

ADULT BAŞLANGIÇLI ASİT MALTAZ EKSİKLİĞİ

Dr. Filiz KOÇ (*), Dr. Suzan ZORLUDEMİR (**), Dr. Yakup SARICA (*)

Gülhane Tıp Dergisi 45 (3) : 277 - 280 (2003)

ÖZET

Glikojen depo hastalığı tip II (GDHII, Pompe hastalığı), lizozomal alfa-glukosidaz eksikliğine bağlı otosomal resesif bir hastalıktır. Infantil, juvenil ve adult olmak üzere üç farklı form tanımlanmıştır. Asit maltaz eksikliği olan otuz yaşında bayan hasta sunulmuştur. Lökosit asit maltaz seviyesi sıfır olan hastamızda semptomlar iskelet kasına sınırlıydı. Bu olgu nörolojik ve histopatolojik özellikleri ile tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Glikojen Depo Hastalığı, Asit Maltaz, Klinik ve Histopatolojik Bulgular.

SUMMARY

Adult Onset Acid Maltase Deficiency.

Glycogen storage disease type II (GSDII, Pompe's disease) is an autosomal recessive inherited deficiency of lysosomal alpha-glucosidase (GAA). Three different clinical forms as infantile, juvenile and adult form have been described. A thirty-year-old-female with adult form acid maltase deficiency is presented. Although the leucosyt acid maltase level was zero in our patient the symptoms were restricted to skeletal muscle. The neurological and histopathological findings of this case are discussed.

Key words: Glycogen storage disease, acid maltase, clinical and histopathological findings.

GİRİŞ

Asit maltaz (alfa 1.4-1.6 glikosidaz) eksikliği (AME), heterojen otozomal resesif kalıtımla geçen lizozomlarda glikojen depolanması ile karakterize bir hastalıktır. AME, aşırı glikojen birikimi santral sinir sistemi, kalp, karaciğer ve iskelet kaslarında içine alan pek çok organı etkiler. Sonuç olarak hipotoni, güçsüz, fakat hacimli kaslar, makroglossi, kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliğine neden olur. AME'in infan-

il, juvenil ve adult olmak üzere üç formu vardır (1-5). Fakat bazı araştırmacılar geç infantil formunu dördüncü bir grup olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmada adult başlangıçlı AME olan bir hasta klinik ve histopatolojik özellikleri ile sunulmuştur.

OLGU

Otuz yaşında bayan hasta çabuk yorulma, yürüme gücünü yakınması ile kliniğe kabul edildi. 20-21 yaşlarında bel ağrısı yakınmalarının başladığı eğilip doğrulmada zorlandığı ve bu yakınmaların giderek arttığı, kollara yayıldığı öğrenildi. Akraba olmayan anne babanın dört çocuğundan üçüncüsü olarak evde normal yolla doğmuş olan olgunun prenatal, postnatal ve perinatal öyküsünde özellik yoktu. Fizik muayenesi normaldi. Organomegali saptanmadı ve kalp oskültasyonu ve dolaşım sisteminin muayenesi normal bulgular gösterdi. Nörolojik sistem muayenesinde alt ekstremitte proksimal grup kaslarda 3/5, üst ekstremitte proksimal grup kaslarında ise 4/5 düzeyinde tetraparezi saptandı. DTR'ler dört yönlü hipoaktif olup gowers belirtisi pozitif olarak değerlendirildi. Bel lordozu artmıştı ve ördekvari yürüyüş mevcuttu. Tüm diğer nörolojik sistem muayeneleri normaldi.

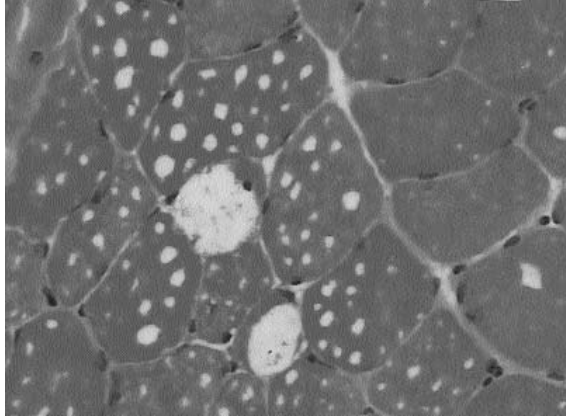
Laboratuvar incelemelerinde CK: 1383, SGOT:82 U/L; SGPT:83 U/L; olup diğer biyokimyasal ve hormon paneli normaldi. EKG ve telegrafide özellik yoktu. EMG'de özellikle alt ekstremitelerde belirgin olmak üzere proksimal kas gruplarında miyojenik ünit değişiklikleri görüldü. Sağ m. biceps brachiden biyopsi yapıldı. Çizgili kas doku örneğinde kas liflerinde vakuoler yapılar görüldü, vakuollerin boş ya da PAS pozitif granüller içerdiği izlendi. İmmunohistokimyasal yöntemle uygulanan distrofin, merozin, sarkoglikanlar (alfa, beta, delta, ve gamma) sarkoplazmik membranlarda pozitif boyanma gösterdi. Örneğin elektron mikroskopik incelemesinde ise kas liflerinde myofibriller yapıyı ortadan kaldıran serbest ve lizozomal kese içinde glikojen birikimi saptandı (resim 1,2,3). Yer yer glikojen erime alanlarını temsil eden boşluklar gözlenmiştir. Asit maltaz düzeyi hastamızda "sıfır" nmol/dk/mg protein olarak saptandı.

