

## ***Late-onset Pompe Disease with Elevated Liver Transaminases: A Case Report***

Maryam Bagheri<sup>1,2</sup>,  
Nasrin Bazgir<sup>3</sup>,  
Sajjad Salari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

<sup>2</sup> Psychosocial Injuries Research Center, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Clinical Research Development Unit, Shahid Mostafa Khomeini Hospital, Ilam University of Medical Science, Ilam, Iran

(Received February 16, 2019 ; Accepted November 11, 2019)

### ***Abstract***

Pompe disease or type II glycogen storage disease is a rare autosomal hereditary disease. The prevalence of the disease is about 1 in 40,000 to 1 in 300,000 population. It usually occurs as a result of glycogen accretion following acid maltase deficiency. The current treatment is enzyme replacement therapy, which may slow down the disease progression. Sometimes, the clinical presentation can be atypical and lead to late recognition.

This article reports a 32-year-old female with persistent fatigue and mild elevated liver transaminase levels. Biochemical analysis initially did not result in a diagnosis. Years later, increased Creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) were observed. A muscle biopsy exhibited unusual glycogen accretion, followed by dried blood spot, indicative of Pompe disease. Notably, persistent raised levels of hepatic transaminases are not exclusive to liver pathology and clinicians should also consider extrahepatic causes.

***Keywords:*** late onset pompe disease, transaminases, myopathy, myozyme

**J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 29 (180): 140-145 (Persian).**

\* **Corresponding Author: Sajjad Salari** - Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran (E-mail: sajjad.salari@medilam.ac.ir)

## نوع دیر رس بیماری Pompe همراه با افزایش ترانس آمینازهای کبدی: گزارش موردی

مریم باقری<sup>۱</sup>، نسرين بازگیر<sup>۳</sup>، سجاد سالاری<sup>۱</sup>

### چکیده

بیماری Pompe یا بیماری ذخیره گلیکوژن نوع دو، یک بیماری نادر است که به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد. میزان شیوع این بیماری ادر ۴۰۰۰۰ نفر تا ۱ در ۳۰۰۰۰۰ نفر جمعیت می‌باشد. این بیماری اغلب به دلیل تجمع گلیکوژن به دنبال نقص در عملکرد آنزیم مالتاز ایجاد می‌شود. در حال حاضر از داروی میوزیم به عنوان جایگزین آنزیم جهت درمان این بیماران استفاده می‌شود که می‌تواند باعث کند شدن روند پیشرفت بیماری شود. گاهی به دلیل عدم اختصاصی بودن علائم بیماری، تشخیص با تاخیر انجام می‌گیرد. در این گزارش، خانمی ۳۲ ساله با احساس خستگی مداوم و افزایش خفیف آنزیم های کبدی معرفی شده است. تست‌های بیوشیمیایی در مراحل اولیه به تشخیص بیماری منجر نشده است. در طی بررسی‌هایی که سال‌ها بعد روی بیمار انجام گرفته است، افزایش کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز یافت شد. به دنبال آن با انجام بیوپسی عضلانی و تشخیص تجمع غیر طبیعی گلیکوژن در بافت عضلانی و انجام تست Dried Blood Spot، بیماری Pompe تایید شد. قابل ذکر است که بالابودن طولانی مدت ترانس آمینازهای کبدی محدود به پاتولوژی کبد نمی‌شود و بهتر است که متخصصان به عوامل خارج کبدی نیز توجه کنند.

