10. Erişkinlerde Lizozomal Depo Bozukluklarının Akciğer Bulguları

Dr. Deniz DEMİR YILMAZ, Prof. Dr. Akın KAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Lizozomal depo bozuklukları (LDB), lizozomal enzimlerin, taşıyıcı proteinlerin veya lizozomal fonksiyonda görevli diğer proteinlerin kalıtsal bozuklukları sonucunda makromoleküllerin hücre ve dokularda birikmesiyle ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Tek tek nadir görülmelerine karşın, birlikte değerlendirildiklerinde önemli bir kalıtsal metabolik hastalık grubunu oluştururlar. Hastalık farkındalığının artması, biyokimyasal ve moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesi ve hastalığa özgü tedavilerin yaygınlaşmasıyla erişkin yaşta tanı alan veya çocukluk çağında tanı konularak erişkin döneme ulaşan hasta sayısı giderek artmaktadır.

Solunum sistemi tutulumu LDB'lerde hastalığa özgü farklı mekanizmalarla gelişebilir. Akciğer parankiminde lizozomal substrat birikimi interstisyel akciğer hastalığına; hava yolu duvarındaki birikim obstrüktif ventilatuvar bozukluğa; pulmoner vasküler tutulum pulmoner hipertansiyona; solunum kaslarının etkilenmesi ise alveoler hipoventilasyon ve kronik solunum yetmezliğine yol açabilir. Üst hava yolu obstrüksiyonu, göğüs duvarı deformiteleri, disfaji, aspirasyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar da solunum sistemi morbiditesine katkıda bulunur.

Erişkin göğüs hastalıkları pratiğinde asit sfingomiyelinaz eksikliği, Gaucher hastalığı, Fabry hastalığı, geç başlangıçlı Pompe hastalığı, Niemann-Pick hastalığı tip C ve mukopolisakkaridozlar pulmoner tutulum açısından özellikle önem taşır. Pulmoner belirtiler çoğunlukla özgül olmadığından tanıya giden temel ipucu, solunum sistemi bulgularıyla hepatosplenomegali, sitopeni, kemik hastalığı, nöromüsküler bulgular, nörolojik belirtiler, renal veya kardiyak tutulum gibi ekstrapulmoner bulgular arasındaki ilişkinin fark edilmesidir. Bu bölümde erişkinlerde pulmoner tutulumla ilişkili başlıca LDB'ler patofizyoloji, klinik özellikler, solunum fonksiyonları, görüntüleme, tanı ve tedavi yaklaşımları açısından göğüs hastalıkları uzmanının bakış açısıyla ele alınmıştır.

1. GİRİŞ

Lizozomlar; proteinler, lipidler, glikoproteinler, glikozaminoglikanlar ve diğer kompleks makromoleküllerin hücre içi yıkımında görev alan organellerdir. Lizozomal enzimlerin, taşıyıcıların, aktivatör proteinlerin veya lizozomal fonksiyonun diğer bileşenlerinin genetik bozuklukları, parçalanamayan substratların hücre içinde birikmesine ve progresif hücresel disfonksiyona neden olur. Günümüzde 70'ten fazla hastalık lizozomal depo bozuklukları başlığı altında sınıflandırılmaktadır (1).

Bu hastalıkların büyük bölümü otozomal resesif kalıtılırken Fabry hastalığı ve mukopolisakkaridoz tip II gibi bazı hastalıklar X kromozomuna bağlıdır. Klinik fenotip; etkilenen gen, rezidüel enzim aktivitesi, biriken substrat, etkilenen hücre ve organlar ile has-

tanın genetik özelliklerine göre belirgin heterojenite gösterir.

LDB'ler geleneksel olarak pediatrik hastalıklar olarak kabul edilmekle birlikte bu yaklaşım günümüzde yetersizdir. Fabry hastalığı, tip 1 Gaucher hastalığı, kronik asit sfingomiyelinaz eksikliği ve geç başlangıçlı Pompe hastalığı erişkin dönemde ilk kez klinik bulgu verebilir. Ayrıca, hastalığa özgü tedaviler ve multidisipliner takip sayesinde çocukluk çağında tanı alan hastaların önemli bir bölümü erişkin yaşlara ulaşmaktadır.

