

Diyabetik Ketoza Geliştiren Friedreich Ataksili Bir Olgu

A Case with Friedreich's Ataxia Who Developed Diabetic Ketosis

Dr. Enver ŞİMŞEK,^a
Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE,^a
Dr. Yıldız DALLAR^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 27.09.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 23.11.2006

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
ANKARA
senaysavas@yahoo.com

ÖZET Friedreich ataksisi otozomal resesif kalıtsal geçişli, progressif nörodegeneratif bir hastalıktır. İlerleyici ataksi, derin tendon reflekslerinde kayıp, pozisyon duyusunun kaybı, disartri ve hipertrofik kardiyomyopati ile karakterizedir. Glukoz metabolizmasıyla ilgili bozukluklar Friedreich ataksili olgularda sıklıkla gözlenir. Klinik olarak belirgin diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı sırasıyla %10 ve %30 sıklıkta görülür. Bu makalede Friedreich ataksisi tanısıyla takipteyken diyabetik ketoza tablosuyla başvuran 15 yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Friedreich ataksisi; Tip 1 diabetes mellitus

ABSTRACT Friedreich's ataxia is an autosomal recessive progressive neurodegenerative disease. It is characterized by progressive ataxia, loss of deep tendon reflexes, and loss of position sense, dysarthria, and hypertrophic cardiomyopathy. Glucose metabolism associated disturbances are frequently observed in Friedreich's ataxia cases. Clinically apparent diabetes and impaired glucose tolerance are observed in frequency of 10% and 30%, respectively. In this article, a case of 15-year-old male child, who was admitted with diabetic ketosis during his follow-up for diagnosis of Friedreich's ataxia, is presented.

Key Words: Friedreich's ataxia; diabetes mellitus, Type 1

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008, 17:51-54

Friedreich ataksisi (FA) primer nöronal dejeneratif hastalıklar arasında en sık görüleni olup, otozomal resesif kalıtım gösterir. Hastalığın prevalansı 100.000'de 4.7 olup, başlangıç yaşı ve klinik bulgular değişkenlik gösterebilir.¹ Moleküler genetik çalışmalar Friedreich ataksili olgularda 9q13-q21 kromozomunun, X25 geni birinci intronunda anormal sayıda GAA triplet tekrarı olduğunu ortaya çıkarmıştır. X25 geni, fonksiyonu tam olarak bilinmeyen frataksini kodlamaktadır. GAA triplet artışı bu mitokondriyal proteinin yapımını baskılamakta ve frataksin eksikliği bu hastalığa neden olmaktadır.^{1,2}

Friedreich ataksili olgularda glukoz metabolizmasıyla ilgili bozukluklara sık rastlanır.³ Bu makalede on yaşında Friedreich ataksisi tanısı alıp, bu tanıyla izlenirken, diyabetik ketoza tablosuyla kliniğimize getirilen 15 yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

On beş yaşında erkek hasta halsizlik ve iştahsızlık nedeniyle acil servise müracaat etti. Hastanın müracaatından bir ay önce çok su içme ve çok idrara çıkma şikayetinin olduğu, son bir ay içerisinde iki kilo kaybettiği ve ileri derecede halsizliğinin olduğu ifade edildi. Özgeçmişinden 5 yıldır başka bir merkezde FA tanısı ile izlendiği, hipertrofik kardiyomyopatisi için kalsiyum kanal blokleri kullandığı, hastanemize müracaatından önce yürüyebildiği, soygeçmişinde ise anne baba arasında birinci dereceden akrabalık olduğu, ailenin birinci çocuğu olduğu, kardeşinin sağ ve sağlıklı olduğu, ailede ve yakın akrabalarında benzer hastalık öyküsünün bulunmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 35 kg (<3persentil), boy: 155 cm (3-10 persentil), halsiz ve uykuya eğilimli, turgor hafif azalmış, orta dereceden dehidratasyon bulguları, pes kavus ve kifoskolyoz bulguları vardı. Nörolojik muayenesinde derin tendon refleksleri alınmadı. Pozisyon ve vibrasyon duyu kaybı, ataksik yürüyüş ve dizartri bulguları vardı. Laboratuvar incelemesinde; hemoglobin 15.5 g/dl, lökosit 7100 /mm³, trombosit 208 000/mm³ idi. Biyokimyasında kan glukozu 669 mg/dl, BUN 14 mg/dl, kreatinin 1 mg/dl, sodyum 129 mmol/l, potasyum 4.5 mmol/l, klor 94 mmol/l, kalsiyum 9.6 mg/dl, AST 21 IU/l, ALT 35 IU/l idi. Tam idrar incelemesinde dansite 1020, pH 5, glukoz (+++), keton (++++) idi. Kan gazında pH: 7.30, HCO₃:15.7 mmol/l, pO₂: 66.5 mmHg, pCO₂: 27.5mmHg idi. İnsülin; 1.7 mU/ml (14-160), C peptid; 0.15 pmol/ml (1.1-3.3), HbA1c: %10 idi. Adacık antikoru: negatif, anti glutamik asit dekarboksilaz:1,1 U/ml (0-2) ve insülin antikoru: %7 (4-10) saptandı.

