

# Lizozomal Tip Glikojen Depo Hastalıkları

Beril Dönmez<sup>1</sup>, Hatice Taşlı<sup>2</sup>, Yeşim Parman<sup>2</sup>, Feza Deymeer<sup>2</sup>, Piraye Serdaroğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

## ÖZET

**Bilimsel Zemin:** Lizozomal glikojen depo hastalıkları nadir görülen, ancak ciddi klinik bulgulara neden olan genetik hastalıklardır. En sık görülen formu, asit maltaz eksikliği olarak da bilinen tip II'dir. Otozomal resesif geçişli bu tipin infantil, juvenil ve erişkin formları vardır.

**Amaç:** Lizozomal glikojen depo hastalığı tanısı konulan 15 olguda klinik ve laboratuvar bulguların arasındaki ilişkileri değerlendirmek.

**Yöntemler:** Kreatin kinaz, Elektromiyografi, Kas Biyopsisi

**Bulgular:** Olgulardan 5'i infantil, 10'u ise juvenil ve adult tip olarak değerlendirildi. Kreatin kinaz düzeyleri infantil olguların tümünde, diğer grupta ise bakılan 9 olgudan 8'inde yüksekti. EMG bulguları arasında miyogenik bulgulara ek olarak, miyotonik deşarjlar, ön boynuz tutulum bulgularına ve patolojik spontan aktiviteye rastlandı. Kas biyopsisinde olguların tümünde belirgin özellik olarak kas liflerinin çoğunda vakuolleşme gözlemlendi.

**Sonuçlar:** Alt ekstremite kas güçsüzlüğünün belirgin olduğu, CK'nın çok yüksek olduğu, EMG'de bol patolojik spontan aktivitenin görüldüğü ve klinik olarak miyotonik sendrom olmaksızın miyotonik boşalımın saptandığı olgularda asit maltaz eksikliği akla gelmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** kas biyopsisi, lizozomal tip glikojen depo hastalıkları, asit maltaz eksikliği

**Yazışma Adresi:** Beril Dönmez, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İnciraltı, İZMİR  
Tel: 0232 259 59 59 - 5439 e-mail: berildonmez@hotmail.com

*Dergiye Ulaşma Tarihi: 15.07.2003*

*Kabul Tarihi: 27.07.2003*

## ABSTRACT

### *Lysosomal Glycogen Storage Diseases*

**Background:** Lysosomal glycogen storage disorders are rare but clinically severe genetic disorders. The most common form is type II, also known as acid maltase deficiency. It has an autosomal recessive inheritance and infantile, juvenile and adult forms have been reported.

**Objective:** To evaluate relationships between the clinical and laboratory findings in 15 patients with lysosomal glycogen storage diseases.

**Methods:** Creatine kinase, Electromyography, muscle biopsy.

**Findings:** There were 5 infantile, 10 juvenile type patients. Creatine kinase levels were high in all patients with infantile and in 8 patients out of 9 with the other types. EMG studies demonstrated myotonic discharges, anterior horn findings and pathological spontan activities, in addition to the typical myogenic findings. Most prominent finding of all muscle biopsies was vacuolization of muscle fibers.

**Conclusion:** In patients with lower extremity weakness, highly elevated CK levels; pathological spontan activity and mytonic discharges without clinical myotonic syndrome; diagnosis of acid maltase deficiency should be considered.

**Key words:** muscle biopsy, lysosomal type glycogen storage disorders, acid maltase deficiency.

## GİRİŞ

Lizozomal glikojen depo hastalıkları nadir görülen ancak ciddi klinik bulgulara neden olan genetik hastalıklardır <sup>(1)</sup>. Bu hastalıkların en sık görülen formu, asit maltaz eksikliği olarak da adlandırılan, glikojen depo hastalığı tip II'dir <sup>(2)</sup>.

Asit maltaz eksikliği -glukozidaz ya da asit maltaz adı verilen enzimin eksikliği nedeniyle ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli bir glikojen depo hastalığıdır <sup>(1,3,4,5,6)</sup>. Hastalığın infantil formunun ilk patolojik tanımlaması 1932 yılında Pompe tarafından yapılmış <sup>(7)</sup>, hastalıktaki biyo-kimyasal defekt ise postmortem çalışmalarda karaciğer, kalp ve iskelet kaslarında asit maltaz enziminin bulun-madığının gösterilmesiyle anlaşılmıştır <sup>(8)</sup>. Lizozomal bir enzim olan asit maltaz glikojen, maltoz ve izomaltozun -1,4 ve 1,6 bağlarının hidrolizini katalizleyerek glikojeni glikoza dönüştürür. Yokluğu ya da eksikliği, birçok hücrede glikojenin lizozomlarda anormal birikimi nedeniyle, klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açar <sup>(3,5,6,9)</sup>. Yakınmaların başlangıç yaşı, organ tutulumları ve kliniğin progresyon hızına göre hastalığın infantil, çocukluk çağı ve adult formları tanımlanmıştır <sup>(3,6,10,11,12)</sup>. Semptomların ilk üç ay içinde ortaya çıktığı ve oldukça hızlı progresif seyirli infantil formda, hastalar yaşamın ilk iki yılı içinde kardiyorespiratuar yetmezlik nedeniyle kaybedilir. Genellikle ilk olarak motor gelişim geriliği farkedilir; muayenede hepatomegali, kardiyomegali, hipotoni ve kas güçsüzlüğü saptanır. Bu bebeklerin otopsilerinde glikojenin özellikle kalp ve iskelet kaslarında depolandığı gözlenmiştir <sup>(3,4,6,9,11,13,14)</sup>.

Çocukluk çağı asit maltaz eksikliğinde yakınmalar ilk on yıl içinde başlar ve miyopati ana klinik bulguyu oluşturur. Solunum desteği verilmedikçe hastalık genellikle solunum yetmezliği nedeniyle otuz yıl içinde fatal seyrederek <sup>(3,11,12)</sup>.

