



Ağır Hipertrofik Kardiyomiyopati ile Kendini Gösteren İnfantil Pompe Hastalığı: Olgu Sunumu

Infantile Pompe Disease Presenting with Severe Hypertrophic Cardiomyopathy: A Case Report

Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri Bayraktar*, Murat Elevli

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

İnfantil Pompe hastalığı (Glikojen depo hastalığı tip 2), hipertrofik kardiyomiyopati, hipotoni ve solunum yetmezliği ile giden, otosomal resesif geçiş gösteren fatal bir hastalıktır. Kaslarda biriken glikojen nedeniyle ilerleyici bir seyir gösterir. Bu yazıda solunum ve kalp kaslarının tutulduğu, EKG'sinde dev QRS kompleksleri, ekokardiyografisinde interventriküler septum ve sol ventrikülde hipertrofik kardiyomiyopatisi olan olgumuzu sunmak istedik. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 266-8*)

Anahtar Sözcükler: Pompe hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati, solunum yetmezliği

Abstract

Infantile Pompe disease (glycogen storage disease type 2) is a fatal disease with autosomal recessive inheritance, leading to hypertrophic cardiomyopathy, hypotonia and respiratory failure. It is a progressive condition due to accumulation of glycogen in the muscles. We aimed to present a case of infantile Pompe disease in a patient who had giant QRS complexes in electrocardiographic monitoring and hypertrophic cardiomyopathy involving the interventricular septum and the left ventricle on echocardiography. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 266-8*)

Key Words: Pompe disease, hypertrophic cardiomyopathy, respiratory failure

Giriş

Pompe hastalığı, otozomal resesif geçişli, lizozomal bir enzim olan alfa-glikozidazın (asit maltaz) eksikliği nedeniyle glikojenin hidrolize olamayıp dokularda biriktiği bir depo hastalığıdır (1,2). İnfantil, juvenil ve yetişkin olmak üzere üç ayrı tipi vardır. Enzim aktivitesinin olmadığı veya azaldığı hastalarda infantil tip Pompe hastalığı, değişken olduğu hastalarda da juvenil veya erişkin tip Pompe hastalığı ortaya çıkar. İnfantil tipi, ilk iki yaş içinde hipertrofik kardiyomiyopati, yaygın miyopati (hipotoni), gelişme geriliği ve solunum yetmezliği ile klinik bulgu verip ölüme sonuçlanır (3). Bu yazıda, hipotoni, solunum yetmezliği ve kardiyomegali bulgularıyla Çocuk Yoğun Bakım ünitesine yatırılan ve hipertrofik kardiyomiyopati tespit edilen, yapılan tetkikler sonucu Pompe hastalığı tanısı alan süt çocuğu olgusu sunulmuştur.

Olgu

Üç aylık erkek hasta hastanemizin Çocuk Acil polikliniğine nefes alamama, halsizlik şikayetiyle getirilmiş. Fizik muayenesinde solunumu yüzeysel, akciğerlerinde yaygın krepitan ralleri ve belirgin hipotonisitesi mevcuttu. Akciğer grafisinde kardiyomegalisi, venöz kan gazında pH=7,20, pCO₂=70 mmHg, pO₂=55 mmHg, HCO₃=24,1 mmol/L olan hasta solunum yetmezliği ve kongenital kalp hastalığı ön tanılıyla Çocuk Yoğun Bakım ünitesine yatırıldı. Entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Hastanın anne babası arasında 2. derece akraba evliliği mevcuttu. Ailenin biri 15 günlük, diğeri 7 günlükken benzer şikayetlerle kaybettikleri çocukları vardı. Hastamız, miadında 3700 gr olarak doğmuş olup solunum sıkıntısı nedeniyle 2 defa farklı hastanelerde uzun süreli yatış öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 4000 gr (<3. persentil), genel durumu kötü, entübe,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Süleyman Bayraktar
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 529 44 00 E-posta: bsuleyman@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 13 Ocak 2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15 Şubat 2015

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.