Hasta bu bulguları ile diyabetik ketoz olarak kabul edildi. Sıvı ve intravenöz kristalize insülin infüzyonu (0.1 Ü/kg/saat) ile metabolik ve hemodinamik tablosu düzeltildi. Takibinde hızlı etkili insülin analogu ile kan glukozunun normal sınırlarda olması sağlandı. Diyabet eğitimi verilerek ve fizik tedavi rehabilitasyon desteği önerilerek takibe alındı. Aile üyelerinde ve birinci derece akrabalarında açlık insülin ve kan glukozu değerlerine bakılarak insülin direnci olmadığı ve

C-peptid düzeylerinin de normal olduğu gösterildi.

TARTIŞMA

Friedreich ataksisi en sık görülen otozomal resesif kalıtsal geçişli ataksidir. Tendon reflekslerinde kayıp, pozisyon duyusunun kaybı, dizartri ve hipertrofik kardiyomyopati ile karakterizedir. Başlangıcı 4 ila 20 yaşlar arasında, genelde 10 yaşından öncedir. Ataksi yavaş ilerler ve alt ekstremitede üst ekstremiteye göre daha belirgindir.^{4,5} Hastamızda ataksi 10 yaşında başlamış ve progresif seyir göstermişti. Başvuru anında yardımsız yürüyemiyor, derin tendon refleksleri alınamıyor, patlayıcı vasıfta konuşuyordu. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda kayıp belirgindi. Zeka normaldi.

FA'li olgularda glukoz metabolizmasıyla ilgili bozukluklara sık rastlanır. Klinik olarak belirgin diyabet görülme sıklığı %10 iken, bozulmuş glukoz toleransı %30 sıklıkta görülür.⁶⁻⁸ Friedreich ataksili olgularda diabetes mellitusun tip, gelişim ve seyri iyi karakterize edilememiştir. Bir çalışmada Friedreich ataksili olgularda diyabetin insüline bağımlı ve ketozise eğilimli olduğu, ortalama insülin gereksiniminin 1 U/kg kadar olduğu, bu olgularda tip 1 diyabetes mellitus için tipik olan immün parametrelerin ve HLA haplotipinin negatif olduğu ve diyabetin remisyon göstermediği vurgulanmıştır. Sonuç olarak Friedreich ataksisinde diyabetin insüline bağımlı diyabet olduğu, ancak bu olguların HLA ve otoimmünite ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir.⁹ Bunun yanında Friedreich ataksili hastalarda aşikar diyabet gelişimi öncesi insülin direnci varlığı da tanımlanmış, benzer şekilde hastaların birinci derece akrabalarında insülin direnci bildirilmiştir.¹⁰ Bu bulgular insülin direncinin kalıtsal bir özellik olduğunu desteklese de, olgumuzda insülin direnci gözlemedik. Günlük insülin dozu 0.75 Ü/kg ile kan glukozu normal sınırlarda izlendi ve izleminde HbA1c %6.9 olarak ölçüldü.

