

گزارش ۷ مورد بیماری Pompe در ایران

میلاذ ابراهیمی^۱، رضا روزبهانی^۲، مرتضی پورفرزام^۳

گزارش مورد

چکیده

مقدمه: بیماری Pompe نوعی بیماری نادر، پیش‌رونده و دارای فرم ماژور (فرم کودکی) می‌باشد که در اثر کمبود آنزیم لیزوزومی اسید آلفاگلوکوزیداز ایجاد می‌شود. این بیماری به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد و طیفی از علائم متفاوت وابسته به سن را ایجاد می‌کند. این علائم و نشانه‌ها به طور عمده شامل ضعف عضلانی، مشکلات قلبی، مشکلات تنفسی و ناتوانی در انجام امور روزمره‌ی زندگی بیمار است.

گزارش مورد: در این مطالعه‌ی مورد، خصوصیات و ویژگی‌های بیماری Pompe در ۷ بیمار که در طی ۸ سال گذشته شناسایی شده بودند، بررسی گردید.

نتیجه‌گیری: نکته‌ی مهم در پژوهش حاضر، زمان تشخیص متفاوت در این بیماران بود که بین ۶ ماه تا ۲۸ سال متفاوت می‌باشد. این امر منجر به بروز مشکلات متعدد در بیمارانی شده که تشخیص بیماری آن‌ها با تأخیر صورت گرفته است.

واژگان کلیدی: آلفاگلوکوزیداز، بیماری ذخیره‌ی گلیکوژن، ضعف عضلانی، بیماری Pompe

ارجاع: ابراهیمی میلاذ، روزبهانی رضا، پورفرزام مرتضی. گزارش ۷ مورد بیماری Pompe در ایران. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛

۳۵ (۴۲۴): ۳۶۷-۳۶۴

مقدمه

بیماری Pompe یا نقص اسید مالتاز، نوعی بیماری نادر و اتوزوم مغلوب می‌باشد که در اثر نقص آنزیم لیزوزومی اسید آلفاگلوکوزیداز ایجاد می‌گردد. این بیماری دومین بیماری ذخیره‌ی گلیکوژن به شمار می‌رود (۱-۲) و موجب تجمع غیر عادی گلیکوژن در سلول‌های عضلانی و اختلال در عملکرد طبیعی آن‌ها می‌شود.

فرم ماژور این بیماری که در کودکان کمتر از دو سال مشاهده می‌شود، اغلب به دلیل مشکلات و نارسایی قلبی-تنفسی، باعث مرگ آن‌ها می‌گردد (۳-۴). فرم خفیف‌تر بیماری در افراد نوجوان و بالغ بروز می‌کند و به طور عمده شامل علائم عضلانی مانند ضعف عضلانی، ضعف تنفسی و به ندرت مشکلات قلبی است که موجب ناتوانی در انجام اعمال عادی روزانه مانند دویدن، برخاستن از حالت نشسته، بالا رفتن از پله‌ها و... می‌گردد (۱). وجود علائم عضلانی و در برخی موارد غیر اختصاصی و مشترک با برخی بیماری‌های دیگر، شانس تشخیص دیر هنگام این بیماری را افزایش می‌دهد (۵).

مطالعه‌ی موردی حاضر، به معرفی و بررسی ۷ نفر از بیماران Pompe در ایران می‌پردازد. این بیماران در سنین مختلف با علائم متفاوتی شناسایی شده‌اند و در حال حاضر همه‌ی آن‌ها تحت آنزیم درمانی جایگزینی با آنزیم اسید آلفاگلوکوزیداز نوترکیب انسانی (rhGAA یا Recombinant human acid alpha-glucoisidase) Lumizyme-Myozyme قرار دارند.

تشخیص افتراقی بیماری از اختلالات مشابه نظیر دیستروفی عضلانی Limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) یا Becker muscular dystrophy یا دیستروفی عضلانی Becker (BMD) و... چنین انجام شد که ابتدا، فعالیت آنزیم آلفاگلوکوزیداز در سلول‌های عضلانی یا لکوسیت‌های نمونه‌ی خون بیماران توسط آزمایشگاه متابولیک مرکز پزشکی دانشگاه هامبورگ آلمان اندازه‌گیری گردید و در صورت کاهش بسیار شدید فعالیت این آنزیم (کمتر از ۱ درصد طبیعی)، جهت قطعی کردن تشخیص، از واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز (Polymerase chain reaction یا PCR) استفاده شد (۱).