Resim 1. Telekardiyografide kardiyomegali

kalp tepe atımı 136/dk, ritmik, sağ ikinci interkostal aralıkta 1-2/6 sistolik üfürüm mevcut, akciğerlerinde bilateral yaygın krepitan ralleri ve kot altını 3-4 cm geçen hepatomegalisi vardı. Derin tendon refleksleri, kas tonusu ve öğürme refleksi azalmıştı. El ve ayak sırtı ödemliydi. Laboratuvar tetkiklerinde karaciğer ve kas enzimlerinde yükseklik (ALT=128 U/L, AST=196 U/L, LDH=1142 U/L, CK=974 U/L, CK-MB=54 U/L) tespit edildi. EKG monitörizasyonunda dev QRS dalgaları izlendi. Telekardiyografide kardiyomegalisi vardı, kardiyotorasik indeks 0,7 olarak ölçüldü (Resim 1). Ekokardiyografik incelemede hipertrofik kardiyomiyopati (sol ventrikül kas kitlesi ileri derecede artmış, ventrikül lümeni muz şeklinde) ve ince patent ductus arteriosus görüldü. İnterventriküler septum kalınlığı 1,8 cm (0,4-0,6 cm) olarak ölçüldü.

Ünitemize kabulünün 43. gününde gelişen ani kardiyak arrest nedeniyle henüz metabolik tarama, alfa glikozidaz aktivitesi ve genetik analiz sonuçları çıkmadan kaybedildi. Hastanın gönderilen serum aminoasit profili ve idrarda organik asit tetkiklerinde anlamlı bir patolojik bulgu tespit edilememesine rağmen lizozomal alfa glikozidaz aktivitesi 0,1 $\mu\text{mol/L/h}$ ($>3,31 \mu\text{mol/L/h}$) olarak bulundu. Ayrıca hastamızın genetik analizinde Pompe hastalığını doğrulayan iki homozigot mutasyon [c.(896T>C); (896T>C) ve p.(L299P); (L299P)] mevcuttu. Benzer öyküyle iki kardeş ölümü olan olgumuzun ailesine genetik danışma verildi.

Tartışma

Pompe hastalığının infantil formu, hayatın ilk aylarında hipertrofik kardiyomiyopati ve yaygın hipotoni ile bulgu verir (4). Dilde büyüme, ses kısıklığı görülebilir. Hepatomegali de kalp yetmezliğine bağlı olarak oluşabilir. Bebek doğumda normal olmasına rağmen ilk aylarda klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar ve genelde ilk yaş içinde kardiyak arrest nedeniyle kaybedilirler (5). Olgumuzun hastaneye başvurduğunda en belirgin bulgusu hipotonik oluşuydu. Çekilen telekardiyografide kardiyomegalisi, ekokardiyografik incelemede hipertrofik kardiyomiyopatisi tespit edildi.

Klinik bulguları yaşamın ilk 12 ayı içinde ortaya çıkan 168 olguluk bir çalışmaya göre, semptomların ortalama başlangıç yaşı 2 ay, tanı alma yaşı ise 4,7 aydır. Ortalama 4 ayda hastaların %92'sinde kardiyomegali, %78'inde solunum sıkıntısı, %63'ünde kas güçsüzlüğü, %57'sinde beslenme güçlüğü, %53'ünde büyüme geriliği tespit edilmiştir. Hastaların ortalama ventilatör desteğine ihtiyaç duydukları yaş 5,9 ay (0,1-31 ay), ventilatörsüz sağkalım oranları ise 12 ay için %16,9; 18 ay için ise %6,7 olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların ortalama ölüm yaşı 8,7 ay (0,3-73 ay), 12 ay sağkalım oranı %26, 18 ay sağkalım oranı ise %12 bulunmuştur (6). Hastamızın semptomları yaklaşık 2 aylıkken başlamıştı. Kas güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliği ve mekanik ventilatör bağımlılığı vardı. Yutma disfonksiyonu nedeniyle yeterli beslenememiş ve tartısı 3. persentilin altında kalmıştı.

Derin hipotoni ve kalp yetmezliği olan bir süt çocuğunda Pompe hastalığından şüphelenilmelidir. Pompe hastalığına özgü olmasa da elektrokardiyografide, biventriküler hipertrofiyi gösteren tüm derivasyonlarda dev QRS kompleksleri, kısa PR aralığı görülebilir. Ekokardiyografide sol ventrikül arka duvarında ve septumda gelişen hipertrofi nedeniyle sol ventrikül kavitesi küçük görünür. Bu hipertrofi konsantrik olabileceği gibi sadece ventrikül septumunda olup asimetrik olarak da tespit edilebilir (7,8). Hastamızın monitöründe dev QRS kompleksleri mevcuttu, ekokardiyografisinde sol ventrikülde konsantrik hipertrofi vardı, sol ventrikül lümeni muz şeklini almıştı. Serum kreatinin kinaz düzeyleri Pompe hastalığının bütün tiplerinde yüksek olarak görülür. Lizozomal alfa glikozidaz aktivitesi de genellikle düşüktür (9,10). Olgumuzun ilk ölçülen kreatinin kinaz düzeyi 974 U/L (<171), lizozomal alfa glikozidaz aktivitesi 0,1 $\mu\text{mol/L/h}$ ($>3,31 \mu\text{mol/L/h}$) tespit edildi.