Solunum sistemi tutulumu bazı LDB'lerde hastalığın temel klinik bileşenlerinden biriyken diğerlerinde sekonder bir komplikasyon olarak ortaya çıkar. Hastalık; hava yollarını, akciğer parankimini, pulmoner damarları, göğüs duvarını, diyaframı ve diğer solunum kaslarını etkileyebilir. Ayrıca, disfaji, aspirasyon ve üst hava yolu anomalileri de pulmoner morbiditeye katkıda bulunabilir. Bu nedenle açıklanamayan akciğer hastalığına multisistemik bulguların eşlik ettiği erişkinlerde LDB'lerin ayırıcı tanıda düşünülmesi önemlidir.

2. PULMONER TUTULUMUN PATOFİZYOLOJİSİ

2.1. Alveoler ve İnterstisyel Birikim

Asit sfingomiyelinaz eksikliği (ASMD) ve Gaucher hastalığı gibi sfingolipid depo hastalıklarında lipid yüklü makrofajların alveoler boşluklarda, alveoler septalarda ve interstisyumda birikmesi diffüz parankimal akciğer hastalığına neden olabilir. Alveoler septal kalınlaşma ve interstisyel infiltrasyon gaz transferini bozarak karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'da azalma ve egzersiz sırasında hipoksemi oluşturabilir (2-5).

2.2. Hava Yolu Tutulumu

Fabry hastalığında glikosfingolipidlerin bronş epitelinde ve düz kas hücrelerinde birikmesi kronik hava yolu obstrüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde bildirilen pulmoner fizyolojik bozukluklar arasında obstrüktif patern ön plandadır; ancak mevcut veriler çoğunlukla küçük kohortlara ve olgu serilerine dayanmaktadır (6). Mukopolisakkaridozlarda (MPS) ise glikozaminoglikan birikimi nazofarenksten trakeobronşiyal ağaca kadar çok düzeyli hava yolu daralmasına ve trakeobronkomalaziye neden olabilir (7,8).

2.3. Solunum Kası Tutulumu

Pompe hastalığında lizozomal glikojen birikimi iskelet kaslarını ve özellikle diyaframı etkileyebilir. Geç başlangıçlı Pompe hastalığında diyafram güçsüzlüğü ekstremite kas tutulumuyla orantısız olabilir ve bazı hastalarda ilk klinik bulgu gece hipoventilasyonu veya ortopne olabilir (9,10).

2.4. Göğüs Duvarı Tutulumu ve Restriktif Mekanik Bozukluk

MPS başta olmak üzere bazı LDB'lerde kifoz, skolyoz, kostovertebral anomaliler ve göğüs duvarı deformiteleri restriktif ventilatuvar bozukluğa neden olabilir. Hepatosplenomegali de diyafram hareketini mekanik olarak kısıtlayarak restriksiyona katkıda bulunabilir (7).

2.5. Pulmoner Vasküler Tutulum

Gaucher hastalığında pulmoner hipertansiyon nadir ancak klinik açıdan önemli bir komplikasyondur. Pulmoner vasküler infiltrasyon, kronik hipoksemi, hepatopulmoner mekanizmalar ve geçirilmiş splenektomi olası patofizyolojik faktörler arasındadır (11).

2.6. Aspirasyon ve Enfeksiyon

Nörolojik veya bulber tutulumu bulunan hastalarda disfaji, etkisiz öksürük ve gastroözofageal reflü aspirasyona zemin hazırlayabilir. Özellikle Niemann-Pick tip C'de ilerleyici disfaji ve aspirasyon pnömonileri hastalığın ileri dönemlerinde önemli solunumsal komplikasyonlardır (12).

3. GÖĞÜS HASTALIKLARI PRATİĞİNDE KLİNİK KIRMIZI BAYRAKLAR

Pulmoner fenotip ile sistemik bulguların birlikteliği, nadir bir LDB'nin fark edilmesinde çoğu zaman tek başına herhangi bir solunum bulgusundan daha değerlidir (Tablo 1).