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی و خانواده، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران

شماره‌ی بیمار	سن (سال)	جنس	سن تشخیص قطعی (سال)	سابقه‌ی فامیلی بیمار	ازدواج فامیلی والدین بیمار
۱	۲۲	مذکر	۲۰	-	+
۲	۱۶	مذکر	۱۲	+	+
۳	۴/۵	مذکر	۲/۵	-	+
۴	۳۲	مؤنث	۲۴	-	-
۵	۹	مذکر	۶	+	+
۶	۳۴	مؤنث	۲۸	+	-
۷	۲۶	مذکر	۲۰	+	-

۲۴ سالگی داده شد. او از خستگی و ضعف عضلات در سال‌های قبل رنج می‌برد و در کارهای معمول منزل دچار مشکل شده بود و گاهی تنگی نفس داشت.

بیمار ۵ کودک ۹ ساله‌ای بود که بیماری او در سن ۶ سالگی تشخیص داده شد. وی از خستگی و ضعف عضلات و نیز عدم توانایی در انجام بازی‌های رایج و انجام فعالیت‌های معمول برای یک پسر بچه رنج می‌برد.

بیمار ۶ خانمی بود که در سن ۲۸ سالگی به دلیل کاهش شدید وزن به پزشک مراجعه می‌کند. تشخیص اولیه ضعف عضلانی بود، اما مدتی بعد سردردهای شدید و سیانوز انگشتان به علائم او اضافه می‌شود و برای مدتی به کما می‌رود که پس از آنزیم درمانی جایگزینی بهبود می‌یابد.

بیمار ۷ مردی بود که در سن ۲۰ سالگی به دلیل عدم پیشرفت در ورزش و در بعضی موارد پسرقت و مشکل در انجام حرکات ورزشی و از همه مهم‌تر با توجه به سابقه‌ی فامیلی، به پزشک مراجعه می‌کند و با توجه به بالا بودن آنزیم‌های کبدی Alanine aminotransferase (ALT) و Aspartate aminotransferase (AST) و ایزوآنزیم عضلانی Creatine phosphokinase (CPK)، در نهایت تشخیص می‌یابد. برای وی داده می‌شود.

گزارش مورد

از ۷ نفر مبتلا به بیمار Pompe، ۱ نفر کودک، ۲ نفر نوجوان و ۴ نفر بالغ بودند که در دامنه‌ی سنی ۴/۵ تا ۳۴ سال قرار داشتند. در جدول ۱ اطلاعات کلی و دموگرافیک بیماران ارائه شده است.

توزیع علائم شایع در بیماران Pompe در جدول ۲ آمده است. بیمار ۱ مردی بود که از سن ۱۷ سالگی انحراف ستون فقرات برای او تشخیص داده شد و این عارضه به مرور تشدید گردید. همچنین، او از بی‌اختیاری مدفوع نیز رنج می‌برد.

بیمار ۲ مردی بود که با علائم متفاوتی نسبت به سایر بیماران مراجعه کرده بود. او دارای ادم در ناحیه‌ی عضلات دوقلوی ساق پا بود و پس از بیوپسی عضله، به اشتباه تشخیص بیماری BMD برای او داده می‌شود. این بیماری اکنون از درد در ناحیه‌ی مچ پای راست شکایت دارد.

بیمار ۳ کودکی بود که علاوه بر علائم شایع ذکر شده در جدول ۲، پس از تولد تب‌های شدید و مکرر داشته و بارها بستری شده است. وی سابقه‌ی بستری ۴۰ روزه در واحد مراقبت‌های ویژه‌ی کودکان (Neonatal intensive care unit یا NICU) و رفتن به کما را داشت که پس از آنزیم درمانی جایگزینی، علائم ذکر شده بهبود یافت.

بیمار ۴ خانمی ۳۲ ساله بود که تشخیص بیماری وی در سن

جدول ۲. توزیع علائم بالینی اصلی شایع در بیماران

شماره‌ی بیمار	علامت	هایپوتونیا	اختلال رشد	کاردیومیوپاتی (متسع)	هایپوتومکالی	کاردیومیوکالی	مشکلات تغذیه	ضعف عضلانی	کاردیومیوپاتی هایپر تروفیک	دیسترس تنفسی
۱	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
۲	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
۳	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+
۴	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+
۵	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
۶	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
۷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+(خیلی خفیف)

بحث

در بیماران ۱، ۴ و ۶ تشخیص با تأخیر انجام شده بود. بنابراین، دیسترس و کاهش ظرفیت تنفسی بیشتر مشاهده می‌شود، اما در بیماران ۲ و ۵ با تشخیص زودتر، علائم تنفسی خفیف‌تر بود (۶). بیمار ۳ به فرم ماژور بیماری مبتلا بود و پس از تولد، علائم قلبی و مشکلات رشد و تب‌های مکرر داشت که به مرور زمان تشدید می‌شد. او نیز پس از آنزیم درمانی جایگزینی، با بهبود نسبی مواجه شد (۷). در بیماران مورد مطالعه مانند سایر پژوهش‌ها، افزایش سطح آنزیم‌های ALT و AST و آنزیم‌های عضلانی و CPK مشاهده گردید (۳، ۱). این امر به ویژه در مورد آنزیم CPK مهم‌تر است و نیازمند توجه پزشکان در این خصوص می‌باشد.

