

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

JUVENİL POMPE HASTALIĞI DÜŞÜNÜLEN OLGULARDA
KLİNİK BELİRTEÇLERİN TANIYA KATKISININ
BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ELİF AKKAYA

İZMİR-2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

JUVENİL POMPE HASTALIĞI DÜŞÜNÜLEN OLGULARDA
KLİNİK BELİRTEÇLERİN TANIYA KATKISININ
BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif AKKAYA

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. A. Semra HIZ

İzmir-2020

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez yazım sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. A. Semra Hız'a,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Murat Duman ve asla yeri dolmayacak çocuk yoğun bakım hocamız Prof. Dr. Tolga F. Köroğlu olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görev alan tüm hemşire, personel ve sekreterlere,

Biricik sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Elif Akkaya

İÇİNDEKİLER

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.KALITSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI.....	3
2.1 Glikojen Depo Hastalıkları.....	4
3.POMPE HASTALIĞI.....	6
3.1 Tarihsel Gelişim.....	6
3.2 Patolojisi ve Patofizyolojisi.....	8
3.3 İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı.....	9
3.3.1 İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı Ayırıcı Tanısı.....	11
3.3.2 İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı Tedavisi.....	12
3.4. Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı.....	13
3.4.1 İskelet Kaslarına Etkileri.....	13
3.4.2 Solunum Sistemine Etkileri.....	14
3.4.3 Sinir Sistemine Etkileri.....	15
3.4.4 Kardiyolojik Etkileri.....	15
3.5 Tedavi ve Yönetim.....	16
3.5.1 Enzim Replasman Tedavisi.....	17
3.5.2 Kas İskelet Sistemine Yönelik Öneriler.....	18
3.5.3 Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı Ayırıcı Tanısı.....	18
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
5. BULGULAR.....	20
6. TARTIŞMA.....	31
7. SONUÇLAR.....	36
8. KAYNAKÇA.....	37
9. EKLER.....	44
9.1 Ek 1 Olgu Kayıt Formu.....	44
9.2 Ek 2 Etik Kurul Onayı.....	

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Glikojen Depo Hastalıkları'nın Eksik Enzim, Tutulan Doku ve Majör Klinik Bulgulara Göre Sınıflandırılması

Tablo 2: İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı Ayırıcı Tanı

Tablo 3: Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı Ayırıcı Tanı

Tablo 4: Çalışma Grubu Yaşa Göre Minimum Maksimum Değerleri

Tablo 5: Çalışma Grubu Semptom ve Bulgularının Dağılımı

Tablo 6: Çalışma Grubunda Ölçülen Serum Kreatin Kinaz Değerleri

Tablo 7: Çalışma Grubunda Ölçülen Asit Alfa Glukozidaz Enzim Değerleri

Tablo 8: Çalışma Grubunda Biyopsi Yapılan ve Yapılmayan Hastaların Sayıları

Tablo 9: Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı

Tablo 10: Biyopsi Sonuçları Musküler Distrofi ile Uyumlu Hastaların Dağılımı

Tablo 11: Elektromiyogram Değerlendirme Sonuçları

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Pompe Hastalığı Tarihsel Gelişimi

Şekil 2: Pompe Hastalığı Yönetimi

Şekil 3: Çalışma Grubunun Cinsiyete Göre Dağılımı

Şekil 4: Çalışma Grubunun Yaşa Göre Dağılımı

KISALTMALAR

GAA: Asit Alfa Glukozidaz

GSD: Glikojen Depo Hastalığı

GBPH: Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı

ERT: Enzim Replasman Tedavisi

rhGAA: Rekombinan Asit Alfa Glukozidaz

CK: Kreatin Kinaz

ALT: Alanin Transaminaz

AST: Aspartat Transaminaz

LDH: Laktat Dehidrogenaz

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

EMG: Elektromiyogram

FVC: Zorlu Vital Kapasite

KMP: Kardiyomiyopati

DKMP: Dilate Kardiyomiyopati

CRİM: Kross Reaktif İmmunolojik Materyal

ÖZET

AKKAYA E., Juvenil Pompe Hastalığı Düşünülen Olgularda Klinik Belirteçlerin Tanıya Katkısının Belirlenmesi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İzmir, 2020.

Giriş ve Amaç: Pompe Hastalığı asit alfa glukozidaz enziminin kalıtsal eksikliğinin neden olduğu geniş fenotipik dağılım gösteren ilerleyici bir kas hastalığıdır. Asit alfa glukozidaz enzim eksikliği lizozomlarda aşırı glikojen birikimi nedeniyle hücre hasarı ve organ disfonksiyonuna neden olmaktadır. Otozomal resesif olarak kalıtılan bu hastalıktan sorumlu gen bölgesi 17q25'dir. 1/33.000 ile 1/300.000 arasında değişen görülme sıklığına sahip olan Pompe Hastalığı'nın belirti ve bulgularının başlangıç yaşı hastalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi %1'in altında saptanmıştır ve aşırı glikojen birikimi sıklıkla 1 yaş altında ölümle sonuçlanmaktadır. İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı kardiyomiyopati ve hipotoni ile karakterizedir. Diyafram disfonksiyonuna bağlı solunum sıkıntısı, ılımlı hepatomegali, makroglossi, üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığında artış, motor gelişim geriliği, beslenme güçlüğü infantil formda karşımıza çıkabilmektedir. Asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi %1 ile %40 arasında değişim gösteren geç başlangıçlı form, infant olgulara göre daha yavaş bir seyir göstermekle birlikte miyopati, kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, bulber ve kraniyal sinir tutulum bulguları, skolyoz, büyüme gelişme geriliği, solunum güçlüğü, kardiyovasküler yetmezlik gibi farklı klinik bulgular ile başvurmakta ve olgular arasında heterojen bir klinik seyir görülebilmektedir. Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nın belirti ve bulguları pek çok hastalıkla kolayca karışabilmekte ve hastalar uzun yıllar tanı alamamaktadır. Bu nedenle klinik bulguların ne oranla tanıya katkı sağladığı ve hangi olgularda Pompe Hastalığı'nın araştırılması gerektiği önem kazanmaktadır. Pompe Hastalığı tanısı alan hastalarda 2006 yılından itibaren "alglukozidaz alfa" ile enzim replasman tedavisi uygulanmaktadır. Alglukozidaz alfa tedavisi etkili, genellikle hastalar tarafından iyi

tolere edilen, Geç Başlangıçlı Pompe hastalarında hastalığın ilerleme hızını yavaşlatan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi sayesinde infant hastalarda yaşam süresi uzatılmış, Geç Başlangıçlı Pompe hastalarında ise klinik iyileşme veya stabilizasyon sağlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nöroloji polikliniklerine başvuran on iki ay ile 18 yaş arasında nedeni bilinmeyen proksimal, aksiyal, solunum kas güçsüzlüğü, pitozis, rigid spine, asemptomatik kreatin kinaz yüksekliği, kardiyomegali ve hipotoni olan olgularda Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nın erken tanı almasını sağlamak üzere klinik belirteçlerin tanıya katkısının araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran spesifik bir hastalık tanısı almamış, miyopati, kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, bulbar ve kranyal sinir tutulum bulguları, skolyoz, büyüme gelişme geriliği, solunum güçlüğü, kardiyovasküler yetmezlik bulguları olan ve ayırıcı tanı için asit alfa glukozidaz enzim analizi gönderilen hastalardan gönüllü olan 100 hasta dahil edilmiştir. On iki aydan küçük ve 18 yaşından büyük hastalar ile tanımlanmış nöromusküler veya metabolik herhangi bir hastalığı bulunan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran spesifik bir hastalık tanısı almamış, miyopati, kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, bulbar ve kranyal sinir tutulum bulguları, skolyoz, büyüme gelişme geriliği, solunum güçlüğü, kardiyovasküler yetmezlik bulguları olan 12 ay ile 18 yaş arasındaki 100 hastaya semptom değerlendirme anketi uygulanarak asit alfa glukozidaz enzim analizi çalışılmıştır. Olguların %64'ü erkek, %36'sı kız cinsiyettedir. Olguların %50 sinde kreatin kinaz yüksekliği mevcuttur. En sık bulgular ise %32 proksimal alt ekstremitede güçsüzlük, %27 egzersiz intoleransı, %20 proksimal üst ekstremitede güçsüzlük olarak saptanmıştır. Asit alfa glukozidaz enzim düzeyinde düşüklük veya enzim geninde mutasyon saptanmamıştır. Ancak 4 hasta Duchenne Musküler Distrofisi, 1 hasta Becker Musküler Distrofisi, 1 hasta Konjenital Musküler Distrofi, 1 hasta Limb Girdle Musküler Distrofi tanısı almıştır.

Sonuç: İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı'ndan farklı olarak Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı daha hafif bir klinik seyir göstermekte ve bu olgular yetişkin çağılara kadar tanı alamamaktadır. Çabuk yorulma, kramplar gibi müphem şikayetler ile kas güçsüzlüğü düşündüren şikayet ve bulguların varlığında Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı düşünülmesi gereken ön tanılardan biri olmalıdır. Tanıya yönelik klinik belirteçlerin saptanması amacıyla çok merkezli, ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Asit alfa glukozidaz, Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı, kas güçsüzlüğü

ABSTRACT

AKKAYA E., Determination of Contribution of Clinical Markers to Diagnosis in Cases Considering Juvenile Pompe Disease

**Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics,
Master's Thesis Izmir, 2020.**

Introduction: Pompe Disease is a progressive muscle disease with a wide phenotypic distribution caused by an inherited deficiency of the acid alpha glucosidase enzyme. Acid alpha glucosidase enzyme deficiency causes cell damage and organ dysfunction due to excessive accumulation of glycogen in lysosomes. The gene region responsible for this disease, which is inherited as an autosomal recessive, is 17q25. The age of onset of the signs and symptoms of Pompe Disease, which has an incidence varying between 1/33.000 and 1/300.000, varies significantly between patients. Acid alpha glucosidase enzyme activity has been detected below 1% in Infantile-Onset Pompe Disease and excessive glycogen accumulation often results in death under 1 year of age. Infantile Onset Pompe Disease is characterized by cardiomyopathy and hypotonia. Respiratory distress due to diaphragm dysfunction, mild hepatomegaly, macroglossia, increased frequency of upper respiratory tract infections, motor developmental retardation, feeding difficulties can be encountered in infantile form. The late-onset form, whose acid alpha glucosidase enzyme activity varies between 1% and 40%, shows a slower course compared to infant cases. It presents with different clinical findings such as cardiovascular insufficiency, myopathy, muscle weakness, muscle atrophy, bulbar and cranial nerve involvement signs, scoliosis, growth and development retardation, respiratory distress. and a heterogeneous clinical course can be observed among the cases. Symptoms and signs of Late-Onset Pompe Disease can easily be confused with many diseases and patients cannot be diagnosed for many years. Therefore, it becomes important to what extent the clinical findings contribute to the diagnosis and in which cases Pompe disease should be investigated. Enzyme replacement therapy with "alglucosidase alfa" has been used in patients diagnosed with

Pompe disease since 2006. Alglucosidase alfa treatment is an effective treatment method that is generally well tolerated by the patients and slows the progression of the disease in Late-Onset Pompe patients. With this treatment, the life span of infant patients was extended, and clinical improvement or stabilization was achieved in Late-Onset Pompe patients.

The aim of this study was to study proximal, axial, respiratory muscle weakness of unknown cause, ptosis, rigid spine, asymptomatic creatine kinase elevation, cardiomegaly and hypotonia between the ages of 12 months and 18 years who were admitted to the Pediatrics and Pediatric Neurology outpatient clinics at Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital. The purpose of this study is to investigate the contribution of clinical markers to the diagnosis in order to provide early diagnosis of Late Onset Pompe Disease.

Materials and Methods: This study was conducted with the patients that have symptoms of myopathy, muscle weakness, muscle atrophy, bulbar and cranial nerve involvement findings, scoliosis, growth retardation, respiratory distress, cardiovascular failure findings. One hundred volunteers among the patients who were sent alpha glucosidase enzyme analysis were included. Patients younger than 12 months and older than 18 years and those with any neuromuscular or metabolic disease were excluded from the study.

Results: Acid alpha glucosidase enzyme analysis was studied by applying the symptom evaluation questionnaire to 100 patients aged between 12 months and 18 years with no specific disease diagnosis and have myopathy, muscle weakness, muscle atrophy, bulbar and cranial nerve involvement findings, scoliosis, growth and development retardation, respiratory distress, cardiovascular failure who applied to the Dokuz Eylül University Medical Faculty Pediatric Neurology outpatient clinic. 64% of the cases are male and 36% are female. Creatine kinase elevation is present in 50% of the cases. The most common findings were 32% weakness in the proximal lower extremity, 27% exercise intolerance, and 20% weakness in the proximal upper extremity. A low level of acid alpha glucosidase enzyme or mutation in the enzyme gene was not detected. However, 4 patients were diagnosed with Duchenne Muscular

Dystrophy, 1 patient with Becker Muscular Dystrophy, 1 patient with Congenital Muscular Dystrophy, 1 patient with Limb Girdle Muscular Dystrophy.

