

Glikojen depo tip I hastalarında kötü metabolik kontrol için yeni bir belirteç olarak hiperkalsemi

Mustafa Kılıç

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Doçenti
İletişim: kiliçkorkmaz@yahoo.com.tr

SUMMARY: Kılıç M. (Keçiören Training and Research Hospital, Pediatric Metabolism Unit, Ankara, Turkey). Hypercalcemia as a new marker for poor metabolic control in patients with type I glycogen storage disease. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 105-108.

Glycogen storage disease (GSD) type Ib is an autosomal recessive disease caused by deficiency of glucose-6-phosphate translocase. We present here a five-month-old infant with GSD type Ib presented with neutropenia and classical features accompanied with hypercalcemia in the first and recurrent attacks. A homozygous mutation c1211_1212delCT in the G6PT (SLC37A4) gene confirmed the diagnosis. We suggest that hypercalcemia may be used as a new marker to demonstrate poor metabolic control in patients with GSD type Ib. GSD type I should be considered in the differential diagnosis of prolonged hypoglycemia in the newborn period.

Key words: glycogen storage disease type Ib, hypercalcemia, metabolic decompensation, neutropenia, hypoglycemia.

ÖZET: Glikojen depo hastalığı tip Ib, otozomal resesif geçişli olup, glukoz-6-fosfat translokaz eksikliği sonucu oluşur. Bu yazıda, ilk yatışında ve tekrarlayan akut atak dönemlerinde hiperkalsemisi dikkat çekici olan, klinik bulgulara nötropeninin eşlik ettiği, G6PT (SLC37A4) geninde homozigot c1211_1212delCT mutasyonu saptanarak glikojen depo hastalığı tip Ib tanısı doğrulanan beş aylık bir bebek sunulmuştur. Ayrıca, bu olgu ve daha önce bildirilmiş vakalardan yola çıkarak hiperkalsemi bulgusunun tip I glikojen depo hastalığında akut dönem kötü metabolik kontrolü göstermede yeni bir belirteç olabileceğini düşündük. Yenidoğan döneminde uzamış hipoglisemi ayırıcı tanısında glikojen depo hastalığı tip I akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: glikojen depo hastalığı tip Ib, hiperkalsemi, metabolik bozulma, nötropeni, hipoglisemi.

Glikojen depo hastalığı tip Ib (GDH Ib), (MIM 232220) otozomal resesif geçişli olup, glukoz-6-fosfat translokaz (G6PT) eksikliği sonucu oluşur.¹⁻³ İnsidansı 1:500.000 olup, G6PT (SLC37A4) geni 11q23.'e lokalizedir.⁴ Klinik bulgular; açlık hipoglisemisi, hiperürisemi, hiperlaktatemi, hiperlipidemi, hipertransaminazemi ve nötropenidir. Taş bebek yüzü, hepatomegali, nefromegali, splenomegali, abdominal distansiyon, ince ekstremiteler ve büyüme geriliği fizik muayene bulgularıdır. İleri dönemde boy kısalığı, hafif mental retardasyon, hepatik adenom ve adenokarsinom, kronik böbrek yetmezliği, osteoporoz, enflamatuvar bağırsak hastalığı beklenen komplikasyonlardır. Tedavi yaklaşımı sık besleme, gece drip infüzyonla besleme, galaktoz ve fruktozdan

kısıtlı diyet, antibiyotik profilaksisi ve granülosit-kolonu uyarıcı faktör (G-CSF) dir.¹⁻³ Kötü metabolik kontrollü hastalarda karaciğer transplantasyon endikasyonu olup, bu durum nötropeni ve böbrek tutulumu için mutlak tedavi değildir.^{5,6} Nötropeninin kesin tedavisi için ayrıca kemik iliği transplantasyonu gerekir. Bu yazıda tekrarlayan akut atak dönemlerindeki yatışlarında hiperkalsemisi dikkat çeken bir GDH tip Ib vakası sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Beş aylık kız bebek, ilk kez 2.5 aylık iken öksürük, ishal ve huzursuzluk şikayetleri ile getirildi. Akut bronşiolit, akut gastroenterit, adenoviral enfeksiyon ön tanıları ile yatırılarak izlenen hasta hidrasyon, sefotaksim,

