] saptanmıştır. Sol ventrikül çıkış yolunda darlık görülmüş olup ve gradiyent 40 mmHg olarak ölçülmüştür. Hipotiroidi açısından çalışılan tiroid fonksiyon testleri normal bulunmuştur (sT<sub>3</sub>: 2 pg/mL, sT<sub>4</sub>: 1.2 ng/dL, TSH: 1.5 IU/mL). İdrarda glukozaminoglikan testi negatif olup Tandem Mass ile çalışılan aminoasit düzeyleri normal olarak saptanmıştır. Göz bakışı



RESİM 1: Olgunun telegrafisinde kardiyomegali.

normal olarak değerlendirilen olgunun batın ultrasonografisinde hepatomegali izlenmiştir. Yoğun bakım şartlarında izlenen olguya elektromiyografi tetkiki yaptırılmamıştır. Erken bebeklik döneminde hipertrofik kardiyomiyopati ve hipotoni saptanan olguda öncelikle Tip II glikojen depo hastalığı (Pompe hastalığı) düşünülerek alfa glukozidaz düzeyi için kan örneği gönderilmiştir (Sahlgren's Üniversitesi, İsveç). Olguya spironolakton (1 mg/kg/gün, oral), kaptopril (1 mg/kg/gün, oral), karnitin (50 mg/kg damar içi yüklemeyi takiben 50 mg/kg/gün damar içi idame) tedavileri yanında, solunum sıkıntısı nedeniyle maske ile oksijen desteği ve fizyoterapi uygulanmıştır. Emme fonksiyonunda yetersizlik ve gastrointestinal sistem intoleransı olan olguda beslenme nazogastrik sonda ile sürekli infüzyon ve parenteral yolla sağlanmıştır. İzleminin 22. gününde, sağ akciğerde atelettazi ve solunum yetmezliği geliştiğinden mekanik ventilatöre bağlanmıştır. Tam kandan elde edilen lenfositlerde alfa glukozidaz düzeyinin 1.7 mkat/kg-protein (normal: 4.8-13.3 mkat/kg-protein) saptanması üzerine izleminin 29. gününde hasta infantil tip Pompe hastalığı tanısı olarak enzim (Myozyme®, flakon 50 mg) yerine koyma tedavisi (20 mg/kg doz, 4 saatlik yavaş infüzyon şeklinde, 15 gün arayla) planlanmıştır. İlk tedavisi izleminin 35. günü uygulanan olgu 47. günde solunum ve kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

## TARTIŞMA

Pompe hastalığı nadir, ilerleyici ve sıklıkla ölümcül bir kas hastalığıdır. Enzim yerine koyma tedavisinin mümkün olması erken tanıyı gerekli kılmaktadır. İnfantil tip pompe hastalığı, erken süt çocukluğu döneminde hipotoni, dil ve karaciğer büyüklüğü, beslenme güçlüğü, hipertrofik kardiyomiyopati ve akciğer sorunları ile kendini göstermektedir. Geç başlangıçlı tip ise özellikle alt ekstremitelerde ilerleyici fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Bu tipte kalp tutulumu hafif veya yoktur.<sup>2,3</sup>

İnfantil tip Pompe hastaları, hastamızda da olduğu gibi, yaşamlarının ortalama 5. ayında tanı almaktadırlar. Büyük dil, baş kontrolünün olmaması, emme ve yutma zorluğu ve derin tendon refleksle-

rinde azalma gibi tipik bulgular olgumuzda da saptanmıştır.<sup>4</sup>

Kas zayıflığı nedeniyle ortaya çıkan öksürük refleksinin yetersizliği sonucu atelettazi, pnömöni ve solunum yetersizliği gelişebilmektedir.<sup>2,4</sup> Olgumuzda da solunum fizyoterapisi ve oksijen desteğine rağmen izleminin 22. gününde sağ akciğerde atelettazi ve solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon ihtiyacı doğmuştur.