Tablo 20 yaşından sonra başlayan, yavaş progresif seyirli, proksimal ağırlıklı ekstremitelerde kas güçsüzlüğüdür. Kardiyak tutulum gözlenmemesine rağmen, hasta ların yaklaşık 1/3'ünde diyafragma güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliğinin geliştiği bilinmektedir <sup>(3,6,9)</sup>. Ayrıca asit maltaz eksikliğinde, nadir de olsa, intrakranyal ya da subaraknoid hemoraji görülebilmektedir <sup>(15,16,17)</sup>. Serebral arter ve arteriollerdeki düz kas hücrelerinin vakuolar dejenerasyonu nedeniyle, intrakranyal arterlerde oluşan anevrizma rüptürlerinin bu hemorajilere yol açtığı düşünülmektedir <sup>(15,16)</sup>. Bunlara ek olarak klinik ve elektromiyografi bulguları ile spinal kas atrofisi düşünülen ve kas biyopsisinde artmış periyodik asit shiff (PAS) pozitif glikojen deposuna ek olarak nörojenik kas atrofisi saptanan bir olgu bildirilmiştir <sup>(18)</sup>. Lizozomal membran proteinlerinden biri olan

"Lysosome associated membrane protein-2"nin (LAMP-2) eksikliği nedeniyle ortaya çıkan, asit maltaz düzeyinin normal olduğu ve Danon Hastalığı olarak bilinen lizozomal glikojen depo hastalığında ise kardiyomiyopati, miyopati ve mental retardasyon ana klinik tabloyu oluşturmaktadır <sup>(19,20,21)</sup>. X'e bağlı dominant geçtiği düşünülen bu hastalığın erkeklerde daha erken yaşta başladığı ve klinik bulguların daha ağır olduğu belirtilmektedir <sup>(21)</sup>.

Lizozomal glikojen depo hastalıklarında miyopatinin patogenezi tam olarak anlaşılamamasına karşın, yıkılamayan glikojenin kas lifi lizozomlarında birikerek bunları genişlettiği, böylece miyofibril morfolojisi ve organizasyonunu bozduğu ve kas liflerini harabiyete uğratarak miyopatiye yol açtığı düşünülmektedir <sup>(22)</sup>. Ayrıca lizozomların rüptürüyle ortaya çıkan lizozomal enzimlerin kas hücrelerini sindirebileceği ve bu durumun miyopati gelişmesinde etken olabileceği belirtilmektedir <sup>(23)</sup>.

Asit maltaz eksikliğinin kesin tanısı kanda ya da çeşitli dokularda - glukozidaz düzeyinin ölçümü ile konabilmektedir <sup>(3,11,24)</sup>. Kas biyopsisinde belirleyici bulgu yüksek miktarda glikojen içeren ve asit fosfataza kuvvetli reaksiyon veren vakuoler miyopatidir <sup>(3,13)</sup>. Ayrıca günümüzde -glukozidaz genine ait mutasyonların saptanmasıyla genetik tanı yapılabilmektedir <sup>(3,4,6,9,11,12,24,25)</sup>. Enzim replasman tedavileri konusundaki yoğun çalışmalar bu hastaları tanımamızı zorunlu kılmaktadır <sup>(5,26)</sup>.

Literatürde nadir de olsa - glukozidaz düzeyinin normal saptandığı lizozomal glikojen depo hastalıkları bildirilmiştir. Bunlardan en sık görülen form olan geç başlangıçlı psödo Pompe hastalığı 2. ve 3. dekatta hafif miyopati, ileri kardiyomiyopati, ağır aritmi ve mental retardasyon kliniğiyle ortaya çıkmaktadır <sup>(27,28)</sup>. Glukozidaz düzeyinin normal saptandığı diğer hastalıklar ise, parsiyel Pompe hastalığı ve klinik ve histokimyasal bulgularla tipik Pompe hastalığından ayırt edilemeyen neonatal psödo Pompe hastalığıdır <sup>(28)</sup>. Bu nedenle Pompe hastalığından şüphelenilen her olguda tanının enzimatik olarak doğrulanması gereklidir.

Biz bu çalışmada kas biyopsisi ile lizozomal tip glikojen depo hastalığı tanısı koyduğumuz olguların anamnez bilgilerini, muayene ve laboratuvar bulgularını ve hastalığın klinik seyirini gözden geçirmeyi amaçladık.

## YÖNTEM

### *Hasta Seçimi*

Çalışmaya 1994-2001 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöromusküler Hastalıklar İnceleme Laboratuvarında kas biyopsisi ile lizozomal tip glikojen depo

hastalığı tanısı konmuş 17 olgu alındı. Bu olguların 6'sında yakınmalar infantil dönemde, 11'inde juvenil ya da adult dönemde başlamıştı. Biri infantil dönem, 1'i adult dönem başlangıçlı 2 olguda yeterli bilgiye ulaşılamadı ve bu 2 olgu çalışmadan çıkarıldı. Infantil başlangıçlı olguların kas biyopsileri farklı çocuk kliniklerinden patoloji laboratuvarımıza gönderilmişti. Bu olguların 2'sinin klinik ve laboratuvar bilgileri hastane dosyalarından öğrenildi. Diğer 3 olgunun hastane dosyasına ulaşılamadı ve bilgiler biyopsi istem formundan elde edildi. Çocukluk dönem başlangıçlı 1 olgu hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünde izleniyordu ve daha önce olgu sunumu olarak yayınlanmıştı<sup>(10)</sup>. Çocukluk ya da adult dönem başlangıçlı diğer 9 olgu kliniğimiz Nöromusküler Hastalıklar Polikliniğinde izlenmekteydi. Bu olguların klinik ve laboratuvar bulguları nöromusküler hastalıklar poliklinik dosyalarından elde edildi. Tüm olgularda yakınmaların başlangıç yaşı, ilk ortaya çıkan yakınmalar, aile öyküsü, kas güçsüzlüğünün dağılım şekli, başka organ tutulumunun olup olmadığı araştırıldı. Kas gücü muayenesinde 1/5 ve 2/5 düzeyindeki kas gücü ağır güçsüzlük, 3/5 orta derecede güçsüzlük, 4/5 hafif güçsüzlük olarak değerlendirildi.

