

Bir Tip III Glikojenez Olgusu

A CASE OF TIP III GLYCOGENOSIS

Ertan KAYSERİLİ», Selma TAKMAZ ÇÜN*,
Murat HIZARCIOĞLU*, Nurse! BAYINDIRERYILMAZ'

* Dr.izmir Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi,
** Doç.Dr.izmir Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İZMİR

ÖZET

Glikojen depo hastalıkları glikojenin yapı veya konsantrasyonunda bozukluğa yol açan bir grup metabolik hastalıktır. İlk kez W29'da Von Gierke tarafından klinik olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda enzim çalışmalarındaki gelişmeler üzerine glikojen metabolizmasına ilişkin birçok kalıtsal kusur oldukça sık tanımlanmaya başlamıştır.

Bugün için onaltı tipi bilinen glikojen depo hastalıklarından cinse bağlı resesif geçiş gösteren karaciğer fosforilaz kinaz dışındaki tüm glikojenezler otozomal resesif geçiş gösterir. Genel olarak bulguları hepatosplenomegali, büyüme geriliği, konvülsiyon, hipoglisemi ile bazı tiplerde nörolojik bulgular, kas ağrıları, miyopati ve hipotonidir.

Hastanemize karın şişliği, huzursuzluk ve konvülsiyon öyküsü ile gelen olguya yaptığımız ileri tetkikler sonucu glikojen depo hastalığı tanısı koyduk. Tiplendirme için yaptığımız fibroblast kültürü sonucu olguda tip III glikojen depo hastalığı saptadık ve nadir görülen bir glikojenez tipi olduğu için yayınlamayı uygun bulduk.

Anahtar Kelimeler: Tip III glikojenez,
Débrancher enzim eksikliği

T Klin Pediatrı 1995, 4:146-148

Glikojenezler, glikojen metabolizmasındaki bazı enzimatik bozukluklar sonucu anormal yapı veya konsantrasyondaki glikojenin dokularda birikimi ile ortaya çıkan hastalıklardır, ilk kez Von Gierke tarafından 1929

Geliş Tarihi: 27.4.1995

Yazışma Adresi: Dr.Ertan KAYSERİLİ
İzmir Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi,
Alsancak, İZMİR

Bu vaka 38. Uluslararası Trabzon Kongresi'nde sunulmuştur.

SUMMARY

The glycogen storage diseases are the results of metabolic errors, leading to abnormal concentrations or structure of glycogen. The clinical picture was first defined by Von Gierke in 1929. Nowadays, many hereditary defects due to glycogen metabolism are well defined, due to the improvement on enzyme studies.

There are sixteen forms of glycogen storage disease. In contrast to other types of glycogen storage diseases, which are inherited autosomal recessively, family studies indicate an X-linked inheritance in patients with liver phosphorylase kinase deficiency. Its clinical picture includes hepatosplenomegaly, growth retardation, convulsions, hypoglycemia and some types include neurological symptoms, muscle pain and hypotonia.

A patient admitted to our hospital with abdominal distention, irritability and convulsions was diagnosed as glycogen storage disease. In this patient type III glycogen storage disease was found as a result of the cultured skin fibroblast. Since it is a rare case, we decided to report it here.

Key Words: Glycogenesis type III,
Debrancher enzyme deficiency

T Klin J Pediatr 1995, 4:146-148

yılında tanımlanmış, günümüze dek onaltı tip ile bunların alt formları tarif edilmiştir (2).

Tip III glikojen depo hastalığı debrancher (amilo-1,6 glukozidaz) enzim eksikliği sonucu gelişen bir hastalık olup, Cori veya Forbes hastalığı olarak da bilinmektedir (3). Hastalık otozomal resesif olarak geçer ve tip I'den sonra ikinci sıklıkla görülür (2-4). Etkilenen başlıca dokular karaciğer, kalp ve iskelet kasıdır. Hastalık bebeklik ve çocuklukta hepatomegali, açlık hipoglisemileri, miyopati, büyüme geriliği, nadiren kardiyomiopati, hepatik fibrozis ve muhtemelen siroz bulguları ile

ortaya çıkar (5). Açlık hipoglisemisi, karaciğer fonksiyon testleri bozuklukları, hiperlipidemi ile giden biyokimyasal bozukluklar tanıda yardımcı olup, kesin tanı özellikle birikim yeri olan karaciğer ve kas biyopsilerinde patolojik olarak glikojen depolanmasının gösterilmesi ve lökositlerden, karaciğer, deri ve kas biyopsilerinden elde edilen fibroblast kültürlerinde sorumlu enzim eksikliğinin saptanması ile olmaktadır (6).