(*) Çukurova Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

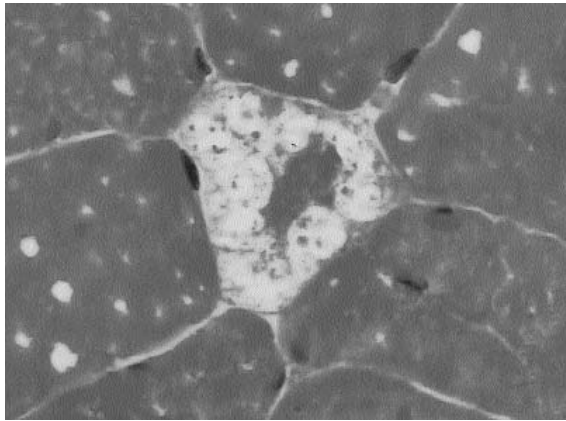
(**) Çukurova Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı, ADANA

Reprint Request: Dr. Filiz Koç, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

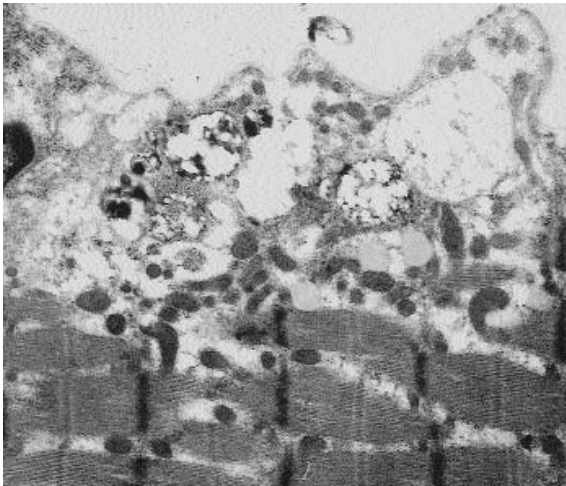
Kabul Tarihi: 28.05.2003



Resim 1 : Kas liflerinde dağınık multipl vakuoller (Hemotoksilen-Eozin x 200)



Resim 2 : Kas liflerinde miyofibriller yapıların ortadan kalktığı yerini granüler birikimin aldığı vakuoller görünüm (Hemotoksilen-Eozin x 400)



Resim 3 : Elektronmikroskopisinde kas lifleri arasında artmış serbest ve membran bağımlı glikojen gölcükleri (EM x 24.000)

TARTIŞMA

Asit maltaz eksikliği, otozomal resesif kalımla geçen glikojen depo hastalıklarından biri olup ilk kez Pompe tarafından 1932 yılında tanımlanmıştır (3). Bugüne dek oldukça seyrek görülen bu hastalık başlangıç yaşına göre genellikle 3 başlık altında incelenmektedir. ve başlangıç yaşına göre farklı klinik özellikler görülmektedir (1-5)(Tablo- 1).

İnfanıl AME'de erken hipotoni, mental retardasyon, masif kardiyomegali, kardiyak yetmezlik ve kalpte üfürüm, kas güçsüzlüğü ve derin tendon reflekslerinin azalması ya da alınamaması, makroglossi, orta derecede hepatomegali ve sık olmamalka birlikte ön boynuz hücrelerinin etkilenmesine bağlı motor nöron bulguları görülebilir. İnfantil formda yaşam süresi 6 ay- 2 yıldır (1-5).

Juvenil tip ise motor gelişmede gecikme, progresif miyopati, kas güçsüzlüğü ve solunum yetmezliği ile prezente olur.