**واژه های کلیدی:** نوع دیر رس بیماری Pompe، ترانس آمیناز، میوپاتی، میوزیم

### مقدمه

هر دو فرم بیماری ۱ در ۴۰ هزار نفر جمعیت می‌باشد (۱). برخی از مطالعات شیوع فرم دیر رس بیماری را ۱ در ۹ هزار تا ۱ در ۵۷ هزار نفر عنوان کرده‌اند (۲). البته مطالعات آماری جهت شیوع بیماری Pompe در نواحی آسیا و شمال آفریقا انجام نشده است (۳). همچنین به دلیل نادر بودن بیماری ممکن است میزان شیوع، بیش تر از این میزان باشد. این بیماری به

بیماری Pompe که تحت عنوان بیماری ذخیره گلیکوژن نوع دو نیز شناخته می‌شود یک بیماری نادر اتوزومال مغلوب می‌باشد. بیماری به دو فرم تظاهر پیدا می‌کند، نوع زودرس با سن شروع کم تر از یک سال و نوع دیر رس با سن شروع بالای یک سال. در این طبقه بندی، بیماری با شروع در سنین کم تر از یک سال و بدون درگیری قلب جزء فرم دیر رس قرار می‌گیرد. میزان شیوع

E-mail: sajjad.salari@medilam.ac.ir

**مؤلف مسئول:** سجاد سالاری - ایلام: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

۱. استادیار، گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

۲. مرکز آسیب های روانی - اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

۳. استادیار، واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان شهید مصطفی خمینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۱۱/۱۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۸/۸/۲۰

کبدی (SGPT=145, SGOT=150) برای بیمار تشخیص داده می‌شود. قابل ذکر است که در این مرحله CPK و LDH نرمال بوده است. پس از این مرحله و قبل از تشخیص بیماری Pompe، هیچ اقدام تشخیصی و درمانی برای بیمار صورت نگرفته است.

پس از آن، در سال ۱۳۸۹، بیمار بدلیل ضعف عضلات لگنی، برای اولین بار به پزشک مراجعه نموده است. پس از رادیوگرافی و تایید ضعف خفیف عضلات لگنی، انجام یک دوره فیزیوتراپی و آبدرمانی به بیمار پیشنهاد می‌شود. در این مرحله، تنها شکایت بیمار ضعف خفیف در عضلات ناحیه لگن و کمر بوده است. در سال ۱۳۹۶ با پیشرفت ضعف عضلانی، احساس خستگی و عدم بهبودی علائم، مراجعه دوم به پزشک صورت می‌گیرد. در معاینات اولیه و تأیید راه رفتن اردکی (waddling gait) با شک به میوپاتی، به دلیل پروسه طولانی بروز علائم و پیشرفت با روند آهسته، بیمار به نورولوژیست معرفی می‌شود. آزمایشات تکمیلی در مورد این بیمار شامل انجام MRI از ناحیه ران و ساق هر دو پا، تست تنفسی اسپرومتری، اکوکاردیوگرافی و آزمایش خون بوده است. نتایج آزمایشات انجام شده در جدول شماره ۱ گزارش شده است. بطور خلاصه، اکوکاردیوگرافی نرمال با (EF) ejection fraction برابر ۶۵ درصد و تست تنفسی FVC برابر ۸۵/۱ درصد (تصویر شماره ۱) گزارش شده است. نتایج MRI (تصویر شماره ۲)، آتروفی متوسط عضلات ناحیه خلفی ران (همسترینگ) و جایگزینی با توده چربی را نشان داده است. البته بافت عضلانی در ناحیه ساق پا نرمال بوده است. به دلیل آتروفی عضلانی، نمونه‌برداری از بافت در گیر در ناحیه بایسپس فموریس پای راست انجام شد. در مطالعه نمونه عضله، وجود واکوئول‌های اتوفاژیک و انباشت گلیکوژن به همراه آتروفی مشاهده شد (تصاویر پاتولوژی در دسترس نمی‌باشد) که به نفع نوع دیررس بیماری Pompe بوده است. پس از مشخص شدن نتایج بیوپسی عضلانی، بیمار جهت انجام DBS معرفی شد.