Tedavisi semptomatiktir ve hipoglisemi önlenmeye çalışılır. Yüksek protein ve karbonhidratlı diyet ile sık beslenme önerilir (7). Uzun süreli prognoz genellikle iyidir. Amnion hücre kültürleriyle prenatal tanı konulabilir (8).

OLGU SUNUMU

Ailesi tarafından 15 gün kadar önce karın şişliği farkedilen, özellikle yemeklerden sonra huzursuzluğu olan ve ateşli ve ateşsiz dönemlerde tonik-klonik jeneralize konvulsiyon geçirdiği belirtilen 1.5 yaşındaki erkek olgu, tetkik ve tanı amacıyla izmir Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesine yatırıldı. Motor ve mental gelişimi normal seyreden olgunun, anne ve babası arasında 2. dereceden akrabalık dışında öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu.

Olgunun fizik muayenesinde; ağırlık: 7.9 kg (%3 altında), boy: 70 cm (%3-10), BÇ: 43 cm (%3 altında) ÜKÇ: 13 cm, ÜKÇ/BÇ: 0.30 (hafif beslenme bozukluğu) bilinci açık batın distandü görünümde, karaciğer 10 cm palpabl, dalak nonpalpabl olarak saptandı. Olgunun diğer tüm sistem bakıları ve nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar bulguları: Olgunun hemogramında bir özellik olmayıp sedimantasyon 77 mm/h ve CRP (-) idi. Saptanan en düşük açlık kan şekeri değeri 50 mg/dl idi. Total kolesterol: 475 mg/dl (!), total lipid: 1225 mg/dl (t), trigliserit: 771 mg/dl (T), SGOT: 730 U/lt, SGPT: 548 U/lt, timol: 8.8 U, LDH: 2064 U/lt, total protein: 7.3 gr/dl, albumin: 4 gr/dl, protein elektroforezinde *az* ve *Ş* globulin fraksiyonunda artma saptandı. Hepatit markırları ve grup aglutinasyon testleri (-) olup, CPK, kan ve idrar aminoasit kromatografisi normal değerlerde idi. Tam idrar tetkiki ve böbrek fonksiyon testleri de normal olarak değerlendirildi. PA akciğer grafisi, iki yönlü kraniyografi, sol el bilek grafisi normal olup, kronolojik yaşı ile uyumluydu.

Batın USG: Gros hepatomegali mevcut, ekojenitesi homojen şekilde artmış olup, infiltrasyon veya metabolik bir hastalık ile uyumlu idi.

EEG'de epileptiform aktivite bozukluğu, BBT'de bilateral parieto-occipital kalsifikasyonlar ve diffuz serebral atrofi saptandı.

MR'de her iki hemisferde kortikal atrofi, özellikle parietalde kalsifikasyon ile uyumlu gyral hipointens alanlar mevcut olup, giruslardaki atrofi ve kalsifikasyonlar doğum sırasında geçirilen travma sonucu gelişen iskemik gliotik alanlara bağlı olabilir şeklinde yorumlandı.

Karaciğer biyopsisinde glikojen depo hastalığına uyan bulgular mevcuttu.

Cilt biyopsisinden elde edilen fibroblast kültüründen Rotterdar Hollanda Erasmus Üniversitesi Genetik Departmanında yapılan enzim analizinde "débrancher enzim" 1.3 nmol/h/mg olarak saptandı (kontrol değeri 20-6.5 nmol/h/mg), ve olgumuz débrancher enzim eksikliği "Tip III Glikojenez" tanısını aldı.

TARTIŞMA

Glikojenezler, glikojen metabolizmasındaki enzimatik bozukluk sonucu anormal yapı ve konsantrasyondaki glikojenin dokularda birikimi ile ortaya çıkan bir hastalıktır, insidansı hakkında farklı kaynaklar olmasına karşın, Almanya'da 1975 yılında Schaub ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1/113000 olarak saptanmıştır (9).

