

# İnfantil Pompe Hastalığının Erken Teşhisinde Ekokardiyografinin Önemi

Taliha Öner<sup>1</sup>, Gülperi Yağar Keskin<sup>2</sup>, Seda Ocak<sup>2</sup>, Tuba Kasapbaşı Gök<sup>2</sup>

## ÖZET:

### İnfantil Pompe hastalığının erken teşhisinde ekokardiyografinin önemi

Pompe hastalığı nadir görülen ve enzim tedavisi olan lizozomal depo hastalıklarından biridir. İnfantil Pompe hastalığında erken tedavi hastalığın prognozunu belirlemede çok önemlidir. Bu 2 vaka ile Pompe hastalığını erken tespit etmenin ve ekokardiyografik değerlendirmenin tanıdaki önemini vurgulamak istedik. Birinci olgu 5 aylıkken bize hipotonisite ve üfürüm nedeniyle getirildi ve ekokardiyografide belirgin hipertrofik kardiyomyopatisi vardı. İkinci olgu ise 2 aylıkken akciğer grafisinde kardiyomegali saptanması üzerine bize yönlendirilen fizik muayenede cansız ağlama dışında patolojik özelliği olmayan ekokardiyografide hipertrofik kardiyomyopati saptanan hastaydı. Beş aylıkken bize başvuran birinci olgu enzim tedavisine başlanmadan 1 ay içinde mama aspirasyonu nedeniyle kaybedilirken; 2 aylık olan hastaya enzim tedavisi başlandı. Tedavisine halen devam eden bu hastanın kardiyak hipertrofisi tedavi başladıktan 1 ay sonra gerilemeye başladı. Bu 2 vaka ile pompe hastalığını erken saptamanın prognoz açısından çok önemli olduğunu ve tanıda ekokardiyografik değerlendirmenin çok değerli olduğunu vurgulamak istedik.

**Anahtar kelimeler:** Hipertrofik kardiyomyopati, pompe hastalığı

## ABSTRACT:

### Significance of echocardiography for early diagnosing the infantile Pompe disease

Pompe disease is a lysosomal storage disorder, which is rare and has an enzyme treatment. In infantile Pompe disease, early treatment is very important to determine the disease prognosis. The presentation of these two cases aimed to highlight the importance of early detection of Pompe disease and the diagnostic significance of echocardiographic assessment one again. One of the patients presented with hypotonicity and murmur at 5 months of age and found having apparent hypertrophic cardiomyopathy in echocardiography; and the other patient was referred to us due to the detection of cardiomegaly in chest radiography at 2 months of age, and had no pathological features except impassive crying at the physical examination and found having hypertrophic cardiomyopathy in the echocardiography. The patient of 5 months old was died due to aspiration of formula within 1 month before initiating the enzyme treatment, whereas the patient of 2 months old was initiated with the enzyme treatment. Still under treatment, the cardiac hypertrophy of this patient was started to regress 1 month after initiating the treatment. These two cases were presented to highlight that the early detection of Pompe disease is critical for prognosis and the echocardiographic assessment is very useful for diagnosis.

**Key words:** Hypertrophic cardiomyopathy, pompe disease

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(4):299-303



<sup>1</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji, Çocuk hastalıkları, İstanbul - Türkiye

<sup>2</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Taliha Öner,  
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji, Çocuk hastalıkları, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:  
talihaoner@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
23 Aralık 2014 / December 23, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
23 Şubat 2015 / February 23, 2015

