

TIP 1 GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI (BİR VAKA NEDENİ İLE)

Dr. Ziya METE (*) • Dr. İsmail GÖÇMEN (**) • Dr. Ergun UÇMAKLI (***) • Dr. Sedat ÇOLAK (****)

ÖZET: Tip 1 glikogenosis glukoz-6-fosfataz (G-6-Pase) enzimi eksikliği sonucu meydana gelen, otozomal resesif geçişli glikojen depo hastalıklarından biridir. Sunulan vakada bir aylık kız çocuğu olup kilo alamama şikayeti ile getirilmiş, hepatosplenomegali ve ksantomlar saptanan hastada plazma trigliseridi 4200 mg/dl, kolesterolü 800 mg/dl gibi ileri derecede yüksek değerlerde bulunmuştur. Plazma görünüm testi ve lipoprotein elektroforezi sonucu tip V hiperlipidemi olarak değerlendirilen hastanın yapılan karaciğer biyopsisi tip 1 glikojen depo hastalığı ile uyumlu bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELE: Glikojen depo hastalığı, Hiperlipoproteinemi.

SUMMARY: Glycogenosis type 1 is one of the autosomal recessive inherited glycogen storage diseases that results from the deficiency of G-6-Pase. Our case, a 1 month old girl who presented with the complaint of failure to gain weight, had hepatosplenomegaly, xanthomas and such high plasma triglyceride levels as 4200 mg/dL and cholesterol 800 mg/dL. According to the results of plasma appearance test and lipoprotein electrophoresis, the patient was evaluated as type V hyperlipidemia and later was found to have glycogen storage disease type I on liver biopsy.

KEY WORDS: Glycogen storage disease, Hyperlipoproteinemia.

GİRİŞ

Tip 1 glukojen depo hastalığı ilk defa 1930'da Von Gierke tarafından tanımlanmıştır. Otozomal resesif geçen bu hastalık G-6-Pase eksikliği sonucu oluşur. G-6-Pase eksikliğinde glukoz-6-fosfat glikoza dönüşmez; diğer metabolik yollara kayarak hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularını oluşturur (1,2). Biriken glukoz-6-fosfat pürinler üzerinden ürik aside; pürivate ve oradan da asetil koenzim-A (Ac-CoA)'ya dönüşür. Klinikte büyüme geriliği, massif hepatomegali, yanaklarda glikojen birikimine bağlı taş bebek yüzü, hipoglisemi, hiperlaktiksidemi, hiperürisemi, hiperlipidemi ile seyredir (1,2). Tanıda enzim miktarlarının gösterilmesi ve karaciğer biyopsisi esastır.

VAKA TAKDİMİ

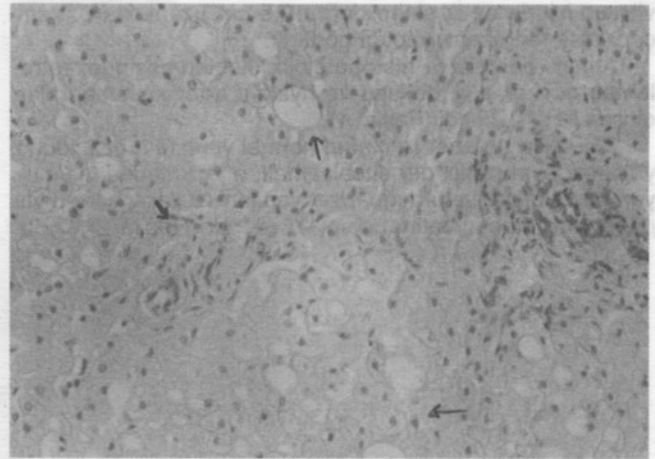
Bir aylık kız çocuğu kliniğimize kilo alamama şikayeti ile getirildi. Normal bir gebelik sonunda 3900 gr olarak doğduğu, emmesinin iyi olmasına rağmen kilo alamadığı belirtildi. Hasta, sağ ve sağlıklı teyze çocukları olan 29 yaşındaki anne ile 20 yaşında babanın üçüncü çocuğu idi. Ailede 8 yaşında sağlam kız ile 1.5 yaşında, karaciğer büyüklüğü, haval ve ateş hikayesi ile ölen bir kız kardeş mevcuttu.