دلیل نقص آنزیمی اسید آلفا گلوکوزیداز به دنبال جهش در ژن GAA (Acid Alpha Glucosidase) ایجاد شده و باعث تجمع گلیکوژن در بسیاری از بافت‌ها در بدن می‌شود. به دنبال این تجمع سیستم‌های متعددی در بدن دچار نقصان فعالیت می‌شوند اما بیش‌ترین آسیب به‌طور عمده در ماهیچه‌های اسکلتی ایجاد می‌شود. سن شروع و شدت بیماری در افراد مختلف متفاوت است. روند پیشرفت بیماری و شدت علائم در نوع زودرس سریع‌تر و بیش‌تر می‌باشد. نوع دیررس بیماری Pompe دارای پیشرفت آهسته بوده و در جوانان یا افراد بزرگسال تظاهر پیدا می‌کند. تشخیص نوع دیررس این بیماری به دلیل نادر بودن بیماری، طیف گسترده علائم بالینی، تشابه علامت‌های این بیماری با سایر بیماری‌های عصبی-عضلانی و همچنین روش‌های تشخیصی متفاوت در کشورهای مختلف، اغلب با تأخیر صورت می‌گیرد (۴،۳). اخیراً Kishnani و همکاران (۵) با بررسی سیستم رجیستری بین‌المللی، میانگین زمان بین آغاز علائم تا تشخیص نهایی را حدود ۵ سال گزارش نموده‌اند ولی با وجود علم به این موضوع وقفه تشخیصی هنوز هم وجود دارد. سازمان غذا و داروی آمریکا در سال ۲۰۰۶ داروی لومیزیم را جهت درمان مبتلایان به Pompe تأیید کرده است و در هر دو نوع بیماری (زودرس و دیررس) مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶). اما تشخیص زود هنگام بیماری جهت شروع هر چه سریع‌تر درمان (درمان به روش جایگزینی آنزیمی) در جهت جلوگیری از پیشرفت بیماری یا کند کردن روند بیماری و نیز جلوگیری از درگیری سایر ارگان‌ها بسیار کمک‌کننده است (۷). در این میان استفاده از روش تشخیصی (DBS) dried blood spot جهت تعیین میزان فعالیت GAA در بدن بیماران یکی از روش‌های مطمئن در تشخیص بیماری است (۸).

## معرفی بیمار

بیمار خانمی ۳۲ ساله است که در طی انجام آزمایش‌های روتین در سال ۱۳۸۱، بالابودن آنزیم‌های

جدول شماره ۱: نتایج آزمایشات انجام شده بلافاصله قبل از درمان و ۹-۶ ماه پس از درمان

۶-۹ ماه بعد از شروع درمان	بلافاصله قبل از شروع درمان	اسپیرومتری
FVC=98%	FVC=85.1% شکل ۱	اکوکاردیوگرافی
EF=65%	EF=65%	MRI
-	شکل ۲	CPK
۷۴۷	۱۶۰۰	SGPT
۱۰۱	۱۴۵	SGOT
۱۱۶	۱۵۰	