Pompe hastalığı nadir görülen bir durum ve özgül olmayan klinik özellikler taşıdığından tanı öncelikle bu hastalıktan şüphelenmeyi gerektirmektedir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardan biri de hipotoni varlığı nedeniyle spinal musküler atrofi tip 1'dir.<sup>2</sup> Hastamızda hipotoni yanında, hipertrofik kardiyomiyopati bulunması ve CK yüksekliği saptanması nedeniyle spinal musküler atrofi tip 1 dışlanmıştır. Hipotoni ve dil büyüklüğü nedeniyle alınan tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda saptandığından olguda hipotiroidi düşünülmemiştir.<sup>2</sup> EKG'de kısa PR mesafesi ve sol ventrikül derivasyonlarında yüksek voltajlı QRS dalgalarının varlığı Pompe hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.<sup>1</sup> Büyük dil ve kardiyomiyopati nedeniyle bir mukopolisakkaridoz olasılığını dışlamak için yapılan idrar glukozaminoglikan testi ve göz bakışı normal bulunmuştur.<sup>5</sup> Kardiyomiyopati ve kas güçsüzlüğü olan olguda dışlanması gereken diğer bir hastalık da yağ asidi oksidasyon defektleridir. Olgumuzda hipogliseminin gözlenmemesi, kan amonyak düzeyinin ve Tandem Mass tetkiki ile çalışılan aminoasit düzeylerinin normal saptanması ile bu tanıdan da uzaklaşmıştır.<sup>6</sup>

Kardiyomiyopati yapan diğer glikojen depo hastalıkları değerlendirildiğinde, kan şekeri düzeylerinin normal seyretmesiyle tip III, ilerleyici karaciğer hasarı yokluğu ile tip IV ve AST, ALT, CK yüksekliği ve hipotonisinin olmasıyla tip IX glikojen depo hastalığı tanılarından uzaklaşmıştır.<sup>1</sup>

Pompe hastalığında kas güçsüzlüğü nedeniyle beslenme yetersizliği, gastroözofageal reflü ve aspirasyon görülebilmektedir.<sup>2</sup> Olgumuzda da emme ve yutma fonksiyonları yetersiz olduğundan beslenme nazogastrik sonda ve parenteral yol ile sağlanmıştır.

Pompe hastalığında hipotoni, kardiyomegali, tipik EKG bulguları, ekokardiyografide hipertrofik kardiyomiyopati ile AST, ALT, CK yükseklikleri yanında lökositlerde veya kas/cilt biyopsisi fibroblast kültürlerinde alfa glukozidaz enzim düzeyi düşüklüğünün gösterilmesi gerekmektedir. Polimorfonükleer hücrelerdeki maltaz-glukoamilaz aktivitesi yalancı negatifliğe neden olabilmektedir. Bunun önlenmesi için kanda enzim düzeyi çalışılırken bir maltaz-glukoamilaz inhibitörü olan “acarbose” eklenmeli ve lenfositler izole edilmelidir. Bu nedenle halen cilt biyopsisi ile elde edilen fibroblastlarda kültürlerinde enzim aktivitesinin ölçümü altın standarttır. Fakat bu işlem 4-6 hafta gibi bir süre almakta ve tanıda gecikmeye sebep olmaktadır.<sup>2</sup> Olgumuzda klinik ve laboratuvar bulgular yanında kanda alfa glukozidaz enzim düzeyinin de düşük saptanması ile Pompe hastalığı tanısı konmuştur. Kanda enzim düzeyi tayininde maltaz-glukoamilaz inhibitörü “acarbose” da eklendiğinden tanının doğruluğundan şüphe oluşmamıştır. Olgumuzun enzim düzeyi normal aralığın alt sınırının yaklaşık %35’i düzeyindedir. Genel olarak, infantil tip Pompe hastalığında enzim düzeyi normalin %1’den daha az olup, geç ortaya çıkan tipte ise normalin %2-40’ı kadardır. Bu enzim düzeyi hastamızın ağır klinik durumu ile uyumsuzdur. Bu uyumsuzluğun, enzimin çeşitli dokulardaki farklı düzeylerine bağlı olarak ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz. Düşük enzim düzeyi Pompe hastalığında tanı koydurucu olmakla birlikte mutasyon analizi de son derece önemlidir. Sık görülen bazı mutasyonlarda genotip-fenotip korelasyonu oldukça yüksektir.<sup>2</sup> Ne yazık ki olgumuzda mutasyon analizi yapılamamıştır. Olgumuzun yaşayan diğer iki kardeşinde de enzim düzeyi çalışılmış ve normal (8.2 ve 9.1 mkat/kg-protein) bulunmuştur.