klaritromisin tedavileri sonrası sekizinci gün taburcu edildi. Hasta taburcu olduktan 15 gün sonra ateş, öksürük şikayeti ile tekrar getirildi. Akciğerlerde bilateral ronküs ve hepatomegali saptanan hasta akut bronşiolit ön tanısı ile ikinci kez yatırıldı. Özgeçmişinde yenidoğan döneminde 13 gün hipoglisemi nedeniyle hastanede yatırıldığı, ancak herhangi bir neden saptanamadığı, maternal diyabete ikincil düşünüldüğü öğrenildi. Soygeçmişde anne-babanın kuzen oldukları öğrenildi. Fizik muayenede taş bebek yüzü, solukluk, abdominal distansiyon, hepatomegali ve splenomegali saptandı (Şekil 1). Laboratuvar bulgularında hipoglisemi (13 mg/dl), nötropeni (absolüt nötrofil sayısı 148), anemi (hemoglobin 8.2 g/dl), hiperlipidemi [trigliserid: 469 mg/dl (normali 34-112 mg/dl)], laktik asidoz [laktik asit 10.08 mmol/l (normali 0.33-1.33 mmol/L)], hiperkalsemi [12 mg/dl (normali 8.8-10.6 mg/dl)], hiperkalsiüri [2.5 mg/dl (normali 0-0.5 mg/dl)], hipertransaminazemi [AST 269 U/L (normali <35 U/L)], hiperferritinemi [1398 ng/ml (normali 11-306 ng/ml)], ketonüri (++) bulundu (Tablo I, II). Batın ultrasonografide hepatomegali saptandı. Ayırıcı tanıda glikojen depo hastalığı tip Ib, hemofagositik sendrom ön planda yer aldı. Nötropeni nedeniyle yapılan kemik iliği incelemesinde myeloid hücrelerinde belirgin artış, myeloid ve eritroid seride megaloblastik değişiklikler ve serbest histiyositlerin görüldüğü, nötrofil serisinde duraklama olmadığı, hemofagositik hücre ve malign hücrelere rastlanmadığı bildirildi. G6PT geninde homozigot c1211_1212delCT mutasyonu saptanan hasta GDH Ib tanısı aldı. Enfeksiyon döneminde geniş spektrumlu antibiyotik, glukoz içeren sıvı desteği verildi. Evde izleminde anne sütüne ek olarak fruktoz, galaktoz içermeyen mama ile sık besleme, antibiyotik profilaksisi (amoksisilin 10 mg/kg/gün), nötropeni için absolü nötrofil sayısına

göre 5 µg/kg dozunda G-CSF (Neupogen®) başlandı. Gece drip infüzyonla besleme ve altı aydan sonra dört saatte bir 1 gr/kg/doz mısır nişastası verilmesi planlandı. Ancak taburculuktan bir hafta sonra iyi beslenememe nedeni ile tekrar getirilen hastanın hipoglisemisi saptanması nedeni ile üçüncü kez yatırıldı.

Tartışma

Glikojen depo hastalığı tip Ib mikrozomal G6PT genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Bu gen G6PT (SLC37A4) 11q23.3'e lokalize olup şimdiye kadar yaklaşık 100 civarında mutasyon tanımlanmıştır.³

Son yıllarda az sayıda çalışmada GDH I hastalarında akut atak döneminde hiperkalsemi olduğu gözlenmiş ve kötü metabolik kontrolü gösterdiği bildirilmiştir. Literatürde GDH I tanısı alan toplam 23 hastada (22 GDH tip Ia, 1 tip Ib) hiperkalsemi sıklığı %78.3 olarak bildirilmiştir.⁷ Hiperkalsemi ile hiperlaktatemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu, akut atak döneminde hiperkalseminin, uzamış laktik asidoz veya kötü metabolik kontrollü hastalardaki hiperlipidemiye ikincil olabileceği öne sürülmüştür.⁷ Bizim hastamızda da ilk başvuruda ve tekrarlayan yatışlarda hiperkalsemi izlendi. G6PT ve glukoz-6-fosfataz β, normal nötrofil fonksiyonu için gerekli olup; eksikliğinde nötrofillere kalsiyum girişinde bozulma, kemotaksiste bozulma ve nötropeni izlenebilir⁸. Bu nedenle hiperkalsemi gelişiminin bir önemli nedeni doğrudan nötrofil içine kalsiyum girişindeki bu bozulma ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Hastamızın tanı öncesi iki kez ve tanı sonrası bir kez olmak üzere toplam üç kez akut atak geçirdiği görüldü. Hastasının akut atak döneminde hipoglisemi ve laktik asidoza ek olarak hiperkalsemi dikkat çekmiş, metabolik kontrol sağlandıktan sonra kalsiyum düzeyleri normale dönmüştür (Tablo II). Hiperkalsemi etiyojisine yönelik

Tablo I. Hastanın kan sayımı özellikleri.

Atak no	Hemoglobin (g/dl)	Beyaz küre 10 ³ /µL	Trombosit 10 ³ /µL	Parçalı %	Lenfosit %	Monosit %	Bazofil %	Eozinofil %
1	8.3	9.9	869	-	-	-	-	-
2	8.2	7.4	569	2*	84	12	2	-
3	8.3	14.6	665	12	74	12	2	-

*Absolun nötrofil sayısı: 148.

Tablo II. Hastanın bazı önemli biyokimyasal parametreleri (a: tedavi öncesi, b: tedavi sonrası).