Conclusion: Unlike Infantile Onset Pompe Disease, Late Onset Pompe Disease has a milder clinical course and these cases cannot be diagnosed until adulthood. Late-onset Pompe disease should be one of the pre-diagnoses to be considered in the presence of ambiguous complaints such as fatigue, cramps, and complaints and findings suggesting muscle weakness. Multi-center, national studies are needed to identify clinical markers for diagnosis.

Keywords: Asid alpha glucosidase, Late Onset Pompe Disease, muscle weakness.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pompe Hastalığı asit alfa glukozidaz enziminin kalıtsal eksikliğinin neden olduğu geniş fenotipik dağılım gösteren ilerleyici bir kas hastalığıdır. Asit alfa glukozidaz enzim eksikliği lizozomlarda aşırı glikojen birikimi nedeniyle hücre hasarı ve organ disfonksiyonuna neden olmaktadır. Otozomal resesif olarak kalıtılan bu hastalıktan sorumlu gen bölgesi 17q25'dir. 1/33.000 ile 1/300.000 arasında değişen görülme sıklığına sahip olan Pompe Hastalığı'nın belirti ve bulgularının başlangıç yaşı hastalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir.

Erken Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi %1'in altında saptanmıştır ve aşırı glikojen birikimi sıklıkla 1 yaş altında ölümle sonuçlanmaktadır. Klasik İnfanıl Pompe Hastalığı kardiyomiyopati ve hipotoni ile karakterizedir. Diyafram disfonksiyonuna bağlı solunum sıkıntısı, ılımlı hepatomegali, makroglossi, üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığında artış, motor gelişim geriliği, beslenme güçlüğü klasik formda karşımıza çıkabilmektedir.

Asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi %1 ile %40 arasında değişim gösteren geç başlangıçlı form, infant olgulara göre daha yavaş bir seyir göstermekle birlikte miyopati, kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, bulber ve kraniyal sinir tutulum bulguları, skolyoz, büyüme gelişme geriliği, solunum güçlüğü, kardiyovasküler yetmezlik gibi farklı klinik bulgular ile başvurmakta ve olgular arasında heterojen bir klinik seyir görülebilmektedir. Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nın belirti ve bulguları pek çok hastalıkla kolayca karışabilmekte ve bu nedenle hastalar uzun yıllar tanı alamamaktadır. Bu nedenle klinik bulguların ne oranla tanıya katkı sağladığı ve hangi olgularda Pompe Hastalığı'nın araştırılması gerektiği önem kazanmaktadır.

Pompe Hastalığı'nın kesin tanısı için kas biyopsisi, genetik mutasyon analizi, fibroblast, lenfosit ve kas hücrelerinde asit alfa glukozidaz enzim ölçümü, florometrik teknikle kurutulmuş kan örneğinde enzim eksikliğinin gösterilmesi gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır. İdrarda glukoz tetrasakkarid artışının gösterilmesi hem

tanıda hem de enzim replasman tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntemdir.

Pompe Hastalığı tanısı alan hastalarda 2006 yılından itibaren alglukozidaz alfa (hamster over hücrelerinden üretilen rekombinant insan asit maltaz) ile enzim replasman tedavisi uygulanmaktadır. Alglukozidaz alfa tedavisi, etkili, genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilen, Geç Başlangıçlı Pompe hastalarında hastalığın ilerleme hızını yavaşlatan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi sayesinde infant hastalarda yaşam süresi uzatılmış, Geç Başlangıçlı Pompe hastalarında ise klinik iyileşme veya stabilizasyon sağlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nöroloji polikliniklerine başvuran on iki ay ile 18 yaş arasında nedeni bilinmeyen proksimal, aksiyal, solunum kas güçsüzlüğü, pitozis, rigid spine, asemptomatik CK yüksekliği, kardiyomegali ve hipotoni olan olgularda Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığının erken tanı almasını sağlamak ve klinik belirteçlerin tanıya katkısının belirlenmesidir.

2. KALITSAL NÖROMETABOLİZMA HASTALIKLARI

Kalitsal nörometabolik hastalıklar çok nadir görülmektedir ancak çok sayıda nörometabolik hastalığın olduğu düşünüldüğünde önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Ülkemizde kalitsal nörometabolik hastalık görülme sıklığı %1 civarındadır (1). Çoğunlukla otozomal resesif kalıtımla geçmektedirler ve ülkemizde akraba evliliğinin yüksek oranda olması nedeniyle risk artmıştır. Ayrıca nörometabolik hastalıkların bir kısmının tedavi edilebilir olduğu, bir kısım hastanın ise hastalıktan etkilenmeden ya da çok az etkilenerek yaşamda kalmasının erken tanıya bağlı olduğu bilinmelidir. Kaybedilen vakalarda dahi spesifik tanının annenin sonraki gebeliğinde prenatal tanı şansı verebileceği bilinmektedir. Çok sayıda nörometabolik hastalık yenidoğanda bulgu verir. Ancak nörometabolik hastalık tanısı yenidoğanlarda zordur. Bu nedenle çoğu kez tanı konulmakta maalesef geç kalınmaktadır.

Tanısı konulamayan bir çok yenidoğanda nörometabolik hastalık olasılığı her zaman vardır. Bu hastalarda beslenme güçlüğü, letarji, kusma, kilo alamama gibi belirtiler nörometabolik hastalık nedeni ile gelişmiş olabilir. Sepsis ile ortak bulgular olması nedeniyle vakalar yanlış tanı alabilmektedir. Pek çok vaka kaybedildikten sonra nörometabolik hastalık tanısı almakta, hatta bazı nörometabolik hastalıklı bebeklerde postmortem inceleme yapılsa bile bu vakalarda tanıya ulaşamamaktadır. Bir çok hastanın kalıcı nörolojik etkilenmeden kurtulması, hatta yaşamda kalması nörometabolik hastalık tanısının en kısa sürede konulmasına ve erken tedavisine bağlıdır.

Ülkemizde devam eden çeşitli programlardaki çalışmalar sonucunda yıllar içinde çocuk ölümleri azalmakta, çocuk sağlığını tehdit eden diğer sorunlar öne çıkmaktadır. Bu hastalıklardan korunulabilir olanların yaratacağı olumsuzlukları önlemek de artık çocuk sağlığı konusunda öncelikli sağlık hizmetlerinden biridir. Yenidoğan Tarama Programı ile, tüm yenidoğanların Konjenital Hipotiroidi, Fenilketonüri, Biotinidaz Eksikliği ve Kistik Fibrozis yönünden taranması bu kapsamdaki koruyucu sağlık hizmetleri sınıfındandır. Bu taramalarla oluşacak zeka geriliği, beyin hasarları ve geri dönüşümsüz zararların engellenerek, topluma getirdiği ekonomik yükün önlenmesi, akraba evliliklerinin azaltılması konusunda toplum

bilincinin artırılması, tanı konan bebeklerde bu hastalıklar nedeniyle oluşacak rahatsızlıkları önlemek amacıyla uygun tedavi başlanması ve böylece belli bir zeka seviyesine ulaşmalarının sağlanması amaçlanmaktadır (1).

2.1 Glikojen Depo Hastalıkları

Hücre siklusunun, homeostazın devamı, hücresel komponentlerin anabolik ve katabolik fonksiyonlarını için bir yakıt kaynağına ihtiyaç vardır. Bu amaçlarla başlıca kullanılan yakıt glikoz adındaki monosakkarittir. Hücreler ihtiyaç duyduğu glikozu kullanır ve kalanını depo halinde saklar. Vücudumuz glikozu glikojen denilen polisakkarite çevirir ve daha sonra glikojen karaciğer ve kaslarda depolanarak sonrasında kullanılmak üzere saklanır. Glikojenin sentez ve hidrolizi enzimlerle kontrol edilir. Bu sürece glikojen metabolizması denir. Bazen bu metabolizma sürecinde bir enzim veya taşıyıcı protein eksik olabilir ya da işlevinde yetersizlik olabilir. Bu durumda hücreler glikojeni olması gerektiği gibi metabolize edemez ve depolayamaz. Glikojen metabolizması ve enzim aktiviteleri bozulduğunda, vücutta glikojen metabolizması ile ilgili bir grup hastalık ortaya çıkar. Bu gruba Glikojen Depo Hastalıkları denir.

Glikojen Depo Hastalığı'nın dünya genelinde insidansı yaklaşık 1/20.000 dir. Glikojen Depo Hastalıkları'ndan glikojen metabolizmasındaki defekte bağlı grubu oluşturanlar, Tip 0 (Lewis Hastalığı), Tip I (Von-Gierke Hastalığı), Tip II (Pompe Hastalığı), Tip III (Cori-Forbes Hastalığı), Tip IV (Andersen Hastalığı), Tip V (Mc-Ardle Hastalığı), Tip VI (Hers Hastalığı), fosforilaz kinaz eksikliğine bağlı Tip VIII ve fosfoglikomutaz eksikliğine bağlı Tip XIV'tür. Glikojen Depo Hastalıkları'ndan glikolitik yoldaki defektlere bağlı grubu oluşturanlar ise, tip VII (Tauri Hastalığı), fosfogliserat kinaz eksikliğine bağlı Tip IX, fosfogliserat mutaz eksikliğine bağlı Tip X, laktat dehidrogenaz eksikliğine bağlı Tip XI, aldolaz A eksikliğine bağlı Tip XII, B enolaz eksikliğine bağlı Tip XIII'tür .

Tablo 1: Glikojen depo hastalıklarının eksik enzim, tutulan doku ve majör klinik bulgulara göre sınıflandırılması

GDH tipi	Defektif enzim veya taşıyıcı	Tutulan doku	Majör klinik bulgular
KC			
Von Gierke Ia	Glukoz-6-fosfataz	KC, böbrek	Hepatomegali, kısa boy, hipoglisemi, laktik asidemi, hiperlipidemi
Ib	Glukoz-6-fosfataz translokaz	KC, böbrek, lökosit	Tip I a'daki bulgular, nötropeni, sık enfeksiyon
III Cori, Forbes	Dallandırıcı enzim ve sub tipleri	KC, kas	Hepatomegali (kardiyo)miyopati, kısa boy, hipoglisemi
IV Andersen	Dallandırıcı enzim	KC	Hepato(spleno)megali, siroz, daha nadir nöromusküler formlar
VI Hers	KC fosforilaz	KC	Hepatomegali, kısa boy, hipoglisemi
IX	Fosforilaz kinaz ve sub tipleri	KC ve/veya kas	Hepatomegali, kısa boy (miyopati), hipoglisemi
0	Glikojen sentetaz	KC	Hipoglisemi
Kas			
V Mc Ardle	Miyofosforilaz	Kas	Miyalji, egzersiz intoleransı, güçsüzlük
VII Tauri	Fosfofrüktokinaz ve varyantları	Kas, eritrositler	Miyopati, hemolitik anemi, multisistem tutulum (nöbetler, kardiyomiyopati)
-	Fosfogliserat kinaz	Kas, eritrositler, MSS	Egzersiz intoleransı, hemolitik anemi, konvülsiyonlar
X	Fosfogliserat mutaz	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar
XI	Laktat dehidrogenaz	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar, cilt lezyonları
XII	Aldolaz A	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar
XIII	B-Enolaz	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar
Jeneralize			
II Pompe	Lizozomal A-glukosidaz	Jeneralize tüm lizozomlarda	Hipotoni, kardiyo-miyopati infantil, juvenil, erişkin formları
IIb Psödo Pompe Danon	Lizozomal membran proteini 2	Kalp, kas	Kardiyo-miyopati