Tip III glikojen hastalığının tip I'den sonra ikinci sıklıkta görüldüğüne dair bilgiler mevcuttur (4). Ancak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Schaub ve arkadaşlarının Almanya'da yaptıkları 100 glikojenozlu olguda tip I %30, tip II ve tip IV %20 sıklıkta görülürken, tip III'e nadiren rastlanılmış, Belçika'da yapılan çalışmada da tip III dışında aynı bulgular bulunmuş, tip III'e daha sık rastlanmıştır (9). Yine Cohn ve arkadaşları tarafından Faroe Ar'ıları'nda 78 kişilik bir ailede yapılan çalışmada 7 kişide glikojenez tip III'e rastlanılmış, bu da Faroe Adaları'nda tip III'e sık rastlanıldığını göstermiştir (10). Yapılan araştırmalardan çıkan sonuç; bölgesel olarak sıklığın değişebileceğini göstermektedir.

Glikojenez tip III'de etkilenen başlıca dokular: karaciğer, iskelet ve kalp kasıdır. Özellikle açlık periyotlarından sonra görülen hipoglisemi ve hepatomegali, tip III glikojenezisin en sık ve en erken ortaya çıkan bulgularıdır. Sadece bu bulgular ile gelen 4 yaşındaki bir olguya Bohles ve arkadaşları tip III glikojenez tanısını koymuşlardır (11). Hipogliseminin nadir olarak görülebildiği ve genellikle de asemptomatik olduğu, ancak konvülsiyonlarla gelecek kadar da semptomatik olabildiği literatürde belirtilmektedir (3,2).

Tip III glikojeneziste transaminazlarda bozukluk, lipid ve kolesterol yüksekliği en önemli laboratuvar bulgularıdır (4).

Hepatomegali ve açlık hipoglisemisinin erken yaşta başlamasına karşın, kas tutulumunun şiddeti ve başlama yaşı geniş bir dağılım gösterir, hafif bir kuvvetsizlikten ağır nöropatiye kadar değişebilir (4). Myopatinin sıklıkla adolesan dönemden sonra, erişkin yaşta görüldüğü saptanmıştır. Broker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yalnızca kas dokusunda débrancher enzim eksikliği saptanan 21 yaşındaki olguya tip III glikojenez tanısı konulmuş ve ailesinin araştırılmasıyla 25 yaşındaki kız kardeşinin de etkilendiği gösterilmiştir (12).

Tip III Glikojenozda kalp tutulumu da olabilir. Kardiomegali ve EKG değişiklikleri görülebilir. Ancak kalp tutulumu olan olguların %95'inden fazlasında klinik bulgu vermez.

Tanı karaciğer biyopsisi ile konur. Anormal yapıdaki glikojenin, dokularda birikimi saptanabilir. Rosenfield ve arkadaşlarının glikojen tip III'lü 3 hasta ile yaptığı çalışmada: hastalar bir gece aç bırakılmış, hepsinde hipoglisemi saptanmış, oral glikoz verildikten sonra şeker ve laktat seviyesinde artış saptanarak, yapılan karaciğer biopsisinde karaciğer glikojenin %12-16 oranında arttığı gösterilmiş ve tanı tip III glikojenoz olarak konmuştur (13).

Karaciğer biopsisinde glikojenoz tanısı konduktan sonra kesin tanı eksik olan enzimin dokularda gösterilmesidir. Tip III'de de eksik olan débrancher (amilo 1,6 glikozidaz) enzimi karaciğer, kas ve deri fibroblast kültürlerinde gösterilebilir. Rosenfield ve arkadaşları 5 hastada yaptıkları karaciğer ince iğne biopsisinden sonra enzim eksikliğini göstermişlerdir. Furuntani ve arkadaşları ise alınan deri biyopsisinden elde edilen fibroblast kültürlerinde débrancher enzim eksikliğini saptamış ve bunun normale göre yaklaşık %50 azaldığını bulmuşlardır (14). Besky ve arkadaşları ise deri fibroblast kültürlerinde débrancher enzim aktivitesinin %10'dan daha az olduğunu saptamışlardır (15). Olgumuzda deri biyopsisi sonucu elde edilen fibroblast kültürü Erasmus Üniversitesi genetik departmanına (Hollanda) gönderildi ve yapılan enzim tayininde "débrancher enzimi" 1,3 nmol/h/mg olarak saptanarak (kontrol değeri ise 20-65 nmol/h/mg) olgumuza tip III glikojenoz tanısı konuldu.

