

Hipogliseminin Nadir Bir Nedeni: Glikojen Depo Hastalığı Tip 0

A Rare Cause of Hypoglycemia: Glycogen-Storage Disease Type 0

İD Birgül KİREL^a,
İD Gökçen ULUALAN^a,
İD İlhan HAZER^a,
İD Makbule EREN^b

^aÇocuk Endokrinolojisi BD,
^bGastroenteroloji BD,
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Eskişehir, TÜRKİYE

Received: 26.03.2018
Received in revised form: 09.05.2018
Accepted: 10.05.2018
Available online: 28.02.2019

Correspondence:
Birgül KİREL
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi BD, Eskişehir,
TÜRKİYE/TURKEY
bkirel@ogu.edu.tr

Bu çalışma, 21. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji
ve Diyabet Kongresi (26-30 Nisan 2018,
Antalya)'nda poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Glikojen depo hastalığı Tip 0 (GSD-0); karaciğer glikojen sentetaz eksikliği sonucu gelişen otozomal resesif geçişli, nadir bir hastalıktır. GSD-0 hastalığı süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde başlayan açlık sonrası hipoglisemi ve ketoz ile postprandiyal hiperglisemi ve hiperlaktik asidemi ile karakterizedir. Bu çalışmada, GSD-0 tanısı konulan iki kardeş olgunun sunulması amaçlanmıştır. Olguların kendilerinde, annelerinde ve ailelerinde pek çok bireyde süt çocukluğu döneminden itibaren hipoglisemi öyküsü ve bulguları mevcuttu. İzlemde olguların birinde ve annede postprandiyal hiperglisemi saptanmıştır. Bu yüzden anneye yanlışlıkla Tip 2 diyabet tanısı konulmuştur. Ailedeki hasta bireylerin hepsinin mental ve motor gelişimi normal idi. Hiçbirinde hepatomegali saptanmadı. İki kardeşte *GYS2* geninde bileşik heterozigot (*NM-021957.3*) p.T379I (c.1136C>t)/p.P525T (c.1573C>A) mutasyonu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Çocuk; hipoglisemi; glikojen depo hastalığı tip 0; *GYS2* geni; mutasyon; glikojen sentetaz eksikliği

ABSTRACT Glycogen-storage disease Type 0 (GSD 0) is a rare, an autosomal recessive inherited disease caused by liver glycogen synthetase deficiency. It is characterised by fasting hypoglycemia accompanied by ketosis and postprandial hyperglycemia and hyperlactacidemia. We present here two siblings diagnosed with glycogen-storage disease type 0. They and their mother and many subjects in their family had the history of hypoglycemia and its symptoms since their infancy period. Postprandial hyperglycemia was detected in the mother and in the one sibling during their follow-up. So the mother was misdiagnosed as Type 2 diabetes. All patients in the family had normal mental and motor development. Hepatomegaly was not present in all them. A compound heterozygous *GYS2* gene mutation (*NM-021957.3*) p.T379I (c.1136C>t)/p.P525T (c.1573C>A) was showed in the siblings.

Keywords: Children; hypoglycemia; glycogen storage disease type 0; *GYS2* gen; mutation; glycogen synthetase deficiency

Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde görülen ketotik hipoglisemilerin nadir bir nedeni glikojen depo Tip 0 hastalığı [glycogen-storage disease Type 0 (GSD-0)]'dir. Bu hastalığa karaciğer glikojen sentetaz (GS) eksikliği neden olmaktadır.¹ İlk kez 1963 yılında Lewis ve ark. mental retardasyon ve hipoglisemik atakları olan bir hastanın karaciğer biyopsisinde GS aktivitesini sıfır olarak saptayarak bu hastalığı tanımlamışlardır.² Şimdiye kadar 30 GSD-0 hastası tanımlanmıştır.³

GS eksikliğinde karaciğerde glikojen depoları belirgin azalmaktadır. Bu nedenle GSD-0 hastalığı, glikojen depo hastalıkları içinde sınıflanmasına

rağmen kas glikojeni normal ama karaciğerde glikojen deposu yetersizdir. Hepatomegali gözlenmemektedir. Karaciğer glikojen depoları yetersiz olduğundan, gece beslenmelerinin kalktığı süt çocukluğu döneminde bu hastalarda sabahları açlıkta hipoglisemi atakları başlamaktadır. Bu sırada alternatif enerji kaynağı olarak sağlam olan glikoneogenez ve yağ oksidasyonu yolları ile ketoz ortaya çıkmaktadır. Özellikle karbonhidrat içeren yemeklerden sonra karaciğer tarafından tutulan glukoz, hepatik glikojen sentezine giremediğinden postprandiyal hiperglisemi ve ayrıca kullanılmayan glukoz glikolitik yola kaydığınan postprandiyal hiperlaktatemi ve hiperlipidemi gelişmektedir.^{1,3-8}