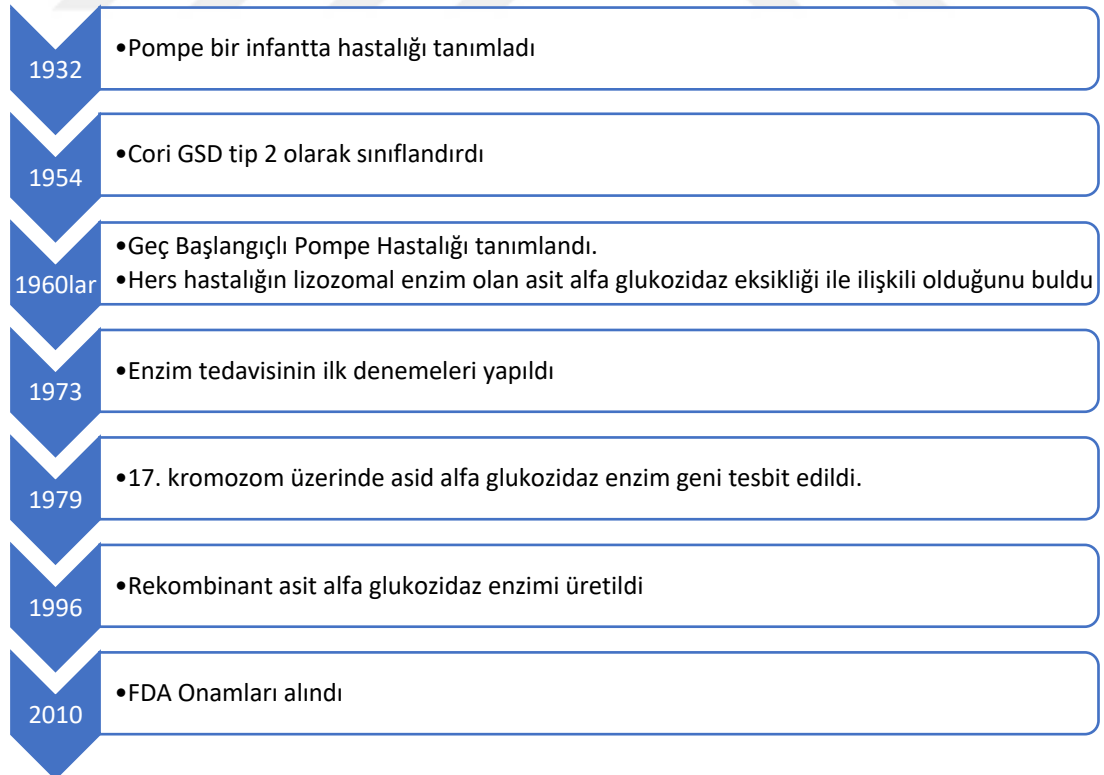
3. POMPE HASTALIĞI

3.1 Tarihsel Gelişim

1932 yılında Dr. Pompe kalbin idiyopatik hipertrofisi nedeniyle aniden ölen, kardiyak problemlerine ek olarak yaygın kas güçsüzlüğü olan 7 aylık infantı tanımladı. Pompe bebeğın semptomlarının dokularda görülen masif vakuoler glikojen depolanmasıyla ilişkili olduğunu gözlemledi (2). Sonraki yıllarda hipotoniye sebep olan kas güçsüzlüğü, hepatomegali, makroglossinin eşlik ettiğı 1 yaşından önce ölüme sebebiyet veren idiyopatik kardiyomegaliye ek manifestasyonların olduğı glikojen depo hastalıkları tanımlandı (3).

Glikojen metabolizması için normal yolağın tanımlanması, patolojik glikojen metabolizmasına bağılı hastalıkların sınıflandırılmasını sağladı (2). Coris'in araştırmaları, o yıllarda "Pompe Hastalığı" olarak adlandırılan hastalığın glikojen depolama hastalığı tip II (GSD II) olarak sınıflandırılmasına yol açtı (4). Aynı zamanda De Duve, hepsi asit pH'da aktif olan ve makromoleküllerde bulunan çeşitli bağları parçalayabilen çeşitli hidrolitik enzimler içeren membrana bağılı bir vakuol olarak yeni bir organel olan lizozomu tanımladı ve karakterize etti (5). Bu iki gelişmeye dayanarak Hers ve arkadaşları lizozomlarda bulunan asit pH'da aktif olan glikojenden glukoz ve maltozu ayıran alfa glukozidaz enzimini tanımladı. Klasik Pompe Hastalığı olan dört infant ve erken başlangıçta şiddetli kas hastalığı olup belirgin kardiyomegali göstermeyen beşinci infantta asit alfa-1,4-glukosidaz veya asit maltazın dokularda mevcut olmadığını gösterdi (6). Glikojen depolanması ve metabolizmasının ana bölgesi sitoplazma olduğundan bu keşifler intrasitoplazmik glikojenin otofajisini takiben, glikojenin parçalanmasında lizozomlar için beklenmedik bir rol ortaya koydu. Hers ve ark. birikimlerin lizozomal enzim eksikliği ile açıklanabileceğini öne sürdü (6). Günümüzde bilinen lizozomal depo hastalıklarından ilki olan asit alfa glukozidaz eksikliği böylece tanımlanmış oldu (7).

1960 ve 1970 yıllarında Engel ve ark. daha hafif bir fenotipe sahip geç başlangıçlı pompe hastalığını tanımladı (8). 1973'te ilk enzim replasman tedavisi denendi. Yüksek derecede saflaştırılmış, plasentadan türetilmiş asit alfa glukozidaz enzimi, lizozomların eksojen proteinleri endositoz yapabilme avantajını kullanılması temel alınarak intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır (5). Enzim replasman tedavisinde ilk denemelerde immünojenosite problemleriyle karşılaşıldı ve saflaştırılmış asit alfa glukozidaz enzim temini kısıtlıydı (9). 1979'da kromozom 17 de asit alfa glukozidaz enzimini kodlayan 28 kb gen keşfedildi (10). 1990 yıllarında rekombinant teknolojinin gelişimiyle rekombinant insan asit alfa glukozidaz (rhGAA) üretimi ve klinik çalışmalarda kullanımı mümkün oldu. 2006 yılında alglukozidaz alfa ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylandı ve Pompe Hastalığı'nda kullanılan ilk özgül tedavi oldu. Bu onay 18 infantta alglukozidaz alfa ile yapılan önemli bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktaydı (11). İlk defa yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü enzim replasman tedavisi çalışması olan geç başlangıçlı pompe tedavisi çalışması ile 2010 yılında enziminin kullanımı onaylandı (12).



Şekil 1: Pompe hastalığı tarihsel gelişimi

3.2 Patolojisi ve Patofizyolojisi

GSD tip 2; asit alfa glukozidaz enzim eksikliği sebebiyle gelişen otozomal resesif lizozomal depo hastalığıdır. Bu enzim glikojen, maltoz ve izomaltozdaki alfa-1,4 ve alfa-1,6 bağlarını hidrolize etmektedir. GAA enzim eksikliği 17q25,2 - q25,3'de lokalize lizozomal alfa-1,4-glukozidaz enzimini kodlayan gende oluşan mutasyonlar nedeniyle olur (13). Lizozomlarda ve sitoplazmada glikojen birikimi olmakta ve doku hasarı gelişmektedir.

Pompe Hastalığı kas histokimyasında membrana bağlı lizozomal veziküllerde glikojen birikimi şeklinde kendini gösterir. Ayrıca birikime sekonder mitokondriyal sitopati tanımlanmıştır (14). Bu histopatolojik değişiklikler pek çok organ ve dokuda görülmekle birlikte iskelet kasları en çok incelenen doku olmuştur. İskelet kası biyopsilerinde dejeneratif miyofibriller kromatinleri yoğunlaşmış ve büzülmüş çekirdekleri ile seçilir. Formalin ve parafine sabitlenmiş doku kesitlerindeki hematoksilin ve eozinle boyanmış miyofiberler vakuolizasyon gösterir, periyodik asit schiff boyamada bol miktarda glikojen görülür (15).

Asit alfa glukozidaz eksikliği lizozomal depo hastalıklarından biri olup aynı zamanda glikojen depo hastalığı tip 2 (GSD tip 2) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu enzim eksikliği ile başta kardiyak, iskelet ve düz kas hücreleri olmak üzere tüm dokularda lizozomlarda glikojen depolanması gerçekleşir. Diğer glikojen depo hastalıklarında glikojen sentez yolağında veya enerji üretim regülasyonunda bozukluklar görülürken; GSD tip 2 glikojen parçalanması bozulmuştur. Diğer glikojen depo hastalıklarında birikim sitoplazmadayken asit alfa glukozidaz eksikliğinde lizozomdadır.

Asit alfa glukozidaz eksikliği hipertrofik kardiyomiyopatiyle giden infantil formu ve tipik olarak kardiyak etkilenimin olmadığı geç başlangıçlı formları bulunmaktadır. GAA genlerinde farklı mutasyonlarla asit alfa glukozidaz enzim

aktivite etkilenimleri farklı düzeylerde olup kliniğin heterojen olmasına sebep olmaktadır. Asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi azaldıkça hastalığın ağırlığı artmaktadır. Alt tipler başlangıç yaşı, organ tutulumu ve klinik şiddet bakımından farklılık gösterse de miyopati değişmez özelliştir. Tüm alt tiplerde serum kreatin kinaz tipik olarak artmıştır ve lökosit asit alfa glukozidaz aktivitesi genellikle azalmıştır (16).

3.3 İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı

İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda semptomlar hayatın ilk birkaç ayında prezente olur. Bu bebeklerde hipotoni, "gevşek bebek görünümü" olarak adlandırılan generalize kas güçsüzlüğü, hipertrofik kardiyomiyopati, nöropatik bulbar zayıflık, beslenme güçlükleri, ses kısıklığı, makroglossi ve hepatomegali görülür. Enzim seviyesi normalinin %1'inin altındadır. Enzim replasman tedavisi hayati olup tedavi edilmedikleri takdirde hayatın ilk yılında kardiyopulmoner yetmezlik veya respiratuar enfeksiyonlar neticesinde ölürlür.

İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı 1/138.000 canlı doğumda görülür (17). Kishnani ve ark. yaptığı çalışmada klinik bulguların ortalama 4 aylıkken ortaya çıktığı, kardiyomegali (%92), solunum yetmezliği (%78), kas güçsüzlüğü (%63), beslenme güçlükleri (%57), gelişme geriliği (%53) sıklığında görülmüştür (18). Hipotonik bebek ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken ender sebeplerden biridir. Klasik olarak supin pozisyonuna getirildiklerinde boyunlarını tutamazlar. Oturma, dönme, emekleme gibi nörolojik gelişim basamakları geridedir veya bu yetenekler sonradan kaybedilmiştir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde bebekler flask ve kurbağa pozisyonundadır. Mental retardasyon beklenmez.

Zayıf emme ve yutma fonksiyonları gelişme geriliğine yol açar. Çoğu hastada beslenme tüpleriyle beslenmeye ihtiyaç duyulur.

Hastalığın ilerleyen dönelerinde gag refleksi ve derin tendon refleksleri zayıflar, bazen ayak bileğinde klonus ortaya çıkar. Hipotoni ve kas güçsüzlüğü

olmasına rağmen kaslarda glikojen birikimine bağlı sıkılık, sertlik olup özellikle gastroknemius kasında psödohipertrofi görülebilir.

Kardiyak yetmezliğe sekonder solunum yetmezliği bulguları, orta derecede hepatomegali olabilir. Kardiyak oskültasyonda sıklıkla üfürüm veya gallop duyulur.

Laboratuarda kreatin kinaz, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, laktat dehidrogenaz enzimlerinde artış görülür. Göğüs grafisinde masif kardiomegali görülür.

Elektrokardiyogramda akselere atriyoventiküler iletimi düşündüren kısa PR intervalleri ve R dalga voltajında artış, geniş ORS kompleksi, bazı hastalarda Wolf Parkinson White Sendromu görülür. Ansong ve ark. yaptığı çalışmada 19 İnfanitl Başlangıçlı Pompe hastasının 14'ünde (%75) kısa PR intervali görülmüştür (19). Supraventriküler taşikardi ve ventriküler ektopi gibi aritmiler görülebilir (20).

Ekokardiyografi bulguları ayırıcı olup sol ventrikül kitle indeksi Z skorunda %95 üzerindedir. Sol ventrikül duvarında ve septumda gelişen hipertrofi nedeniyle sol ventrikül kavitesi küçüktür. Kalbin büyümesine bağlı olarak hastalığın ilerleyen dönemlerinde öncelikle sol akciğerde, kalbin orta hattı geçmesiyle sağ akciğerde kompresyon gelişir.

Kardiyak hipertrofinin fetal dönemde başlayıp 2.-3. Aylarda anlamlı hale geldiği düşünülmektedir. Kardiyak hipertrofi antenatal dönemde tanınabilir (21). Elektromiyogramda miyopatik patern görülür ancak özgün olmaması nedeniyle kesin tanıya götürmez.

Hastalık genetik olarak 17q23 bölgesinde asit alfa glukozidaz geninin her iki allelinde meydana gelen değişimle ortaya çıkmakta ve klinik bulgu vermektedir. Protein kodlayan 20 ekzondan oluşan gende missense, nonsense, splice bölge mutasyonu ve delesyonlar olmak üzere 450'den fazla mutasyon tanımlanmış ve en sık c.-32-13T > G mutasyonu bildirilmiştir (22).