Shin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada iğne biyopsisine gereksinim olmadan heparinize periferel kandan da débrancher enzim tayini yapılabileceği ve bunun kolaylık sağlayabileceğini belirtmişlerdir (16).

Hastalık sadece karaciğerde sınırlı olduğunda prognoz oldukça iyidir ve karaciğer yetmezliği nadiren gelişir. Tedavide yüksek protein ve kaloriden oluşan diyet ile destek yapılır, kalorinin %25'i proteinden sağlanır. Özellikle alanin ve dallı-zincirli aminoasitler diyete eklenir. Yapılan çalışmalarda alaninin azaldığı gösterilmiştir (17).

Tip III glikojenozda prénatal tanı da mümkündür. Amnion sıvısından alınan hücre kültürlerinde débrancher enzim eksikliği gösterilmiştir (8). Prénatal tanının 1 ve 2. trimesterde yapılabileceği bildirilmiştir. Besky ve arkadaşları bunun için 20. haftayı önermişlerdir (15). Prénatal tanı yapılmasına karşın hastalık genellikle benign olduğundan yapılmasını gereksizdir diyen araştırmacılar da vardır (8).

KAYNAKLAR

1. Von Gierke C. Hepatonephromegalla glycogena (Glycogen speicherkrankheit der leber und nieren). Beitr Pathol Anat 1929; 32:497-513.
2. Sökücü S, Saka N. Karbonhidrat metabolizması bozuklukları. Neyzi O, Ertuğrul T. T Pediatri 1992; 3:765-71.
3. Ampola MG. Çeviri: Haktan M, Aydın A. Glikojen depo hastalıkları. PEDIATRIE Metabolizma Bozuklukları, 1986; 4:107-14.
4. Özen H, Koçak N. Glikojenozisler. Glukoz Metabolizması Bozuklukları, 1993; 14:120-36.
5. Koçak N, Katkı Çağlar M, Göğüs S, et al. Laboratory and clinicopathological findings of two patients of glycogenosis with liver and muscle involvement. Doğa Tr J Med Sci 1992; 16:419-23.
6. Stanley CA. Disorders of carbohydrate metabolism. In: Walker WA, Dunre PB, Hamilton IR, Watkin IB, eds. Pediatric gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management. Builington: BC Decker Co. 1991: 936-42.
7. Moses SW. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 11:155-74.
8. Hug C. Defects in metabolism of carbohydrates. In: Behrman RE, Vaughan UC. Metabolic Diseases. Nelson Textbook of Pediatrics, 14th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992:366-9.
9. Schaub J, Bayer IP. Incidence of glycogen storage disease in the German Federal Public Kinderheilked 1975 11:79-85.
10. Cohn J, Wang P, Hauge M, Henningsen K, Jensen B. Amylo-1,6 glucosidase deficiency (glycogenosis tip III) in the Faroe Islands. Hum Hered 1975; 25:115-26.
11. Bohles H, Dick W, Schay J. Treatment of glycogenosis tip III with total parenteral nutrition, continuous intragastric infusion and D. Thyroxin. Infusionsther Klin Ernähr 1982; 9:160-1.
12. Broker HS, Kuhn C, Fiehn W, Assma H, Sabroder JA. Glycogenosis caused by amylo-1,6 glucosidase deficiency myopathy as a lead findings in adults. Schowetz Med Wochenscher 1981; 111:854-8.
13. Rosenfield EC, Popous IA, Chibisou IO. Some cases of type III glycogen storage disease. Clin Chim Acta 1976; 16:23-30.
14. Furuntani A, Yana O, Gotoh S, Higashi K, Hesegawa E, Ohnishi A. Some properties of fibroblasts from a patient with debrancher deficiency. Sanggoika Daigaku-Zassni 1990; 2:411-8.
15. Besky GT, Cohen PT, Faed MS, Wohlstenholme S. Amylo-1,6 glucosidase activity in cultured cells a deficiency in type glycogenosis with prenatal studies. Prenat Diagn 1983; 3:13-9.
16. Shin JS. Diagnosis of glycogen storage disease. J Inherit Metab Dis 1990; 13:314-9.
17. Femandes S, Leonard SV, Moses SW, et al. Glycogen storage disease: recommendations for treatment. Eur J Pediatr 1988; 147:226-8.