### Kas Biyopsisi

Olguların tümünde kas biyopsisi yapılmıştı. Laboratuvarımıza gönderilen kas biyopsilerinden 8 mikron kalınlıkta frozen kesitler alınmış ve kesitlere hematoksilin eozin (HE), modifiye Gomori trikrom (MGT), nikotinamid adenin dinükleotid tetrazolyum redüktaz (NADH-TR), süksinik dehidrogenaz (SDH), sitokrom oksidaz (COX), oil-red-O, periyodik asid Schiff (PAS), diastazlı PAS, asit fosfataz boyamaları uygulanmıştı. Ayrıca biyopsi materyallerinden 3'üne elektron

mikroskopik yarı ince plastik kesitler yapılmıştı.

### Kreatin Kinaz

Adult olguların biri dışında tüm olgularda serum kreatin kinaz (CK) düzeyine bakılmıştı.

### Elektromiyografi

Infantil başlangıçlı olguların 3'ü, juvenil ve adult dönem başlangıçlı olguların 9'unda elektromiyografi (EMG) yapılmıştı. Elektromiyografi incelemesinde duysal ve motor sinir ileti çalışmaları ve istirahat ve istemli kası sırasında iğne EMG sonuçları değerlendirildi. İğne EMG'sinde kısa süreli, düşük amplitüdü, erken interferans paterni gösteren motor ünit potansiyelleri miyojenik tutulum olarak yorumlandı.

### Infantil Başlangıçlı Olgulara Örnek

#### Olgu 4

6 aylık kız olgu öksürük ve ateş yüksekliği nedeni ile hastaneye getirilmişti. Pnömoni ön tanısıyla tedavi başlanmış, ancak düzelmeyen akciğer bulguları nedeniyle yapılan toraks bilgisayarlı tomografide kardiyomegali saptanmış ve bu nedenle yapılan ekokardiyografi incelemesi hipertrofik kardiyomyopati ile uyumlu bulunmuştu. Muayenede olgunun hafif hipotonisinin olduğu, baş kontrolünü sağlayabildiği ancak oturamadığı gözlenmişti. CK normalin üst sınırınının 4.8 katıydı. Anne babası arasında 2. derece akrabalık olan olgunun sağlıklı 1 ablası vardı. Kardiyomegalisi ve hipotonisi saptanmış ancak kesin tanı konmamış 1 kardeş ölümü öyküsü tanımlanıyordu.

Bizim olgumuz da biyopsi yapıldıktan bir gün sonra kaybedildi.

**Tablo 1.** Infant dönemi başlangıçlı olguların klinik ve laboratuvar bulguları

O: Olgu Numarası  
C: Cinsiyet  
Y: Muayenenin yapıldığı tarihteki yaş (ay)  
BY: Başlangıç yaşı (yıl)

O	Y/C	BY	Muayene	CK	EMG
1	9/E	0	Kas güçsüzlüğü, hipotoni, arefleksi	592 (<195)	Miyotonik deşarjlar
2	5/K	0	Hipotoni, dilate kardiyomyopati, refleksler hipoaktif	808 (<195)	
3	7/K	0	Hipotoni, motor gelişme geriliği, dilate ve hipertrofik kardiyomyopati	557 (<200)	Ön boynuz tutulumu
4	6/K	0	Hipotoni, kas güçsüzlüğü, hipertrofik kardiyomyopati	956 (<200)	
5	4.5/E	0	Hipotoni, ararefleksi, hipertrofik kardiyomyopati, hepatomegali	500 (<200)	Miyotonik deşarjlar

İnfantil başlangıçlı olguların klinik özellikleri, CK ve EMG bulguları tablo 1'de sunulmuştur.

### Çocukluk Dönem Başlangıçlı Olgulara Örnek Olgu 3

34 yaşındaki kadın olguda 9-10 yaşlarında yokuş, merdiven çıkma güçlüğü ve koşmada zorlanma yakınması başlamış ve giderek ilerlemişti. Yakınmaların başlangıcından 25 yıl sonra yapılan muayenede üst ekstremitte kas gücü trisepste saptanan hafif zaaf dışında normaldi. En belirgin kalça adduktörlerinde olmak üzere kalça adduktörleri, gluteus maksimus ve kuadriseps femoriste belirgin; hamstringlerde orta; iliopsoas, kalça abduktörleri, tibialis anterior kaslarında hafif zaaf saptanmıştı. Her iki gastrokinemius psödohipertrofikti. Anne baba arasında akrabalık tanımlanmayan olgunun 18 yaşında bir kız kardeşinde benzer hastalık öyküsü vardı, 33 yaşında bir kız kardeşi sağlıklıydı. CK normalin üst sınırının 4 katıydı, EMG'de miyojen bulgular saptanmıştı. Ekstremitte kuşak tipi miyopati ön tanısı ile kas biyopsisi yapılmıştı.

### Olgu 7

İlkokul çağından beri koşmanın yavaş olduğu belirtilen olguda daha sonraları yürümede bozulma, oturduğu yerden kalkma ve yokuş çıkmada zorlanma yakınması başlamıştı. Yakınmaların başlangıcından, tahminen 11 yıl sonra yapılan muayenede iliopsoas, kalça adduktörleri, kalça abduktörleri, gluteus maksimus ve boyun fleksörlerinde belirgin; tibialis anterior, hamstringler, pektoralis mayör ve ayak parmak ekstansörlerinde hafif güçsüzlük saptanmıştı. Anne baba arasında ikinci dereceden akrabalık vardı.