4. BAŞLICA LİZOZOMAL DEPO BOZUKLUKLARINDA AKCİĞER TUTULUMU

4.1. Asit Sfingomiyelinaz Eksikliği

ASMD, SMPD1 genindeki bialelik patojenik varyantlara bağlı olarak asit sfingomiyelinaz aktivitesinin azalması ve sfingomiyelinin hücrelerde birikmesi sonucu gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. Önceden Niemann-Pick hastalığı tip A, A/B ve B olarak adlandırılan fenotipler günümüzde ASMD spektrumu içinde değerlendirilmektedir (2,13).

Erişkin göğüs hastalıkları açısından özellikle kronik viseral ASMD önemlidir. İnterstisyel akciğer hastalığı kronik ASMD'nin karakteristik sistemik bulgularından biridir. Pulmoner tutulum asemptomatik olabileceği gibi efor dispnesi, kronik öksürük, egzersiz kapasitesinde azalma ve hipoksemiyle ortaya çıkabilir.

Tablo 1. Pulmoner fenotip ve ekstrapulmoner bulgulara göre ayırıcı tanı.

Pulmoner fenotip	Ekstrapulmoner ipucu	Öncelikle düşünülmesi gereken hastalık
İnterstisyel akciğer hastalığı/DLCO azalması	Hepatosplenomegali, trombositopeni, dislipidemi	ASMD
İnterstisyel infiltrasyon veya pulmoner hipertansiyon	Splenomegali, kemik hastalığı, sitopeniler	Gaucher hastalığı
Açıklanamayan hava yolu obstrüksiyonu	Anjiyokeratom, nöropatik ağrı, renal/kardiyak tutulum	Fabry hastalığı
Ortopne veya gece hipoventilasyonu	Proksimal/aksiyal kas güçsüzlüğü	Pompe hastalığı
Üst hava yolu obstrüksiyonu ve uyku apnesi	İskelet deformitesi, eklem kısıtlılığı, kaba yüz görünümü	Mukopolisakkaridoz
Tekrarlayan aspirasyon pnömonisi	Vertikal bakış paralizisi, ataksi, distoni, bilişsel bozukluk	Niemann-Pick tip C

Solunumsal yakınmaların derecesi radyolojik tutulumla her zaman paralellik göstermeyebilir.

Solunum fonksiyonlarında en karakteristik bulgulardan biri DLCO azalmasıdır. Restriktif veya karma ventilatuvar bozukluk görülebilir. İstirahatte oksijen satürasyonu korunmuş hastalarda egzersiz sırasında desatürasyon ortaya çıkabilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)'de buzlu cam opasiteleri, interlobüler septal kalınlaşma, intralobüler çizgilenmeler, retiküler opasiteler ve bazı hastalarda crazy-paving paterni görülebilir (3-5,13).

Tanı, periferik kan lökositleri veya uygun biyolojik örnekte asit sfingomiyelinaz aktivitesinin düşük bulunması ve SMPD1 geninde patojenik varyantların gösterilmesiyle doğrulanır. Lizozfingomiyelin tanı ve hastalık yükünün değerlendirilmesinde yararlı bir biyobelirteçtir (13).

Olipudaz alfa, ASMD'nin santral sinir sistemi dışındaki bulgularına yönelik rekombinant insan asit sfingomiyelinaz tedavisidir. Erişkinlerde gerçekleştirilen randomize, plasebo kontrollü ASCEND çalışmasında 52 haftalık tedavi sonunda %beklenen DLCO'daki başlangıca göre değişim olipudaz alfa grubunda yaklaşık %22, plasebo grubunda %3 olarak bildirilmiştir (3). 2026'da yayımlanan beş yıla kadar takip verilerinde ortalama %beklenen DLCO'nun başlangıçtaki %50,1'den son değerlendirmede %66,5'e yükseldiği bildirilmiştir (14). Bu veriler, en azından bir bölüm hastada pulmoner fonksiyon bozukluğunun hastalığa özgü tedaviyle iyileşebileceğini göstermektedir.