3.3.1 İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı Ayırıcı Tanısı

İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı ile ortak semptom ve bulgulara sahip hastalıklar tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı ayırıcı tanısı

Tanımlar	Ortak Semptom ve Bulgular
Akut Werdnig-Hoffman Hastalığı (Spinal Musküler Atrofi tip 1)	Hipotoni, progresif musküler miyopati, refleks yokluğu
Hipotiroidi	Hipotoni, makroglossi
Endokardiyal Fibroelastozis	Nefes darlığı, beslenme güçlüğü, kardiyomegali, kalp yetmezliği
Miyokardit	Kardiyomegali
Konjenital Musküler Distrofi	Ağır hipotoni ve kas güçsüzlüğü
Glikojen Depo Hastalığı tip 3a Glikojen depo hastalığı tip 4	Kardiyomegali, miyopati, CK yüksekliği
Mitokondriyal Hastalıklar	Hepatomegali, kas güçsüzlüğü, kardiyomegali, CK yüksekliği
Danon Hastalığı	Kardiyomegali, kardiyomiyopati, miyopati,
İdiyopatik Hipertrofik Kardiyomiyopati	Biventriküler hipertrofi
Peroksizomal Bozukluklar	Hipotoni, hepatomegali

3.3.2 İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı Tedavisi

İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı tanısı alan hastaların tedavisi multidisiplinerdir. Tek özgün tedavisi enzim replasman tedavisidir. Kardiyomiyopati, aritmiler ve kardiyomegali açısından aralıklı ekokardiyografi, elektrokardiyogram ile takip edilmeli ve kardiyomiyopati açısından dekonjestif tedavi düşünülmelidir. Aşılamalar unutulmamalı, influenza ve respiratuar sinsityal virüs aşısı özellikle önerilmelidir. Beslenme güclüğü açısından ve gastroözefagial reflü açısından tedavisi başlanmalıdır. Büyüme eğrileri yakın takip edilip, aynaya uygun boy ve kiloda kalması sağlanmalıdır. Beslenme zorluklarının giderilmesi açısından uzman fizyoterapist görüşü alınmalıdır. Ağır alt solunum yolu enfeksiyonu durumunda agresif tedavi rejimleri planlanmalıdır. Hipoksemi, hipoventilasyon ve uyku apnesi riski açısından destekleyici tedavi veya gerekirse pozitif basınçlı solunum desteği sağlanmalıdır. Nöromotor gelişim geriliği açısından fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümüyle birlikte çalışılmalı ve aralıklı olarak elektromiyogram planlanmalıdır. İşitme kaybı açısından aralıklı işitme testleri yapılmalıdır .

3.4 Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı

Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı tabiri genellikle infantil dönemde prezente olmayan, kardiyomiyopati görülmeyen hastaları tanımlamada kullanılır (23). Prevalansının 1/17.000 olduğu düşünülmektedir (24). Klinik ve histolojik özellikler oldukça değişkendir, asemptomatikten ağır progresif miyopati ile giden kliniğe uzanabilir. Ancak genellikle rezidüel enzim aktivitesinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olarak infantil başlangıçlı pompe hastalığına kıyasla daha hafif klinik gösterir.

Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı aynı mutasyona sahip kişilerde farklı yaşlarda prezente olabilir, bu durum klinik gidişatın ikincil faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (25).

Hageman ve ark. yaptığı çalışmada yaşları 2.6 ve 81 arasında değişen 255 çocuk ve erişkinin dahil olduğu çalışma grubunda ilk şikayet yaşı 0 ile 62 yaş arasında

değişmekte ve tanı 0 ile 60 yaş arasında değişmekteydi (26). Danimarka’da yapılan bir çalışmada semptom başlangıcının görüldüğü ortalama yaş 28 olup hastaların %18’inde 12 yaşından önce semptomların başladığı görülmüştür (27). Hastalığın başlangıç yaşı ve hastalığın şiddeti arasında korelasyon zayıftır (28).

Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı’nda primer bulgu iskelet kaslarında miyopatidir ve solunum yetmezliğine giden süreç infantil tipe kıyasla çok daha uzun sürer. Etkilenen çocuklarda genellikle motor gelişimde gecikme ve uzuv kuşak tipi kas güçsüzlüğü görülür (29). Hastalar yürüme, koşma, merdiven çıkma, otururken ayağa kalkma ve yatarken doğrulma gibi motor aktivitelerde güçlük tarif ederler. Bu semptomların başlangıcından ortalama 7-10 yıl sonra tanı konur (30). Yaştan bağımsız olarak tek başına rigid spine sendromu ile prezente olabilir (31). Bazı hastalarda primer olarak veya yaygın kas güçsüzlüğüne ilaveten pitozis, fasyal dipleji, oftalmopleji, fasiyo-skapulo-humeral ve skapulo-peroneal, paraspinal kas atrofisi görülebilir. Kimi hastalar enfeksiyonla, aspirasyonla, cerrahi müdahale ile tetiklenen solunum yetmezliği ile prezente olabilir (32).

3.4.1 İskelet Kaslarının Etkilenimi

Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı solunum yetmezliği ve hatta ölüme sebebiyet veren progresif kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. 12 aydan itibaren her hangi bir yaşta ortaya çıkabilen ve genellikle miyalji, egzersiz intoleransı, halsizlik gibi kas güçsüzlüğüne işaret eden semptomlar görülür. Bu semptomlar genellikle görmezden gelinir ve bireyin egzersiz yapmaya gönülsüz olduğu düşünülür.

Semptomlara sıklıkla değişken derecelerde artmış serum kreatin kinaz değerleri eşlik eder. Serum kreatin kinaz oldukça sensitif fakat nonspesifik bir laboratuvar parametresidir. Ayrıca artmış serum kreatin kinaz değeri sıklıkla alanin transaminaz, aspartat transaminaz, laktat dehidrogenaz artışı ile beraberdir. Bu üç enzim yüksekliği görüldüğünde eş zamanlı kreatin kinaz ölçümü yapılmamışsa enzim yükseklikleri yanlışlıkla karaciğer hastalığına bağlanabilir ve tanı gecikebilir. Infantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı’nda serum kreatin kinaz 2000 U/L üzerine çıkmaktayken;

Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı olan özellikle erişkin hastalarda pik düzey nadiren 1000-1500 U/L geçer. Bazı erişkin hastalar normal kreatin kinaz düzeylerine sahiptir (33).

Kas ağrıları, halsizlik, kırgınlık, egzersiz intoleransı gibi hafif semptomlarla başlayan klinik hastalığın ilerleyen dönemlerinde yürüme ve koşmada güçlük, merdiven çıkmada zorluk, oturur pozisyondan ayağa kalkmada güçlük gibi semptomlara evrilir. Hastalığın ilerleyişi oldukça yavaştır; aksiyal kaslar, omuz kuşak kasları, kısmen diyafram ile beraber solunum kasları etkilenir.

Proksimal kasların etkilenimi distal kaslara göre oldukça fazladır. Wokke ve ark. Geç Başlangıçlı Pompe hastalarının %93'ünde proksimal kaslarda güçsüzlüğün ilk semptom olduğunu, 1 yıllık süreçte kantitatif kas gücü değerlendirmesinde alt ekstremitede %7.1, üst ekstremitede %4 kaybın varlığını göstermiştir (34).

Sıklıkla ilk olarak alt ekstremita ve paraspinal kaslar, ardından üst ekstremita ve solunum kasları etkilenmektedir. Uylukta ekstansör, adduktör ve abduktör kaslardaki güçsüzlük uyluk fleksör kaslarına göre belirgindir. Bacak ve ayak kasları korunur veya hastalığın geç evrelerinde minimal etkilenir.

Scapulanın fiksatorleri olan alt trapezius, latissimus dorsi ve rhomboid kaslar; subscapularis ve boyun fleksörü olan sternocleidomastoid kasların etkilenmesiyle "kanat skapula" olarak tanımlanan scapulanın protrüzyonu gelişir.

Trunkal kasların güçsüzlüğüne bağlı olarak skolyoz ve lumbar hiperlordoz gelişir. Skolyoz hastaların yaklaşık yarısında görülür (35).

Dil kaslarındaki güçsüzlükler erken semptomlardan olup yutma güçlüğü, disfaji, disartriye sebep olabilir.

3.4.2 Solunum Sistemine Etkileri

Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda diyafram ve karın kaslarının etkilenimine bağlı olarak solunum fonksiyonları progresif olarak etkilenir. Solunum sıkıntısının ilk belirtileri uyku kalitesinde azalma, yorgunluk, gündüz uyku hali, baş ağrısı ve solunum kapasitesinde azalmadır. Solunum ve abdominal duvar kaslarının güçsüzlüğü ile öksürük refleksinin etkinliğini azaltır, hava yolu korunması ve sekresyon klirensi zorlaşır (36).

Solunum yetmezliğinde ana etken diyafragmanın zayıflaması olmakla beraber abdominal duvar kasların zayıflığı (internal oblik ve rektus abdominis kasları gibi) ve interkostal kasların ön arka göğüs ekspansiyonunda başarısız oluşu da önemli etkenlerdendir (37). Diyafragmanın etkinliğinin azalmış olmasında spinal kordda ön boynuzda yer alan frenik motor nöronlarda glikojen birikiminin de etkili olduğu otopsislerde gösterilmiştir (36).

Diyafram gücündeki azalma FVC ölçümünde %25'den fazla postural düşüş (oturur pozisyonda supine pozisyonuna geçiş ile) ile gösterilebilir.

Solunum kaslarındaki güçsüzlükler uykuda solunum bozukluklarına ve nokturnal hipovekilasyona sebep olabilir. Bu semptomlar öncelikle gece saatlerinde hiperkapni ile başlar, ilerleyen dönemde gündüz saatlerinde de solunum yetmezliği görülür. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda trakea ve bronkuslardaki düz kaslarda da glikojen birikimine bağlı kollaps olduğu görülmüştür (38) (39).

3.4.3 Sinir Sistemine Etkileri

Geç Başlangıçlı Pompe Hastalarında beyin, medulla spinalis ön boynuz hücreleri, periferik sinirler ve serebral arter ve arteriollerin tunica mediasındaki düz kas hücrelerinde glikojen birikimi gösterilmiştir. Klinik olarak vasküler düz kas patolojileri beyinde anevrizma ve serebral arter stenozuna yol açan dolikoektaziler şeklinde prezente olabilir (40) (41).

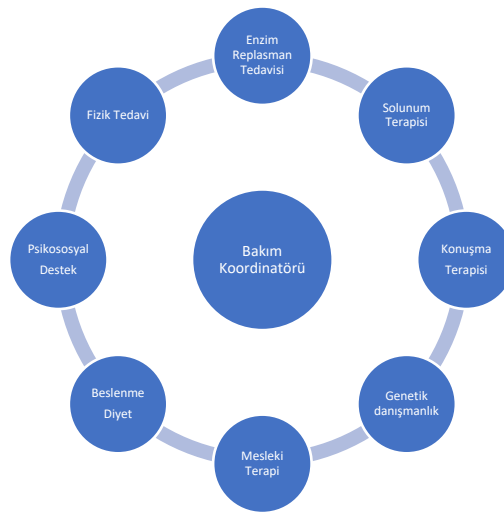
3.4.4 Kardiyolojik Etkiler

İnfanıl Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda majör klinik kardiyomiyopatiyken Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda oldukça nadirdir. Sinüs aritmileri, supraventriküler taşikardi, Wolf Parkinson White Sendromu, pacemaker implantasyonu gerektiren atrioventriküler blok gibi ritm bozuklukları raporlanmıştır.

3.5 Yönetim

Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda genel klinik yönetim ve rehabilitasyon prensipleri; motor fonksiyonları korumak ve optimize etmek, sekonder komplikasyonları önlemek, enzim replasman tedavisinde maksimum faydayı sağlayarak hayat kalitesini artırmayı hedefler.

Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı'nda rehabilitasyon ve tedavi çabaları her hasta bireysel olmalıdır. Hayat kalitesinin korunmasında pek çok rehabilitasyon servisi eş güdüm içinde görev almalıdır; fizik tedavi hizmetleri, iç terapisi, solunum terapisi, konuşma terapisi, disfaji değerlendirmesi ve beslenme desteği, ruh sağlığı danışmanlığı, sosyal hizmet servisleri gibi.



