

DOI: 10.4274/tpa.185



Glikojen depo tip 1a ve tip 1b olgularında klinik özellikler ve hastalığın seyri

Clinical course and outcome of glycogen-storage disease type 1a and type 1b

Fatma Tuba Eminoğlu, Leyla Tümer, İlyas Okur, Fatih Süheyl Ezgü, Alev Hasanoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümü, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Glikojen depo hastalığı tip 1, kan şekeri düzenlenmesinde kilit rol oynayan glukoz-6- fosfataz sisteminde işlev bozukluğu sonucu meydana gelen otozomal çekinik geçişli bir hastalık grubudur. Bu çalışma ile kliniğimizde glikojen depo tip 1 tanısı ile izlenen hastaları, başvuru anındaki yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları ve uzun dönem komplikasyonları açısından değerlendirmeyi planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, tanı anında ortalama yaşı 12 ± 24 ay (5ay-10 yaş) olan 16'sı erkek, 14'ü kız 30 glikojen depo hastalığı tip 1 tanılı hastada yapılmıştır. Hastaların 27'si glikojen depo hastalığı tip 1a, üçü glikojen depo hastalığı tip 1b tanısı ile izlenmektedir.

Bulgular: Hastalarının tanı anındaki yakınmaları incelendiğinde; sık soluk alıp verme (%93,3) ve karın şişliği (%83,3) nedeniyle başvurunun en yüksek sıklıkta olduğu saptanmıştır. Tanı anında hastaların tümünde karaciğer büyüklüğü saptanmıştır. Laboratuvar değişkenleri arasında hipoglisemi, transaminaz düzeylerinde artış, hipertrigliseridemi, laktik asidoz, hiperürisemi en sık gözlenen bulgulardır. Uzun dönem komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde; hastaların %50'sinde boy kısalığı, %55,6'sında osteoporoz, %20'sinde mikroalbuminüri, %16,7'sinde proteinüri ve %6,92'sinde karaciğer adenomu saptanmıştır.

Çıkarımlar: Glikojen depo hastalığı tip 1 nadir görülmesine rağmen hayatı tehdit edebilecek komplikasyonları nedeni ile belirgin karaciğer büyüklüğü ve/veya hipoglisemi varlığında düşünülmesi gereken kalıtsal bir hastalıktır. Erken tanı ve diyet tedavisi ile yeterli metabolik kontrolün sağlanması hem komplikasyonların gelişmesini önleyebilmekte, hem de hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 117-22*)

Anahtar sözcükler: Çocuk, glikojen depo hastalığı tip I, klinik seyir

Summary

Aim: To describe the characteristics of patients with type I glycogenosis, the presentation types, the main clinical and laboratory signs, and also the disease outcomes on long term follow-up.

Material and Method: 30 patients with glycogen storage disease type I who followed up our clinic were included in these study. The mean age of the patients was 12 ± 24 months (5 month-20 years), and 16 patients were male and 14 were female. Twenty-seven patients were type Ia and three patients were type Ib glycogenosis.

Results: The main complaints were acidotic breathing (93.3%), abdominal protruding (83.3%), and main physical finding was hepatomegaly (100%) on admission. Among laboratory parameters, hypoglycemia, increased transaminase values, hypertriglyceridemia, lactic acidosis, hyperuricemia were the most frequent findings. Short stature, osteoporosis, microalbuminuria, proteinuria and liver adenoma were determined in 50%, 20%, 16.7%, 55.6%, 6.92% of patients after the evaluation of patients in terms of long term complications respectively.