Atak no	Kalsiyum mg/dl	Glukoz mg/dl	Laktik asit mmol/l	pH	HCO ₃ ⁻ mEq/L	Baz açığı mEq/L	AST U/L	ALT U/L	GGT U/L	Trigliserit mg/dl	Kolesterol mg/dl	HDL mg/dl
1a	11.7	68	-	-	-	-	93	16	-	-	-	-
1b	10.5	111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2a	12	13	10	7.3	13	-8.6	269	33	113	469	113	21
2b	10.6	127	2.1	7.4	21	-2.3	190	33	140	371	-	20
3a	12	35	3.8	7.2	10	-12.8	149	62	-	465	-	22
3b	10.8	108	1.7	7.4	23	1.2	78	50	-	-	-	-

bakılan fosfor, alkalen fosfataz, 25(OH) D vitamin ve paratiroid hormon değerleri normal bulunmuştur. Spot idrar kalsiyum/kreatinin düzeyi 2.5 (normali 0-0.5) yüksek olup, başlangıçta idiopatik hiperkalsiüri olarak değerlendirilmiş, ancak daha sonra hastanın esas hastalığına bağlanmıştır. Hastanın idrar pH değerleri (8-9) alkali olup, bu durum GDH tip Ib vakalarında gözlenen distal asidifikasyon defektine bağlıdır.



Şekil 1a-b. Glikojen depo hastalığı tip Ib tanısı alan dört aylık olgu.

Hastamızda nötropeni ve buna sekonder tekrarlayan cilt ve üst solunum yolu enfeksiyonları izlendi. Literatürde nötropenin, GDH tip Ib hastalarında kendi glikozunu kullanamayan nötrofillerin oksidatif strese bağlı ve apoptozuna ikincil olduğu bildirilmiştir.⁴ Bununla beraber enerji gereksinimi için pentoz fosfat yolağını kullanan nötrofillerde bu durum henüz tam olarak açıklanamamıştır. Literatürde GDH tip Ib hastalarındaki nötropenik enfeksiyon gelişimini önlemek amacı ile G-CSF haftada iki kez 2.5 µg/kg/dakika ve koruyucu dozda proflaktik trimetoprim-sulfometoksazol (Bactrim®) önerilmektedir.⁴ Ancak az sayıda G-CSF kronik kullanımında lösemi geliştiği de bildirilmiştir.⁹ Ayrıca proflaktik trimetoprim-sulfometoksazol kullanımının nötropeniye daha da ağırlaştırabileceği ihtimali nedeniyle bizim hastamızda koruyucu dozda proflaktik amoksisilin tercih edildi.

Yenidoğan ve bebeklik döneminde hipoglisemi yapan metabolik hastalıklar arasında yağ asidi oksidasyon defektleri, organik asidemiler, glukoneogenez defektleri ve glikojen depo hastalıkları ön planda yer alır. Hastamızda ardışık kütle spektrometrisi ile yapılan analiz sonucu normal bulunarak ilk iki hastalık ayırt edilmiştir. Hastamızda idrar ketonu pozitif (++) olup, hepatomegali, taş bebek yüzü, hipoglisemi, hipertransaminazemi, nötropeni, hiperlipidemi, laktik asidemi gibi klinik ve laboratuvar bulgularla öncelikle GDH Ib düşünülmüş ve moleküler çalışma ile de klinik tanısı doğrulanmıştır. Ülkemizde GDH tip Ib tanısı alan hasta sayısı hakkında literatürde bir bilgi yoktur. Hastamızda G6PT geninde daha önceden bilinen homozigot c1211_1212delCT mutasyonu saptandı.

Sonuç olarak yenidoğan ve bebeklik döneminde hipoglisemi, laktik asidoz, hiperlipidemi, hiperkalsemi, hepatomegali olan hastalarda GDH tip I ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Nötropeni eşlik ediyorsa tip Ib ön planda düşünülmelidir. Hiperkalsemi, glikojen depo tip I hastalarında akut dönemdeki kötü metabolik kontrolü göstermede yeni ve iyi bir belirteç olabilir. Yenidoğan döneminde uzamış hipoglisemi ayırıcı tanısında GDH tip I akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Smit GP, Rake JP, Akman HO, DiMauro S. The glycogen storage diseases and related disorders. In: Fernades J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases* (4th ed). Germany: Springer, 2006: 101-119.
2. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2541-2553.
3. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 27.
4. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 36-42.
5. Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, et al. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *Liver Transpl* 2009; 15: 1867-1871.
6. Bhattacharya N, Heaton N, Rela M, Walter JH, Lee PJ. The benefits of liver transplantation in glycogenosis type Ib. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 539-540.
7. Kasapkara CS, Tümer L, Okur I, Eminoğlu T, Ezgü FS, Hasanoğlu A. Hypercalcemia in glycogen storage disease type I patients of Turkish origin. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 35-37.
8. Chen SY, Pan CJ, Lee S, Peng W, Chou JY. Functional analysis of mutations in the glucose-6-phosphate transporter that cause glycogen storage disease type Ib. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 220-223.
9. Schroeder T, Hildebrandt B, Mayatepek E, Germing U, Haas R. A patient with glycogen storage disease type Ib presenting with acute myeloid leukemia (AML) bearing monosomy 7 and translocation t(3;8)(q26;q24) after 14 years of treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a case report. *J Med Case Rep* 2008; 2: 319.