Kromozom 12p12,2 yer alan *GYS2* gen mutasyonları bu hastalığa neden olmaktadır. Hastalığın kesin tanısı, önceleri karaciğer dokusu örneklerinde ölçülemeyecek kadar düşük GS enzim aktivitesinin gösterilmesi ile konulmakta idi.¹⁻⁴ Şimdi ise *GYS2* gen mutasyonlarının gösterilmesi ile kolayca tanı konmaktadır.¹⁻⁸

Bu çalışmada, kendilerinde ve ailelerinde pek çok bireyde hipoglisemi öyküsü ve semptomları olan, kendilerinde bileşik heterozigot *GYS2* gen mutasyonları gösterilerek GSD-0 tanısı konulan iki kardeş olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

On yıl sekiz aylık kız olgu, boy kısalığı şikâyeti ile getirildi. Öyküsünden dokuz aylıktan itibaren hipoglisemi, konvülsiyon ve senkop atakları öyküsü olduğu, açlığa tahammülü olmadığı, sık sık ve özellikle gece yatmadan önce mutlaka beslendiği, süt çocukluğu döneminde hipoglisemi etiyolojisini belirlemek amacıyla yatırılarak izlendiği, ketotik hipoglisemi dışında başka bir metabolik ve hormonal anormallik saptanmadığı öğrenildi. Anne-baba arasında akrabalık öyküsü yoktu. Ailesinde annesininde, annesinde, ağabeyinde ve annesinin erkek kardeşinin bir kız ve bir erkek olan iki çocuğunda süt çocukluğu döneminden itibaren aynı semptom ve bulguların olduğu öğrenildi. Anne tarafında diyabet öyküsü yok iken, babasının babasında diyabet mevcuttu.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 28 kg (3-10 p), boy: 1,28 cm (<3 p) idi. Frontal çıkıntı, burun kökü basıklığı, hipertelorizm ve düşük kulak bulguları mevcuttu, hepatomegali yoktu. Diğer sistem muayene bulguları normal sınırlarda idi. Mental-motor gelişimi normal saptandı. Laboratuvar analizinde karaciğer enzimleri ve kreatinin kinaz düzeyleri normal sınırlar içerisinde bulundu. Açlık provakasyon testinde hipoglisemi anında keton pozitifliği dışında hormonal (C-peptit, insülin, kortizol, büyüme hormonu), metabolik bir anormallik (idrara-kan aminoasitleri, NH₃, laktat, pirüvat, kan gazı) saptanmadı (Tablo 1). Glukagon testine yanıtı normal idi. Oral glukoz tolerans testinde açlık glukozu 55 mg/dL, laktat düzeyi 13 mg/dl (11-14) iken, 2. saatte glukoz 91 mg/dL, laktat 23 mg/dL olarak bulundu.

Olgumuzun ağabeyi 18 yaşında idi. Boy: 1,72 cm, mental ve motor gelişimi normaldi. Fizik muayenede anne ve kız kardeşe göre daha belirgin dismorfik yüz bulguları mevcuttu. Frontal çıkıntı çok belirgin idi. Uzun yüz, burun kökü basıklığı, hipertelorizm ve düşük kulakları vardı. Hepatomegali saptanmadı. Hastane kayıtlarından ilk kez 1,5 yaşında olmak üzere defalarca hipoglisemi (glukoz 16 mg/dL), konvülsiyon ve senkop geçirme nedeni ile getirildiği, yatırılarak izlendiği, hepatomegali saptanmadığı, o zaman hipoglisemiyle eş zamanlı karaciğer fonksiyon testleri, hormonal ve metabolik araştırmalarda bir anormallik bulunmadığı, hipoglisemi sırasında glukagona yanıtın yeterli olduğu, iki ve dört yaşında iken kan şekeri izleminde tokluk kan glukoz düzeylerinin 140-290

TABLO 1: Oral glukoz tolerans testi laboratuvar bulguları.

	0. dakika	2. saat
Glukoz (mg/dL)	45	91
Laktat (mg/dL)	13	23
İnsülin (uIU/mL)	2,67	
C-peptit (ng/mL)	0,58	
Büyüme hormonu (ng/mL)	7,52	
Kortizol (ug/dL)	25,74	
Amonyak (µg/dL)	86	
Pirüvat (mg/dL)	0,6	
Kan ketonu	1+	
İdrar ketonu	2+	

mg/dL arasında saptandığı öğrenildi. Dört yaşında iken yapılan karaciğer biyopsisinde karaciğerde glikojen miktarı 0,76 g/100 g doku olarak bulundu.