Conclusions: Glycogen storage disease type I is a rare condition, but with possible life-threatening consequences. It has to be kept in mind whenever severe hepatomegaly and/or hypoglycemia are present. Glycogen storage disease type I causes severe complications unless it is not treated appropriately. Early diagnosis and good metabolic control with dietary therapy may prevent these complications and increase life quality of the patients. (*Türk Arch Ped 2013; 48: 117-22*)

Key words: Child, clinical course, glycogen storage disease type I

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fatma Tuba Eminoğlu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta: tubaeminoglu@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 20.11.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.01.2013

Giriş

Glikojen depo hastalığı tip 1 (GDH 1); glukoz 6 fosfataz (G6Paz) sisteminde işlev bozukluğu sonucu meydana gelen metabolik bir hastalıktır. Sıklığı 1/100 000 olup çekinik (OÇ) kalıtılır. Glüköz 6 fosfat'ın (G6P) sitoplazmadan endoplazmik retikulum lümenine taşınmasını sağlayan glüköz 6 fosfat taşıyıcı protein (G6PT) eksikliği glikojen depo hastalığı tip 1b'ye (GDH 1b) neden olurken, endoplazmik retikulum lümeninde G6P'nin glüköz ve fosfata hidrolizini sağlayan G6Paz eksikliği ise glikojen depo hastalığı tip 1a'ya (GDH 1a) neden olmaktadır (1,2). Hem G6Paz hem de G6PT'nin eksikliği glukoz hemostazında bozukluğa ve yetersiz karaciğer glukoz üretimine yol açar.

Glikojen depo hastalığı 1a'da G6Paz aktivitesinin karaciğer, böbrek, bağırsaklarda düşük olması sonucu karaciğer büyüklüğü, laktik asidoz ve hipoglisemi gözlenir. Diğer bulgular ise taşbebek yüzü, gövdesel tipte şişmanlık, kas kitlesinde azalma, böbrek büyüklüğü, ergenlik gecikmesi, büyüme geriliği, hiperlipidemi ve ürik asit yüksekliğidir (3). Glikojen depo hastalığı 1b'de, tip 1a'daki bulgulara ek olarak nötrojeni, nötrofil ve monosit işlev bozukluğu, yineleyen enfeksiyonlar ve enflamatuar bağırsak hastalığı (EBH) gelişir (4,5).

Glikojen depo hastalığı 1a ve GDH 1b'nin genetik temeli hakkında bilgilerin artması ve mutasyon saptama oranında yükseklik GDH1a ve GDH 1b tanısının klinik ve biyokimyasal anormalliklerle birlikte, girişimsel bir işlem olan karaciğer biyopsisi ile enzimatik ölçüm yerine mutasyon analizi ile konulması fikrini doğurmuştur. Moleküler çalışmalar ile erken ve güvenilir tanı olanağı sağlanmakta, taşıyıcılar belirlenebilmekte ve genetik danışma verilebilmektedir (6). Ülkemizde yüksek akraba evlilik oranları (yaklaşık %21,1) nedeni ile diğer OÇ geçiş gösteren metabolik hastalıklar gibi GDH 1 de sık gözlenmektedir (7).

Tip I, III ve IX hepatik GDH'lerin %80'ini oluşturmakta iken tip 1a ise bu grubun yaklaşık %26-34'ünü oluşturmaktadır (8). Bu çalışmada, ülkemizde sık görülen GDH 1a ve 1b'li olgularımızın klinik özelliklerini, kısa ve uzun dönemdeki komplikasyonları incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 1990-2009 yılları arasında kliniğimize hipoglisemi ve karaciğer büyüklüğü yakınmaları ile başvuran GDH 1a tanısı alan 27 hasta ve GDH tip 1b tanısı alan üç hasta olmak üzere toplam 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş ve tanı anındaki ve izlemdeki klinik, laboratuvar bulguları kaydedilmiştir. Glikojen depo hastalığı tip 1a tanısı karaciğer biyopsi örneklerinde artmış glikojen miktarı ve azalmış G6Paz aktivitesi ve/veya G6Paz geninde mutasyon analizi ile konulmuştur. Glikojen depo hastalığı 1b tanısı ise klinik ve laboratuvar bulgular ile birlikte karaciğer biyopsi