Adult tip ise 2.-3. dekada genç adultlarda yorgunluk, daha ileri yaşlarda proksimal güçsüzlük ile başlar. Güçsüzlük progresif olup proksimal kas gruplarında özellikle pelvis kuşağı kaslarda belirgindir. Baldır kaslarında hipertrofi ve gowers arazi bulunabilir. Proksimalde distalden ve pelvis kuşağında omuzdan daha belirgindir. Terminal dönem hariç karaciğer, kalp, veya dilde büyüme görülmez ve bu bulgular adult AME'ini infanıl tipten ayıran en önemli özelliktir. Mental retardasyon eşlik edebilir. Olgular genellikle solunum kaslarındaki etkilenmeye bağlı respiratuar yetmezlik nedeniyle kaybedilir (1-5). Yaşam 6-7. dekada kadar uzayabilir.

AME bir lizozomal depo hastalığı olup, bu hastalıkların kombine frekansı 1/5.000 doğumdadır (5). Pompe hastalığı veya infanıl AME'in insidansı 1/50.000 (Avustralya'da 1/ 201 000, Amerika ve Hollanda'da ise 1/40.000) doğumdadır (1,6,7,8).

Kas kreatine kinaze (CK) düzeyi 200-2000 IU/L'dir. EMG'de miyojenik ünit değişiklikleri yanı sıra myotonik deşarjlar görülebilir. Tanı kas biyopsisi ve enzim düzeyini saptanması ile prenatal tanı ise, kültüre edilmiş amnion hücrelerinde ve/veya villi hücrelerinden yapılmış biyopside asit alfa - glukosidaz aktivitesinin saptanması ile konulur (9-13). Hastalık limb-girdle müsküler distrofi ve inflamatuvar miyopati-lerle karışabilir. Sağaltımı olmayan bu hastalıkta enzim replasman tedavisi ve viral vektörler kullanılarak uygulanan gen terapisi üzerinde çalışmalar devam etmektedir (14-17).

Asit maltazı kodlayan 17. kromozomun q23-28 lokusunda yaklaşık 35 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Genotip-fenotip korelasyonunu saptamak güç olmakla birlikte hastalığın şiddeti ile mutasyonun şiddeti

TABLO -I
Hastalığın Klinik Özellikleri

Hastalığın Tipi	Başlangıç yaşı	Klinik özellikleri	Yaşam Süresi
İnfanıl Form	Doğumdan kısa bir süre sonra	Erken hipotoni, Mental retardasyon, Masif kardiyomegali, Kalp yetmezliği, Güçsüzlük, DTR'ler hipoaktif veya abolik, Makroglossi, Hepatomegali, Ön boynuz tutulumuna ait klinik bulgular (ender)	6 ay - 2 yaş
Juvenil Form	İnfanıl yada erken çocukluk	Motor gecikme Güçsüzlük; Proksimal; Simetrik Kaslar hipertrofik Solunum yetmezliği	< 30 yaş
Adult Form	2.-3. dekada	Genç adultlarda yorgunluk, İleri yaşlarda proksimal güçsüzlük Yakınmalar iskelet kaslarına sınırlı Güçsüzlük; proksimal > Distal Pelvik kuşak > Omuz kuşak Solunum yetmezliği Terminal döneme kadar karaciğer, kalp ve diğer organlarda etkilenme yok.	6-7. dekada kadar uzayabilir.

arasında korelasyon vardır. Delesyonlar veya mis-sense mutasyonlar hastalığın infanıl tipi ile birliktedir. Parsiyel mutasyonlar ise hastalığın juvenil ve adult formları ile birliktedir (18,19).

Bizim olgumuzda yakınmalar 20-21 yaşlarında bel ağrısı, çabuk yorulma oturup kalkmada güçlük yakınmaları ile başlamış ve bu yakınmalar progresyon göstererek kollara yayılmıştır. Hastanın yapılan nörolojik sistem muayenesinde pelvik kuşak kaslarında belirgin güçsüzlük saptanmış, kas enzimleri yüksek bulunmuştur. Elektron mikroskopik incelemede kas liflerini ortadan kaldıran serbest ve lizozomal kese içinde glikojen birikimi saptanmıştır. Yer yer glikojen erime alanlarını temsil eden boşluklar görülmüştür. Serum lökosit aist maltaz aktivitesi beraberinde çalışılan kontrol grubunda 6.5 nmol/dk/mg protein iken, bizim olgumuzda sıfır olarak saptanmıştır. Bilindiği gibi enzim aktivite yokluğu daha çok infanıl formda görülmekte adult formda ise enzim aktivitesinde azalma saptanmaktadır.