Pompe hastalığının tek tedavisi son yıllarda bulunan enzim yerine koyma tedavisidir. Bu tedavide eksik olan enzim damar içi yolla rekombinan

asit alfa glukozidaz olarak uygulanmaktadır. Bu tedavi ile bulgular hafifletilmekte ancak tedavi ömür boyu gerekmektedir.<sup>7</sup> Enzim yerine koyma tedavisi 2 hafta arayla ve 20-40 mg/kg/doz olarak önerilmektedir.<sup>8</sup> Türkiye’de enzim düzeyinin çalışılmaması hastamızın kesin tanısında gecikmeye neden olmuş ve olgu ancak izleminin 35. günü sadece bir kez enzim tedavisi aldıktan sonra kaybedilmiştir. Enzim tedavisi sırasında ateş, döküntü, SaO<sub>2</sub> düşmesi gibi yan etkiler bildirilmekle beraber olgumuzda herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.<sup>9</sup> Enzim yerine koyma tedavisinin erken başlangıçlı Pompe hastalarında yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Kalbin etkilenme derecesinden bağımsız olarak hipertrofik kardiyomiyopati bulguları düzelmektedir. Tedaviye erken dönemde başlanırsa iskelet kaslarındaki düzelmenin daha iyi olduğu bildirilmiştir. Koeberl ve ark. 52 hafta süreyle enzim tedavisi uyguladıkları 8 Pompe hastasından 6’sının canlı kaldığını, 5’inin mekanik ventilasyona ihtiyaç duymadığını ve 5’inde de nöromotor gelişmenin yeniden başladığını belirtmektedirler.<sup>10</sup> Enzim tedavisinin başarısını tutulan kas liflerinin tipi, tedaviye başlama süresi, hastanın genotipi ve enzim tedavisine immün yanıt etkileyebilmektedir.<sup>2</sup> Olgumuz ilk enzim tedavisinden 12 gün sonra kaybedildiğinden tedavi yanıtı değerlendirilememiştir. Bildiğimiz kadarıyla bu yazı, Türkiye’de Pompe hastalığında enzim yerine koyma tedavisi uygulandığını bildiren ilk olgu sunumudur.

Sonuç olarak, önceden sadece destek tedavileri ile 1 yaş civarında kaybedilen infantil tip Pompe hastaları için enzim yerine koyma tedavisi yeni bir umut ışığı olmuştur. Bu nedenle Pompe hastalığının erken tanınması ve enzim tedavisinin erken başlanması prognoz açısından çok önemlidir. Alfa glukozidaz enzim düzeyinin ülkemizde de çalışılır hale gelmesi bu hastalara ve hekimlerimize yeni olanaklar sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 601-9.
2. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med 2006;8(5):267-88.
3. Kurul S, Arslan N, Öztürk Y, Özer E, Büyükgözü B, Dirik E. [Importance of early diagnosis because of a case with infantile pompe disease]. Türkiye Klinikleri J Ped Sci 2005;1(10):28-30.
4. 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(5):289-96.
5. Spranger J. Mucopolysaccharidoses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 620-6.
6. Stanley CA, Bennett MJ. Disorders of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p.567-73.
7. Geel TM, McLaughlin PM, de Leij LF, Ruiters MH, Niezen-Koning KE. Pompe disease: current state of treatment modalities and animal models. Mol Genet Metab 2007;92(4):299-307.
8. Thurberg BL, Lynch Maloney C, Vaccaro C, Afonso K, Tsai AC, Bossen E, et al. Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. Lab Invest 2006;86(12):1208-20.
9. Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. J Clin Neuromuscul Dis 2008;9(4):421-31.
10. Kishnani PS, Nicolina M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. J Pediatr 2006;149(1):89-97.