Olgumuzun annesinin anne ve babası da ak-raba değildi. Anne boyu: 1,55 cm idi. Annede de frontal çıkıntı, burun kökü basıklığı, hipertelorizm ve düşük kulak bulguları mevcuttu. Hepatomegali saptanmadı. Annenin beş yaşında senkop, hipoglisemi nedeni ile hastaneye yatırılarak araştırıldığı, bir neden saptanamadığı, kız olgumuza olan gebeliğinde diyabet ortaya çıktığı, daha sonra da hastane kayıtlarından postprandiyal şekerinin defalarca >200 mg/dL saptanması nedeni ile tip 2 diyabet tanısı konulduğu, bir süre metformin kullandığı, düzenli olarak yapılan kontrollerde hemogloblin a1c düzeylerinin hep <6% olduğu ama sabah açlık kan şekeri düzeylerinin çoğunlukla 45-55 mg/dL arasında olarak kaydedildiği ve bir kayıta kan şekeri 49 mg/dL iken, idrar ketonunun 150 mg/dL (++++). olduğunun saptandığı öğrenildi.

Olgularımızın genetik analizlerinin ve bilgilerin olgu sunumu yapılması için ebeveynlerinden onay alındı. Yeni nesil dizi analizi ile (İNTERGEN Laboratuvarı) her iki kardeş olgumuzda *GYS2* geninde bileşik heterozigot (*NM-021957.3*) *p.T379I* (*c.1136C>t*)/*p.P525T* (*c.1573C>A*) mutasyonu saptandı. Olgularımıza GSD-0 tanısı konuldu. Beslenmeleri sık ve glisemik indeksi düşük, protein içeriği zengin gıdalardan olacak şekilde düzenlendi.

TARTIŞMA

Boy kısalığı nedeni ile başvuran olgumuzda ve ailesinde pek çok bireyde süt çocukluğu döneminden itibaren hipoglisemi, konvülsiyon, senkop atakları ve açlığa tahammül edememe öyküsü mevcuttu. Hiçbirinde hepatomegali saptanmamıştı. Her iki kardeşte hipoglisemi anında keton pozitifliği dışında başka bir hormonal ve metabolik anormallik gösterilmemiş idi. Ayrıca, daha önce annede ve erkek kardeşte postprandiyal hiperglisemi saptanmıştır. Annede sabahları ketotik hipoglisemi atakları olmasının yanında, postprandiyal hiperglisemilerinin olması nedeni ile yanlışlıkla Tip 2 diyabet tanısı konulmuştu. Tüm bu bulgularla olgularımıza GSD-0 tanısı konulmuştur.

Bu hastalarda karaciğer glikojen içeriğinin değişken olduğu; çoğunlukla düşük veya orta derecede düşük olarak saptandığı bildirilmiştir.¹⁻⁴ Erkek olan olgumuza biyopsi yapılarak karaciğerde glikojenin var olduğu gösterilmiştir. GS eksikliği/glikojen sentez yetersizliği olan bu olgularda karaciğerde glikojen varlığının sebebi açıklanamamıştır. Orho ve ark., bu hastalarda karaciğerde glikojen sentezinin GS'den bağımsız, alternatif yollarla gerçekleşiyor olabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹

Bu hastalığın tanısında kullanılan glukagon testi ile karaciğerde glikojen deposunun varlığı ve mobilizasyonunda yetersizlik olup olmadığı anlaşılmaktadır. Hipoglisemi anında glukagona yanıtın olmaması; gece yeterli glikojen deposu oluşturulmadığına işaret etmektedir. GSD-0 hastalarında glukagon yanıtının da değişken olduğu; bazı hastalarda glukagon yanıtının hiç olmadığı bazılarında yetersiz veya normal olarak saptanmıştır.² Olgularımızın glukagona yanıtı normal idi.

Bu hastalıkta ağır semptomatik hastalar yanında tesadüfen saptanan pek çok asemptomatik ketotik hipoglisemi hastaları olduğu bildirilmiştir.⁴⁻⁶ Bazı raporlarda bu hastalarda büyüme ve gelişimsel problemlerin gözlenmediği bildirilir iken; bazılarında epilepsi, mental retardasyon, boy kısalığı ve osteopeni gelişen hastalar olduğu rapor edilmiştir.¹⁻³ Olgularımızın birinde boy kısalığı mevcuttu. Ailede hasta olan bireylerin hiçbirinde mental-motor gerilik yoktu. Öte yandan olgularımızda dismorfik yüz bulguları saptanmıştır. Bu bulgular GSD-0 hastalarında daha önce hiç tanımlanmamıştır.

