

HIPO VE HIPERGLİSEMİNİN NADİR BİR NEDENİ; GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI TİP 0: OLGU SUNUMU

A RARE CAUSE OF BOTH HYPO AND HYPERGLYCEMIA; GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE 0: A CASE REPORT

Meryem KARACA¹ , Halil ASLAN² 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

ORCID IDs of the authors: M.K. 0000-0002-0662-7344; H.A. 0000-0001-8111-121X

Cite this article as: Karaca M, Aslan H. a rare cause of both hypo and hyperglycemia; glycogen storage disease type 0: a case report. J Ist Faculty Med 2021;84(3):454-6. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0040

ÖZET

Glikojen depo hastalığı tip 0A; hepatik glikojen sentaz enzim eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan nadir bir hastalıktır. Glikojen depo tip 0A hastalığı hepatomegali olmaksızın açlık ketotik hipoglisemisi, postprandiyal hiperglisemi ve laktik asidemi ile karakterizedir. Klinik pratikte hastalar asemptomatik olabileceği gibi hipoglisemik konvülsiyon, boy kısalığı, büyüme geriliği, osteopeni ve seyrek olarak hiperglisemi semptomları ile başvurabilirler. Bu yazıda daha önce hipoglisemisi semptomları olan ve başvuru anında hiperglisemi semptomları bulunan postprandiyal laktik asidemi bulguları ile genetik olarak glikojen depo hastalığı tip 0A tanısı konan 6 yaşında kız hasta sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Glikojen depo hastalığı tip 0A, ketotik hipoglisemi, hiperglisemi, laktik asidemi

ABSTRACT

Glycogen-storage disease type 0A is a rare autosomal recessively inherited disease resulting from a hepatic glycogen synthase enzyme deficiency. Glycogen-storage disease type 0A is characterized by fasting ketotic hypoglycaemia, postprandial hyperglycemia and lactic acidemia without hepatomegaly. In clinical practice, patients may be asymptomatic, or may present with hypoglycemic convulsions, short stature, growth retardation, osteopenia, and rarely symptoms of hyperglycemia. In this article, we present a 6-year-old girl with previous symptoms of hypoglycaemia, and symptoms of hyperglycemia at the time of admission and genetically diagnosed as glycogen storage disease type 0A.

Keywords: Glycogen storage disease type 0A, ketotic hypoglycaemia, hyperglycaemia, lactic acidemia

GİRİŞ

Glukoz vücudumuzda en çok karaciğerde olmak üzere kas ve bazı organlarda açlık döneminde kullanılmak üzere 'glikojen' şeklinde depolanır. Glikojen depo hastalıkları (GDH) glikojenin yapımı ya da yıkımındaki problemler sonucu ortaya çıkan doğumsal metabolik hastalıklardır. Glikojen depo hastalıkları en çok karaciğer, iskelet kası ve kalbi etkiler. Glikojen depo hastalığı tip 0A (GDH0A), karaciğere spesifik glikojen sentaz (GS) enzim eksikliği sonucu görülen; hepatomegali olmaksızın hipoglisemi ile seyreden GDH'dir. Glikojen depo hastalığı tip 0A 12p12.1'de lokalize GYS2 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar (1).

Genellikle gece beslenmesinin kesildiği geç infantil dönemde ya da daha büyük çocukluk yaş grubunda oral alımın bozulduğu enfeksiyon dönemlerinde hipoglisemi semptomatik hale gelebilir. Kan şekeri 25-40 mg/dl'ye kadar düşebilmesine rağmen irritabilite, letarji, nöbet gibi semptomlar; serbest yağ asitlerinden oluşan ketonların beyne alternatif enerji sağlaması nedeni ile çok nadir görülür (2,3).

Açlıkta ketotik hipoglisemiye neden olurken, tokluk döneminde karbonhidratların glikojene dönüştürülemeyip glikolize katılması ile tokluk hiperglisemisi ve tokluk laktik

Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: drhaslan1@gmail.com

Submitted/Başvuru: 10.04.2020 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 09.05.2020 •

Last Revision Received/Son Revizyon: 12.05.2020 • **Accepted/Kabul:** 20.05.2020 • **Published Online/Online Yayın:** 04.06.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

asidemisi meydana gelir (4). Açlık ketonüri ve tokluk hiperglisemisi olması nedeni ile diyabetes mellitusun erken dönemi ile karıştırılabilir. Öyküsünde hipoglisemik nöbet ve hiperglisemileri olan GDH0A vakası nadir olması nedeni ile sunuldu.