örneklerinde G6Paz aktivitesinin saptanması ve/veya G6PT geninde mutasyon analizi ile konulmuştur. Boy, vücut ağırlığı ve ortadan sapma değerleri Neyzi ve ark. (9) Türk çocuklar için oluşturulmuş standartları kullanılarak değerlendirilmiştir. Boy uzaması sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde ortadan standart sapma skoru (SSS) kullanılmıştır (10). -2 SSS'den düşük değerler boy kısalığı olarak kabul edilmiştir. Hastaların tanı anındaki ve izlemlerindeki aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), laktik asit, alfa ftoprotein, trigliserit, kolesterol, ürik asit, kan şekeri, 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri ve proteinüri değerleri kan pH ve gazı değerleri kaydedilip, bu değerler yaş ve cinsiyete göre normal değerler ile karşılaştırılarak GDH 1a ve GDH 1b'de beklenen karaciğer işlev testlerinde yükseklik, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, laktik asit yüksekliği, izlem sırasında alfa ftoprotein yüksekliği, proteinüri ve mikroalbüminüri açısından taranmıştır (11,12). Karaciğer adenomu, nefrokalsinoz ve böbrek taşları için karın ultrasonografisi (USG) yapılmıştır. Glikojen depo hastalığı 1'in bir komplikasyonu olan osteopeni ve osteoporoz açısından hastaların kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçülmüştür. Kemik mineral yoğunluğu, L2-L4 omurga aralığından Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile erişkin yaş grubu 'T skor', çocukluk yaş grubu 'Z skor' bakılarak değerlendirilmiştir. 'T ve Z skoru' için, -1 ile -2 arası SS değerler osteopeni, -2 veya altındaki SS değerler osteoporoz olarak kabul edilmiştir. Hasta grubunda yaş, ağırlık, aile eğitimi ve beslenme tercihlerine göre değişmekle beraber tüm enerjinin %60-65'inin karbohidratlardan, %10-15'inin proteinden ve geri kalanının yağlardan (tercihen yüksek miktarda linoleik asit içeren sıvı yağlardan) sağlandığı bir diyet planı oluşturulmuş, meyve, sebze ve az miktarda süt ürünleri dışında laktöz, früktoz ve sükrozun kısıtlandığı 2-4 saatte bir beslenme programı uygulanmıştır. Ayrıca günde 2-6 kez çiğ mısır nişastası diyete eklenmiştir. Özellikle yedi yaş öncesi hastalarda gece 24.00 ve 03.00'de beslenmeleri sağlanmaya çalışılmıştır.

İstatistik

Çalışmada elde edilen bulgular tanımlayıcı istatistikler kullanılarak özetlenmiştir. Çalışmada veriler, "SPSS for Windows versiyon 12" istatistiksel paket programına girilerek değerlendirilmiştir. Verilere ilişkin ortalama± standart sapma ve yüzde dağılımları verilmiştir.

Bulgular

Çalışma, tanı anında ortalama yaş 12±24 ay (5ay-20 yaş) olan 16'sı erkek, 14'ü kız 30 GDH 1 tanılı hastada yapılmıştır. Hastaların 22'sinde (%73,3) anne baba arasında akrabalık ve dokuzunda (%30) ailede GDH 1 hastalığı öyküsü vardı. Hastalarının tanı anındaki yakınmaları ve görülme sıklığı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sık soluk alıp verme ve karın şişliği nedeniyle başvurunun en yüksek sıklıkta olduğu saptanmıştır. Hastaların tanı anındaki fizik muayene bulguları incelendiğinde; olguların tümünde karaciğer büyüklüğü, GDH 1a'lı hastaların %63 ve GDH 1b'lilerin %66,7'sine olmak üzere GDH 1 tanılı hastaların, %63,3'ünde taş bebek yüz görünümü ve GDH 1a'lı hastaların %48,1, GDH 1b'liler %33,3'ünde olmak üzere GDH 1 tanılı hastaların %46,7'sinde bilinç bulanıklığı saptanmıştır. Tanı anında hastaların %93,3'ünde kan gazı değerlerinin metabolik asidoz ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Hastaların izlem süresi 4,5±3,8 yıl (5ay-16,5 yıl) arasında değişmektedir. Hastaların vücut ağırlığı, boy ve boy SSS değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Hastaların izlem sırasındaki laboratuvar verileri ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 3'de görülmektedir. Hastalar geç dönem komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde bir tane GDH 1a (%3,7) ve bir tane de GDH 1b olmak üzere GDH 1 tanılı iki hastada karaciğerde adenom saptanmıştır. Glikojen depo hastalığı 1a tanılı hastaların beşinde (%18,5) ve GDH 1b tanılı hastaların birinde olmak üzere GDH 1 tanılı hastaların altısında (%20) mikroalbuminüri ve GDH 1a tanılı hastalardan dördünde (% 14,8) ve GDH 1b tanılı hastaların birinde (%33,3) olmak üzere GDH 1 tanılı hastaların beşinde ise (%16,7) proteinüri saptanmıştır (Tablo 3). Hastaların kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tartışma