4.2. Gaucher Hastalığı

Gaucher hastalığı GBA1 genindeki patojenik varyantlara bağlı β-glukoserebrosidaz eksikliği sonucu oluşur. Glukozilseramid ve ilişkili lipidlerin makrofajlarda birikimi karaciğer, dalak, kemik iliği ve kemiğin yanında akciğeri de etkileyebilir.

Pulmoner tutulum diğer organ bulgularına göre daha nadir olmakla birlikte ciddi hastalıkta klinik açıdan önemlidir. Başlıca pulmoner fenotipler; interstisyel akciğer hastalığı, alveoler infiltrasyon, pulmoner vasküler hastalık, pulmoner hipertansiyon ve hepatopulmoner sendromdur (11,15).

YÇBT'de buzlu cam opasiteleri, septal kalınlaşma, retiküler değişiklikler ve daha ileri hastalıkta fibrotik bulgular görülebilir. Pulmoner hipertansiyon açısından özellikle açıklanamayan veya parankimal hastalıkla orantısız dispne, senkop, sağ kalp yüklenmesi bulguları ve belirgin DLCO azalması uyarıcı olmalıdır.

Enzim replasman tedavisi sistemik Gaucher hastalığında temel hastalığa özgü tedavilerden biridir. Bununla birlikte pulmoner yanıt heterojendir; sistemik organomegalide belirgin düzelmeye rağmen akciğer fonksiyonu ve mimarisinin tamamen normale dönmediği bildirilmiştir (11). Bu nedenle yerleşmiş pulmoner hastalıkta klinik, fonksiyonel ve radyolojik izlem sürdürülmelidir.

4.3. Fabry Hastalığı

Fabry hastalığı GLA genindeki patojenik varyantlara bağlı alfa-galaktosidaz A eksikliği sonucu gelişen X'e bağlı bir lizozomal depo bozukluğudur. Globotriaosilseramid ve ilişkili glikosfingolipidlerin çeşitli hücrelerde birikimi kardiyak, renal, nörolojik ve dermatolojik bulguların yanı sıra solunum sistemini de etkileyebilir.

Pulmoner literatürde en tutarlı bulgu, hava yolu obstrüksiyonu eğilimidir (6). Hastalarda efor dispnesi,

kuru öksürük, wheezing ve göğüste sıkışma görülebilir. Bununla birlikte dispnenin kardiyak tutulum, renal hastalık, anemi veya fiziksel dekondisyon gibi ek nedenleri olabileceği unutulmamalıdır.

Spirometride FEV_1/FVC azalması ve küçük hava yollarına ait fonksiyonel bozukluklar bildirilmiştir. Sigara içmemiş hastalarda da hava yolu obstrüksiyonu gelişebilmesi doğrudan hastalık tutulumunu desteklemektedir; ancak mevcut çalışmaların örneklem büyüklükleri küçüktür ve Fabry hastalığında pulmoner tutulumun gerçek prevalansı kesin olarak bilinmemektedir (6,16).

Fabry hastalığına özgü tedavilerin pulmoner fonksiyon üzerindeki etkisine ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle hava yolu obstrüksiyonu bulunan hastalarda astım ve KOAH gibi daha sık nedenler ayrıca değerlendirilmelidir.

4.4. Geç Başlangıçlı Pompe Hastalığı

Pompe hastalığı GAA genindeki bialelik patojenik varyantlar sonucunda asit alfa-glukozidaz aktivitesinin azalması ve lizozomal glikojenin kas dokusunda birikmesiyle oluşur. Geç başlangıçlı Pompe hastalığında solunum sisteminin temel problemi akciğer parankiminden çok diyafram ve diğer solunum kaslarının progresif güçsüzlüğüdür (9,10).

Hastalar efor dispnesi, ortopne, sabah baş ağrısı, gündüz aşırı uyku hali, uyku kalitesinde bozulma, etkisiz öksürük veya tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ile başvurabilir. Diyafram güçsüzlüğü ekstremite kas güçsüzlüğünden daha erken gelişebildiğinden hastanın yalnızca nörolojik semptomlarla değerlendirilmesi tanıyı geciktirebilir.