şekil 2: Pompe Hastalığı yönetimi

3.5.1 Enzim Replasman Tedavisi

Pompe Hastalığı'nın primer tedavisi alglukozidaz alfa ile enzim replasman tedavisidir. İnfantil Başlangıçlı Pompe hastalarında yapılan çalışmalarda enzim replasman tedavisinin yaşam süresini uzattığı, kardiyomegaliyi azalttığı, kalp ve iskelet kaslarında kas fonksiyonunu güçlendirdiği görülmüştür (42). Hastaların önemli bir kısmında enzim replasman tedavisi başlangıcında hastalığın evresinden bağımsız olarak kardiyak yanıt iyi olup, iskelet kaslarının yanıtı daha değişkendir. İskelet kaslarında en iyi yanıtın olduğu hastalar erken dönemde tedaviye başlanan, ağır iskelet kası hasarı olmayan hastalardır. Enzim replasman tedavisi hastalığın ölümcül doğasını değiştirmiştir. Yine de erken tedaviye rağmen iyi yanıt alınamayan hastalar da mevcut olup kas lifi tipi, terapinin başlangıcında hastalığın evresi, immün yanıtın sonuçları etkileyen faktörler olduğu düşünülmektedir.

2 haftada bir 20 mg/kg/doz intravenöz verilmesi standart uygulama olup başlangıç tedavisine zayıf yanıt veren hastalarda haftada bir 20 mg/kg/doz intravenöz uygulamaya geçilebilir.

ERT öncesinde hastaların CRIM (Cross reactive immunologic material) değerlendirmesi yapılmalıdır. CRIM pozitifliği hastanın enzime karşı immünolojik reaksiyon geliştirmeyeceğini gösteren bir testtir. Berrier ve ark. CRIM negatif olan Pompe hastalarının enzim replasman tedavisi yanıtlarının, yaşam süresinin, kalp fonksiyonlarının ve motor becerilerin CRIM pozitif hastalara göre kötü olduğunu göstermiştir (43).

3.5.2 Kas İskelet Sistemine Yönelik Öneriler

Tüm hastalar egzersiz programı öncesinde kardiyolog ve göğüs hastalıkları hekimince değerlendirilmelidir. Tüm hastalar yaştan ve tekerlekli sandalye kullanımından bağımsız olarak DEXA ile yıllık takip edilmelidir. Kemik dansitesinde düşüş olan hastalar endokrinoloji hekimince tedavi edilmelidir. Osteoporoz açısından artmış risk grubunda olan hastalarda düşmeye yönelik risk analizi yapılmalıdır. Düşme riskini azaltmaya yönelik baston veya yürüteç önerilebilir. Fizik tedavi uzmanlarınca düzenlenen egzersiz programı yürüyüş, koşu bandı, bisiklet, yüzme, havuz bazlı program, aerobik egzersizleri içerir. Aşırı egzersizden kaçınılmalıdır. Submaksimal aerobik egzersize ağırlık verilmelidir. Hastaya egzersiz sırasında kalp hızını ve solunumunu değerlendirebilmesine yönelik eğitim verilmelidir. Kas kontraktürlerinden ve deformitelerden korunmaya yönelik gerilme egzersizlerine olabildiğince erken başlanmalıdır. Hasta bazında değerlendirilerek D vitamini, kalsiyum ve bifosfanatlar önerilebilir (44).

3.5.3 Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı Ayırıcı Tanısı

Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı pek çok nöromusküler hastalıkla ortak semptom ve bulgulara sahiptir. Ayırıcı tanı yapılması gereken hastalıklar tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı ayırıcı tanısı

Tanımlar	Ortak Semptom ve Bulgular
Limb Girdle Musküler Distrofi	Pelvis, bacak ve omuzlarda progresif kas güçsüzlüğü
Becker Musküler Distrofisi	Progresif proksimal kas güçsüzlüğü, solunum yetmezliği, yürüme güçlüğü, CK yüksekliği
Skapuloperoneal Sendromlar	Dizlerde ve skapula çevresinde progresif kas güçsüzlüğü
Rigid Spine Sendromu	Spinal rijidite, bel sırt ağrısı
Myastenia Graves	Generalize kas güçsüzlüğü
Spinal Musküler Atrofi	Asimetrik kas güçsüzlüğü, istemli kaslarda atrofi
Polimiyozit	Açıklanamayan kas güçsüzlüğü
Glikojen Depo Hastalığı Tip 3a (Cori Forbes) Glikojen Depo Hastalığı Tip 4 (Andersen) Glikojen Depo Hastalığı Tip 5 (McCardle) Glikojen Depo Hastalığı Tip 7 (Tauri)	Hipotoni, hepatomegali, kas güçsüzlüğü, CK yüksekliği
Danon Hastalığı	Hipertrofik kardiyomiyopati, iskelet kas miyopatisi
Romatoid Artrit	Efor sırasında ağrı, sertlik
Mitokondriyal Miyopatiler	Hipotoni, hiporefleksi, hepatomegali Bazı formlarda hipertrofik kardiyomiyopati, kas güçsüzlüğü, CK yüksekliği

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine 1.01.2017 ile 1.01.2019 tarihleri arasında başvuran spesifik bir hastalık tanısı almamış, miyopati, kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, bulbar ve kranyal sinir tutulum bulguları, kreatin kinaz yüksekliği, skolyoz, büyüme geriliği, solunum güçlüğü, kardiyovasküler sistem bulguları olan ve ayırıcı tanı için asit alfa glukozidaz enzim analizi gönderilen hastaların dosyaları incelenmiş olup 100 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. On iki aydan küçük ve 18 yaşından büyük hastalar ile tanımlanmış nöromusküler veya metabolik herhangi bir hastalığı bulunan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Veriler yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulgular, antropometrik incelemeler, laboratuvar tetkikleri , elektromiyogram bulguları, ekokardiyografi sonuçları, varsa genetik analiz sonuçları ile kas biyopsisi parametreleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Kreatin kinaz enzim düzeyinde normalin üst sınırı kadın cinsiyet için 145 U/L; erkek cinsiyet için 171 U/L'dir (49). Çalışmamızda bu değerlerin 1.5 katı ve üzerinde olan olgularda kreatin kinaz yüksek olarak kabul edilmiştir (51).

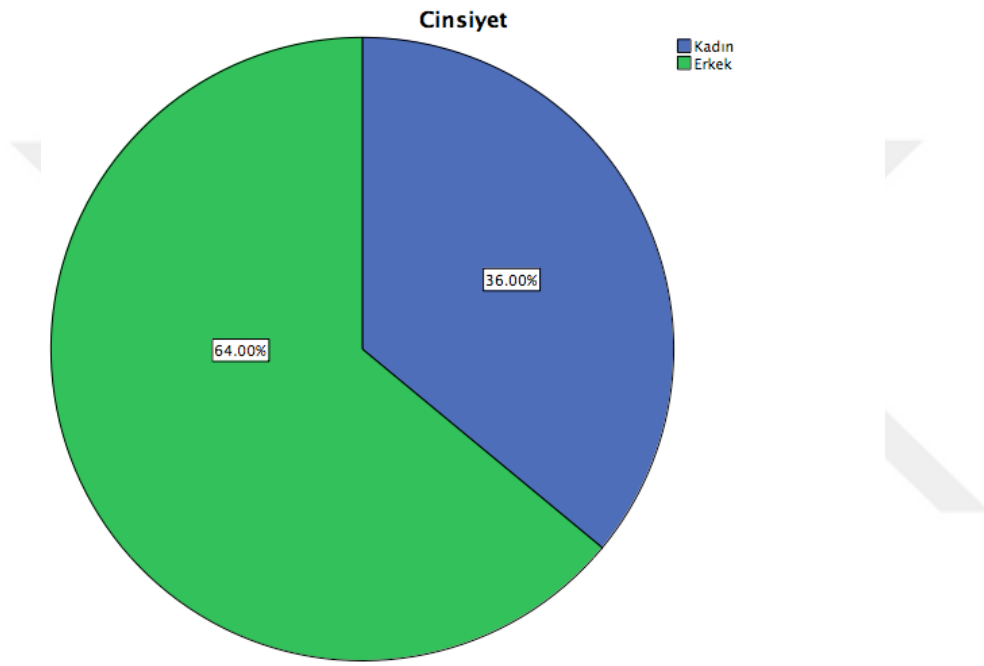
Asit alfa glukozidaz enzim değerlendirmede amacıyla olgulardan alınan kuru kan örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma laboratuvarında incelenmiştir. Asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi normal düzeyin alt sınırı 3.3 $\mu\text{mol/l/h}$ olarak alınmıştır.

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows, version 22.0" paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, medyan, standart sapma, minimum, maksimum değerler ile sayı ve yüzdeler kullanılmıştır.

5. BULGULAR

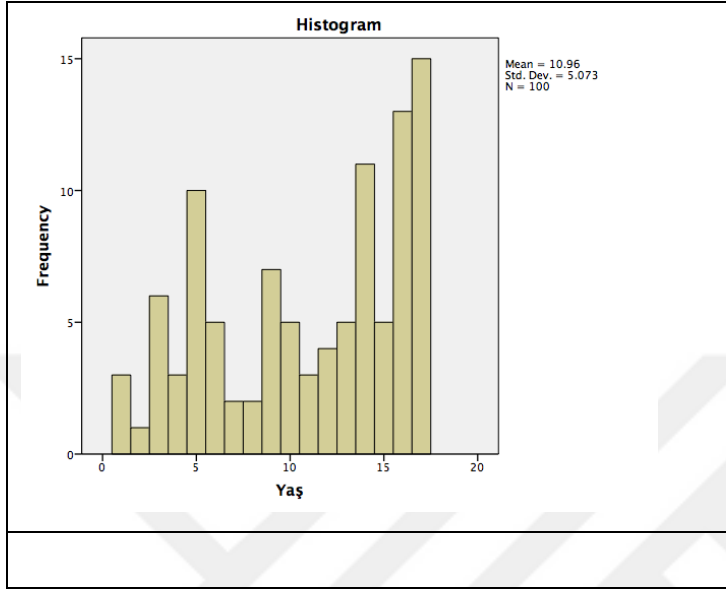
Olguların demografik özellikleri:

Çalışmaya dahil edilen 100 olgunun ortalama yaşı 10.96 ± 5.07 yıl olarak saptandı. Olguların %64'ü erkek, %36'sı kız cinsiyetteydi (Şekil 3).



Şekil 3: Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı

Çalışma grubundaki hastaların yaşları 12 ay ile 17 yaş arasında değişmekte idi (Tablo 4). Hastaların %15'i 17 yaşında, %16'sı 16 yaşında, %11'i 14 yaşında ve %10'u 5 yaşında idi. Çalışma grubunun yaşa göre dağılımı şekil 4'e gösterilmiştir.



Şekil 4: Çalışma grubunun yaşa göre dağılımı

Tablo 4: Çalışma grubu yaşa göre minimum maksimum değerleri

	Toplam	Min.	Max.	Mean	Std. Sapma
Yaş	100	1	17	10.96	5.07

Olguların yakınmaları:

Olguların %50'sinde kreatin kinaz yüksekliği, %32'sinde proksimal alt ekstremitelerde güçsüzlük, %27'sinde egzersiz intoleransı, %20'sinde proksimal üst ekstremitelerde güçsüzlük, %15'inde skolyoz, %15'inde sol ventrikül hipertrofisi, %13'ünde düşük vücut ağırlığı, %10'unda gower's bulgusu, %9'unda trunkal kas güçsüzlüğü, %6'sında disfaji, %6'sında kontraktürler, %5'inde işitme kaybı, %3'ünde fasyal güçsüzlük, %3'ünde pitozis, %3'ünde asimetrik kas hipertrofisi, %2'sinde lomber hiperlordoz, %1'inde dilde hipertrofi mevcuttu. Olguların %13'ünün başvurusunda herhangi bir şikayeti olmayıp tesadüfen saptanan kreatin kinaz yüksekliği mevcuttu. Çalışma grubundaki olguların semptom ve bulgularının dağılımı tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Olguların semptom ve bulgularının dağılımı

Bulgu	Kişi Sayısı	n (%)
Kreatin kinaz yüksekliği	50	% 50
Proksimal alt ekstremitede güçsüzlük	32	% 32
Egzersiz intoleransı	27	% 27
Proksimal üst ekstremitede güçsüzlük	20	% 20
Skolyoz	15	% 15
Sol ventrikül hipertrofisi	15	% 15
Düşük vücut ağırlığı	13	% 13
Gower's işareti	10	% 10
Trunkal kas güçsüzlüğü	9	% 9
Disfaji	6	% 6
Kontraktürler	6	% 6
İşitme kaybı	5	% 5
Fasyal güçsüzlük	3	% 3
Pitozis	3	% 3
Disartri	3	% 3
Asimetrik kas hipertrofisi	3	% 3
Lumber hiperlordoz	2	% 2
Dilde atrofi/ hipertrofi	1	% 1

Olguların kreatin kinaz değerleri:

Çalışma grubunda kreatin kinaz değeri en düşük 31 U/L, en yüksek 21.342 U/L saptandı (tablo 6). Musküler distrofi tanısı alan olguların kreatin kinaz düzeyleri 10.000 U/L ile 21.342 U/L arasında değişmekte olup diğer olgulara göre daha yüksek düzeylerde seyrettiği görüldü.