Friedreich ataksi oluşumuna neden olan frataksinin mitokondrial metabolizmada ve mitokondrial DNA stabilitesinde önemli rol oynadığı,

oksidatif fosforilasyonda görev aldığı ve mitokondrial demir içeriğini düzenlediği bildirilmiştir.^{11,12} Frataksinin hücrede oksidatif hasarı azaltan bir antioksidan olduğu öngörülmektedir. Frataksin eksikliği tek başına diyabet gelişimine neden olmamaktadır. Çünkü FA'li hastaların büyük bir çoğunluğunda diyabet gelişmemektedir.⁶ Endojen üretilen bir antioksidan olan frataksin eksikliğinin; mitokondrial demir birikimine, spesifik mitokondrial enzimlerde defekte, oksidatif strese duyarlılıkta artışa, serbest radikal aracılı hücre ölümüne, lipid peroksidasyonunda artışa ve sonuçta hücre hasarına neden olarak diyabet gelişmesine yolaçtığı düşünülmektedir.^{13,14} Tip 2 diabetes mellitus ile kromozom 9q13-q21, X25 gen bölgesi arasındaki ilişkinin diyabet gelişiminde rolü bildirilmiştir.⁸ Hastamızda ise mutlak insülin eksikliğinin diyabet tanı anında gösterilmesi, tip 1 diyabetin klasik başlangıcı olan diyabetik ketozis tablosunda getirilmesi ve insülin ile kolayca metabolik kontrolün sağlanması nedeniyle tip 2 diyabet ile ilişki kurulamamıştır.

Genel populasyonda GAA trinükleotid tekrar artışlarının 'expansion' uzunluğu değişkendir. Kısa, orta veya uzun tekrarlar olabilir. FA'li hastalarının hemen hemen hepsinde her iki allelde çok uzun tekrar artışları vardır.^{6,15} Ortalama tekrar uzunluğu 200-1700 arasında değişir. Normal bireylerde de trinükleotid tekrarına rastlanabilir. Bu iki şekilde olabilir: Birincisi; 1-10 tekrar üniti ile kısa uzunlukta normal allel (allel frekansı: %83); ikincisi; 11-36 tekrar üniti ile ara uzunlukta normal allel (allel frekansı: %17). GAA triplet tekrarını heterozigot olarak taşıyan bireylerde FA gelişmez, ancak heterozigot taşıyıcılık insülin direnci gelişimi ile ilişkilidir.¹⁶ Ristow ve ark. yaptıkları bir çalışmada hem Alman hem de Amerikan populasyonunda ara uzunlukta tekrar ünitli normal allel taşıyan bireylerde tip 2 diyabet gelişme riskinin 3-4 kat arttığını bildirmişlerdir.³ Hollanda populasyonunda yapılan bir çalışmada ise ara uzunlukta tekrar genişlemeleri olan bireylerde tip 2 diyabetin artan sıklığı gösterilememiştir.¹⁷ Tip 2 diyabet gelişimi üzerine genetik heterojenitenin de katkısının olabileceği düşünülmektedir.

Friedreich ataksili hastaların klinik bulguları çok heterojen olup, triplet tekrar uzunluğu ile hastalığın ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki vardır.¹⁸ Bu durum diyabet gelişimi için böyle değildir, çünkü kısa GAA triplet tekrarına sahip FA'li olmayan bireylerde diabetes mellitus gelişebileceği bildirilmiştir.^{3,19} Bir veya her iki allelde intermediate tekrar taşıyıcılığı olan bireyler, kısa tekrar taşıyıcılığına sahip bireylerle karşılaştırıldığında ortalama birinci faz insülin yanıtı %50 daha yüksek bulunmuştur. Bu bireylerde glukoz yükleme testi sırasında insülin sekresyonunda belirgin artış olduğu ve insülin pik değerine kısa sürede ulaşıldığı açıklanmıştır.¹⁷ Ara uzunlukta tekrar allel varlığı ile insülin pikine ulaşılma süresi arasında ters bir ilişki bulunması, glukozu değişken β hücre yanıtını yansıtmakta, ancak insülin direncinin neden olduğu insülin hipersekresyonunu dışlamamaktadır.

Friedreich ataksili olgularda periferik insülin direncinin derecesi hastalık süresiyle ilişkilidir. Monositlere insülin bağlanma defektinin, insülin direncinin derecesiyle ve anormal glukoz toleransı ile ilişkisi gösterilememiştir.²⁰ Oral glukoz yüklenilmesi sonrası monositler üzerindeki insülin reseptörlerinin afinitesinde artış olmaması, insülin reseptörlerinin bağlayıcı fonksiyonunu değiştiren bir membran bozukluğunun, diyabet gelişimindeki rolünü desteklemektedir.