OLGU SUNUMU

Daha önce benzer şikâyeti olmayan 6 yaşındaki hastanın ilk defa 1,5 yaşında sabah uyandığında nöbet gözlenmesi üzerine bakılan kan şekeri 22 mg/dl olarak saptanmış. Daha sonraki dönemde nöbeti tekrarlamayan hastanın üç yaşından sonra kan şekeri düşüklüğü sıklaşmış ve aynı zamanda gece terleme, avuç içlerinde yanma şikâyeti olmuş ve bu şikâyetleri esnasında bakılan kan şekeri yüksek saptanmış (240 mg/dl). Altı yaşında iken kan şekeri düşüklüğü ve boy kısalığı nedeni ile başvuran hastanın anne ve babası arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Annenin 3. gebeliğinde 3. yaşayan çocuk olarak 36. haftada 2800 gram sezaryen ile doğmuş. Postnatal dönemde ilk iki ay sadece anne sütü aldığı, sonrasında ek gıdaya geçildiği öğrenildi. Nöromotor gelişimi yaşına uygun olarak değerlendirildi.

Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 16,6 kg (<3p), boy:104 cm (<3p) genel görünümü iyi, bilinci açık, oryante ve koopere idi. Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayenesi normaldi, hepatosplenomegali yoktu.

Daha önceden hipoglisemi anında yapılan tetkikler;

Glukoz: 53 mg/dl, Adrenokortikotropik hormon (ACTH): 16,3 pg/ml (0-46), Kortizol: 19,3 µg/dl (4,6-22,8), İnsülin <1,05 mU/L (2,4-23,3), C-peptid: 0,263 ng/ml (0,9-7,1), idrar keton 1 pozitif, İdrar dansitesi: 1023 olarak raporlanmıştı.

Hipoglisemi anında bakılan ACTH, kortizol, insülin, c-peptid ve Hba1c değerleri normal iken metabolik hastalık ayırıcı tanısı için yapılan Tandem MS (kütle spektrometre) ile açlık karbamin ve aminoasit profili ile idrar organik asit analizinde spesifik bulgu saptanmadı. Batın ultrasonografi ve ekokardiyografi normal olarak değerlendirildi.

Hepatomegali olmaksızın ketotik hipoglisemi ve hiperglisemi ile birlikte boy kısalığı olan hastanın postprandial laktat ve glukoz yanıtı değerlendirildi (Tablo 1). Postprandial dönemde laktat düzeyi 3,5 kat artan hastada glikojen depo hastalığı tip 0A düşünüldü.

Sık öğünler ile birlikte çığ mısırs nişastası ve proteinden zengin beslenme tedavisi düzenlendi. Genetik analizinde GYS2 geninde literatürde daha önce bildirilen c.736C>T/c.1645G>A iki heterozigot mutasyon saptandı. Aile çalışmasında annede GYS2 geninde c.736C>T heterozigot mutasyonu, babada ise GYS2 geninde c.1645G>A heterozigot mutasyonunun varlığının gösterilmesi ile hastanın GDH0A tanısı kesinleştirildi. Beslenme tedavisi ile sabah hipoglisemileri düzelmekle birlikte, avuç içlerindeki yanma şikâyeti geriledi. On sekiz aylık

izleminde boy 114 cm (3-10p) olduğu ve kısalığın düzelenerek persentilinin arttığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Glikojen depo hastalığı tip 0A ilk defa 1963 yılında tanımlanmıştır.

Tablo 1: Hastaya ait laboratuvar değerleri

	Hastanın değerleri	Referans değerler
Açlık plazma glukozu, mg/dL	49	70-105
Tokluk, mg/dL	136	70-105
Açlık laktat düzeyi, mg/dL	21	4,5-19,8
Tokluk laktat düzeyi, mg/dL	73,4	4,5-19,8
AST, U/L	45	5-34
ALT, U/L	18	0-55
Total kolesterol, mg/dL	202	112-200
Trigliserid, mg/dL	99	30-200
Albumin, g/dL	3,9	3,5-5
İdrar keton	Pozitif	
Hemoglobin, g/dL	12,1	11,5-13,5
WBC, x10 ³ /µL	9,9	5-14,5
Platelet, x10 ³ /µL	553	250-350
Alanin, µm/L	473	158-420

olan, karaciğerde GS enzim eksikliğine bağlı ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır (5).

Glikojen sentaz, karaciğerde glikojenin düz zincirinin devamını sağlayan α-1,4 bağlarını yapmaktan sorumludur. Glikojen depo hastalığı tip 0A'da glukozun glikojene dönüşmemesi ile tokluk hiperglisemisi ve reaksiyonun glikolitik yolağa kayması ile laktik asidemi ve hiperlipidemi görülür. Ayrıca glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle açlıkta ortaya çıkan hipoglisemi ve yağ asitlerinin yıkılmasından dolayı ortaya çıkan ketonemi diğer önemli bulgulardır. Diğer glikojen depo hastalıklarının aksine GDH0A'da glikojen oluşturulmadığı için hepatomegali görülmez. Hastalarda glukoneogenezin sağlam olması ve yağ asitlerinin oksidasyonu ile ortaya çıkan keton cisimleri sayesinde derin ve semptomatik hipoglisemilerin oluşmasının azaltıldığı düşünülmektedir (4).