Fizik muayene ağırlık: 3100 gr. (% 35 p), boy: 48 cm. (% 25 p), baş çevresi: 34 cm. (% 25 p). Renk soluk, turgor hafif azalmış, solunum ve kalp sesleri dinlemekle normal, batin bombe, göbekte pürülan akıntı var, karaciğer 5 cm. dalak 2 cm. palpabl, tüm vücutta yaygın ksantomlar mevcut, yanaklar dolgun ve gergin, yenidoğan refleksleri azalmış, bebek hipotonik fakat emme normaldi.

Laboratuvar incelemesinde, tam kan değerleri normal, glisemi 94 mg/dl, SGOT 195 IU, SGPT 64 IU, alkalin fosfat 185 mU/ml, ürik asit 9.6 mg/dl, laktad 4.1 mmol/ml, trigliserid 4200 mg/dl, kolesterol 800 mg/dl, HDL-C 10 mg/dl, VLDL-C 735 mg/dl, LDL-C 55 mg/dl bulundu. Batin ultrasonografisinde konturları düzenli 5.5 cm. hepatomegali saptandı. Tetkik için alınan kanın ileri derecede lipemik olması ve ciltte ksantomların varlığı nedeni ile yapılan plazma görünüm testinde plazma üst kısmında orta derecede krema tabakası tespit edildi. Lipoprotein elektroforezinde şilomikron

% 1, Pre-beta % 63.7, beta % 26.2, alfa % 9.1 oranlarında bulundu.

Yapılan karaciğer biyopsisinin morfolojisinde portal alanlar genellikle normal görünümde olup parankimde sinüsoid mesafeleri ortadan kalkmış ve hücreler birbirlerine yaslanmış şekilde (Kaldırım taşı manzarası) dizilim göstermekte idi. Arada küçük gruplar halinde yer yer yağlı değişiklik alanları izlenmekte idi. Hepatositlerin sitoplazmalarında PAS (+) ince glikojen granülleri dikkati çekmekte idi. Ayrıca bazı hepatositlerde intranükleer glikojen varlığı da gözlemlendi. Bu bulgular ışığında olgu Glikojen Depo Hastalığı olarak değerlendirildi (Resim 1,2). Hasta bize tekrar 6 aylık iken sepsis tablosu ile geldi, yapılan girişimlerin sonuç vermemesi üzerine yatırılışının üçüncü günü exitus oldu. Hastanın ölen kardeşinin de aynı hastalık nedeniyle kaybedildiğini düşünmekteyiz.



Resim 1. İntrasitoplazmik ve intranükleer glikojen birikimi ve fokal yağlı değişiklik alanları H&E x 100.

TARTIŞMA

Glikojen depo hastalıkları glikojenin yapı ve yıkımında görevli enzimlerin eksikliği sonucu glikojen yapım ve konsantrasyon bozukluğuna yol açan bir grup metabolik hastalıktır (1,3). En sık görülen formu G-6-Pase enzim eksikliğine bağlı otozomal resesif geçişli tip 1a glikogenosis (Von Gierke)'dir (4). G-6-Pase eksikliğinde glukoz-6-fosfat glikoza

* GATA H.Paşa Eğt. Hst. Çocuk Sağ. ve Hst. Srv. Doç. Dr.