Göğüs hastalıkları açısından kritik yaklaşım FVC'nin hem oturur hem de supin pozisyonda ölçülmesidir. Supin pozisyonda FVC'deki anlamlı azalma diyafram güçsüzlüğünü destekler. Ayrıca, MIP, MEP, sniff nazal inspiratuar basınç ve tepe öksürük akımı kullanılabilir (9).

Gece hipoventilasyonu gündüz solunum yetmezliğinden önce gelişebilir. Bu nedenle ortopne, sabah baş ağrısı veya gündüz uyku hali bulunan hastalarda gece oksimetresi tek başına yeterli olmayabilir; gerektiğinde polisomnografi ve transkütan/end-tidal CO_2 izlemi yapılmalıdır.

Randomize kontrollü geç başlangıçlı Pompe çalışmasında, alglukozidaz alfa tedavisi 78. haftada FVC ve altı dakika yürüme mesafesi açısından plaseboya göre anlamlı yarar göstermiştir (10). Pulmoner destek tedavisi; gerektiğinde noninvaziv ventilasyon, öksürük destek teknikleri, mekanik insuflasyon-eksuflasyon ve sekresyon temizliğini içerir. Hipoksemik nöromusküler hastada yalnızca oksijen tedavisine yönelmeden önce alveoler hipoventilasyon ve hiperkapni araştırılmalıdır.

4.5. Mukopolisakkaridozlar

Mukopolisakkaridozlar, glikozaminoglikanların lizozomal yıkımında görevli enzimlerin eksikliğiyle ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Solunum sistemi tutulumu özellikle MPS I, II, IV ve VI'da önemli morbidite nedenidir (7,8).

Üst ve alt hava yolu obstrüksiyonu; makroglossi, adenotonsiller hipertrofi, farengeal ve larengeal doku kalınlaşması, trakeal daralma, trakeomalazi ve bronkomalaziye bağlı gelişebilir. Bu nedenle MPS hastasındaki wheezing her zaman astım olarak yorumlanmamalıdır (7).

Restriktif ventilatuvar bozukluk kifoskolyoz, kostovertebral anomaliler, toraks deformitesi ve hepatosplenomegalinin göğüs duvarı/diyafram mekaniği üzerindeki etkilerine bağlıdır. Obstrüktif uyku apnesi sıktır; ileri hastalıkta anatomik obstrüksiyona restriksiyon ve alveoler hipoventilasyon da eklenebilir (7,8).

Solunum değerlendirmesi spirometri, akciğer volümleri, uyku çalışması, oksimetri/CO_2 izlemi ve gerektiğinde anatomik veya dinamik hava yolu görüntülemesini içermelidir. MPS hastalarında zor hava yolu olasılığı yüksek olduğundan sedasyon, bronkoskopi veya genel anestezi gerektiren işlemler deneyimli multidisipliner ekipler tarafından planlanmalıdır.

4.6. Niemann-Pick Hastalığı Tip C

Niemann-Pick hastalığı tip C (NPC), NPC1 veya NPC2 genlerindeki patojenik varyantlara bağlı hücre içi kolesterol ve lipid transport bozukluğudur. Erişkin başlangıçlı hastalarda progresif vertikal supranükleer bakış paralizisi, ataksi, distoni, dizartri, psikiyatrik belirtiler ve bilişsel bozukluk ön plandadır (12,17).

Erişkinlerde solunum sistemi morbiditesi çoğunlukla doğrudan interstisyel akciğer hastalığından ziyade ilerleyici nörolojik hastalığın sonuçlarına bağlıdır. Özellikle disfaji, sessiz aspirasyon, etkisiz öksürük, sekresyon retansiyonu ve tekrarlayan aspirasyon pnömonileri önem taşır (17).

Tekrarlayan pnömoni veya açıklanamayan solunumsal kötüleşmede disfaji ve aspirasyon sistematik olarak araştırılmalıdır. Hastanın klinik durumuna göre

videofloroskopik yutma değerlendirmesi, oksimetri, solunum fonksiyonları, uyku değerlendirmesi ve akciğer görüntülemesi planlanabilir (17).