Glikojen depo hastalığı tip 1; lipit, karbohidrat ve pürin metabolizmasını etkileyen, OÇ geçişli, ağır bir metabolik hastalıktır. Sıklığı beyaz ırkta 1/100 000 canlı doğumda bir iken Aşkenazi Yahudilerinde 1/20 000'dir (1,2). Türkiye'de hepatik glikojenezlerin sıklığı bilinmemektedir. Ancak ülkemizde yüksek akraba evlilik oranları (yaklaşık %21,1), diğer OÇ geçiş gösteren metabolik hastalıklar gibi, GDH 1 görülme sıklığının da yüksek olduğunu düşündürmektedir (7). Saltık ve ark. (13), 2000 yılında 45 Türk GDH 1a tanılı hastada yaptıkları çalışmada, anne baba arasında akrabalık %77,8 saptanmıştır. Benzer şekilde, çalışmamıza katılan GDH 1 tanılı hastaların anne babası arasında %73,3 gibi yüksek bir oranda akrabalık ve %30 oranında ailede GDH 1 tanısı almış birey olduğu saptanmıştır. Soy ağaçları incelendiğinde ise %16,7 oranında, doğum ile 20 ay arasında, nedeni bilinmeyen bebek ölümü olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların çoğunun tanı almamış GDH 1 hastası olduğu düşünülmektedir. Glikojen depo hastalığı 1'de kız ve erkek cinsiyet arasında dağılım hemen hemen eşittir (14-16). Çalışmamızda 30 GDH 1'i hastanın %46,7'si kız ve %53,3'ü erkektir. Ülkemizde; GDH 1 hakkında epidemiyolojik veriler elde edebilmek için ulusal, çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda GDH 1a ve 1b'li hastaların en belirgin klinik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Glikojen depo hastalığı 1'in uzun dönemdeki klinik seyrini incelemek,

Tablo 1. Tanı anındaki yakınma

| Yakınma | GDH 1a | | GDH 1b | | GDH 1 | |
|----------------------|--------|------|--------|------|-------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Sık soluk alıp verme | 26 | 96,3 | 2 | 66,7 | 28 | 93,3 |
| Karın şişliği | 22 | 81,5 | 3 | 100 | 25 | 83,3 |
| Nöbet geçirme | 11 | 40,7 | 1 | 33,3 | 12 | 40 |
| İshal atakları | 3 | 11,1 | 2 | 66,7 | 5 | 16,7 |

GDH: Glikojen depo hastalığı

Tablo 2. Vücut ağırlığı, boy ve boy SSS değerleri

| Değişkenler | GDH 1a Ortalama SD | GDH 1b Ortalama ± SS | GDH 1 Ortalama SD |
|-------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|
| VA (Kg) | 21,7±14,9 | 35,7±18,8 | 20,2±13,9 |
| Boy (cm) | 100,0±26,3 | 125±34,6 | 97,2±24,5 |
| Boy SDS | -1,88±1,17 | -1,86±0,45 | -1,88±1,1 |

VA: Vücut ağırlığı

tanısı ve izlemi için protokol oluşturmak ve tedavi yöntemlerini geliştirmek amacıyla 12 Avrupa ülkesinden 288 GDH 1 (231 GDH 1a'lı ve 57 GDH 1b'li) hastası üzerinde yapılan (ESGSD I) çalışmada hastaların başvuru yakınma ve bulgularının yaptığımız çalışmayla benzer olduğu gözlenmiştir (14).