Olgumuzda histolojik veriler alışılan limb-girdle tipi myopati olgularından oldukça farklı özellikler göstermektedir. Oysa, klinik olarak bu olgu limb-girdle tipi myopatiye çok uymaktadır. Bu gözlemimiz limb-girdle tipi myopatilerde kas biyopsisinin dikkatle incelenmesi ve gerektiğinde ışık mikroskopisinin ötesinde elektron mikroskopisi ve enzim çalışmaları ile olguların daha ileri değerlendirilmesinin gerekli olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak bu olgumuz nörolojik muayene, kas biyopsisi ve laboratuvar verileri eşliğinde asit maltaz

eksikliğine bağlı miyopati olarak değerlendirilmiştir. Bu olgu, erişkin nöroloji pratiğinde asit maltaz eksikliğinin az görülmesi nedeniyle, hem bu konuyu tekrar gündeme getirmek hem de inflamatuvar ve limb girdle miyopati ayırıcı tanısında glikojen depo hastalıklarının mutlaka dışlanması gerektiğini vurgulamak için sunuma uygun görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Aulsems, M.G., Lochman, P., van Diggelen, O.P., van Amstel, H.K.P., Reuser, A.J., Wokke, J.H.: A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology* 1999;52:851-853.
2. Aulsems, M.G., Verbiest, J., Hermans, M.P., Kroos, M.A., Beemer, F.A., Wokke, J.H., et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999;7:713-716.
3. Behrman, R.E.: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. WB Saunders Co; 2000: 411-413.
4. Melvin, J.J.: Pompe's disease. *Arch Neurol* 2000;57:134-5
5. Chen, Y.T., Amalfitano, A. :Towards a molecular therapy for glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Mol Med Today* 2000;6:245-251.
6. Hopwood, J.J., Brooks, D.A.: An introduction to the basis science and biology of the lysosome and storage diseases. In:Applegath, D.A., Dimmick, J.E., Hall, J.G., eds. *Organelle diseases*. New York:Chapman & Hall Medical 1977;7-35.

7. Meikle, P.J., Hopwood, J.J., Clague, A.E., Carey, W.F. : Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-254.
8. Martiniuk, F., Chen, A., Mack, A., Arvanitopoulos, E., Chen, Y., Rom, W.N., et al. : Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet* 1998;79:69-72.
9. Dreyfus, J.C., Poenaru, L.: White blood cells and the diagnosis of α -glucosidase deficiency. *Pediatr Res* 1980;14:342-344.
10. Damjanov, I., Linder, J.: *Anderson's Pathology*. 10th ed. Mosby; 1996: 2699-2700.
11. Grubisic, A., Shin, Y.S., Meyer, W., Endres, W., Becker, U., Wischerath, H.: First trimester diagnosis of Pompe's disease (glycogenosis type II) with normal outcome: assay of acid α -glucosidase in chorionic villous biopsy using antibodies. *Clin Genet* 1986;30:298-301.
12. Park, H.K., Kay, H.H., McConkie-Rosell, A., Lanman, J., Chen, Y.T.: Prenatal diagnosis of Pompe's disease (type II glycogenosis) in chorionic villus biopsy using maltose as a substrate. *Prenat Diagn* 1992;12:169-173.
13. Umapathysivam, K., Whittle, A.M., Ranieri, E., Bindloss, C., Ravenscroft, E.M., van Diggelen, O.P., Hopwood, J.J., Meikle, P.J.: Determination of Acid α -Glucosidase Protein: Evaluation as a Screening Marker for Pompe Disease and Other Lysosomal Storage Disorders. *Clin Chem* 2000;46:1318-1325.
14. Nicolino, M.P., Puech, J.P., Kremer, E.J., Reuser A.J., Mbebi, C., Verdiere-Sahuque, M., et al.: Adenovirus-mediated transfer of the acid α -glucosidase gene into fibroblasts, myoblasts and myotubes from patients with glycogen storage disease type II leads to high level expression of enzyme and corrects glycogen accumulation. *Hum Mol Genet* 1998;7:1695-1702.
15. Bijvoet, A.G., van de Kamp, E.H., Kroos, M.A., Ding, J.H., Yang, B.Z., Visser, P., et al.: Generalized glycogen storage and cardiomegaly in a knockout mouse model of Pompe disease. *Hum Mol Genet* 1998;7:53-62.
16. Bijvoet, A.G., Van Hirtum, H., Kroos, M.A., Van de Kamp, E.H., Schoneveld, O., Visser, P., et al.: Human acid α -glucosidase from rabbit milk has therapeutic effect in mice with glycogen storage disease type II. *Hum Mol Genet* 1999;8:2145-2153.
17. Poenaru, L.: Approach to gene therapy of glycogenosis type II (Pompe disease). *Mol Genet Metab* 2000;70:163-169.
18. Hirschorn, R.: Glycogen storage disease II: acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency. Scriver CR Beaudet AC Sly WS Valle D eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed 2000:3389-3420 McGraw-Hill New York.
19. Ko, T.M., Hwu, W.L., Lin, Y.W., et al.: Molecular genetic study of Pompe disease in Chinese patients in Taiwan. *Hum Mutat* 1999;13:380-384.