5. TANISAL YAKLAŞIM

LDB'lerin pulmoner bulgularının büyük bölümü özgül değildir. Tanıdaki kritik nokta, akciğer bulgusunu multisistemik hastalığın parçası olarak tanımaktır.

5.1. Klinik Değerlendirme

Öyküde semptomların başlangıç yaşı ve progresyonu, aile öyküsü ve akraba evliliği, çocukluk döneminden gelen bulgular, ortopne, horlama ve tanıklı apne, aspirasyon, kas güçsüzlüğü, kemik hastalığı ve nörolojik/psikiyatrik belirtiler sorgulanmalıdır. Muayenede pulmoner değerlendirmeye ek olarak hepatosplenomegali, dermatolojik bulgular, iskelet deformiteleri, kas gücü, nörolojik durum ve kardiyak bulgular değerlendirilmelidir.

5.2. Solunum Fonksiyonları ve Gaz Değişimi

Pulmoner fenotipe göre spirometri, akciğer volümleri, DLCO, istirahat ve egzersiz oksimetresi, arter kan gazı, oturur-supin FVC, MIP/MEP ve uyku sırasında CO_2 değerlendirmesi kullanılabilir. Seri ölçümlerin değerlendirilmesi, progresif hastalıklarda tek bir ölçümden daha değerlidir.

5.3. Görüntüleme

Parankimal tutulum şüphesinde YÇBT temel yöntemdir. Buzlu cam opasiteleri, septal kalınlaşma, retikülasyon ve crazy-paving gibi bulgular görülebilmesine karşın bu paternler spesifik değildir. Görüntüleme bulguları klinik, fonksiyonel ve sistemik verilerle birlikte yorumlanmalıdır.

5.4. Biyokimyasal ve Moleküler Tanı

Fabry hastalığında heterozigot kadınlarda alfa-galaktosidaz A aktivitesinin normal aralıkta bulunabilmesi nedeniyle moleküler genetik değerlendirme özellikle önemlidir.

5.5. Bronkoskopi ve Akciğer Biyopsisinin Yeri

Modern enzimatik ve moleküler tanı yöntemleri nedeniyle akciğer biyopsisi çoğu LDB'de rutin tanısal yöntem değildir. Bronkoalveoler lavajda lipid yüklü veya köpüksü makrofajların görülmesi tanıyı destekleyebilir ancak özgül değildir. Biyopsi ancak alternatif tanıların dışlanamadığı ve histopatolojik sonucun klinik yönetimi değiştireceği seçilmiş hastalarda düşünülmelidir.

6. AYIRICI TANI

Parankimal infiltrasyon varlığında pulmoner alveoler proteinozis, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, bağ dokusu hastalıklarına bağlı interstisyel akciğer hastalığı, ilaç ilişkili akciğer hastalığı ve enfeksiyonlar ayırıcı tanıda yer alır. Hava yolu obstrüksiyonunda astım, KOAH, bronşiolit ve santral hava yolu hastalıkları; restriktif patern ve hipoventilasyonda ise diğer nöromüsküler hastalıklar ve göğüs duvarı bozuklukları araştırılmalıdır. İzole pulmoner bulgudan çok pulmoner fenotip ile sistemik kırmızı bayrakların birlikteliği LDB olasılığını artırır.

7. GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANI İÇİN PRATİK YAKLAŞIM

- İnterstisyel akciğer hastalığı + hepatosplenomegali → ASMD/Gaucher hastalığını düşün.
- Açıklanamayan obstrüksiyon + renal/kardiyak/dermatolojik bulgular → Fabry hastalığını düşün.
- Ortopne + supin FVC kaybı + aksiyal/proksimal kas güçsüzlüğü → Pompe hastalığını düşün.
- Üst hava yolu obstrüksiyonu + OSA + iskelet deformitesi → Mukopolisakkaridozu düşün.
- Aspirasyon + progresif nörolojik bulgular → Niemann-Pick tip C'yi düşün.

Pratik sıra: Pulmoner fenotipi objektifleştir → sistemik bulguları tanımla → hastalığa özgü enzim/biyobelirteç testi → moleküler doğrulama → multidisipliner izlem.