Glikojen depo hastalığı 1'li hastalarda yaş ile kötüleşen ishal atakları gözlenebilmektedir (5). Bu çalışmada GDH 1a'lı hastalarının %11,1'inde ishal atakları olduğu saptanmıştır. Glikojen Depo Hastalığı Tip 1 Avrupa Çalışma Grubu (ESGSD I) çalışmasında ise bu oran % 35'dir (14). Ancak ESGSD I çalışmasındaki bu yüksek

oran hastaların yaş ortalamasının çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasından yüksek olması ile açıklanabilir. Glikojen depo hastalığı 1a'da ishal ataklarının nedeni halen bulunamamıştır (5,15). Bununla birlikte G6Paz aktivitesindeki azalmanın neden olduğu enterosit işlevlerindeki bozulma ile ishal atakları arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Bu çalışmada GDH 1b'li hastaların %66,7'sinde ishal atakları saptanmıştır. Glikojen Depo Hastalığı Tip 1 Avrupa Çalışma Grubu çalışmasında bu oran %55'dir (14). Glikojen depo hastalığı 1b'de enflamasyon neden olduğu mukozal engel işlevindeki kaybın ishal ataklarının ana nedeni olduğu düşünülmektedir (5,16).

Tablo 3. İzlem sırasındaki laboratuvar verileri

| Değişkenler | GDH 1a Ortalama SD | GDH 1b Ortalama SS | GDH 1 Ortalama SS |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Kan şekeri (mg/dL) (74-100) | 77 ±22,3 | 68,3±15 | 76,1±21,7 |
| AST (U/L) (<41) | 132,9±173,3 | 59,3±70,0 | 125,6±166,7 |
| ALT (U/L) (< 34) | 103,4±115,7 | 57,7±63,5 | 98,9±111,7 |
| Ürik asit (mg/dL) (2,4-5,7) | 5,3±2,3 | 5,8±0,9 | 5,3±2,2 |
| Trigliserit (mg/dL) (< 150) | 575,4±373,7 | 639,3±364,2 | 581,8±367,1 |
| Kolesterol (mg/dL) (< 200) | 190,6±51,5 | 214,0±82 | 193±53,7 |
| Laktik asit (mmol/L) (0,5-2,2) | 4,5±1,6 | 7,9±5,3 | 4,8±2,3 |
| Ca (mg/dL) (8,6-10,2) | 10,4±0,6 | 10,4±0,2 | 10,4±0,6 |
| P (mg/dl) (3,5-5,1) | 4,7±0,8 | 5,2±0,2 | 4,7±0,8 |
| ALP (U/L) (<462) | 245,6±65,9 | 151,3±30,6 | 236,2±105,43 |
| AFP ng/ml (0-9) | 3,9±3,5 | 2,9±2,5 | 3,8±3,3 |
| *Mikroalbuminüri (mg/gün) | 4,4 ±2,5 | | 4,4±2,5 |
| *Proteinüri (mg/m2/st) | 6,3±10,9 | 72,6±119,9 | 14,3±42,3 |

*24 saatlik idrarda bakılan değerler; Normal: < 4 mg/m²/saat, Nefritik düzey= 4-40 mg/m²/saat;
Nefrotik = > 40 mg/m²/saat; Mikroalbuminüri, 24 saatlik idrar örneğinde 30-300 mg albümin bulunmasıdır

Tablo 4. KMY ile değerlendirme

| KMY | GDH 1a | | GDH 1b | | GDH 1 | |
|------------|--------|------|--------|------|-------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Normal | 6 | 25 | - | - | 6 | 22,2 |
| Osteopeni | 5 | 20,8 | 1 | 33,3 | 6 | 22,2 |
| Osteoporoz | 13 | 54,2 | 2 | 66,7 | 15 | 55,6 |