Her iki kardeş olgumuzda *GYS2* geninde bileşik heterozigot (*NM-021957.3*) *p.T379I* (*c.1136C>t*)/*p.P525T* (*c.1573C>A*) mutasyonu olduğu saptanarak GSD-0 tanısı kesinleştirilmiştir. *GYS2* geninde pek çok farklı mutasyonlar olduğu bildirilmiştir. Ama bu hastalıkta tam bir genotip ve fenotip ilişkisi kurulamamıştır.^{1,5-8} Klasik hastalık bulgusu gösterenlerde *GYS2* geninde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar olduğu saptanmıştır. Öte yandan bazı heterozigot taşıyıcı ebeveyn ve kardeşlerin etkilenmediği saptanır iken, bazı taşıyıcılarda hipoglisemik atak öyküleri, glukoz metabolizması anor-

mallikleri (diyabet, alkol alımından sonra hipoglisemi gelişmesi) olduğu bildirilmiştir.⁸ Orho ve ark. tarafından bildirilen yedi hastada; homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar saptanmıştır. Bu hastaların bazılarında karaciğer dokusunda hemen hemen hiç GS aktivitesi olmamasına rağmen normal karaciğerde düşük-orta derecede glikojen varlığı gösterilmiştir.¹ Kliniği ağır semptomatik olan ve GYS2 geninde bileşik heterozigot mutasyon varlığı gösterilen erkek olgumuzda ise karaciğer biyopsisinde glikojen varlığı gösterilmiştir.

Bu aile sunularak; GSD-0 hastalığının pek çok bireyi etkilediği, bu hastalığın klinik seyri ve uzun vadedeki sonuçları bildirilmiştir. Ketotik hipoglisemi ile beraber postprandiyal hiperglisemi varlığı etiyojisi açıklanamadığında GSD-0 tanısı akla gelmelidir. Tedavisi, beslenmenin düzenlenmesinden ibaret olan bu hastalığın erken tanısı hasta bireylerin hipoglisemi ataklarının komplikasyonlarından korunmasına yol açacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Birgöl Kirel; **Tasarım:** Birgöl Kirel, Makbule Eren; **Denetleme/Danışmanlık:** Birgöl Kirel; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Birgöl Kirel, Makbule Eren; **Analiz ve/veya Yorum:** Birgöl Kirel; **Kaynak Taraması:** Gökçen Ulualan, İlhan Hazer; **Makalenin Yazımı:** Birgöl Kirel, Gökçen Ulualan, İlhan Hazer; **Eleştirel İnceleme:** Birgöl Kirel, Gökçen Ulualan, Makbule Eren.

KAYNAKLAR

- Orho M, Bosshard NU, Buist NR, Gitzelmann R, Aynsley-Green A, Blümel P, et al. Mutations in the liver glycogen synthase gene in children with hypoglycemia due to glycogen storage disease type 0. *J Clin Invest.* 1998;102(3):507-15. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lewis GM, Spencer-Peet J, Stewart KM. Infantile hypoglycemia due to inherited deficiency of glycogen synthetase in liver. *Arch Dis Child.* 1963;38(197):40-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kasapkara ÇS, Aycan Z, Açoğlu E, Senel S, Oğuz MM, Ceylaner S. The variable clinical phenotype of three patients with hepatic glycogen synthase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(4):459-62. [Crossref] [PubMed]
- Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf JI. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab.* 2006;87(4):284-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Laberge AM, Mitchell GA, van de Werve G, Lambert M. Long-term follow-up of a new case of liver glycogen synthase deficiency. *Am J Med Genet A.* 2003;120A(1):19-22. [Crossref] [PubMed]
- Szymańska E, Rokicki D, Watrobinska U, Ciara E, Halat P, Płoski R, et al. Pediatric patient with hyperketotic hypoglycemia diagnosed with glycogen synthase deficiency due to the novel homozygous mutation in GYS2. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;4:83-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Spiegel R, Mahamid J, Orho-Melander M, Miron D, Horovitz Y. The variable clinical phenotype of liver glycogen synthase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(12):1339-42. [Crossref] [PubMed]
- Soggia AP, Correa-Giannella ML, Fortes MA, Luna AM, Pereira MA. A novel mutation in the glycogen synthase 2 gene in a child with glycogen storage disease type 0. *BMC Med Genet.* 2010;11(1):3. [Crossref] [PubMed] [PMC]