## GİRİŞ

Lizozomal depo hastalıkları yaklaşık 50 genetik bozukluğu içeren bir patoloji ailesidir. Sıklığı 7000/8000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (1). Bu hastalıklar ara metabolitlerin lizozomal salınımlarında gerekli proteinleri veya enzimleri kodlayan genlerde mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Bu metabolitlerin doku ve organlarda ilerleyici depolanması fonksiyon bozukluğuna yol açar (2,3). Bu grup hastalıklarda tanı zamanı çoğunlukla değişkendir. Klinik bulguların başlangıç yaşı ve substrat depolanma hızı tanımlanmış aynı genotipli hastalar arasında bile farklılık gösterir (4). Tandem Mass spektrometri ile rutin olarak lizozomal depo hastalıkları için yenidoğan taraması (Pompe, Gaucher, Fabry, Niemann-Pick A/B, Krabbe hastalığı) Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde pilot çalışma olarak uygulanmaktadır (5,7). Ülkemizde ise Tandem Mass taraması bu hastalığı kapsamamaktadır.

Pompe hastalığı asid alfa glukozidaz disfonksiyonu veya eksikliği sonucu gelişen otozomal resesif geçişli, sıklığı yaklaşık 1/40.000 olan genetik bir hastalıktır. Özellikle kalp ve iskelet kasında glikojen depolanması ile seyrederek Pompe hastalığının şiddeti hızlı ilerleyen, ölümcül infantil başlangıçlı formdan yavaş ilerleyen geç başlangıçlı miyopatik forma kadar değişkendir. İnfantil başlangıçlı formda semptomlar 12 aylıktan önce başlar. Klinik olarak genelde doğumdan hemen sonra kas güçsüzlüğü, şiddetli hipotoni, kardiyomegali, gelişme geriliği, respiratuvar yetmezlik, tekrarlayan respiratuvar enfeksiyonlar ve beslenme bozuklukları gözlenir. Tanı almayan olgularda prognoz kötü olup, genellikle ölüm kardiyorespiratuvar yetmezlik sonucu ilk bir yaşta izlenir.

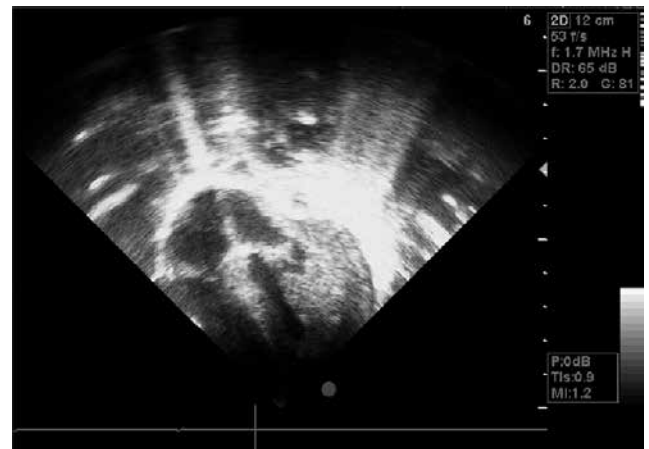
### Vaka 1

Beş aylık erkek hasta, akraba evliliği olan (1.derece kuzen) anne ve babanın ilk çocuğu idi. Ailede benzer vaka veya bebek ölümü yoktu. Hipotonisite ve kalbinde üfürüm duyulması nedeniyle bize getirildi. Fizik muayenesinde, genel durumu orta, bilinç açık idi. Ateş 36,7 °C, solunum hızı 40/dk, nabız 150/dk, arteriyel tansiyon: 90/50 mm Hg idi. Solunum sesleri doğaldı. Kardiyak muayenede 1. ve 2. kalp