Glikojen depo hastalığı 1'in; karbonhidrat metabolizması yanısıra lipit ve pürin metabolizmasını da etkileyen bir hastalık olması laboratuvar analizlerine hiperlipidemi, hiperürisemi, hiperlaktatemi, karaciğer işlev testlerinde yükseklik olarak yansımaktadır. Bu çalışmada; hem GDH 1a hem de GDH 1b tanılı hastaların tanı ve izlem sırasındaki laboratuvar değerlerinde yukarıda bahsedilen değişkenlerde yükseklikler saptanmıştır (Tablo 3). Hastalara diyet tedavisi başlandıktan sonra ikincil biyokimyasal bozukluklarda bir miktar düzelme gözlenmektedir. Ancak hiperlipidemi diyet tedavisine rağmen GDH 1 hastalarında sık gözlenen bir durumdur. Bu çalışmada da diyet tedavisi sonrası GDH 1a ve 1b tanılı hastalarda özellikle hipertrigliseridemi belirgindir. Glikojen Depo Hastalığı Tip 1 Avrupa Çalışma Grubu çalışmasında GDH 1a tanılı hastalarda GDH 1b hastalarına göre; hiperlipidemili hasta sayısının daha fazla olduğu ve hiperlipideminin daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (14). Glikojen depo hastalığı 1'de hiperlipideminin; asetil-CoA'nın artışıyla kaynaklanan artmış lipojen ve serum lipoproteinlerinin temizlenmesindeki gecikme sonucu oluştuğu düşünülmektedir (17-20). Glikojen Depo Hastalığı Tip 1 Avrupa Çalışma Grubu çalışmasında GDH 1a ve GDH 1b arasında hiperlipidemide gözlenen farklılığın nedeni bilinmemektedir. Bu çalışmada GDH 1a ve 1b tanılı hastalar arasında hiperlipidemi açısından bir fark göze çarpmamıştır. Çalışmamızda GDH 1b hasta sayısı çok azdır. Glikojen depo hastalığı 1'de trombosit işlevlerinde bozulma nedeni ile kanamaya yatkınlıkta artış gözlenmektedir (21,22). Bu çalışmada hastaların %30'unda şiddetli ve/veya sık tekrarlayan burun kanama yakınması saptanmıştır.

Glikojen depo hastalığı 1'de özellikle okul çağında dikkati çeken orta derecede büyüme geriliği hastaların çoğunda gözlenen önemli bir bulgudur ve erişkin hastalar arasında kısa boy yaygındır (13,23,24). Parscau ve ark. (25), yaptıkları longitudinal bir çalışmada prepubertal yaş grubundaki 22 GDH 1 hastasında büyüme geriliği olduğunu bildirmişlerdir. Talente ve ark. (24) ise 18 yaş ve üzerinde olan 37 GDH 1a ve 5 GDH 1b hastasını değerlendirdikleri bir çalışmada; hastaların %90'ında kısa boy saptamışlardır. Diğer bir çalışmada ise Wolfsdorf ve ark. (26); 23 GDH 1'li hastasının boylarının kronolojik yaş için uygun olan boy değerlerinin altında olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda; hastaların %50'sinin boyunun -2 SSS'nin altında olduğu, tüm hastaların %73,3'ünün boy ölçümünün ise kronolojik yaş için uygun olan boy değerinin altında olduğu saptanmıştır. Büyüme geriliğinin nedeni halen tam olarak açıklanamamıştır. Büyüme hormonu eksikliğinin kesin kanıtı yoktur. Ancak, metabolik kontrol ile büyüme arasındaki pozitif ilişki; kronik metabolik (laktik) asidozun büyüme hormonu aktivitesini engelleyebileceğini düşündürmektedir (27).