** GATA H.Paşa Eğt. Hst. Çocuk Sağ. ve Hst. Srv. Yrd. Doç. Dr.

*** GATA H.Paşa Eğt. Hst. Patoloji Srv. Yrd. Doç. Dr.

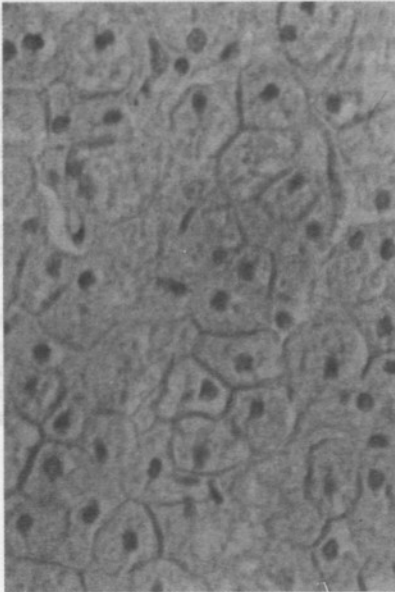
**** GATA H.Paşa Eğt. Hst. Çocuk Sağ. ve Hst. Srv. Uz. Öğr.

dönüşemez ve diğer metabolik yollara kayarak hastalığın klinik ve laboratuvar belirtilerini oluşturur. Biriken glukoz-6-fosfat pürinler üzerinden ürik aside, diğer bir yolla da pürivata, oradan da trigliserid ve kolesterol sentezinde başlıca substrat olan AcCoA'ya dönüşecektir. Hastamızda tespit ettiğimiz hiperlipideminin nedeni budur. Ancak tespit ettiğimiz trigliserid ve kolesterol değerleri literatürde bildirilen değerlerden yüksektir (5,6).

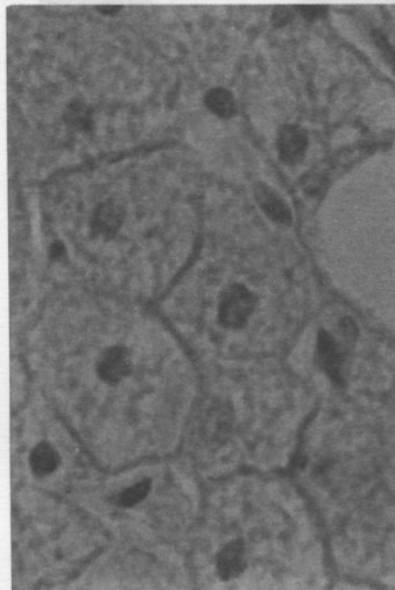
Genelde tip 1a glikojen depo hastalığı tip IV hiperlipidemi nedenleri arasında yer almaktadır (7). Ancak olgumuz lipoprotein elektroforezinde yüksek trigliserid ve kolesterol değerleri yanında şilomikronların bulunması, ayrıca plazma görünüm testinde üstte oluşan krema tabakası nedeniyle tip V hiperlipidemi olarak değerlendirilmiştir.

Klinik olarak hastalarda doğumdan sonra kilo alamama yakınması vardır. Batın bombedir, belirgin hepatomegali saptanır. Yüzde glikojen birikimine bağlı taş bebek yüzü olur. Ekstansör yüzeylerde belirgin olmak üzere ksantomlar

Resim 2.
İntrasitoplazmik ince
granüller halinde
izlenen Glikojen
granülleri
A) PAS x 200,
B) PAS x 400.



A



B

görülebilir. Deri ince, venler belirgindir (8). Bütün bu bulgu ve semptomlar bizim vakamızda da mevcuttu. Literatürde bildirilen hipoglisemik ataklara bağlı özellikle sabaha karşı oluşan konvulsyonları ve trombosit adhezyon kusuruna bağlı burun kanamalarını (3,8) vakamızda tespit edemedik. Bunun nedeni hastamızın uzun süre kontrolümüzden çıkışı olabilir. Bazı vakalarda hafif hipotoni bildirilmiştir (1). Nitekim bizim vakamızda da özellikle ikinci yatışında belirgin hipotoni vardı. Bu hastaların nötrofil fonksiyonlarının bozuk olması nedeni ile enfeksiyonlar ve sepsis görülür (3). Laktik asid yüksek olduğu için en hafif bir enfeksiyonda bile asidoz gelişebilir. Bizim vakamızda da kan laktat düzeyi belirgin olarak yüksekti ve hasta sepsis nedeni ile exitus oldu.