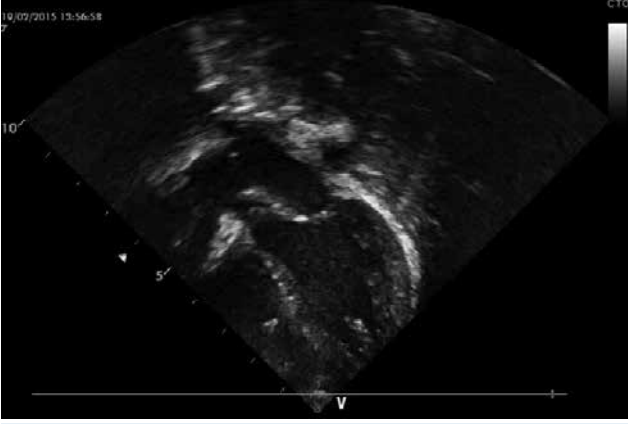
sesi normal, aort odağında belirgin 2/6 sistolik üfürüm mevcuttu. Karaciğer midklavikuler hatta 4 cm ele geliyordu. Aksiyal ve periferik hipotonisitesi olan olgunun derin tendon refleksleri alt ve üst ekstremitelerde azalmış olarak alınmakta idi. Akciğer grafisinde kardiyotorasik oran artmış (oran %60) olarak saptandı. Elektrokardiyografide (EKG) kısa PR, sol ventrikül hipertrofi bulguları ve yaygın T negatifliği saptandı. Yapılan transtorasik ekokardiyografide (EKO) subkostal ve apikal dört boşluk görüntülemesinde sol ventrikül arka duvarda daha belirgin olan konsantrik hipertrofi saptandı. Tam kan sayımı normal, biyokimyada SGOT:341 U/L, SGPT:160U/L, LDH:1083U/L dışında diğer sonuçları normal sınırlarda saptandı. Kan organik asit analizinde: lizin: 196 µmol/L (alt-üst sınır: 52-196 µmol/L), ornitin: 161 µmol/L (alt-üst sınır: 22-103 µmol/L), sitrülün: 41 µmol/L (alt-üst sınır: 3-35 µmol/L) hafif artmış, alfa glukozidaz enzim düzeyi: 0,1 umol/L/h (normal değer: >3,3 umol/L/h) azalmış saptandı. Bu bulgular ile hastaya infantil Pompe hastalığı tanısı konuldu. Fakat hastaya enzim tedavisi verilemeden hasta mama aspirasyonu sonucu 6.ayında kaybedildi.

### Vaka 2

İki aylık kız hasta, aralarında akrabalık olmayan anne ve babanın ikinci çocuğuydu. İlk çocuk sağlıklı, 5 yaşında ve aile anamnezinde bebek ölümü öyküsü yoktu. Akciğer filminde kalbinin büyük görülmesi nedeniyle bize getirildi. Fizik muayenesinde nörolo-



**Şekil 1:** Tedavi öncesi apikal dört boşluk görüntülemesinde sol ventrikül arka duvarda hipertrofi



**Şekil 2:** Tedavi sonrası apikal dört boşluk görüntülemesinde sol ventrikül arka duvarda hipertrofinin gerilemesi



**Şekil 3:** Tedavi öncesi akciğer grafisinde kardiyomegali

ji muayenede ince sesli, cansız ağlaması dışında bir özellik yoktu. Akciğer grafisinde kardiyotorasik oran artmış olarak saptandı (oran %55) (Şekil 3). EKG'de kısa PR, sol ventrikül hipertrofi bulguları ve yaygın T negatifliği saptandı. Yapılan transtorasik ekokardi-yografide subkostal ve apikal dört boşluk görüntüle-

mede sol ventrikül arka duvarda belirgin hipertrofi saptandı (Şekil 1). Tam kan sayımı normal sınırlarda, biyokimyada CK:526U/L, SGOT:111 U/L, SGPT:44 U/L, LDH:526 U/L dışında normal sınırlardaydı. Kan organik asit analizi: taurin: 165 µmol/L (alt-üst sınır: 15-143 µmol/L), serin: 219 µmol/L (alt-üst sınır: 71-186 µmol/L), glutamik asit: 158 µmol/L (alt-üst sınır: 10-133 µmol/L) hafif artmış, alfa glukozidaz enzim düzeyi : 0,27 umol/L/h (normal değer: >3,3 umol/L/h) azalmış saptandı. Bu bulgularla hastaya infantil tip Pompe hastalığı tanısı konuldu ve 2 haftada bir 40 mg/kg alglucosidose alfa enzim tedavisi başlandı. Tedavinin 1 ayında sol ventrikül hipertrofisinde gerileme gözlemlendi (şekil 2) ve kas gücü normal seyretmektedir.