Biri 7, diğeri 10 aylık nedeni bilinmeyen iki kardeş ölümü öyküsü tanımlanan olgunun en büyüğü 25 yaşında olan sağlıklı 4 kardeşi vardı. CK normalin üst sınırının 6.4 katıydı, EMG'de miyotonik boşalımların eşlik ettiği miyojen bulgular saptanmıştı. Miyotonik distrofi, vakuollü miyopati, metabolik miyopati ön tanıları ile kas biyopsisi yapılmıştı. Olguda 23 yaşında iken geçirilen alt solunum yolu enfeksiyonu sırasında ventilatör desteği gerektiren solunum sıkıntısı ortaya çıktı. Solunum fonksiyon testleri sonucunda solunum kaslarında tutulum olduğuna karar verildi ve geceleri oksijen saturasyonunun % 60'a kadar düşmesi nedeniyle hasta uyku apne sendromu tanısı da aldı.

O	Y/C	BY	İlk Yakınma	En Gücsüz Kaslar	CK	EMG
1	21/E	7	Çabuk yorulma, Baldır ağrısı	kalça Add, GM, TA, EHL	9391 (<190)	M
2	34/E	26	Kollarda güçsüzlük	Deltoid, FPL, FDP, Kalça Add, KF	173 (<193)	M ve patolojik spontan aktivite
3	34/K	9	Koşma, merdiven, yokuş çıkmada güçlülük	Kalça Add, GM, KF	1321 (<330)	M
4	30/K	26	Yürüme, yokuş çıkma güçlüğü, bel ağrısı	Kalça Add, TA, IP		
5	39/K	30	Bel, bacak ağrısı Merdiven çıkma, yürüme güçlüğü	GM,IP, Kalça Add, Kalça Abd	370 (<330)	M
6	25/E	20	Bel ağrısı, Hızlı koşamama, Yokuş çıkamama	GM, Kalça Add, Kalça Abd, IP	1539 (<190)	M ve miyotonik boşalımlar
7	21/K	10	Hızlı koşamama	IP, Kalça Add, Kalça Abd, GM, BF	1220 (<190)	M ve miyotonik boşalımlar
8	48/K	8	Merdiven çıkma, koşma güçlüğü	GM, Kalça Add, IP, Hamstring, EI, PE	1059 (<150)	M ve patolojik spontan aktivite
9	28/E	18	Sallanarak yürüme	Kalça Add, Kalça Abd, TA, Ayak PE	868 (<195)	M ve patolojik spontan aktivite
10	5/E	0	Yürüme güçlüğü	Alt ekstremitte proksimal kasları, BF	2409 (<200)	M ve miyotonik boşalımlar

**Tablo 2.** Çocukluk ve adult dönem başlangıçlı olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Çocukluk ve adult dönem başlangıçlı olguların klinik özellikleri, CK ve EMG bulguları tablo 2'de sunulmuştur.

## SONUÇLAR

### KLİNİK BULGULAR

#### *İnfant Dönem Başlangıçlı Olgular*

İnfant dönem başlangıçlı olguların 3'ü kız 2'si erkekti. Olguların yaş ortalaması 6.31.78 ay (4.5-9ay) idi. Soygeçmişleri bilinen 3 olgudan 2'sinde (2 ve 4 numaralı olgular) anne baba arasında birinci ya da ikinci dereceden akrabalık vardı. 2 olgunun (3 ve 5 numaralı olgular) aile anamnezine ulaşılamadı. İnfant dönem başlangıçlı olguların tümünde hipotoni ve kas güçsüzlüğü, 5 olgudan 4'ünde kardiyomegali, 1'inde hepatomegali saptandı.

#### *Çocukluk ve Adult Dönem Başlangıçlı Olgular*

Çocukluk ve adult dönem başlangıçlı 10 olgunun 5'i kadın, 5'i erkekti. Çocukluk dönem başlangıçlı olguların yaş ortalaması 25.816.11 (5-48), yakınmaların başlangıç yaşı 6.83.9 (0-10) idi. Adult dönem başlangıçlı olguların yaş ortalaması 31.25.4 (25-39), yakınmaların başlangıç yaşı 244.8 (18-30) idi. Çocukluk ve adult dönem başlangıçlı olguların 3'ünde (2,7,10 nolu olgular) anne baba arasında birinci ya da ikinci derece akrabalık vardı. Başlangıç yakınması olguların 5'inde yokuş ya da merdiven çıkma güçlüğü, 4'ünde bel, bacak ağrısı, 4'ünde hızlı koşamama şeklindeydi. Tüm olguların yakınmalarında yıllar içinde artış tanımlanıyordu. Güçsüzlüğün en belirgin olduğu kaslar sırasıyla kalça adduktörleri, gluteus maksimus, iliopsoas ve kalça abduktörleriydi. Olguların 3'ünde alt ekstremitte proksimal kas güçsüzlüğüne distal alt ekstremitte kas güçsüzlüğü, 2'sinde distal üst ekstremitte kas güçsüzlüğü eşlik ediyordu. Mesleği otomobil tamirciliği olan bir olguda üst ekstremitte proksimal kas güçsüzlüğü belirgindi (2 nolu olgu). Tüm olgularda saptanan kas güçsüzlüğü bilateral idi. Boyun fleksörleri 2 olguda belirgin, 2 olguda orta derecede güçsüzdü, boyun ekstensör kaslarının gücü korunmuştu. Hiçbir olguda fasiyal ve ekstraoküler kas tutulumu gözlenmedi. 2 olguda gastroknemius kaslarında psödohipertrofi saptandı.