Sonuç olarak, Friedreich ataksili olgularda diyabet patofizyolojisinde etkili çok sayıda faktör olabileceği, diyabetin tanı anında tip 1 diyabetin özelliklerini gösterse de, hastalığın uzun süreli takibinde insülin direncinin gelişebileceği beklenebilir. Benzer durum klasik tip 1 diyabette de görüldüğünden, insülin direnci Friedreich ataksili olgularda tip 2 diyabete yorumlanmaktansa, uzun süreli dışarıdan insülin uygulamasına konağın direnci olarak algılanabilir. Friedreich ataksi tanısı alan olgularda diyabetin sık görülmesi ve klinik olarak semptomatik hale gelmesi bir süreç olduğundan, FA'li olguların periyodik kontrollerinde açlık ve tokluk kan glukozu ölçümü ve yılda bir oral glukoz tolerans testi yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Pandolfo M. Friedreich's ataxia: clinical aspects and pathogenesis. *Semin Neurol* 1999; 19:311-21.
2. Alper G, Narayanan V. Friedreich's ataxia. *Pediatr Neurol* 2003;28:335-41.
3. Ristow M, Giannakidou E, Hebinck J, et al. An association between NIDDM and a GAA trinucleotide repeat polymorphism in the X25/Frataxin (Friedreich's Ataxia) gene. *Diabetes* 1998; 47: 851-4.
4. Maertens P. Inborn Errors of Metabolism I Neurologic Degenerative Diseases. David RB. *Child and Adolescent Neurology*. Richmond, Virginia. 1998, p.331-3.
5. Johnston MV. Movement Disorders. In: Behrman RE, Cliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2004. p.2020.
6. Finocchiaro G, Baio G, Micossi P, Pozza G, Di Donato S. Glucose metabolism alterations in Friedreich's ataxia. *Neurol* 1988;38:1292-6.
7. Finocchiaro G. Glucose metabolism alterations in Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 1985;17:612-4.
8. Holmkvist J, Almgren P, Parikh H, et al. Haplotype construction of the FRDA gene and evaluation of its role in type II diabetes. *Eur J Hum Genet* 2005;13:849-55.
9. Schoenle EJ, Boltshauser EJ, Baekkeskoy S, et al. Preclinical and manifest diabetes mellitus in young patients with Friedreich's ataxia: no evidence of immune process behind the islet cell destruction. *Diabetologia* 1989;32: 378-81.
10. Fantus IG, Janjua N, Senni H, Andermann E. Glucose intolerance in first-degree relatives of patients with Friedreich's ataxia is associated with insulin resistance: evidence for a closely linked inherited trait. *Metabol* 1991;40:788-93.
11. Rötig A, de Lonlay P, Chretien D, et al. Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. *Nat Genet* 1997;17:215-7.
12. Ouahchi K, Arita M, Kayden H, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein. *Nat Genet* 1995;9:141-5.
13. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15:318-68.
14. Lodi R, Taylor DJ, Schapira AH. Mitochondrial dysfunction in friedreich's ataxia. *Biol Signals Recept* 2001;10:263-70.
15. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, et al. Friedreich's ataxia: Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996;271:1423-7.
16. Pandolfo M. Molecular genetics and pathogenesis of Friedreich ataxia. *Neuromuscular Disord* 1998;8: 409-15.
17. Hart LM, Ruige JB, Dekker JM, Stehouwer CD, Maassen JA, Heine RJ. Altered β -cell characteristics in impaired glucose tolerant carriers of a GAA trinucleotide repeat polymorphism in the frataxin gene. *Diabetes* 1999;48:924-6.
18. Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, et al. The relationship between trinucleotide (GAA) repeat length and clinical features in Friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 1996;59:554-60.
19. Clausen J, Borch-Johnsen K, Ibsen H, et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young health Caucasians. *J Clin Invest* 1996;98:1195-209.
20. Fantus IG, Seni MH, Andermann E. Evidence for abnormal regulation of insulin receptors in Friedreich's ataxia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:60-3.