Tablo 6: Çalışma grubunda ölçülen kreatin kinaz değerleri

	Min.	Max.	Mean	Std. Sapma
CK Düzeyi (U/L)	31.0	21342.0	1422.8	3172.08

Olguların asit alfa glukozidaz enzim aktivite değerleri:

Çalışma grubunun tamamında kuru kan örneğinde asit alfa glukozidaz enzim düzeyi ölçüldü. Normal düzeyin alt sınırı 3.3 $\mu\text{mol/l/h}$ olup en düşük ölçülen enzim aktivite düzeyi 3.4 $\mu\text{mol/l/h}$, en yüksek 12.2 $\mu\text{mol/l/h}$ ve ortalama düzey 4.2 $\mu\text{mol/l/h}$ saptandı.Çalışma grubunda asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi düşük olan olgu bulunmadı. Asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi minimum ve maksimum değerleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Çalışma grubunda ölçülen asit alfa glukozidaz enzim aktivite değerleri

	Min.	Max	Mean	Std. Sapma
Asit Alfa Glukozidaz Enzim Aktivitesi ($\mu\text{mol/l/h}$)	3.4	12.2	4.2	1.9

Kas biyopsisi yapılan hastaların özellikleri ve biyopsi sonuçları:

Çalışma grubundaki olgulardan 18 (%18)'ine kas biyopsisi yapılmıştır (Tablo 8). Sekiz olguda herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır. Biyopsi yapılan 18 hastanın 11'inde (%61) alt ekstremité güçsüzlüğü, 7'sinde (%38) üst ekstremité güçsüzlüğü, 15'inde kreatin kinaz yüksekliği (%83) mevcuttu. Hastaların tamamı elektromiyogram ile değerlendirilmiş ve 15 olguya (%83) genetik inceleme yapılmıştır.

Tablo 8: Kas biyopsisi yapılan ve yapılmayan hastaların sayıları

	Kişi Sayısı n (%)	
Biyopsi Yapılan Hasta	18	% 18
Biyopsi Yapılmayan Hasta	82	% 82

Sekiz olguda musküler distrofi ile uyumlu değişiklikler saptanmış olup bu olguların 4'ünde Duchenne Musküler Distrofi, 2 olguda disferlinopati, 1 olguda Becker Musküler Distrofi, 1 olguda Alfa Distroglükonopati tanısı almıştır. Bir olguda inflamatuvar miyopatik değişiklikler saptanmış olup dermatomiyozit tanısı almıştır. Bir olguda spesifik olmayan değişiklikler saptanmıştır. Kas biyopsisi sonuçlarının dağılımı tablo 9 ve tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Kas biyopsi sonuçlarının dağılımı

	Kişi Sayısı n (%)	
Herhangi bir Patoloji Saptanmayan	8	% 44.4
Musküler Distrofi ile Uyumlu	8	% 44.4
İnflamatuvar Miyopati	1	% 5.5
Spesifik Olmayan Değişiklikler	1	% 5.5
Toplam	18	% 100

Tablo 10: Kas biyopsi sonuçları msküler distrofi ile uyumlu olan hastaların dağılımı

	Kişi Sayısı n (%)	
Duchenne Musküler Distrofi	4	% 50
Disferlinopati	2	% 25
Becker Musküler Distrofi	1	% 12.5
Alfa Distrogliskonopati	1	% 12.5
Toplam	8	% 100

Elektromiyogram yapılan hastaların sonuçları:

Çalışma grubundaki olgulardan 30 olguya elektromiyogram yapılmış; %46'sında herhangi bir patolojik değişiklik saptanmamış, %40'ında miyopatik değişiklikler, %6'sında nöropatik değişiklikler görülmüştür. Elektromiyogram yapılan olguların %6'sının kayıtlarına ulaşılamamıştır. Elektromiyogram değerlendirme sonuçları tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Elektromiyogram değerlendirme sonuçları

	Kişi Sayısı n (%)	
Herhangi Bir Patoloji Saptanmayan	14	% 46
Miyopatik Değişiklikler	12	% 40
Nöropatik Değişiklikler	2	% 6
Sonuçlara Ulaşılamayan	2	% 6
Toplam	30	%100

Tanı Konulan Olgular

Çalışma grubuna dahil edilen olgulardan dördünde Duchenne Musküler Distrofisi, bir olguda Becker Musküler Distrofisi tanısı konuldu.

İlk olgu 5 yaşında erkek olgu olup burun kanaması nedeniyle yapılan tetkiklerinde tesadüfen farkedilen kreatin kinaz yüksekliği nedeniyle yönlendirilmiş. Detaylı anamnezde oyun oynarken yürürken çabuk yorulduğu öğrenildi. Olgunun fizik muayenesinde alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü ve Gower's bulgusu mevcuttu. Tekrarlanan laboratuvar tetkiklerinde kreatin kinaz enzimi 10.258 U/L değeri ile oldukça yüksekti. Asit alfa glukozidaz 4.6 $\mu\text{mol/l/h}$ olarak normal sınırlardaydı. Kas biyopsisi musküler distrofi ile uyumluydu. Duchenne Musküler distrofisi ön tanısı ile multiple PCR ve MLPA yöntemiyle çalışılan distrofin gen analizinde 49 ve 50 ekzonlarda hemizigot delesyon saptanan olguya steroid (deflazakort) tedavisi başlandı.

İkinci olgu 7 yaşında erkek hasta yürümede zorluk, kilo alamama şikayetleriyle başvurdu. Olgunun fizik muayenesinde alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü vardı ve Gower's bulgusu mevcuttu. Laboratuvar parametrelerinde kreatin kinaz 21.342 U/L olup yüksekti. Hastanın asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi 4.3 $\mu\text{mol/l/h}$ normal olarak değerlendirildi. Kas biyopsisi musküler distrofi ile uyumlu görüldü. Hastanın takipleri ulaşım kolaylığı nedeniyle bir başka merkez tarafında yapılmaktadır.

Üçüncü olgu 10 yaşında erkek hasta yürümede ve merdiven çıkmada zorluk şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü, asimetrik kas hipertrofisi ve Gower's bulgusu mevcuttu. Kas enzimlerinden CK 4.908 U/L olup yüksek olarak değerlendirildi. Hastanın asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi 5.8 $\mu\text{mol/l/h}$ değeri ile normaldi. Kas biyopsisi ile musküler distrofi tanısı alan hastanın distrofin gen analizi çalışılması planlandı. Takip ve tedavisine devam edilmektedir.

Dördüncü olgu ise 4 yaşında erkek hasta herhangi bir şikayeti olmayan, rutin kontrollerinde tesadüfen saptanan kreatin kinaz yüksekliği nedeniyle tarafımıza yönlendirilen bir olguydu. Hastanın fizik muayenesinde kas güçsüzlüğü, asimetrik kas

hipertrofisi, Gower's bulgusu gibi patolojik bir bulgu görülmedi. Tekrarlanan laboratuvar parametrelerinde kreatin kinaz 7.620 U/L olarak yüksek saptandı. Hastanın asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi 4.2 $\mu\text{mol/l/h}$ olup normal olarak değerlendirildi. Aile öyküsünde Duchenne Musküler Distrofi olması ve anne ile baba arasında 2. derece akrabalık varlığı, açıklanamayan kreatin kinaz yüksekliği nedeniyle yapılan kas biyopsisi musküler distrofi ile uyumlu sonuçlandı. Duchenne musküler distrofisi ön tanısı ile multiple PCR ve MLPA yöntemiyle çalışılan distrofin gen analizinde 45-53 ekzonlarda delesyon saptandı.

Beşinci olgu olan 9 yaşında erkek hasta güçsüzlük şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenesinde alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü, asimetric kas hipertrofisi, Gower's bulgusu saptandı. Kreatin kinaz enzim düzey ölçümleri yüksekti. Tekrarlayan rabdomiyoliz atakları olması nedeniyle ayırıcı tanıda karnitin palmitiltransferaz 2 eksikliği düşünüldü. Açık karnitin profilinin normal olması nedeniyle tanıdan uzaklaşıldı. Geç başlangıçlı pompe hastalığı ön tanısıyla bakılan asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi 8.3 $\mu\text{mol/l/h}$ olarak normal sonuçlandı. Kas biyopsisi musküler distrofi ile uyumlu gelen hastada mevcut klinik ve laboratuvar bulgularıyla Becker Musküler Distrofisi tanısı konuldu.

Çalışmamızda bir hasta Megakonial tip Konjenital Musküler Distrofi tanısı aldı. Oniki yaşında kız olgumuz hafif mental retardasyon, yürüme güçlüğü, miyalji ve kramp şikayetleriyle başvurdu. Laboratuvar parametrelerinde kreatin kinaz yüksekliği mevcut olup fizik muayenesinde tüm ekstremitelerinde kas güçsüzlüğü mevcuttu. Asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi 6.4 $\mu\text{mol/l/h}$ olup normaldi. Kas biyopsisi ile tanı sağlandı.

Çalışmamızdaki olgulardan 12 yaşında bir erkek hasta yürüme ve merdiven çıkmada zorluk ve çabuk yorulma şikayetleri ile başvurmuştu. Bu olgunun fizik muayenesinde proksimal alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü ve Gower's bulgusu mevcuttu. Olgunun laboratuvar parametrelerinde kas enzimlerinde artış görülmedi. Elektromiyogram normaldi. Kas biyopsisinde nonspesifik miyopatik değişiklikler mevcuttu. Hastanın asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi 0.2 $\mu\text{mol/l/h}$ ile düşük

saptanması üzerine enzim aktivitesi tekrar çalışıldı ve 3.9 normal olarak değerlendirildi. İlk ölçümdeki enzim aktivitesindeki düşüklüğün hastadaki enfeksiyon, stres gibi metabolik dekompanasyon yaratan durumlarla ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu esnada bu olgudan olası bir Juvenil Pompe hastalığı olabileceği düşünülerek tanıyı kesinleştirmek üzere genetik test istendi. GAA (asit alfa glukozidaz) geninde c. 1726G>A (p.Gly576Ser) ve 2065G>A (p.Glu689Lys) varyantları tesbit edildi ancak taranan veri tabanlarına göre bu varyantların patojenik olmayıp fonksiyonel polimorfizmler oldukları görüldü ve hastanın kliniği ile ilişkilendirilemedi.

Çalışmamıza dahil edilen olgulardan 5 yaşında bir kız olgu sık sık düşme, merdiven çıkmada zorluk şikayetleriyle başvurmuş olup fizik muayenesinde alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü mevcuttu. Laboratuvar parametrelerinde tekrarlayan kreatin kinaz ölçümleri 620 U/L ile 8.450 U/L saptandı. Kas biyopsisi normal olarak sonuçlandı. Limb Girdle Musküler Distrofi ön tanısıyla yapılan genetik incelemede DYSF geninde 5. ekzonda heterozigot mevcut varyantlarında VUS (önemi bilinmeyen variant) olarak nitelenen c.386G>A değişimi saptandı.

6. TARTIŞMA

Pompe Hastalığı lizozomal glikojenin degradasyonunda fonksiyon gören asit alfa glukozidaz enziminin eksikliği nedeniyle oluşan metabolik bir miyopatidir. Enzim terapisi üzerine yapılan çalışmalarla hastalığın semptom ve bulgularının farkındalığı, erken dönemde tanı koymanın önemi giderek artmaktadır.