### KREATİN KİNAZ VE ELEKTROMİYOGRAFİ BULGULARI

#### *İnfant Dönem Başlangıçlı Olgular*

Kreatin kinaz olguların tümünde yüksekti. Normalin üst sınırının 2.5 katı ile 4.1 katı arasında değişen değerlerdeydi.

EMG'si yapılan 3 olgunun 2'sinde miyotonik deşarjlar izlenmiş, 1 olgunun EMG'si ön boynuz tutulumu ile uyumlu olarak yorumlanmıştı.

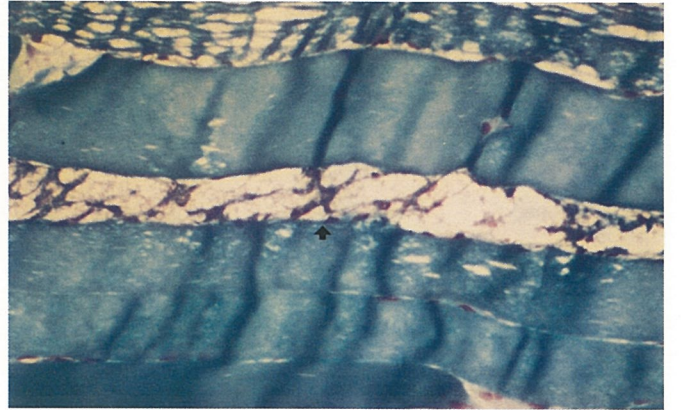
#### *Çocukluk ve Adult Dönem Başlangıçlı Olgular*

On olgunun 9'unda CK değerine bakılmış ve 8 olguda normalden yüksek bulunmuştu. CK değeri, normalin üst sınırından biraz yükseklikten 49 kat yüksekliğe kadar değişiyordu. EMG incelemesi yapılan 9 olgunun tümünde miyojen bulgular saptanmış, 3 olguda miyojen bulgulara miyotonik boşalmaların, 3 olguda ise patolojik spontan aktivitenin eşlik ettiği gözlenmişti.

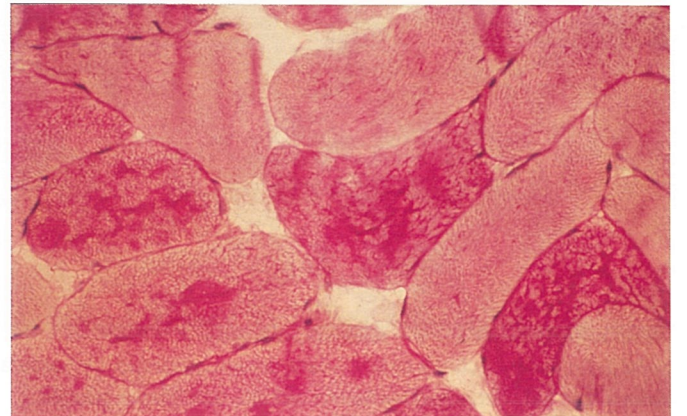
### KAS BİYOPSİ BULGULARI

#### *İnfant Dönem Başlangıçlı Olgular*

Olguların tümünün kas biyopsisinden hazırlanan HE, MGT, NADH, SDH, COX, Oil-red-O, PAS, diastazlı PAS ve asit fosfataz ile boyalı frozen kesitlerde en belirgin özellik kas lifleri içinde var olan ve liflerinin bir çoğunda tüm hücreyi doldurmuş, irili ufaklı vakuollerdi. Tüm biyopsilerde vakuollerde ve vakuol dışı sitoplazma bölgelerinde diastazla sindirilen PAS (+) materyal (glikojen) mevcuttu. Bazı biyopsilerde vakuoller içinde (1,2,3), bazı biyopsilerde



**Şekil 1.** Modifiye Gomori trikrom (MGT), juvenil tip: Uzunlamasına kesitte tüm bir kas lifinin vakuollerle dolu olduğu görülmektedir.

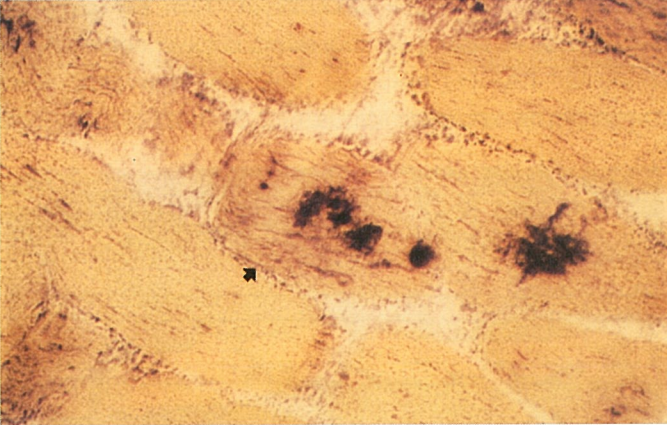


**Şekil 2.** Periyodik asit Schiff (PAS), juvenil tip: Değişik liflerde yer yer PAS (+) materyal birikimi görülmektedir.

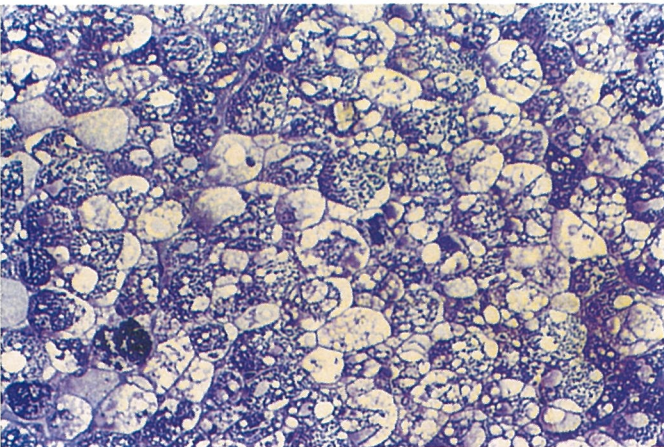
hücrelerin tümünde (4 ve 5. olguların biyopsileri) asit fosfataz aktivitesi artmıştı. Bu yoğun vakuollenme nedeni ile çap farkı, yuvarlaklaşma ve çekirdek internalizasyonu gibi patolojik özelliklerin bulunup bulunmadığı değerlendirilemedi. 3 olguda (2, 3 ve 5 nolu olgular)