Glikojen depo hastalığı 1'in uzun dönem komplikasyonlarından biri olan karaciğer adenomu bu

çalışmada 17 yaşında GDH 1a'lı ve 20 yaşında GDH 1b'li iki erkek hastada saptanmıştır. Çalışmamızda adenom görülme sıklığı %6,92'dir ve önceki çalışmalarda gözlemlendiği gibi erkek cinsiyette baskınlık vardır (28). Önceki çalışmalarda adenom sıklığının; hasta grubunun yaş grubuna göre %16-75 arasında olduğu ve özellikle 25 yaş üzeri hastaların %75-80'inde saptandığı bildirilmiştir (14,23-25,29). Bu çalışmada sıklığın düşük bulunması; çalışmanın yaş ortalaması 6,2±5,1 (0,5-20 yaş) olan oldukça genç bir hasta grubunda yapılmasına bağlanabilir.

Glikojen depo hastalığı 1'li hastalarda osteopeni sık gözlenen diğer bir komplikasyondur, GDH 1'de gözlenen birçok metabolik ve endokrin bozukluklar normal kemik oluşumunu baskılayabilir ve mineralizasyon değişikliklerine neden olabilir (30). Çalışmalarda hem çocuk hem erişkin GDH 1 hastalarında azalmış kemik mineralizasyonu bildirilmiştir (30-31). Bu çalışmada hastaların %22,2 sinde osteopeni, %55,6'sında osteoporoz saptanmıştır. Glikojen depo hastalığı 1 nedeni ile izlenen hastalarda KMY değerlendirilmeli ve düşüklik saptanan hastalarda erken dönemde tedavi başlanmalıdır.

Yaş ile birlikte gelişen ciddi bir komplikasyon da glomerüler ve tübüler işlevlerin etkilendiği böbrek hastalığıdır (38,39). Glomerüler hastalığın ilk bulgusu hiperfiltrasyondur. Hiperfiltrasyonu takiben mikroalbuminüri ve sonrasında proteinüri gelişmektedir (8,34). Hasta sayısının en fazla olduğu ESGSD I kohort çalışmasında proteinüri sıklığı %13, mikroalbuminüri sıklığı ise %31 bulunmuştur (17). Aynı çalışmada proteinüri ve mikroalbuminüri sıklığının yaş ile birlikte arttığı; proteinürinin ortalama 16 yaş, mikroalbuminürinin ise ortalama 13 yaşında saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada; mikroalbuminüri hastaların %20'sinde, proteinüri ise %16,7'sinde saptanmıştır. Çalışmamıza katılan 15 yaşından büyük iki hastaya diyete rağmen proteinürinin devam etmesi üzerine ACE inhibitör tedavisi başlanmıştır.

Sonuç olarak ülkemizde yüksek akraba evlilik oranı nedeni ile dünya geneline göre daha sık görülen GDH 1; uygun tedavi edilmediği takdirde ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Erken tanı ve diyet tedavisi ile yeterli metabolik kontrolün sağlanması hem komplikasyonların gelişmesini önleyebilmekte hem de hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med* 2002; 2(2): 121-43.
2. Hiraiwa H, Pan CJ, Lin B, Moses SW, Chou JY. Inactivation of the glucose 6-phosphate transporter causes glycogen storage disease type 1b. *J Biol Chem* 1999; 274(9): 5532-6.

