

TİP I DİABETES MELLİTUS-GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI BİRLİKTELİĞİ*

Aydan Kansu** • Buket Altuntaş** • Sema Akçurin*** • Merih Berberoğlu***
Gönül Öcal*** • Nurten Girgin**

ÖZET

Glikojen depo hastalığı, glikojen konsantrasyonunu ya da yapısında bozukluk sonucu gelişen metabolik bir hastalıktır. Enzimatik defektin saptanması ya da belirgin klinik bulgulara göre sınıflandırılır ve subtipleri ile birlikte onun üzerinde değişik form tanımlanmıştır. Tip 1 Diabetes Mellitus ise, insülin eksikliği sonucu enerji homeostazisinde bozulma ile karakterize olan, çocukluk çağının en sık görülen endokrin-metabolizma hastalığıdır. Birbirinden çok farklı etiyolojilere bağlı olan bu iki hastalığın birlikteliği son derece nadirdir. Burada klinik, biokimyasal ve histolojik bulgularla glikojen depo hastalığı ve Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, Glikojen depo hastalığı, Tip 1 diabetes mellitus

SUMMARY

An Association of Type I Diabetes Mellitus and Glycogen Storage Disease

Glycogen storage disease is a metabolic disease characterized by abnormal concentrations or structure of glycogen. It can be classified according to the identified enzymatic defects or by the distinctive clinical features; and with the subtypes, over ten separate forms are described. Type I Diabetes Mellitus is the commonest endocrine—metabolic disease in childhood characterized by disruption of energy homeostasis due to diminished secretion of insulin.

The association of these two diseases is extremely uncommon. We present a case with type I Diabetes Mellitus associated with Glycogen storage disease diagnosed based on clinical biochemical and histological findings.

Key Words: Childhood, glycogen storage disease, type I diabetes mellitus

Glikojen depo hastalığı, ya da glikojenozlar ; glikojenin kalitatif ya da kantitatif bozukluğu sonucu ortaya çıkan metabolik bir hastalık grubudur. Enzimatik defektin belirlenmesi ya da tipik klinik bulgular ile tanı alırlar. Glikojen depo hastalığının tip 1 Diabetes Mellitus ile birlikteliği son derece nadir olup Tip 1c olarak sınıflandırılmaktadır. Klinik, biokimyasal ve histolojik bulgularla bu tanıyı alan bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Sekiz yaşında erkek hasta, özellikle geceleri sabaha karşı olan konvülsiyon yakınması ile değerlendirilmek üzere hastahanemize yatırıldı. Olgu 6 yaşında

iken çok su içme, ağız kuruluğu, çok idrara çıkma, idrarda şeker pozitifliği ve kan şekeri yüksekliği ile Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı almış ve bu nedenle insülin tedavisi almaktaydı.

Öyküden, bu konvülsiyonların bir yaşından beri olduğu, konvülsiyonlara ateş yüksekliğinin eşlik etmediği, bu nedenle bir süre antiepileptik kullandığı ve bir yaşından beri hepatomegali saptandığı ancak nedeninin açıklanamadığı öğrenildi.

Soy geçmişinde erkek kardeşinde de hepatomegali ve açlıkla olan konvülsiyonların olması şeklinde benzer öykü olduğu dikkati çekmekteydi.

Fizik incelemesinde ağırlık ve boyu % 3'ün altındaydı (Ağırlık : 23.5 kg, SDs : -1.45 , boy : 121 cm SDs

* 6-8 Eylül 1995'te İzmir'de düzenlenen 1. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresinde sunulmuştur.

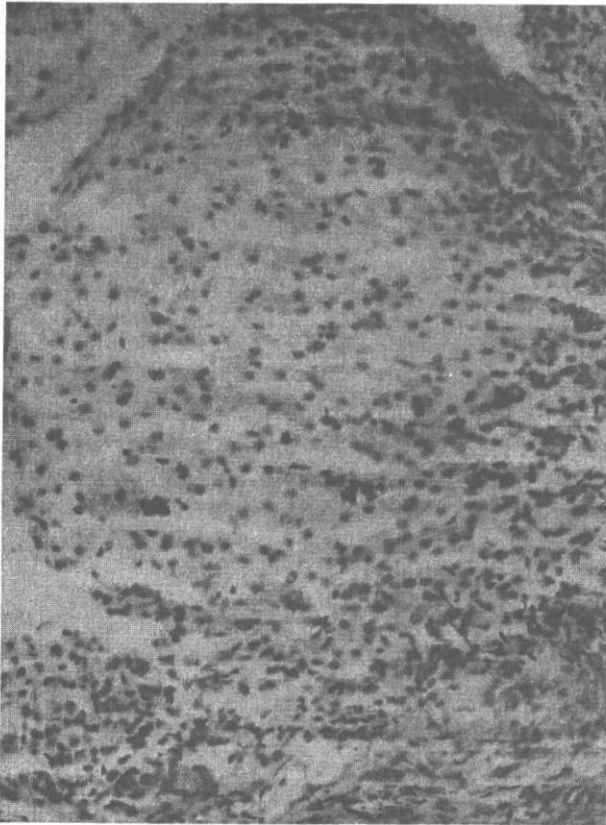
** AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı

*** AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

: -2.21) Patolojik bulgu olarak taş bebek yüzü, kosta yayını 10 cm geçen, ağrısız, yumuşak, yüzeyi düzgün ve yuvarlak kenarlı hepatomegali saptandı.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı ve rutin idrar incelemesi normal sınırlardaydı. Kan biokimyasında BUN, kreatinin, T.protein, albumin, ürik asit, trigliserid ve total kolesterol normal sınırlarda, AST ve ALT düzeyleri yüksek olarak bulundu. (AST: 463 U/L, ALT : 445 U/L). PT ve PTT normal sınırlar içindeydi.

Hepatomegali ve karaciğer enzim yüksekliğinin etyolojisini araştırmak üzere yapılan HAV, HBV ve HCV'ye ilişkin serolojik incelemeler negatif olarak değerlendirildi. Metabolik hastalıklar açısından bakılan Alfa-1 antitripsin, Seruloplazmin ve Ferritin düzeyleri normal sınırlarda bulundu. İmmünglobulinler ve Anti DNA normal, ANA, antidüz kas ve antimitokondrial antikoları negatifti. İdrar ve kan aminoasitleri negatif, kan gazları, laktik asit, piruvik asit ve lipid elektroforezi normal sınırlarda bulundu. Depo hastalığına yönelik olarak yapılan kemik iliği normal olarak değerlendirildi, depo hücresi görülmedi. Abdominal ultrasonografisi diffuz hepatomegali olarak yorumlandı.



Şekil 1. Karaciğer biyopsisi, PAS (+) materyal

Yapılan karaciğer biopsisinde PAS boyası (+) bulunarak glikojen depo hastalığı tanısı aldı (Şekil 1,2). Depo hastalığının organ tutulumunu araştırmak amacıyla denetlenen Telekardiyografi, EKG, Ekokardiyografi, EEG ve EMG normal sınırlarda bulundu.

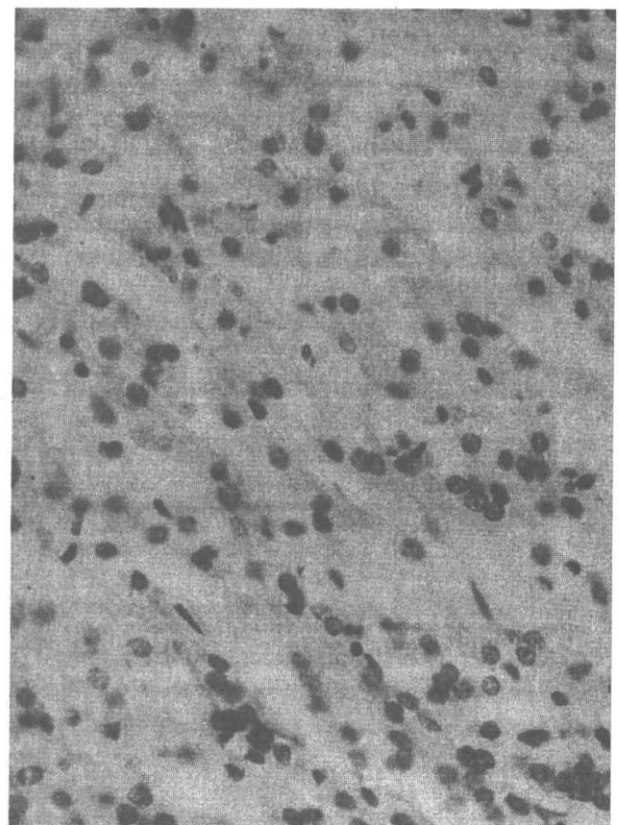
Glikojen depo hastalığının tiplemesine yönelik olarak açlıkta ve toklukta glukagan uyarı testi yapıldı. Her ikisinde de kan şekeri artışı gözlenmedi. Açlıkta ve toklukta glukagan uyarısına yanıtızsızlık glikojen depo hastalığı Tip I 'i destekledi.

Hasta bu bulgularla Tip I Diabetes Mellitus'a ek olarak glikojen depo hastalığı Tip I c tanısı aldı. Enzimatik inceleme yapılamadı.