**Şekil 3.** Diastazlı PAS, juvenil tip: Glikojenin tümüyle sindirildiği görülmektedir.



**Şekil 4.** Asit fosfataz, juvenil tip: Bazı liflerde lizozom varlığını gösteren asit fosfataz aktivitesi artmış bölgeler.



**Şekil 5.** Bu yarı ince plastik kesitte infant dönem başlangıçlı bir hastada hemen tüm kas liflerinde vakuollenme olduğu, bazı liflerde glikojen partiküllerinin bulunduğu görülmektedir.

endomiziyal bağ dokusu hafif derecede artmıştı.

İnfant dönem başlangıçlı olguların kas biyopsi bulguları tablo 3'te sunulmuştur.

### **Çocukluk ve Adult Dönem Başlangıçlı Olgular**

Olguların tümünün kas biyopsisinden hazırlanan HE, MGT, NADH, SDH, COX, Oil-red-O, PAS, diastazlı PAS ve asit fosfataz ile boyalı frozen kesitlerde en belirgin özellik kas liflerinde varolan tek ya da çoklu, bazıları noktasal, bazıları daha iri, bazıları da hücrenin tamamını kapsayan vakuollerdi. Tüm biyopsilerde bu vakuollerin içinde ya da vakuol çevresinde, buna ek olarak bazı biyopsilerde liflerin vakuol dışı stoplazmalarında diastazla sindirilebilen PAS (+) materyal (glikojen) birikimi ve yoğun asit fosfataz aktivitesi dikkati çekiyordu. 10 no'lu olgunun dışında diğer tüm biyopsilerde yuvarlaklaşma, çap farkı ya da merkezi konumlu nükleus oranında artma gibi miyojenik tutulumu gösteren bulgular mevcuttu. 10 numaralı olguda yoğun vakuollenme nedeni ile bu bulguların varlığı değerlendirilemedi. Birinci olgunun biyopsisinde saptanan segmenter nekroz ve fagositoz dışında hiçbir biyopside nekroz, fagositoz, iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmedi

Olgulardan 4'ünün biyopsisinde bölünmüş, çatlak lifler gözlendi (1,3,5,9 nolu olgular). 6 olgunun biyopsisinde endomiziyal bağ dokusu artmıştı (1,2,3,4,7,10 nolu olgular).

Çocukluk ve erişkin dönem başlangıçlı olguların kas biyopsi bulguları tablo 4'de sunulmuştur.

### **TARTIŞMA**

Asit maltaz eksikliği, lizozomal depo hastalıklarının en sık görülen şeklidir<sup>(2)</sup>. Hastalığın tüm formlarının gerçek insidansı net olarak bilinmemekle birlikte 1/40.000-100.000 canlı doğum olduğu tahmin edilmektedir<sup>(25,29,30)</sup>. Hastalığın Türkiye'deki sıklığına ilişkin de veri yoktur. Ancak, ülkemizde akraba evliliklerinin sık görülmesi nedeniyle, otozomal resesif geçişli bu hastalığın insidansının, bildirilenden yüksek olması beklenebilir. Olgularımızın 5'inde (%30) anne-baba arasında akrabalık olması da bu görüşü desteklemektedir.

Asit maltaz eksikliğinin, bulguların başlangıç yaşı, klinik seyir özellikleri ve organ tutulumlarına göre infantil, çocukluk çağı ve adult formları tanımlanmıştır<sup>(3,6,10,11,12)</sup>. Infantil form, glikojenin karaciğer, kalp ve iskelet kaslarında masif depolanması sonucu hipotoni, kas güçsüzlüğü, hepatomegali ve kardiyomegaliyle sonuçlanmaktadır<sup>(3,6,9,13)</sup>. Biz de infantil başlangıçlı olgularımızın tümünde hipotoni ve kas güçsüzlüğü, 5 olgudan 4'ünde kardiyomegali, 1'inde hepatomegali saptadık. Infantil form asit maltaz eksikliğinde koryonik villus örnekleri ya da amniosentezle prenatal tanı

olanağı mevcuttur <sup>(6,9,10)</sup>. Bizim de çocukluk dönem başlangıçlı olgularımızdan birinin annesinin 2. gebeliğinde prenatal tanı ile -glikozidaz enzim eksikliği saptandı ve gebelik sonlandırıldı.