Pompe hastalığının infantil formu 138.000 canlı doğumda bir görülür (11). Pompe hastalığı önemli alel heterojeniteleri olan otozomal resesif geçen bir hastalıktır. Bu, 17q25,2-q25,3'de lokalize lizozomal alfa-1,4-glikozidaz enzimini kodlayan gende oluşan mutasyonlar nedeniyle

olur (12,13). Mutasyon sayısını 200'den fazla olduğu bildirilmiştir (14). Bizim hastamızın genetik analizinde de Pompe hastalığını doğrulayan iki homozigot mutasyon [c.(896T>C); (896T>C) ve p.(L299P);(L299P)] bulundu.

Pompe hastalığında rekombinat enzim replasman tedavisi 2006 yılından beri kullanılmaktadır. Tedaviye, Pompe hastalığı lehine pozitif laboratuvar sonuçları elde edildikten 18 saat içinde başlanması önerilmektedir. Tedaviyle hastalarda ventilatöre bağlanma riskinin azaldığı, motor fonksiyonlarda ve kardiyomyopatide iyileşme görüldüğü bildirilmektedir (15-17).

Pompe hastalığının tanısı prenatal olarak hipertrofik kardiyomyopatinin tespit edilmesi ile konabilir (18). Hastamızın ölen kardeşleri tanı alamamıştı dolayısıyla bu gebelikte de prenatal tanı konamamıştı. Prenatal tanı ile hastalara erken enzim replasman tedavisi başlanarak yaşam süreleri ve kaliteleri artırılabilir. Ayrıca bu hastaların erken tanı ve tedavisinde Çocuk Metabolizma, Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dallarının multidisipliner yaklaşımının önemli olduğunu vurgulamak istiyoruz.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, Murat Elevli, **Dizayn:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, **Veri Toplama veya İşleme:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, Murat Elevli, **Analiz veya Yorumlama:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, **Literatür Arama:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, **Yazan:** Süleyman Bayraktar, Bilge Tanyeri-Bayraktar, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Kishnani P, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatrics* 2004;144:35-43.
2. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med* 2002;2:145-66.
3. Pompe Disease Diagnostic Working Group, Winchester B, Bali D, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab* 2008;93:275-81.
4. Howell RR, Byrne B, Darras BT, Kishani 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.
5. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372:1342-53.
6. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset pompe disease. *J Pediatr* 2006;148:671-6.
7. Bharati S, Serratto M, DuBrow I, et al. The conduction system in pompe's disease. *Pediatr Cardiol* 1982;2:25-32.
8. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, 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.
9. Ausems MG, Lochman P, van Diggelen OP, Ploss van Amstel HK, Reuser AJ, Wokke JH. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology* 1999;52:851-3.
10. Zhang H, Kallwass H, Young SP, et al. Comparison of maltose and acarbose as inhibitors of maltase-glucoamylase activity in assaying acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots for the diagnosis of infantile Pompe disease. *Genet Med* 2006; 8:302-6.
11. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999;7:713-6.
12. Engel AG, Hirschhorn R. Acid maltase deficiency. In: Engel AG, Banker B, editors. *Myology*. 2th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1994. p.1533-53.
13. Martiniuk F, Mehler M, Tzall S, Meredith G, Hirschhorn R. Sequence of the cDNA and 5'-flanking region for human acid alpha-glucosidase, detection of an intron in the 5' untranslated leader sequence, definition of 18-bp polymorphisms, and differences with previous cDNA and amino acid sequences. *DNA Cell Biol* 1990; 9:85-94.
14. Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, et al. Update of the Pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. *Hum Mutat* 2008;29:13-16.
15. Hamdan MA, Almalik MH, Mirghani HM. Early administration of enzyme replacement therapy for Pompe disease: short-term follow-up results. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):431-6.
16. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99-109.
17. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009;66:329-35.
18. 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 Inherit Metab Dis* 2010;33:333-9.