TARTIŞMA

Glikojen depo hastalığı, çeşitli enzimatik defektler sonucu glikojen degradasyonunda bozukluk ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Klinik, biokimyasal ve genetik olarak heterojendir ve defektif enzim ya da taşıyıcı proteinin ekspresyon, fonksiyon ve yerleşimine göre doku tutulumu değişir (1).

Glikojen depo hastalıklarının bir grubu (Ia, Ib, Ic, IV ve IXc varyantları), karaciğer tutulumu ile karakterize



Şekil 2. Karaciğer biyopsisi, PAS (+) materyal

rizedir; esas olarak karbonhidrat metabolizması etkilenir, yanı sıra değişik derecelerde lipid, urik asit ve aminoasit metabolizmasında bozukluklar görülebilir (2).

Sunduğumuz olguda tanımlanan hipoglisemik konvülzyonlar, Tip I glikojen depo hastalığının erken yaşta en önemli bulgusudur; yaşla hipogliseminin ciddiyeti azalmaktadır (1).

Glikojen depo hastalığı, genellikle otozomal resesif geçiş gösterir. Olgumuzun bir erkek kardeşinde de hipoglisemi ve hepatomegalinin olması bu bilgiyle uyumludur.

Tip I Diabetes Mellitus, pankreas beta hücrelerinin progressif destrüksiyonu sonucu gelişen ciddi insülinopeni ve eksojen insüline bağımlılık ile karakterizedir. Tanı, poliüri, polidipsi, hiperglisemi ve glukozüri ile koyulur. Olgumuz, tanımlanan bu bulgularla Tip I Diabetes Mellitus tanısı almıştır ve ikili insülin tedavisi altındadır.

Tip 1c, glikojen depo hastalığı grubu içinde son derece nadir görülen bir tipdir (3,4,5). Klinik olarak hepatomegali ve tekrarlayan hipoglisemik ataklar ile karakterizedir, karaciğer dışında organ tutulumu tanımlanmamıştır. Olgulara Diabetes Mellitus eşlik edebilmektedir.

Burada sunulan olguda, biokimyasal ve görüntüleme yöntemleri ile böbrek, kalp ya da kas dokusu tu-

tulumu gösterilememiştir ve tutulan organın sadece karaciğer olduğu sonucuna varılmıştır.

Glikojen depo hastalığında tip ayırımı ancak taze dokuda enzim çalışması yapılarak gösterilebilir (6). Sunulan olguda enzim çalışması yapılamamıştır. Ancak klinik ve biokimyasal bulgular, glukagona açlık ve toklukta yanıtızlık ve insuline bağımlı diabetes mellitus'un eşlik etmesi nedeniyle olgu Tip 1c glikojen depo hastalığı olarak değerlendirilmiştir.

Diabetes Mellitus'da da hepatositlerde glikojen depolanabilmektedir; ancak sunulan olgunun öyküsünde önce hepatomegali ve hipogliseminin olması, Tip 1 Diabetes Mellitus bulgularının ise bunu yıllar sonra izlemesi nedeniyle, karaciğerin histolojik incelemesinde saptanan glikojen depolanması, glikojen depo hastalığının bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Biokimyasal olarak da toklukta glukagon ile kan şekeri artışı gözlenmemesi, glukojen depo hastalığının diğer tiplerinde toklukta glukagona yanıt alınması da bu tanıyı desteklemiştir.

Sonuç olarak olgu, karaciğer tutulumu, hipoglisemik ataklar ve Tip 1 diabetes mellitus ile karakterize Tip 1c glikojen depo hastalığı tanısı almıştır.

Birlikteliği çok nadir olmakla birlikte diabetes mellitus'lu hastalarda hepatomegali varlığında bu olasılığın da göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmak istendi.

KAYNAKLAR

1. Moses SW. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 155-74.
2. Fernandes J. The hepatic glycogen storage disease. In: Fernandes J, Bremer HJ, Saudubray JM, eds. *Inherited metabolic diseases Diagnosis and treatment*. Berlin: Springer Verlag, 1989: 1-32.
3. Nordlie RC, Sukalski K, Munoz JM, Baldwin JJ. Type 1c, a novel glycogenosis. *J Biol Chem* 1983; 258: 9739-44.
4. Burchell A, Jung RT, Lang CC, Bennet W, Shepherd AN. Diagnosis of type 1a and type 1c glycogen storage diseases in adults. *Lancet* 1987; (8541): 1059-62.
5. Tanigawa K, Furuya H, Sato T, Nagaoka S, Ohwada M, Kata Y. A case of glycogen storage disease complicated by diabetes mellitus. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1989; 78 (6) : 852-53.
6. Spencer Peet J, Norman ME, Lake BD, McNamara J, Patrick AD. Hepatic glycogen storage disease. *Quart J Med* 1971; 157:95-114.