## TARTIŞMA

Pompe hastalığı lizozomal alfa 1,4 glikozidaz enzim eksikliğine bağlı olarak kalp ve iskelet kasında glikojen birikmesi sonucu klinik tablosu oluşan, 17 kromozom üzerinde lokalize gende mutasyonun sebep olduğu, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Aynı zamanda glikojen depo hastalığı tip II olarak da bilinmektedir. Pompe hastalığı ilk olarak Johannes C. Pompe tarafından 1932 yılında tanımlanmıştır (8-10).

Lizozomal bir enzim olan ve glikojenin 1,4 ve 1,6-alfa glikozidik bağlarını ayırarak serbest glikoza dönüşümünde görevli asit alfa-1,4-glukozidaz enziminin defekti hücreler içerisinde aşırı glikojen birikimine yol açar. Pompe hastalığında glikojen diğer glikojen depo hastalıklarının aksine lizozomlarda birikmektedir.

Bu hastalığın infantil, juvenil ve erişkin olmak üzere 3 tipi belirlenmiştir. İnfantil formda enzim seviyesi normalin %1'inin altında olup klinik bulgular daha ağırdır ve hasta doğumda normal iken, ilk aylardan itibaren giderek artan hipotoni, güçsüzlük buna ilave makroglossi ve yutma güçlüğü ayrıca ses kısıklığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve hepatomegali tablosu ile karşımıza gelmektedir. Genellikle olgular ilk bir yıl içinde kardiyorespiratuvar arrest ile kaybedilirler (11). Juvenil tipte ise; başlangıç bulguları geç dönem çocukluk çağına başlamakta ve solunum kaslarında ilerleyici tipte miyopatiye bağlı güçsüzlük

ve egzersiz intoleransı görülmektedir. Olguların zeka gelişiminde patoloji yoktur ve 2-3. dekatta solunum yetmezliğinden kaybedilmektedirler. Erişkin tipte ise; enzim aktivitesi normalin %1-40'ı kadarı olup yaygın kas tutulumu ile birlikte solunum güçlüğü, başağrısı ve uykusuzluk belirtileri mevcuttur.

Her iki olgumuza infantil tip Pompe hastalığı tanısı konulup izleme alındı. İlk hastamız hastalığın klasik bulgularından yutma disfonksiyonu nedeniyle aspirasyon gelişmesi üzerine kaybedildi; ikinci hastamızda ise klasik bulgulardan cansız ağlama, ses kısıklığı ve hipertrofik kardiyomyopati bulguları vardı.

Pompe hastalığında kardiyak fonksiyonlar hastalığın tanısı ve tedavi sürecinin izlenmesinde önemlidir. EKO'da sol ventrikül arka duvar ve ventriküler septumda belirgin hipertrofi görülmesi nedeni ile sol ventrikül kavitesi küçüktür. EKG'de, klasik infantil Pompe'de PR mesafesi kısalır, QT dispersiyonu artar, sol ventrikül hipertrofi bulguları görülebilir (12,13). Her iki olgunun EKG'sinde kısa PR aralığı, sol ventrikül hipertrofi bulguları vardı. Her iki olgunun EKO'da ise sol ventrikül arka duvarında daha belirgin olmak üzere hipertrofik kardiyomyopati görüldü.