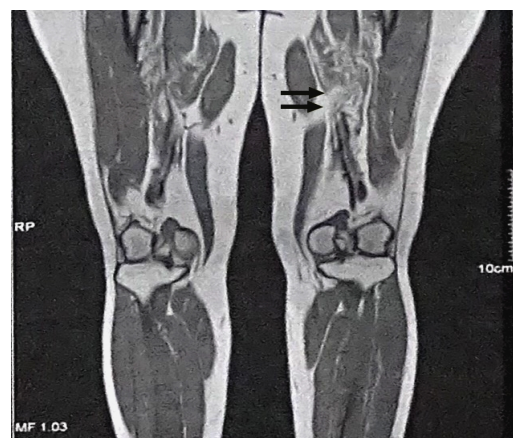
## بحث

بیماری Pompe اولین بار توسط Joannes C. Pompe در سال ۱۹۳۲ معرفی شد. طیف وسیعی از علامت‌ها در نوع دیر رس بیماری دیده می‌شود. در حالی که سن شروع بیماری از کم‌تر از ۱۲ ماهگی تا بیش‌تر از ۷۰ سالگی متغیر است، میانگین شروع علامت بیماری بین ۲۹ تا ۳۳ سالگی می‌باشد، همچنان که در مورد بیمار مذکور دیده می‌شود. البته، میانگین سن تشخیص اولیه بیماری ۳۶ تا ۴۳ سالگی است (۳). نوع دیررس بیماری Pompe چندین سیستم را درگیر می‌کند. به‌طور عمده ضعف عضلات در ناحیه کمر بند لگنی، مشکلات تنفسی و پیشرفت به سمت نقص تنفسی به دلیل ضعف عضلات بین دنده‌ای و دیافراگم جزء علامت‌های اصلی بیماری است. در فنوتیپ بیماری درجات مختلفی از ضعف عضلات لگنی، ضعف عضله فلکسور گردن، درگیری عضله دیواره شکم، راه رفتن اردکی، احساس خستگی مفرط همراه با یافته‌های آزمایشگاهی شامل افزایش کراتین کیناز خون و افزایش ترانس آمینازهای کبدی دیده می‌شود (۳). هر چند افزایش آنزیم‌های کبدی به چندین برابر میزان نرمال اغلب بدنبال مشکلات کبدی ایجاد می‌شود ولی گاهی ممکن است عامل اصلی در خارج از سیستم گوارشی-کبدی باشد (۹،۸). در اغلب موارد شکایت اصلی بیمار خستگی و میالژی می‌باشد. در بیمار ذکر شده، یافته مثبت شامل بالا بودن آنزیم‌های کبدی (SGPT=145, SGOT=150) چندین سال قبل از تشخیص بیماری Pompe بوده است. به این دلیل که هیچ‌گونه علامت دیگری وجود نداشته است بیمار

تست DBS جهت تعیین میزان فعالیت آنزیم GAA صورت گرفت. میزان فعالیت این آنزیم بدون مهارکننده در pH=۳/۸ برابر با ۴۲ (nmol/spot) درصد گزارش شده است در حالی که میزان نرمال آن (nmol/spot) ۱۰-۱/۵ می‌باشد. همچنین نمونه خون بیمار، مورد مطالعه ژنتیکی قرار گرفت. جهش ژنتیکی شاخص در نمونه خون این بیمار شامل c[-32-13T>G]:[525 delT] بوده است. با وجود جهش ژنتیکی و نیز کاهش فعالیت آنزیمی، نوع دیررس بیماری Pompe تایید شد و بیمار جهت دریافت آنزیم درمانی (داروی میوزیم) به سازمان غذا و دارو معرفی شد.

		Pred	Best	% (B/P)
VC IN	[L]	2.94	2.54	86.3
*FVC	[L]	2.92	2.48	85.1
FEV 1	[L]	2.51	2.30	91.3
FEV 1 % VC MAX	[%]	82.64	90.48	109.5
PEF	[L/s]	6.18	5.55	89.9
MMEF 75/25	[L/s]	3.65	2.56	70.2
VT	[L]	0.40	0.91	227.5
Z at 5 Hz	[kPa/(L/s)]	0.35	0.54	153.4
R at 5 Hz	[kPa/(L/s)]	0.35	0.51	145.4
R at 20 Hz	[kPa/(L/s)]	0.29	0.43	147.3
X at 5 Hz	[kPa/(L/s)]	-0.02	-0.17	879.2
Resonant frequency	[1/s]		22.92	
Rcentral	[kPa/(L/s)]		0.29	
Rperipheral	[kPa/(L/s)]		0.30	
Clung	[L/kPa]		1.00	
Cwall	[L/kPa]		2.00	
Date			03121	
Time			01:50	

تصویر شماره ۱: تست تنفسی بیمار قبل از شروع درمان. \*Forced Vital Capacity: 85.1



تصویر شماره ۲: تصویر MRI پای راست و چپ، فلش‌ها نواحی دچار آتروفی را نشان می‌دهند.