Tablo 2. Biyokimyasal ve moleküler tanı.

Hastalık	Biyokimyasal değerlendirme	Genetik doğrulama
ASMD	Asit sfingomiyelinaz aktivitesi ± lizofingomiyelin	SMPD1
Gaucher	β-glukoserebrosidaz aktivitesi ± lyso-Gb1	GBA1
Fabry	α-galaktosidaz A aktivitesi ± lyso-Gb3	GLA
Pompe	Asit α-glukozidaz aktivitesi	GAA
NPC	Oksisteroller ve/veya özgül lipid biyobelirteçleri	NPC1/NPC2
MPS	İdrar glikozaminoglikan analizi + hastalığa özgü enzim aktivitesi	İlgili gen

8. TEDAVİ VE PULMONER İZLEM

LDB'lerde pulmoner yönetim iki paralel yaklaşım gerektirir: altta yatan hastalığa özgü tedavinin uygun hastada uygulanması ve solunum sistemi komplikasyonlarının önlenmesi/tedavisi. Hastalığa özgü tedavilerin pulmoner etkisi hastalıklar arasında farklılık gösterir.

ASMD'de randomize kontrollü çalışma ile pulmoner difüzyon kapasitesinde tedaviye bağlı iyileşme gösterilmiş olması, doğrudan lizozomal birikime bağlı akciğer hasarının en azından belirli bir bölümünün geri dönüşümlü olabileceğini düşündürmektedir (3,14). Pompe hastalığında da enzim replasman tedavisiyle FVC'nin plaseboya göre daha iyi korunduğu gösterilmiştir (10). Buna karşın Gaucher hastalığında pulmoner yanıt daha heterojendir (11).

Yerleşmiş fibrozis, ciddi iskelet deformitesi, kronik hava yolu yeniden yapılanması veya ileri nöromüsküler yetmezliğin tamamen geri dönüşlü olması beklenmemelidir. Bu nedenle pulmoner fenotipin ve tedavi edilebilir hastalıkların erken tanınması önemlidir.

- Sigaranın bırakılması ve inhalasyon maruziyetlerinden kaçınma,
- Yaşa ve komorbiditelere uygun aşılama,
- Solunum yolu enfeksiyonlarının erken tedavisi,
- Sekresyon temizliğinin desteklenmesi ve gerektiğinde pulmoner rehabilitasyon,
- Uyku ilişkili solunum bozukluklarının araştırılması,
- Nöromusküler hipoventilasyonda noninvaziv ventilasyon,
- Disfajisi bulunan hastalarda aspirasyon riskinin azaltılması,
- Pulmoner hipertansiyon şüphesinde uygun kardiyopulmoner değerlendirme.

Takip sıklığı hastalığın tipi, başlangıçtaki pulmoner tutulum, tedavi durumu ve klinik progresyona göre bireyselleştirilmelidir.

9. SONUÇ

Lizozomal depo bozuklukları nadir hastalıklar olmakla birlikte erişkin göğüs hastalıkları pratiğinde farklı pulmoner fenotiplerle ortaya çıkabilir. İnterstisyel akciğer hastalığı, hava yolu obstrüksiyonu, pulmoner hipertansiyon, solunum kas güçsüzlüğü, uyku ilişkili hipoventilasyon ve tekrarlayan aspirasyon bu hastalıkların başlıca solunumsal görünümleridir.

Pulmoner bulguların çoğu özgül değildir. Tanıya götüren en önemli yaklaşım, akciğer hastalığını izole bir problem olarak değerlendirmek yerine multisistemik bulgularla birlikte yorumlamaktır. Özellikle açıklanamayan interstisyel akciğer hastalığına hepatosplenomegalinin eşlik etmesi; genç veya sigara içmemiş bireyde açıklanamayan hava yolu obstrüksiyonu ile renal, kardiyak veya dermatolojik bulguların bulunması; ortopne ve supin FVC azalmasının kas güçsüzlüğüyle birlikteliği; üst hava yolu obstrüksiyonu ile iskelet deformitelerinin birlikte görülmesi veya nörolojik hastalık zemininde tekrarlayan aspirasyon pnömonileri LDB açısından önemli klinik kırmızı bayraklardır.