Winkel ve ark. İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalarının da dahil olduğu toplam 225 vaka raporunu incelediği derlemede hastaların %57'sinin erkek cinsiyette olduğu, hastalığın başlangıcının erkek hastalarda daha erken yaşlarda görüldüğü bildirilmiştir. Hastaların %80'inde ilk şikayet olarak anormal yürüyüş, merdiven çıkmada güçlük, motor becerilerde gecikme ve hipotoni gibi semptom ve bulgularla kendini gösteren kas güçsüzlüğü olduğu görülmüştür. İkinci sıklıkta (%11) solunum problemleri olup olguların %2'sinde solunum yetmezliği ile hastalık prezente olmuştur. İlerleyen zamanda hastaların %95'inde kas fonksiyon kaybı , %44'ünde solunum güçlüğü, %28'inde mekanik ventilasyon ihtiyacı görülmüştür. Büyük dil, hipotoni, skolyoz 1 yaşından küçük çocuklarda en sık görülen bulgulardandır. Ancak Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığında da aynı bulgular görülmüştür. 6 yaşından küçük hastaların %6'sında motor becerilerde gerilik, beslenme problemleri, hepatomegali ilk semptomlardır. Kreatin kinaz yüksekliği %91, laktat dehidrogenaz yüksekliği %96, alanin transaminaz yüksekliği %94, aspartat transaminaz yüksekliği %95 olup kreatin kinaz düzeyi normal olan hastalarda semptomların 18 yaşından sonra başladığı görülmüştür. 225 olgunun 208'inde lökosit, fibroblast ve/veya kas dokusundan alfa glukozidaz enzimi ölçülmüş olup fibroblast ve kas biyopsisi spesmenlerinde enzim eksikliği görülmüştür. 89 hastanın %10'unda fibroblast veya kas biyopsisinde enzim eksikliği saptanmışken lökosit enzim düzeyleri normaldir. 17 hastada enzim aktivitesi ölçümü yapılmamış, kas dokusunda anormal morfoloji veya glikojen birikimi ile tanıya gidilmiştir. Hastalığın prezentasyon yaşına göre olgular 4 gruba ayrılarak değerlendirildiğinde semptomların başlangıç yaşına özel olarak yığılma göstermediği fakat genel olarak geç yaşlarda prezentasyonun daha iyi prognozlu olduğu görülmüştür. 18 yaşından büyük hastalarda kadın erkek dağılımı hemen hemen eşit olsa da 18 yaşından küçük hastalarda erkek cinsiyet hafif de olsa daha sık görülmüştür.

Solunum kaslarındaki yetmezlik prezentasyon bulgusu olarak sık görülmesi de ölümlerin en sık sebebidir.

Kim ve ark. Güney Kore’de Pompe Hastalığı tanısı olan 5 hastada en sık bulgunun proksimal kas güçsüzlüğü olduğunu saptamıştır (45). Guimaraes ve ark.’nın Portekiz’de diyafram paralizisi olan ve Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı tanısı alan 3 hastada benzer şekilde en sık semptom ve bulgunun iskelet-kas sistemine ait olduğunu görmüşlerdir (46).

Çalışmamıza dahil edilen olguların %64’ünün erkek cinsiyette olduğu dikkat çekmiştir. Geç başlangıçlı Pompe hastalığı olan olguların yakınmaları müphem olabilmektedir. Biz de çalışmaya dahil edilme kriterlerimizi bu müphem belirti ve bulguları kapsayacak şekilde önceleyerek oluşturduk. Bu belirti ve bulgular spesifik bir hastalık tanısı almamış miyopati, kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, bulbar ve kranyal sinir tutulum bulguları, kreatin kinaz yüksekliği, skolyoz, büyüme geriliği, solunum güçlüğü, kardiyovasküler sistem bulgularıdır. Çalışmaya aldığımız olguların klinik belirti ve bulgularının dağılımına bakıldığında %50 ile en sık CK yüksekliğinin karşımıza çıktığı görülmüştür. İkinci sıklıkta %32 ile alt ekstremitelerde proksimal kas güçsüzlüğü ve üçüncü sıklıkta %27 ile egzersiz intoleransının olduğu görülmüştür. Aslında bu belirti ve bulguların tümü Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı ile ilişkilidir. Öte yandan çok nonspesifik klinik belirteçler olup çok sayıda hastalığın da eşlikçisi olabilirler. Çalışmaya dahil edilen olgularımızda benzer şekilde azalan sıklıkta proksimal üst ekstremitelerde güçsüzlüğü, skolyoz, sol ventrikül hipertrofisi, büyüme geriliği, Gower’s belirtisi, trunkal güçsüzlük, disfaji ve kontraktürler de görülmüş, ancak hiçbir olgumuzda Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı saptanmamıştır. Bunun en önemli nedeni olgu sayımızın az olmasıdır. Çalışmamızın yapıldığı kliniğin üçüncü basamak bir Çocuk Nöroloji Merkezi olması ve sözkonusu belirti ve bulguları olan olgularla sık karşılaşılacağı beklenmesi ile birlikte Geç Başlangıçlı Pompe hastalığının bir nadir hastalık olduğu da düşünülürse olgu saptanamaması normal kabul edilebilir. Elde ettiğimiz sonuç, bu gibi hastalıkların tedavisi önem arzettiğinden erken tanı ve tarama programlarının çok merkezli hatta ulusal çapta yapılmasının doğru olacağını düşündürmektedir.

Pompe hastalığı otozomal resesif kalıtım paterni gösterir. Asit alfa glukozidaz enzimi geni GAA 17. kromozomun uzun kolundadır. Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı asit alfa glukozidaz enzimi geninin kendisinde ve kopyasında mutasyon varlığıyla meydana gelir. 17q25 kromozomu üzerinde bulunan asit alfa glukozidaz geninde yüzlerce mutasyon ve polimorfizm tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğu sadece tek bir ailede veya küçük bir popülasyonda görülmüş olup hastaların çoğu bileşik heterozigottur. Mutasyonlar genin farklı alanlarında görülmektedir; bu durum tam fonksiyon gösteren enzim üretimi sürecinin sentez, posttranslasyonel modifikasyonlar, lizozoma taşınma gibi farklı basamakları etkilemektedir. Beyaz ırkta en sık c.-32-13T>G(IVS1) mutasyonu görülmektedir. Bu mutasyon normal asit alfa glukozidaz enziminin düşük miktarda üretimine izin verir. Sıklıkla daha ağır gen mutasyonu ile kombine bileşik heterozigot formda görülür. Çalışmamızda bir olguda saptanan asit alfa glukozidaz genetik analizindeki c.1726G>A (p.Gly576Ser) ve 2065G>A (p.Glu689Lys) mevcut yayınlar doğrultusunda fonksiyonel polimorfizm olarak değerlendirildi. Asit alfa glukozidaz geninde c.1726A; 2065A Asya ülkeleri ve Çin’de oldukça sık görülmekte olup Kroos ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmada toplumun %4’ünde GAA geni c.1726A; 2065A değişikliği için homozigot bulunmuş ve asit alfa glukozidaz enzim eksikliği ile anlamlı ilişki görülmediği bildirilmiştir (47). Bu Olgumuzun da klinik belirti ve bulguları bu varyantlarla ilişkilendirilmemiştir.

Musküler distrofiler, iskelet kas hücrelerinin yıkım ve tamir süreçlerinin sonucunda meydana gelir. İlerleyici kas güçsüzlüğü ve kaybıyla karakterize olan kalıtsal bir hastalık grubudur. Bazıları doğumda belirti verip hızla ilerleyerek ölümle sonuçlanırken bazıları da yavaş gidişat gösterip geç erişkin döneme kadar belirti vermeyebilir. Duchenne Musküler Distrofisi ve Becker Musküler Distrofisi bu grup içerisinde yer alır. Bir musküler distrofi diğer muskuler hastalıklardan primer miyopati olması, genetik temelli olması, ilerleyici seyri ile ayrılır. Duchenne Musküler Distrofisi tüm ırkları ve etnik grupları etkileyen en yaygın kalıtsal nöromusküler hastalıktır. Sıklığı canlı doğan erkek bebeklerde 1/3600’dür. Bu hastalık X’e bağlı resesif yolla kalıtılır. X kromozomuna bağlı resesif kalıtım gösterdiği için erkeklerde görülen bir hastalıktır. Kadınlar hastalığın taşıyıcısı olabilmektedir. Fakat nadir de olsa

kadınlarda da kas güçsüzlüğü görülebilmektedir . Çalışmamızda musküler distrofi tanısı alan hastaların tamamı literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyettedir.

Anormal gen Xp21 lokusunda olup distrofin proteinini kodlanmasıyla görevlidir. Distrofin membran proteini iskelet kası, kalp kası, vasküler düz kaslar ve beyinde bulunur. Distrofin yokluğunda membran proteinlerinin kaybı, kas liflerinde dejenerasyona neden olarak kas güçsüzlüğü ile sonuçlanır. Karakteristik klinik özellikleri ilerleyici güçsüzlük, zihinsel bozukluk, baldır hipertrofisi ve kaslarda bağ dokusunda artıştır. Serum kreatin kinaz düzeyi en değerli ve evrensel tarama testidir. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren artmıştır ve genellikle 10.000-30.000 IU/L'dir (48). Normal veya hafif artmış kreatin kinaz düzeyleri Duchenne Musküler Distrofisi tanısını dışlayabilir. Kreatin kinaz değerleri ırk, yaş ve cinsiyete göre değişkenlik gösterir. Çalışmamızda musküler distrofi tanısı alan hastaların kreatin kinaz düzeyleri literatürle uyumlu olup 10.000- 21.000 IU/L arasındadır. Diğer kas izoenzim değerleri de (laktat dehidrogenaz, aspartat transaminaz, alanin transaminaz) artmıştır.

Becker Musküler Distrofisi, Duchenne Musküler Distrofisi ile temel olarak benzer hastalıktır. Genetik kusur aynı lokustadır ancak klinik olarak daha hafif ve uzun seyirlidir. İskelet kası ile birlikte solunum kasları ve kalp kasının da tutulması morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Duchenne Musküler Distrofisi tanılı hastalar için tedavi günümüzde kür sağlamamaktadır ve kortikosteroid tedavisi ile destekleyici tedaviden ibarettir. Kısa dönemli çalışmalar, steroid tedavisinin kas gücü ve solunum fonksiyonlarında iyileşme sağladığını göstermektedir. Uzun dönemli çalışmalarda günlük steroid kullanımının yürümeyi sürdürmeyi üç yıla kadar uzattığı, kardiyak fonksiyonlardaki düşüşü azalttığı, skolyoz riskini azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir.

Megakonial Konjenital Musküler Distrofi kolin kinaz beta gen defektleri nedeniyle gelişen karakteristik mitokondriyal yapısal bozukluklarla karakterize multisistem bir musküler distrofidir. Kolin kinaz beta gen defektleri kolin kinaz beta proteininde aktivasyon kaybı ile kas dokusunun normal gelişiminde esansiyel olan fosfatidilkolin sentezi bozulur. Motor gelişim basamaklarında gerilik, zeka geriliği,

hipotoni ve kas güçsüzlüğü, otistik davranış bozuklukları, iktiyoz benzeri cilt değişiklikleri, dilate kardiyomiyopati görülmektedir. Kas biyopsisinde spesifik olmayan distrofik değişiklikler, mitokondriden yoksun merkezi alanlar, periferik yerleşimli iri mitokondriler tanı için önemli bulgulardır. Elektron mikroskopide, iri mitokondriler saptanır. Mitsuhashi ve arkadaşlarının 15 vakalık serisinde hipotoni, güçsüzlük, mental retardasyon, kreatin kinaz yüksekliği ve kas biyopsisinde anormal yerleşimli iri mitokondrilerin varlığı ile kolin kinaz beta geninde mutasyon, tüm hastalarda görülen ortak bulgulardır. Mikrosefali, nöbet, iktiyozis gibi cilt bulguları ve kardiyomiyopati saptanan diğer bulgular arasındaydı. 6 hastada dilate kardiyomiyopati vardı ve mortalite nedeniydi (50). Çalışmamızda Megakoniyal Konjenital Musküler Distrofi tanısı alan olguda da kas güçsüzlüğüne eşlik eden otistik davranış bozuklukları, cilt değişiklikleri ve kardiyomiyopati mevcuttu.

Sonuç olarak, Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı İnfantil Başlangıçlı Pompe Hastalığı'ndan farklı olarak daha hafif bir klinik seyir göstermekte ve bu olgular klinik olarak gözden kaçarak yetişkin çağlara kadar, hatta belki de hiç tanı alamamaktadır. Öte yandan enzim replasman tedavisi sayesinde hastalığın tedavisi ve semptomların hafifletilmesi mümkündür. Bu nedenle çabuk yorulma ve kramplar gibi müphem şikayetler ile kas güçsüzlüğü düşündüren şikayet ve bulguların varlığında Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı düşünülmesi gereken ön tanılardan biri olmalıdır. Çalışmamızda Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı ile ilişkili olabilecek klinik belirti ve bulguları gösteren olgular çalışmaya dahil edilerek erken tanı koyma açısından değerlendirilmiştir. Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı olan olgu tesbit edilmemiştir. Hastalığın tedavisinin mevcut olması nedeniyle olguların erken saptanmasına yönelik olarak geniş sayıda olgunun tarandığı çok merkezli, hatta ulusal çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇLAR

1- Çalışmaya ortalama yaşı 10.96 ± 5.07 yıl olan %64'ü erkek, %36'sı kız cinsiyette 100 olgu dahil edilmiştir.