Pompe hastalığının prenatal tanısı günümüzde konulabilmektedir (14,15). Hastalığın erken tanısı ve tedavisi ile prognoz daha iyi olduğu bilinmektedir. Enzim replasman tedavisi (ERT) sonrası bazı olguların EKG ve kardiyak bulgularında düzelme görüldüğü bildirilmiştir (16). Raben ve arkadaşları (17) rekombinant tipi enzimin kardiyak ve iskelet kasındaki glikojen birikimini azalttığını göstermişlerdir. Rekombinant tip enzim, tip I kas fibrillerinden glikojeni temizlemekte, tip II fibrillerine ise etki etmemektedir. Bu durum tedaviye direnç gelişiminin nedenini izah etmektedir. Gelecekteki tedavi hedefi ise gen tedavisidir (18).

Ülkemizde infantil Pompe hastalığı yenidoğan tarama programında olmadığından ve Tandem Mass ile incelemede de hastalık taranamadığından, şüphe edilen hastalarda EKG, EKO, enzim düzeyi ile inceleme yapılmalıdır. Nedeni açıklanamayan ses kısıklığı, hipotonisite, karaciğer enzim düzeylerinde yükseklik ayırıcı tanı için uyarıcı olmalıdır. Enzim replasman tedavisinin erken başlanması kardiyak bulgularında düzelme ve prognoza iyi yönde etki edebileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
2. Marsden D, Levy H. Newborn screening of lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2010; 56: 1071-9.
3. Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D, van Diggelen OP, Germain DP, Hwu WL, et al. The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders--current status and perspectives. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 144-8.
4. Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr* 2004; 144: S3-14.
5. Orsini JJ, Morrissey MA, Slavin LN, Wojcik M, Biski C, Martin M, et al. Implementation of newborn screening for Krabbe disease: population study and cutoff determination. *Clin Biochem* 2009; 42: 877-84.
6. Orsini JJ, Martin MM, Showers AL, Bodamer OA, Zhang XK, Gelb MH, et al. Lysosomal storage disorder 4+1 multiplex assay for newborn screening using tandem mass spectrometry: application to a small-scale population study for five lysosomal storage disorders. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1270-3.
7. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* 2012; 379: 335-41.
8. D'Ancona GG, Wurm J, Croce CM. Genetics of type II glycogenosis: assignment of the human gene for acid alpha-glucosidase to chromosome 17. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979; 76: 4526-9.
9. Hirschhorn R, Rochelle H, Reuser AJ. Glycogen Storage Disease Type II: Acid Alpha-Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> Edition. New York: McGraw-Hill; 2001.p.3389-420.
10. Pompe J-C. Over idiopatische hypertropie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk* 1932; 76: 304.
11. Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008; 372: 1342-53.
12. Bharati S, Serratto M, DuBrow I, Paul MH, Swiryn S, Miller RA, et al. The conduction system in Pompe's disease. *Pediatr Cardiol* 1982; 2: 25-32.
13. 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.
14. San Millan B, Teijeira S, Domínguez C, Vieitez I, Navarro C. Chorionic villi ultrastructure in the prenatal diagnosis of glycogenosis type II. *J Inher Metab Dis* 2010; 33: S105-11.
15. Wan L, Lee CC, Hsu CM, Hwu WL, Yang CC, Tsai CH, et al. Identification of eight novel mutations of the acid alpha glucosidase gene causing the infantile or juvenile form of glycogen storage disease type II. *J Neurol* 2008; 255: 831-8.
16. Hamdan MA, El-Zoabi BA, Begam MA, Mirghani HM, Almalik MH. Antenatal diagnosis of pompe disease by fetal echocardiography: impact on outcome after early initiation of enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis* 2010; 33: S333-9.

17. Raben N, Danon M, Gilbert AL, Dwivedi S, Collins B, Thurberg BL, et al. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2003; 80: 159-69.
18. Van Til NP, Stok M, Aerts Kaya FS, de Waard MC, Farahbakhshian E, Visser TP, et al. Lentiviral gene therapy of murine hematopoietic stem cells ameliorates the Pompe disease phenotype. *Blood* 2010; 115: 5329-37.