Asit maltaz eksikliğinde hastaların yakınmaları ve kas güçsüzlüğünün dağılım paternini ayrıntılı olarak inceleyen az sayıda çalışma vardır <sup>(3,11,31)</sup>. Çocukluk ve adult dönem başlangıçlı olgularımızda ilk yakınmalar yokuş ya da merdiven çıkma güçlüğü, hızlı koşamama şeklindeydi. Ayrıca 4 olguda bu yakınmalara bel, bacak ağrısı eşlik ediyordu. Olgularımızda kas güçsüzlüğünün dağılım şekli, güçsüzlüğün en belirgin olduğu kasların pelvik kuşak kasları ve bu kuşaktan da özellikle kalça adduktörleri ve gluteuslar olduğunu belirten önceki çalışmalarla uyumluydu <sup>(3,11)</sup>. Ancak bu çalışmalardan farklı olarak bizim olgularımızda distal tutulum da saptandı <sup>(3,11)</sup>. Olgularımızın 3'ünde proksimal kas güçsüzlüğüne distal alt ekstremitte kas güçsüzlüğü, 2'sinde distal üst ekstremitte kas güçsüzlüğü eşlik ediyordu. Ayrıca saptadığımız pelvik kuşak ağırlıklı ekstremitte kas güçsüzlüğü bilateral ve simetrikti. Musküler distrofilere sık görülen bir bulgu olan baldır kas hipertrofisi yalnızca 2 olgumuzda saptandı. Boyun fleksörleri 4 olguda belirgin ya da orta derecede güçsüzdü, boyun ekstensör kaslarının gücü korunmuştu. Laforet ve ark çalışmasına benzer şekilde hiçbir olguda fasiyal, faringeal ya da ekstraoküler kas tutulumu saptanmadı <sup>(11)</sup>. Olgularımızın hiçbirinde kardiyomiyopati ve mental retardasyon saptanmaması nedeniyle, enzimatik analiz yapamamıza rağmen, klinik olarak Danon hastalığı düşünmedik <sup>(19,20,21)</sup>.

Çocukluk ve adult başlangıçlı formlarda, erken ölümlerin en sık nedeni olan solunum yetmezliği genellikle sinsi ve yavaş şekilde gelişmekte, nadiren de hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir <sup>(6,30,32,33)</sup>. Biz ilk yakınma olarak solunum sıkıntısıyla başvuran bir olguya rastlamadık. Ancak ilkokul çağlarında kas güçsüzlüğü başlayan bir olgumuz 23 yaşında iken alt solunum yolu enfeksiyonu sırasında ventilatör desteği gerektirecek şiddette solunum sıkıntısıyla başvurdu ve daha sonraki izleminde uyku apne sendromu tanısı aldı. Geceleri oluşan hipoventilasyon solunum yetmezliğinin gelişmesine öncülük etmekte ve noninvaziv mekanik ventilasyonla önlenebilmektedir <sup>(30,34)</sup>. Bu nedenle uyku apne sendromunun tanınmasının özellikle önemli olduğu belirtilmektedir <sup>(30)</sup>. Bizim olgumuz da, uyku apne sendromu tanısından sonra maskeli BIPAP kullanarak eksterne edildi.

Olgularımızın 1'i dışında tümünde kan CK düzeyi normalden yüksek saptandı. CK yüksekliği bir olguda normalin 49 katı, bir diğerinde ise 12 katına ulaşan

düzeylerdeydi. Bu nedenle miyopati kliniği gösteren bir olguda bu derece yüksek CK değeri ile karşılaşıldığında Duchenne/Becker musküler distrofi ve inflamatuvar miyopatiler gibi tanıların yanısıra asit maltaz eksikliği de mutlaka akla gelmelidir. İnfantlarda CK'nın çocukluk ve adult formlardan daha yüksek saptandığı bildirilmektedir <sup>(3)</sup>. Ancak biz infant ve adult dönem başlangıçlı olgular arasında böyle bir fark gözlemedik.

Elektromiyografi incelemesinde hastalığın tüm formlarında, incelenen kaslarda primer kas lifi tutuluğu ile uyumlu bulgular saptanmakta ayrıca istirahat sırasında miyotonik deşarjlar, fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar gözlenebilmektedir <sup>(3,13)</sup>. Bizim EMG incelemesi yapılan olgularımızda da miyojen bulgulara miyotonik boşalım ya da patolojik spontan aktivite eşlik ediyordu. Klinik olarak miyotoni olmamasına rağmen EMG'de miyotonik deşarjların ve yoğun elektriksel iritabilitenin saptanması, özgün olmamakla birlikte asit maltaz eksikliği tanısı için önemli bir ipucudur <sup>(3,13)</sup>.

Lizozomal glikojen depo hastalıklarının kesin tanısı eksik enzimin gösterilmesiyle ya da genetik incelemeler ile konulabilmektedir <sup>(3,4,6,9,11,12,24,25)</sup>. Ancak ülkemizde bu tetkiklerin yapılamaması nedeniyle hastalığın biyopsi ile tanınması önemlidir. Lizozomal tip glikojen depo hastalıklarında, bizim de tüm olgularımızda saptadığımız gibi, kas biyopsisinin ışık mikroskopik bakışındaki en belirgin bulgu yüksek oranda PAS (+) materyel içeren ve asit fosfataz reaksiyonu pozitif olan vakuoler miyopatidir <sup>(3,11,13)</sup>. Biyopsilerimizin tümünde vakuollerde biriken PAS (+) materyalin diastazla sindirilebilmesi bu materyalin glikojen olduğunu kanıtlıyordu. Ayrıca önceki çalışmalara benzer şekilde, infantlarda hemen hemen tüm kas liflerinin geniş vakuoller içerdiğini, çocuklarda ve erişkinlerde vakuolizasyonun daha az olduğunu ve bazı kas liflerinin korunduğunu gözledik <sup>(3,13)</sup>. Çocukluk ve adult dönem başlangıçlı olgularımızdan yapılan biyopsilerin 4'ünde bölünmüş-çatlak lifler saptandı. Hastalık için özgün olmamasına karşın, bölünmüş lifler asit maltaz eksikliğinde sık görülen bir biyopsi bulgusudur <sup>(3)</sup>.

Başlangıç yakınmaları, klinik bulgular ve yüksek CK değerleri nedeniyle musküler distrofilere ve inflamatuvar miyopatilerle karışabildiği için, bu hastalıkların ayırıcı tanısında lizozomal glikojen depo hastalıkları da yer almalıdır <sup>(12,13,31)</sup>. Günümüzde solunum yetmezliği ve/veya kardiyomiyopati geliştiğinde destek tedavinin sağlanması ve ailelere genetik danışmanlık verilmesi tedavinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Ancak asit maltaz eksikliği için enzim replasman tedavisi konusunda çalışmalar yoğun olarak sürmekte ve kesin tedavinin yakın zamanda olanaklı hale

geleceği umut edilmektedir <sup>(5,26)</sup>.