بیماران ۲ و ۵ با هم برادر بودند و موتاسیون ژن آنزیم آلفاگلوکوزیداز آن‌ها کاملاً یکسان بود. بیمار ۷ نیز برادر بیمار ۶ و دارای موتاسیون ژن آلفاگلوکوزیداز یکسان بود، اما بیمار ۷ بر خلاف بیمار ۶ که طیف وسیعی از علائم را نشان داد، علائم تنفسی بسیار خفیفی داشت و تشخیص بیماری تنها بر اساس شک به سابقه‌ی خانوادگی صورت گرفت.

با بررسی این بیماران، می‌توان نتیجه گرفت که بیماری Pompe می‌تواند از علائم بسیار خفیف تا طیف وسیعی از مشکلات را دربرگیرد که علائمی همچون ضعف عضلانی و مشکلات قلبی و تنفسی باید

توسط پزشکان به طور ویژه‌ای در نظر گرفته شود و این امر زمانی که سابقه‌ی فامیلی بیماری مثبت است، اهمیت بسزایی دارد (۹-۸، ۶). مطالعه‌ی این بیماران نشان داد که آنزیم درمانی جایگزینی به خصوص در سنین پایین، می‌تواند از شدت و تناوب علائم بکاهد که این نکته در بیماران ۲، ۳ و ۵ مشهود بود (۱۰). همچنین، نتایج پژوهش حاضر حاکی از آن بود که علائم غالب و شایع این اختلال در بیماران مورد مطالعه با سایر بیماران در نقاط دیگر جهان (۱) مشابهت داشت و به طور عمده به صورت عدم تعادل و ایستادن به هنگام برخاستن از زمین، ضعف در بالا و پایین رفتن از پله‌ها و ضعف هنگام ورزش کردن بروز می‌کند.

Pompe یک بیماری متابولیکی ژنتیکی می‌باشد که توجه به سابقه‌ی خانوادگی آن بسیار مهم است. تشخیص زود هنگام این بیماری می‌تواند به کنترل آن و بهبود کیفیت زندگی بیمار کمک نماید. همچنین، توجه به هر گونه ضعف عضلانی و همراهی مشکلات قلبی و تنفسی در سنین پایین، اهمیت بسزایی دارد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از همکاری انجمن دیستروفی ایران سپاسگزاری می‌نمایند.

References

- Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, Sierdzan KA, Reuser AJ, Van Doorn PA, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. *Neurology* 2004; 63(9): 1688-92.
- Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve* 2008; 38(4): 1236-45.
- Ashrafi MR, Tavasoli AR. Infantile-onset Pompe disease. *Iran J ChildNeurol* 2012; 4(Suppl 1): 7-9.
- Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148(5): 671-6.
- Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: Acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 3389-420.
- Gungor D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SC, et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inher Metab Dis* 2016; 39(2): 253-60.
- Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS. Infantile Pompe disease on ERT: Update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C(1): 69-79.
- Tecellioglu M, Kamisli O. Familial Pompe disease. *Med Arch* 2015; 69(5): 342-4.
- Wagner KR. Enzyme replacement for infantile Pompe disease: the first step toward a cure. *Neurology* 2007; 68(2): 88-9.
- Kikuchi T, Yang HW, Pennybacker M, Ichihara N, Mizutani M, Van Hove JL, et al. Clinical and metabolic correction of pompe disease by enzyme therapy in acid maltase-deficient quail. *J Clin Invest* 1998; 101(4): 827-33.

Reporting 7 Pompe Patients in Iran

Milad Ebrahimi¹, Reza Rouzbahani², Morteza Pourfarzam³

Case Series

Abstract

Background: Pompe is a progressive and rare disease with major form (infantile form) resulted from lack of lysosomal alpha-glucosidase enzyme. This disease inherits in an autosomal recessive form and contains spectrum of different symptoms based on the age of onset. The variety of symptoms has seen in this disease like muscle weakness, cardio pulmonary problems, disability in daily routine works, and so on.

Case Report: In this case study, we studied the characteristics of 7 established patients in Iran recognized from 8 years ago. The age range of these patients was from 6 months to 28 years.

Conclusion: Different diagnosis time in patients, which is important, in this study was between 6 months to 28 years, which could cause many problems in patients whom their diagnosis was delayed.

Keywords: Alpha-glucosidase, Glycogen storage disease II, Muscular weakness, Pompe disease

Citation: Ebrahimi M, Rouzbahani R, Pourfarzam M. **Reporting 7 Pompe Patients in Iran.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(424): 364-7.

1- MSc Student, Department of Laboratory Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Community and Family Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Reza Rouzbahani, Email: re.rouzbeh@gmail.com