مراجعه‌کننده با علائم ضعف عضلات پروگزیمال اندام تحتانی با علل ناشناخته، با سن بالای یک سال و افزایش آنزیم کراتین فسفو کیناز، پس از انجام تست DBS، سه نفر مبتلا به بیماری Pompe تشخیص داده شده‌اند (۸). در این مطالعه، DBS به عنوان روش اصلی تشخیص بیماری Pompe در مبتلایان به میوپاتی معرفی شده است. همچنین که در مطالعات دیگر توسط گروه محققان PompeMENA (۳) نیز روش تشخیص Pompe بیان شده است (شامل بررسی بیوشیمیایی آنزیم‌های کبدی، آلانین و کراتین کیناز، الکترومیوگرافی، بررسی تنفسی و DBS). به نظر می‌رسد بررسی موارد نادر توسط تیمی از متخصصان به تشخیص دقیق تر و سریع تر بیماری کمک می‌کند (۱۱). در گزارش حاضر، ۶ ماه پس از درمان با داروی میوزیم، سطح خونی آنزیم‌های کبدی، لاکتات دهیدروژناز و کراتین فسفو کیناز کاهش محسوسی یافت شده است (جدول شماره ۱). همچنین در تست اسپرومتری ۹ ماه پس از شروع درمان، FVC ۹۸ درصد بوده است.

افزایش آنزیم‌ها را پیگیری نکرده و سال‌ها بعد با پیشرفت بیماری Pompe سایر علائم بالینی شامل مشکلات تنفسی، درگیری عضلات کمربند لگنی، احساس خستگی مفرط و عدم تعادل در راه رفتن در تاریکی بوده است. به نظر می‌رسد عدم توجه به احتمال بروز بیماری‌های نادر منجر به تشخیص دیر هنگام بیماری Pompe در این فرد شده است. در مورد برخی بیماری‌ها مانند Pompe تشخیص زودهنگام و درمان به موقع راه کلیدی جهت جلوگیری از آتروفی شدن عضلات است. از طرف دیگر مشکلات تنفسی از جمله علائم بالینی بیماری Pompe در بزرگسالان می‌باشد. کاهش FVC همراه با دیگر مشکلات تنفسی در کنار آنزیم‌های کبدی غیر طبیعی می‌تواند علائم کلینیکی جهت ادامه مسیر تشخیص انواع دیستروفی‌ها باشد (۱۰).

در مطالعه‌ای که توسط تیم تحقیقاتی حاجی نقی در سال ۲۰۱۷ بر میزان شیوع بیماری Pompe انجام گرفته چنین گزارش شده است که از تعداد ۹۳ نفر افراد

## References

- Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007; 17(9-10): 698-706.
- Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999; 7(6): 713-716.
- Group MPW, Al Jasmi F, Al Jumah M, Alqarni F, Al-Sanna'a N, Al-Sharif F, et al. Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurol* 2015; 15: 205.
- Nazari F, Sinaei F, Nilipour Y, Fatehi F, Streubel B, Ashrafi MR, et al. Late-onset pompe disease in Iran: A clinical and genetic report. *Muscle Nerve* 2017; 55(6): 835-840.
- Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, Miller TM, Wilson A, Keutzer J. Methods of diagnosis of patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1-2): 84-91.
- Papadopoulos C, Orlikowski D, Prigent H, Lacour A, Tard C, Furby A, et al. Effect of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa (Myozyme(R)) in 12 patients with advanced late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2017; 122(1-2): 80-85.
- Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease:

- early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol* 2013; 54(4): 219-227.
8. Tehrani KHN, Sakhaeyan E, Sakhaeyan E. Evaluation prevalence of Pompe disease in Iranian patients with myopathies of unknown etiology. *Electron Physician* 2017; 9(7): 4886-4889.
9. Sanders KJ, Hermans MC, Koek GH. Persistently elevated hepatic transaminases: a patient with late-onset Pompe disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016; 160: A9904.
10. Sixel BS, Silva LD, Cavalcanti NC, Penque GM, Lisboa S, Horovitz DD, et al. Respiratory manifestations in late-onset Pompe disease: a case series conducted in Brazil. *J Bras Pneumol* 2017; 43(1): 54-59.
11. Atherton AM, Day-Salvatore D, Pompe Disease Newborn Screening Working G. The Role of Genetic Counseling in Pompe Disease After Patients Are Identified Through Newborn Screening. *Pediatrics*. 2017; 140(Suppl 1): S46-S50.