Sonuç olarak; alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğünün belirgin olduğu, CK'nın çok yüksek olduğu, EMG'de bol patolojik spontan aktivitenin görüldüğü ve klinik olarak miyotonik sendrom olmaksızın miyotonik boşalmaların saptandığı olgularda asit maltaz eksikliği akla gelmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Umapathisvam K, Whittle AM, Ranieri E, ve ark. Determination of acid alpha-glucosidase protein: evaluation as a screening marker for Pompe disease and other lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2000; 46: 1318-1325.
2. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, ve ark. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-156.
3. Engel AG, Hirschhorn R. Metabolic disorders affecting muscle. Acid maltase deficiency. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology. Basic and clinical*. New York: McGraw-Hill 1994; s. 1533-1553.
4. Raben N, Nagaraju K, Lee Eunice, ve ark. Modulation of disease severity in mice with targeted disruption of the acid -glucosidase gene. *Neuromusc Disord* 2000; 40: 283-291.
5. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med* 2002-2(2):145-66.
6. Reuser AJJ, Kroos MA, Hermans MMP, ve ark. Glycogenesis type II (acid maltase deficiency). *Muscle & Nerve* 1995; Suppl 3: 61-69.
7. Pompe JC: Over idiopatische hypertrophie van het hart. *Ned Tijdschr Geneesk* 1932; 76: 304-311.
8. Hers HG: Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 1963; 86:11-16.
9. Raben N, Nichols R, Boerkoel C, ve ark. Genetic defects in patients with glycogenesis type II (acid maltase deficiency). *Muscle & Nerve* 1995; Suppl 3:70-74.
10. Çalışkan M, Yılmaz Y, Serdaroğlu P, ve ark. Late infantile acid maltase deficiency. A case report. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1999; 41: 121-125.
11. Laforet P, Nicolino M, Eymard B, ve ark. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France. Genotype-phenotype correlation. *Neurology* 2000; 55: 1122-1128.
12. Wokke JHJ, Ausems MGEM, van den Boogaard M-JH, ve ark. Genotype-phenotype correlation in adult-onset acid maltase deficiency. *Ann Neurol* 1995; 38: 450-454.
13. Engel AG, Gomez MR, Seybold ME, ve ark. The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. *Neurology* 1973; 23: 95-106.
14. Van den Hout H, Reuser AJJ, Vulto AG, ve ark. Recombinant human -glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *The Lancet* 2000; 356: 397-398.
15. Kretschmar HA, Wagner H, Hubner G, ve ark. Aneurysms and vacuolar degeneration of cerebral arteries in late onset acid maltase deficiency. *J Neurol Sci* 1990; 98(2-3): 169-183.
16. Matsuoka Y, Senda Y, Hirayama M, ve ark. Late onset acid maltase deficiency associated with intracranial aneurysm. *J Neurol* 1988 235 (6): 371-373.
17. Miyamoto Y, Etoh Y, Joh R, ve ark. Adult-onset acid maltase deficiency in siblings. *Acta Pathol Jpn* 1985; 35(6): 1533-1542.
18. Pongratz D, Kotzner H, Hubner G, ve ark. Adult form of acid maltase deficiency presenting as progressive spinal muscular atrophy. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109(14): 537-541.
19. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, ve ark. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology* 1981; 31: 51-57.
20. Nishino I, Fu J, Yamada T, ve ark. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature* 2000; 406(6798): 906-910.
21. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, ve ark. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology* 2002; 58: 1773-1778.
22. Martini C, Ciana G, Benettoni A, ve ark. Intractable fever and cortical neuronal glycogen storage in glycogenosis type 2. *Neurology* 2001; 57: 906-908.
23. Umpleby AM, Trend PS, Chubb D, ve ark. The effect of a high protein diet on leucine and alanine turnover in acid maltase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 954-961.
24. Ausems MGEM, Lochman P, van Diggelen OP, ve ark. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology*. 1999; 52: 851-853.
25. Chen YT, Amalfitano A. Towards a molecular therapy for glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Mol Med Today*.2000;6: 245-251.
26. Schiffmann R, Brady RO. New prospects for the treatment of lysosomal storage diseases. *Drugs* 2002; 62(5): 733-42.
27. Ulrich K, von Bassewitz D, Shin J, ve ark. Lysosomal glycogen storage disease without deficiency of acid alpha-glucosidase. *Prog Clin Biol Res* 1989; 306: 163-171.
28. Verloes A, Massin M, Lombet J, ve ark. Nosology of Lysosomal Glycogen Storage Diseases Without In Vitro Acid Maltase Deficiency. Delineation of a Neonatal Form. *Am J Med Genet*. 1997; 72: 135-142.
29. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, ve ark. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implication for diagnosis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet*.1999; 7: 713-716.
30. Mellies U, Ragette R, Schwake C, ve ark. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001;57:1290- 1295.
31. Trend PJ, Wiles CM, Spencer GT, ve ark. Acid maltase deficiency in adults. Diagnosis and management in five cases. *Brain* 1985; 108: 845-860.
32. Keunen RWM, Lambregts PCLA, Op de Coul AAW, ve ark. Respiratory failure as initial symptom of acid maltase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 549-552.
33. Sivak ED, Salanga VD, Wilbourn AJ, ve ark. Adult onset acid maltase deficiency presenting as diaphragmatic paralysis. *Ann Neurol* 1981; 9: 613-615.
34. Margolis ML, Howlett P, Goldberg R, ve ark. Obstructive sleep apnea syndrome in acid maltase deficiency. *Chest* 1994; 105: 947-949.