Laboratuvarında kan ürik asid, laktat, kolesterol, trigliserid ve yağ asitleri yüksektir. Oksidasyona bağlı ketonemi oluşur. Hipoglisemi, SGOT, SGPT yüksekliği saptanır. Hipoglisemi hariç bütün bu bulgular hastamızda mevcuttu. Radyolojik ve ultrasonografik olarak karaciğer ve böbreklerde büyüme saptanır. Bizim vakamızda belirgin hepatomegali görülmüş, fakat böbreklerde büyüme saptanamamıştır.

Tip 1 glikojen depo hastalığında karaciğerde intrasitoplazmik glikojen ve az miktarda lipid birikiminin gözlemlendiği bildirilmektedir (2). Olgumuza yapılan karaciğer biyopsisinde intrasitoplazmik, glikojen ve az miktar da lipid birikimi izledik. Ülkemizde metabolik hastalıkların çok görülmesine karşılık, enzim çalışmalarının rutin yapılamaması tanının daha çok klinik ve karaciğer biyopsisi ile konmasını gerektirmektedir. Ancak buna göre de sınıflama yeteri kadar sağlıklı olamamaktadır. Nitekim biz de tanıyı karaciğer biopsisi ve klinik bulgulara dayanarak koyduk. Enzim çalışması teknik imkansızlıklar nedeniyle yaptıramadık. Tanıda lökosit glikojen miktarlarının tespiti de kullanılmaktadır (8).

Tedavide ilk planda sık besleme ile kan glukozunun yüksek tutulmaya çalışılması önemlidir. 2-3 yaşından sonra barsaklardan emilmesi daha yavaş olan mısır nişastası önerilmektedir (1,3,5,6). 2-3 yaşından küçüklerde özellikle gece uykuda beslenebilmeleri için nazogastrik tüp uygulaması ile gece boyunca glikoz verilmelidir (1,3,5,8). Nadiren gastrostomi gerekebilir.

Sonuç olarak hepatomegali, kilo alamama, hiperlipidemi gibi semptomlarla gelen hastaların değerlendirilmesinde glikojen depo hastalıklarının düşünülmesi, tanıda karaciğer biyopsisinin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Nelson W.E., Vaughan V.C., McKay R.S.: Textbook of Pediatrics, Edt: W.B. Saunders Company. 13th. Ed. Philadelphia, London, Toronto, P.307-308 (1987)
2. Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L.: Patologic Basis of Disease. Edt: W.B. Saunders Staff. 4th. Ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 151-152 (1989).
3. Shimon W., Moses.: Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. J.Pediatr gastroenterol nutr. aug 11 (2): 155-74, (1990).
4. Johnson M.P., Compton A., Drugan A., Evans M.I.: Metabolic Control of Von Gierke Disease (Glycogen Storage Diseases Type 1a) in Pregnancy: Maintenance of Euglycemia with Cornstarch. Obstet Gynecol. March 75 (3): 507-510, (1990).
5. Fernandes J., Alaupovic P., Wit J.M.: Gastric Drip Feeding in Patient with Glycogen Storage Disease Type 1: Its Effects on Growth and Plasma Lipids and Apolipoproteins. Pediatr Res Apr 25 (4): 327-31, (1989).
6. Leuy E., Thibault L., Roy L., Letearte J., Lambert M., Seidman E.G.: Mechanisms of Hypercholesterolaemia in Glycogen Storage Disease Type1: Defective Metabolism of Low Density Lipoprotein in Cultured Skin Fibroblasts. Eur J.Clin Invest. Jun 20 (3) 253-60, (1990).
7. McIntyre N., Harry D.S.: Lipids and lipoproteins in Clinical Practice. Aylesbury, England. Hazell Books Ltd. p: 111, (1991).
8. Kocak N., Özsoylu Ş., Ciliv G.: Tip 1 Von Gierke Glikogenosis Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi Temmuz 32 (3): 209-215, (1989).