2- Olguların %50'sinde kreatin kinaz yüksekliği, %32'sinde proksimal alt ekstremide güçsüzlük, %27'sinde egzersiz intoleransı, %20'sinde proksimal üst ekstremitede güçsüzlük, %15'inde skolyoz, %15'inde sol ventrikül hipertrofisi, %13'ünde düşük vücut ağırlığı, %10'unda Gower's bulgusu, %9'unda trunkal kas güçsüzlüğü, %6'sında disfaji, %6'sında kontraktürler, %5'inde işitme kaybı, %3'ünde fasyal güçsüzlük, %3'ünde pitozis, %3'ünde asimetrik kas hipertrofisi, %2'sinde lumber hiperlordoz, %1'inde dilde hipertrofi mevcuttur.

3- Olguların %13'ünün başvurusunda herhangi bir şikayeti olmayıp tesadüfen saptanan kreatin kinaz yüksekliği mevcuttur.

4- Olguların CK değerleri $31-21342 (+/-3172.08)$ U/L olarak bulunmuştur.

5- Olguların asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi $3.4-12.2 (+/-1.9)$ $\mu\text{mol/l/h}$ olarak bulunmuştur.

6- Olguların hiçbirinde asit alfa glukozidaz enzim aktivitesi düşüklüğü saptanmamıştır.

7- Çalışma grubundaki olgulardan %18'ine kas biyopsisi yapılmış olup bunlardan 4 olguya DMD, 2 olguya disferlinopati, ve birer olguya da BMD, alfa distroglukanopati, inflamatuvar miyopati tanıları konmuş, bir olguda da nonspesifik miyopati bulguları saptanmıştır.

8- Olguların %30'una elektromiyogram yapılmış, bunların %40'ında miyopatik değişiklikler, %6'sında nöropatik değişiklikler görülmüştür.

9- Bir olguda GAA (asit alfa glukozidaz) geninde c. 1726G>A (p.Gly576Ser) ve 2065G>A (p.Glu689Lys) varyantları tesbit edilmiş ancak taranan veri tabanlarına göre bu varyantların patojenik olmayıp fonksiyonel polimorfizmlerin oldukları görüldüğünden hastanın kliniği ile ilişkilendirilmemiştir.

10- Çalışmamızda Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı olan herhangi bir olgu tesbit edilmemiştir. Ancak hastalığın tedavisinin mevcut olması nedeniyle olguların erken saptanmasına yönelik olarak geniş sayıda olgunun tarandığı çok merkezli, hatta ulusal çapta çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.



8. KAYNAKÇA

1. Kalıtsal Metabolizma Bozuklukları, Kontrol Programı 2018-2021, TC Sağlık Bakanlığı.
2. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid a glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Valle D, Beraudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, editors. The online metabolic and molecular bases of inherited disease, chap.135.
3. Di Sant Agnese P, Andersen DH, Mason HH: Glycogen storage disease of the heart. Pediatrics 6:607, 1950.
4. Cori GT: Glycogen structure and enzyme deficiencies in glycogen storage disease. Harvey Lect 8: 145, 1954.
5. De Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes. Annu Rev Physiol 1966 ve 28:435–492.
6. Lejeune N, Thines-Sempoux D, Hers HG: Tissue fractionation studies: Intracellular distribution and properties of alpha-glucosidases in rat liver. Biochem J 86:16, 1963.
8. Acid maltase deficiency: comparison of infantile, childhood, and adult types. . Engel AG, Seybold ME, Lambert EH, Gomez MR. basım yeri bilinmiyor : Neurology , 1970, Cilt 20:382.
9. De Barsy T, Jacquemin P, van Hoof F, Hers HG. Enzyme replacement in Pompe disease: an attempt with purified human acid alpha-glucosidase. Birth Defects Orig Artic Ser 1973 ve 9:184–190.
10. Honig J, Martiniuk F, D'Eustachio P, Zamfirescu C, Desnick R, Hirschhorn K, et al. Confirmation of the regional localization of the genes for human acid alpha-

glucosidase (GAA) and adenosine deaminase (ADA) by somatic cell hybridization. *Ann Hum Genet* 1.

11. Kishnani PS, Nicolino 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 ve 149:89–97.

12. van der Ploeg AT, Clemens P, Corzo D, Escolar D, Florence J, Groeneveld G, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010 ve 362:1396–1406.

13. Engel AG, Hirschhorn R. Acid maltase deficiency. In: Engel AG, Banker B, editors. *Myology*. 2th ed. New York: Mc Graw-Hill ve p.1533-53., 1994.

14. Carpenter S, Karpatis G. editors *Pathology of Skeletal Muscle*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press ve 2001.

15. Schlenska GK, Heene R, Spalke G, Seiler D. The symptomatology, morphology and biochemistry of glycogenosis type II (Pompe) in the adult. *J Neurol*. 1976 ve 212(3):237-52.

16. May, I. *Genet Med*. 2006 ve 8(5):302-6. 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. Zhang H(1), Kallwass H, Y.

17. 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 ve 7:713-6.

18. May, *J Pediatr*. 2006, 148(5):671-676. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. Kishnani PS(1), Hwu

WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D ve S, Infantile-Onset Pompe Disease Natural History.

19. Ansong A, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for pompe disease. *Genet Med* 2006 ve 8:297–301.

20. Fung KP, Lo RN, Ho HC. Pompe's disease presenting as supraventricular tachycardia. *Aust Paediatr J*. 1989 ve 25(2):101-2.

21. HamdanMA, El-ZoabiBA,BegamMA,MirghaniHM,AlmalikMH. Antenatal diagnosis of Pompe disease by fetal echocardiography: impact on outcome after early initiation of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2010 ve 33(Suppl. 3):S333-9.,

22. Byrne B.J, Falk DJ, Pacak CA, Nayak S, Nayak S, Herzog RW, Elder ME, et al. Pompe disease gene therapy. *Human Molecular Genetics* 2011 ve 20:61–68, 20:..

23. HagemansML, WinkelLP,HopWC,ReuserAJ,vanDoornPA,van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005 ve 64(12):2139-41.

24. Hagemans ML, Winkel LP, van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*. 2005 ve 128(3):671-7., 128

25. Aug, 21. *J Neurol*. 2005, disease, 252(8):875-84. The natural course of non-classic Pompe's ve a review of 225 publishedcases.Winkel LP(1), Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT.

26. 28, *Neurology*. 2005 Jun ve 64(12):2139-41.Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. Hagemans ML(1), Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT.

27. Mar, Brain. 2005 ve 128(Pt 3):671-7. Epub 2005 Jan 19. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. Hagemans ML(1), Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen MC, Reuser AJ, Van der Ploeg AT.
28. LaforêtP, NicolinoM,EymardPB,PuechJP,CaillaudC,PoenaruL, et al. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype–phenotype correlation. Neurology. 2000 ve 55(8):1122-8.
29. Aug, J Neurol. 2005, disease, 252(8):875-84. The natural course of non-classic Pompe's ve a review of 225 published cases. Winkel LP(1), Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT.
30. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, et al. Late-onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. Neuromuscul Disord. 2007 ve 17(9-10):69.
31. PanosyanFB, FitzpatrickMF,BoltonCF.Late-onsetPompedisease mimicking rigid spine syndrome. Can J Neurol Sci. 2014 ve 41(2):286-9.
32. Rosenow EC 3rd, Engel AG. Acid maltase deficiency in adults presenting as respiratory failure. Am J Med. 1978 ve 64(3):485-91.
33. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects Antonio Toscano, Carmelo Rodolico, Olimpia Musumeci Neurology and Neuromuscular Disorders Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, It.
34. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a pro- spective cohort study. Muscle Nerve 2008 ve 38:1236–1245.

35. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2015; 252:100-108.
36. Boentert M, Karabul N, Wenninger S, et al. Sleep-related symptoms and sleep-disordered breathing in adult Pompe disease. *Eur J Neurol* 2015; 22:369-76, e27.
37. Gaeta M, Barca E, Ruggeri P, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD): correlations between respiratory muscles CT and MRI features and pulmonary function. *Mol Genet Metab* 2013; 110:290-6. [Crossref].
38. Yang CF, Niu DM, Jeng MJ, et al. Late-Onset Pompe Disease With Left-Sided Bronchomalacia. *Respir Care* 2015; 60:e26-9. [Crossref].
39. Brenn BR, Theroux MT, Shah SA, et al. Critical Airway Stenosis in an Adolescent Male With Pompe Disease and Thoracic Lordosis: A Case Report. *A A Case Rep* 2017; 9:199-203.
40. Kretzschmar HA, Wagner H, Hübner G, et al. Aneurysms and vacuolar degeneration of cerebral arteries in late-onset acid maltase deficiency. *J Neurol Sci* 1990; 98:169-83.
41. Malhotra K, Carrington DC, Liebeskind DS. Restrictive arteriopathy in late-onset Pompe disease: case report and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26:e172-5.
42. May, *enet Med*. 2006; 8(5):267-88. Pompe disease diagnosis and management guideline. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, Mackey J, Marsden D, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Gra.

43. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, Bali DS, Goldstein J, Stefanescu MC, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy. *Genet Med* 2015 ve 17:596.
44. Consensus Treatment Recommendations for Late-Onset Pompe Disease Edward J. Cupler, MD,¹ Kenneth I. Berger, MD,² Robert T. Leshner, MD,³ Gil I. Wolfe, MD,⁴ Jay J. Han, MD,⁵ Richard J. Barohn, MD,⁶ John T. Kissel, MD,⁷ and the AANEM Consensus Committee on L.
45. Lee JH, Shin JH, Park HJ, Kim SZ, Mi Jeon Y, Kim HK, Kim DS, Choi YC, Targeted population screening of late onset Pompe disease in unspecified myopathy patients for Korean population, *Neuromuscular Disord*, vol:27, issue:6, 550-556.
46. Guimaraes MJ, Winck JC, Conde B, Minerio A, Raposo M, Moita J, Marinho A, Silva JM, Pires N, Andre S, Loureiro C, Prevalence of late-onset pompe disease in Portuguese patients with diaphragmatic paralysis, *Revista Portuguesa de Pneumologia*, Vol:23, Issue.
47. Kroos, Marian & Mullaart, Reinier & Vliet, Laura & Pomponio, Robert & Amartino, Hernan & Kolodny, Edwin & Pastores, Gregory & Wevers, Ron & Ans, Tina & Halley, Dicky & Reuser, Arnold. (2008). p.[G576S ve Pom, E689K]: Pathogenic combination or polymorphism in.
48. Escolar, DM, Leshner RT. Muscular dystrophies. In Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Eds. *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2012 ve 1570-87.
49. Schumann G, Klauke R. New IFCC reference procedures for the determination of catalytic activity concentrations of five enzymes in serum: preliminary upper reference limits obtained in hospitalized subjects. *Clin Chim Acta*. 2003 ve doi:10.1016, 327(1-2):69-79.

50. Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, et al. A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. *Am J Hum Gen* 2011 ve 845-851., 88(6):.

51. Kyriakides, T., Angelini, C., Schaefer, J., Sacconi, S., Siciliano, G., Vilchez, J.J. and Hilton-Jones, D. (2010), EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *European Journal of Neurology*, 17: 767-773. doi:[10.1111/j.1468-1331.2010.03012.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03012.x)



EK 1. OLGU KAYIT FORMU

Yaş:

Cinsiyet:

1- Kas güçsüzlüğü, kas atrofisi

Proksimal alt ekstremitelerde güçsüzlük:

Proksimal üst ekstremitelerde güçsüzlük:

Kreatin kinaz düzeyi:

Asimetrik kas hipertrofisi:

Trunkal kas güçsüzlüğü:

Diyafragmatik güçsüzlüğü:

Egzersiz intoleransı:

Miyalji veya kramplar:

2- Trendelenburg işareti:

3- Gower's bulgusu:

4- Bulbar ve kranyal sinir bulguları

Fasyal güçsüzlük:

Disfaji:

Pitozis:

Disfoni:

Dilde atrofi veya hipertrofi

İşitme bozuklukları:

5- Rigid spine sendromu:

Skolyoz:

Skapular kanatlanma:

Lomber hiperlordoz:

Pes ekinovarus:

Kontraktürler:

6- Kardiyovasküler patern

Kardiyak ritm bozuklukları:

Sol ventrikül hipertrofisi:

Aortik dilatasyon /anevrizması:

7- Serebral anevrizma:

8- Spesifik kas hastalığı tanısı almamış miyopatili tüm olgular

9- Asid alfa glukozidaz enzim düzeyi:

Diğer bulgular:

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Semra Hız
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	5765-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Juvenil Pompe Hastalığı Düşünülen Olgularda Klinik Belirteçlerin Tanıya Katkısının Belirlenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Semra Hız Çocuk Nörolojisi B.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2020/24-24	Tarih:05.10.2020				
	Prof.Dr. Semra Hız'ın sorumlusu olduğu "Juvenil Pompe Hastalığı Düşünülen Olgularda Klinik Belirteçlerin Tanıya Katkısının Belirlenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi					
	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YUKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	