3. R Froissart, I Maire. Glycogenesis type 1 or von Gierke's disease. In: JM Saudubray (ed). Orphanet Encyclopedia 2002: 1-8.
4. Gitzelmann R, Bosshard NU. Defective neutrophil and monocyte functions in glycogen storage disease type 1b: a literature review. *Eur J Pediatr* 1993; 152(Suppl 1): 33-8.
5. Visser G, Rake JP, Kokke FT, Nikkels PG, Sauer PJ, Smit GP. Intestinal function in glycogen storage disease type 1. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(4): 261-7.
6. Rake JP, ten Berge AM, Visser G, et al. Glycogen storage disease type 1a: recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flow chart. *Eur J Pediatr* 2000; 159(5): 322-30.
7. Tunçbilek E, Koc I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. *Ann Hum Genet* 1994; 58(4): 321-9.
8. Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001; 1521-55.
9. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarının persantil büyüme eğrileri. *İst. Tıp Fak. Mecm* 1978; 41: 3-22.
10. Bundak R. Normal büyüme. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (yazarlar). *Pediyatrik Endokrinoloji*. Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003: 39-64.
11. Pesce MA. Laboratory testing in infants and children. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; 2939-42.
12. Nechyba C. Blood chemistries and body fluids. In: Gunn VL, Nechyba C, (eds). *The Harriet lane handbook*. Philadelphia: Mosby, 2002; 549-67.
13. Saltik İN, Ozen H, Cılıv G, et al. Glycogen storage disease type 1a: frequency and clinical course in Turkish children. *Indian J Pediatr* 2000; 67(7): 497-501.
14. Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type 1: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1 (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161(Suppl 1): 20-34.
15. Gitzelmann R, Spycher MA. Oral cornstarch therapy: is persorption harmless? *Eur J Pediatr* 1993; 152(7): 592-4.
16. Yamaguchi T, Ihara K, Matsumoto T, et al. Inflammatory bowel disease-like colitis in glycogen storage disease type 1b. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(2): 128-32.
17. Greene HL, Swift LL, Knapp HR. Hyperlipidemia and fatty acid composition in patients treated for type IA glycogen storage disease. *J Pediatr* 1991; 119(3): 398-403.
18. Bandsma RH, Prinsen BH, van Der Velden Mde S, et al. Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a. *Pediatr Res* 2008; 63(6): 702-7.
19. Bandsma RH, Rake JP, Visser G, et al. Increased lipogenesis and resistance of lipoproteins to oxidative modification in two patients with glycogen storage disease type 1a. *J Pediatr* 2002; 140(2): 256-60.
20. Bandsma RH, Smit GP, Kuipers F. Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr* 2002; 161(Suppl 1): 65-9.
21. Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 20: 6-27.
22. Corby DG, Putnam CW, Greene HL. Impaired platelet function in glucose-6-phosphatase deficiency. *J Pediatr* 1974; 85(1): 71-6.
23. Smit GP. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type 1a. *Eur J Pediatr* 1993; 152(Suppl 1): 52-5.
24. Talente GM, Coleman RA, Alter C, et al. Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med* 1994; 120(3): 218-26.
25. de Parscau L, Guibaud P, Labrune P, Odièvre M. Long-term course of hepatic glycogenesis. A retrospective study of 76 cases. *Arch Fr Pediatr* 1988; 45(9): 641-5.
26. Wolfsdorf JL, Laffel LM, Crigler JF Jr. Metabolic control and renal dysfunction in type I glycogen storage disease. *J Inher Metab Dis* 1997; 20(4): 559-68.
27. Moses SW. Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr* 2002; 161(Suppl 1): 2-9.
28. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odièvre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24(3): 276-9.
29. Daga BV, Shah VR, More RB. CT scan diagnosis of hepatic adenoma in a case of von Gierke disease. *Indian J Radiol Imaging* 2012; 22(1): 54-7.
30. Frost HM, Schönau E. The "muscle-bone unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(6): 571-90.
31. Rake JP, Visser G, Huismans D, et al. Bone mineral density in children, adolescents and adults with glycogen storage disease type 1a: a cross-sectional and longitudinal study. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(4): 371-84.
32. Lee PJ, Dalton RN, Shah V, Hindmarsh PC, Leonard JV. Glomerular and tubular function in glycogen storage disease. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(6): 705-10.
33. Restaino I, Kaplan BS, Stanley C, Baker L. Nephrolithiasis, hypocitraturia, and a distal renal tubular acidification defect in type 1 glycogen storage disease. *J Pediatr* 1993; 122(3): 392-6.
34. Araoka T, Takeoka H, Abe H, et al. Early diagnosis and treatment may prevent the development of complications in an adult patient with glycogen storage disease type 1a. *Intern Med* 2010; 49(16): 1787-92.