Bununla birlikte uzamış açlıkta keton cisimlerinin ve serbest yağ asitlerinin artması çizgili kaslardan alanin salınımını

azaltarak glukoneogenez öncüllerini azaltıp hipoglisemiye daha da ağırlaşabilmektedir (6,7). Dolayısıyla hastalar uzamış açlığın önlenmesi için sık beslenmeye özellikle gece yatmadan beslenmeye meyillidirler. Literatürde böyle vakalar bildirilmiş olmasına rağmen hastamızın öyküsünde bu bulguya rastlanmamıştır (8).

Hastalık bazen bulantı, kusma, solukluk ve bazen de sabah ortaya çıkan konvülsiyonların eşlik ettiği semptomatik hipoglisemi ile kendini gösterebildiği gibi asemptomatik olarak da seyredebilir. Bazı hastalarda gelişme geriliği görülmesine karşın çoğu hasta normal nöromotor gelişim göstermektedir (9). Hastamızda da büyüme gelişme geriliği mevcut olup öyküsünde birkaç defa sabah ortaya çıkan konvülsiyonu mevcuttu.

Tedavi edilmemiş hastalarda uzun dönemde boy kısalığı ve osteopeni yaygın olarak görülen komplikasyonlardır. Ancak diğer glikojen depo hastalıklarında ortaya çıkan siroz, hepatik adenom, böbrek yetmezliği gibi uzun dönem komplikasyonlar GDH0A'da bildirilmemiştir (5). Hipoglisemi GDH0A'nın karakteristik özelliği olmasına rağmen literatürde hiperglisemi ve glukozüri ile genetik tanısı konan olgular da bildirilmiştir (3). Olgumuzda da hem hipoglisemi semptomları hem de avuç içlerinde terleme gibi hiperglisemi semptomları mevcuttu.

Hastalığın semptomları sık beslenme, proteinden zengin diyet ve gece tüketilen pişirilmemiş nişasta ile kontrol altına alınabilmektedir (10). Literatürle uyumlu olarak olgumuzda açlık hipoglisemisi ve tokluk hiperglisemisi mevcuttu. Beslenme tedavisi ile boy kısalığı dahil semptomları gerilemişti.

Sonuç olarak oldukça nadir görülen bu hastalığın tanısı şüphe ile konmaktadır. Açlık hipoglisemisi ve keton pozitifliği, tokluk laktik asidozu, postprandiyal uzamış hiperglisemi ve hepatomegalinin olmaması akla GDH0A'yı getirmeli ve genetik konsültasyon istenmelidir.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.K.; Veri Toplama- H.A.; Veri Analizi/Yorumlama- M.K., H.A.; Yazı Taslağı-H.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi-M.K.; Son Onay ve Sorumluluk- M.K., H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- M.K.; Data Acquisition- H.A.; Data Analysis/Interpretation- M.K., H.A.; Drafting Manuscript-H.A.; Critical Revision of Manuscript- M.K.; Final Approval and Accountability- M.K., H.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. 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]
2. Hasselbalch SG, Knudsen GM, Jakobsen J, Hageman LP, Holm S, Paulson OB. Blood- brain barrier permeability of glucose and ketone bodies during short-term starvation in human. *Am J Physiol* 1995;268: E1161-6. [CrossRef]
3. Bachrach BE, Weinstein DA, Orho-Melander M, Burgess A, Wolfsdorf JI. Glycogen synthase deficiency (glycogen storage disease type 0) presenting with hyperglycemia and glucosuria: report of three new mutations. *J Pediatr* 2002;140:781-3. [CrossRef]
4. Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf JI. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab* 2006;87:284-8. [CrossRef]
5. Lewis GM, Spencer-Peet J, Stewart KM. Infantile hypoglycaemia due to inherited deficiency of glycogen synthetase in liver. *Arch Dis Child* 1963;38:40-8. [CrossRef]
6. Sherwin RS, Hendler RG, Felig P. Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man. *J Clin Invest* 1975;55(6):1382-90. [CrossRef]
7. Féry F, Plat L, Melot C, Balasse EO. Role of fat-derived substrates in the regulation of gluconeogenesis during fasting. *Am J Physiol* 1996;270(5 Pt 1):E822-30. [CrossRef]
8. Kirel B, Ulualan G, Hazer İ, Eren M. Hipogliseminin Nadir Bir Nedeni: Glikojen Depo Hastalığı Tip 0. *Turkiye Klinikleri J Pediatr*. 2019;28(1):43-6. [CrossRef]
9. 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* 2003;120A(1):19-22. [CrossRef]
10. Ozen H. Glycogen storage diseases. *World J Gastroenterol* 2007;13:2541-53. [CrossRef]