Biyokimyasal ve moleküler tanı yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle invaziv pulmoner tanı yöntemlerine duyulan gereksinim azalmıştır. Bazı LDB'lerde hastalığa özgü tedavilerin bulunması, erken tanının önemini daha da artırmıştır. Göğüs hastalıkları uzmanının temel rolü yalnızca mevcut pulmoner komplikasyonu tedavi etmek değil, nadir bir sistemik hastalığın pulmoner fenotipini tanıyarak erken tanı ve multidisipliner tedavi sürecini başlatmaktır.

BÖLÜM SONU: AKILDA TUTULMASI GEREKENLER

- LDB'lerde pulmoner tutulum parankim, hava yolu, pulmoner vasküler yatak ve solunum kasları düzeyinde ortaya çıkabilir.
- İnterstisyel akciğer hastalığı + hepatosplenomegali birlikteliğinde ASMD ve Gaucher hastalığı düşünülmelidir.
- Fabry hastalığında hava yolu obstrüksiyonu eğilimi vardır; ancak pulmoner kanıt tabanı görece sınırlıdır.
- Pompe hastalığında oturur ve supin FVC'nin birlikte değerlendirilmesi diyafram güçsüzlüğünü saptamada değerlidir.
- MPS'de pulmoner hastalık çoğunlukla çok kompartmanlıdır; üst hava yolu, santral hava yolu, göğüs duvarı ve uyku solunumu birlikte değerlendirilmelidir.
- NPC'de tekrarlayan pnömonilerde disfaji ve sessiz aspirasyon aktif olarak araştırılmalıdır.
- Biyokimyasal ve moleküler tanının gelişmesi nedeniyle akciğer biyopsisinin rolü oldukça sınırlıdır.
- Tedavi edilebilir. LDB'lerde pulmoner fenotipin erken tanınması geri dönüşümsüz organ hasarı gelişmeden hastalığa özgü tedaviye ulaşılması açısından önem taşır.

KAYNAKLAR

1. *Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, et al. Lysosomal storage diseases. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 27.*
2. *Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. Mol Genet Metab 2017; 120(1-2): 27-33.*
3. *Wasserstein MP, Lachmann RH, Hollak C, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency in adults: one-year results. Genet Med 2022; 24(7): 1425-36.*
4. *McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. Genet Med 2013; 15(8): 618-23.*
5. *McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. Pediatrics 2008; 122: e341-e9.*
6. *Svensson CK, Feldt-Rasmussen U, Backer V. Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation: a systematic review. Eur Clin Respir J 2015; 2: 26721.*
7. *Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. J Inherit Metab Dis 2013; 36(2): 201-10.*
8. *Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. Paediatr Respir Rev 2011; 12(2): 133-8.*
9. *Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med 2006; 8: 267-88.*
10. *van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010; 362(15): 1396-406.*
11. *Goitein O, Elstein D, Abrahamov A, et al. Lung involvement and enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. QJM 2001; 94(8): 407-15.*
12. *Patterson MC, Clayton P, Gissen P, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: an update. Neurol Clin Pract 2017; 7(6): 499-511.*
13. *Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). Orphanet J Rare Dis. 2023; 18(1): 85.*
14. *Wasserstein MP, Hollak CE, Barbato A, et al. Adults with acid sphingomyelinase deficiency have sustained improvements in clinical outcomes with up to 5 years of olipudase alfa enzyme replacement therapy: ASCEND trial final results. J Inherit Metab Dis 2026; 49(3): e70192.*
15. *Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med 2002; 113(2): 112-9.*
16. *Brown LK, Miller A, Bhuptani A, et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(3): 1004-10.*
17. *Bremova-Ertl T, Patterson M. Niemann-Pick Disease Type C. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Updated November 20, 2025.*
18. *Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): A phase 3, randomised, multicentre trial. Lancet Neurol 2021; 20(12): 1012-26.*
19. *McCall AL, ElMallah MK. Macroglossia, motor neuron pathology, and airway malacia contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease: A narrative review. Int J Mol Sci 2019; 20(3): 751.*