

Farklı Klinik Bulgular Gösteren Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Enzim Eksikliği Olguları: Semptomsuz Baba ve Hemolitik Anemili Kızı

Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency Cases with Different Clinical Findings: Daughter with Hemolytic Anemia and Asymptomatic Father

Barış MALBORA¹, Serkan Bilge KOCA², Hikmet Gülşah TANYILDIZ¹

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZET

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), eritrositlerde pentoz monofosfat yolunda görev alan, aynı zamanda hücreleri oksidatif stresten koruyan bir enzimdir.

G6PD eksikliğinin en sık görülen klinik belirtileri yenidoğan sarılığı ve genellikle ilaçlar, enfeksiyonlar ve bazı gıdalar gibi eksojen ajanlar tarafından tetiklenen akut hemolitik anemidir. Bazı G6PD varyantları doğumsal non-sferositik hemolitik anemiye neden olabilirler. X'e bağlı resesif kalıtım göstermektedir. Hastalık erkeklerde ve homozigot kızlarda ortaya çıkar.

Yirmi altı aylık kız olgumuz bakla yeme sonrasında göz akında sararma ve huzursuzluk şikayeti ile başvurdu. G6PD enzim eksikliği tanısı konulan hastanın babasında da GGPDH enzim düzeyi düşük saptandı. Ancak, baba defalarca bakla yeme öyküsü olmasına karşın herhangi bir hemolitik tablo gelişmemişti. Bu olgu, G6PD enzim eksikliğinin farklı cinsiyetlerde farklı klinik seyirlerinin olabileceğini vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Favizm, G6PD eksikliği, Hemolitik anemi, Kız

ABSTRACT

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) is an enzyme included in the pentose phosphate pathway with a cellular protective effect against oxidative stress.

The most frequent clinical manifestations of G6PD deficiency are neonatal jaundice and acute hemolytic anemia, which is usually triggered by an exogenous agent such as drugs, infections and certain nutrients. Some G6PD variants cause chronic hemolysis, leading to congenital non-spherocytic hemolytic anemia. The disorder is inherited by X-linked transmission. Homozygote females and males are the cases at risk for G6PD deficiency.

A 26-month-old girl presented with hemolytic anemia after eating broad beans. She was diagnosed with G6PD deficiency and interestingly the G6PD level was also decreased in her father. There was no history of hemolytic anemia in the father despite multiple exposure to broad beans. We aimed to underline the different types of clinical expressions of G6PD deficiency in different genders by presenting this case report.

Key Words: Favism, G6PD deficiency, Hemolytic anemia, Female

GİRİŞ

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi NADPH aracılığı ile glutatyon metabolizması üzerinden hücreleri oksidatif strese karşı korur. Bazı ilaçlar (örneğin; primakin, aspirin, sulfonamidler), enfeksiyonlar (örneğin; hepatit), kimyasal maddeler (örneğin; metilen mavisi, naftalen) ve bakla tüketimi ile özellikle yaşlı erit-

rositlerde hemoliz oluşmaktadır. Hemolizin ağırlığı enzim düzeyi, hemolize yol açan etken ve etkene olan maruziyetin şiddeti ile ilişkilidir (1,2). G6PD eksikliğinin tüm dünyada 400 milyona yakın kişiyi etkilediği düşünülmektedir ve küresel prevalansının %4.9 olduğu bilinmektedir (2,3). G6PD eksikliğinde, ilaçlar veya bakla yeme ile ilişkili, akut böbrek yetersizliğine kadar gidebilen

ve bazen hayatı tehdit edebilen akut hemoliz ya da yenidoğan döneminde sarılık ve anemi tablosu ile karşılaşılabilir. Sporadik olgularda farklı bir tablo olarak transfüzyona bağımlı kronik non-sferositik anemi, sarılık, splenomegali görülebilir (1,2).

OLGU SUNUMU

Göz akında sararma ve huzursuzluk yakınması ile başvuran 26 aylık kız olgunun yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Hastanın ve diğer aile fertlerinin bir gün önce bakla yediği, hastamız dışında diğerlerinde herhangi bir yakınma olmadığı öğrenildi. Prenatal, natal ve postnatal öyküsü normaldi ve ebeveynler arasında akrabalık yoktu. Akrabalarda hemolitik anemiyi düşündüren öykü yoktu. Fizik incelemede skleralar ve cilt ikterik görünümüydü. Kalp tepe atımı 132/dakika, solunum sayısı 35/dakika idi. Dalak alt polu kot altında ele gelmekteydi ve Traube alanı kapalıydı. Diğer fizik inceleme bulguları normaldi.

Tam kan sayımında hemoglobin 7.85 g/dL, hematokrit %24, kırmızı küre sayısı $2.8 \times 10^6/\text{mm}^3$, MCV 86 fL, MCH 28 pg, MCHC 32.6 g/dL, beyaz küre sayısı $16.1 \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $284 \times 10^6/\text{mm}^3$ 'dü. Periferik yaymasında anizo-poikilositoz ve polikromazi mevcuttu, ısırılmış elma benzeri parçalanmış eritrositler dikkati çekti. Nötrofil %50, lenfosit %36, monosit %10, eozinofil %3, bazofil %1. Düzeltilmiş retikülosit %4.8 saptandı. Biyokimyasal tetkiklerinde indirekt bilirübin 9 mg/dL, direkt bilirübin 0.4 mg/dL, AST 53 U/L (<48), ALT 17 U/L (0-39), GGT 10 U/L (<23), LDH 555 IU/L (142-297)'di. İdrar analizinde hemoglobüri saptandı.

Hastaya intravenöz sıvı başlandı. Eş zamanlı hastadan G6PD enzim düzeyi gönderildi. Hemoglobin değerinin 6 g/dL'ye düşmesi, takipne ve taşikardinin de eklenmesi nedeni ile eritrosit süspansiyonu verildi. Direkt Coomb's testi, soğuk aglutininleri negatif, ozmotik frajilite testi normaldi. Haptoglobulin <5.83 mg/dL (36-195)'di. Viral tetkiklerden EBV VCA IgM, CMV IgM, Mycoplasma IgM, Parvovirus IgM negatif saptandı. Hemoglobin elektroforezinde HbA %95.4, HbA2 %2.85, HbF %1.71'di. G6PD enzim düzeyi 2.86 U/g Hb (4.6-14.4) saptandı.

Anne, baba ve kız kardeşinden hemogram tetkiki ve G6PD enzim düzeyi gönderildi. Babanın Hb'i 15.4 g/dL, G6PD düzeyi 0.198 U/g Hb (4.6-14.4), annenin Hb'i 11.8 g/dL, G6PD düzeyi 8.4 U/g Hb (4.6-14.4), kız kardeşinin Hb'i 14.3 g/dL, G6PD düzeyi 7.9 U/g Hb (4.6-14.4) olarak saptandı. Hastanın sitogenetik

analizi 46, XX olarak geldi ve Turner Sendromu ekarte edildi. Hasta dokuz aydır sorunsuz izlenmektedir.

TARTIŞMA

En sık görülen eritrosit içi enzim eksikliği olan G6PD eksikliğinin dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkilediği tahmin edilmektedir. Hastalık Afrika kökenli Amerikan toplumunda, Çinliler'de ve Akdeniz bölgesinde daha sık görülmektedir. Görülme sıklığı Türkiye genelinde %0.5 iken, Çukurova bölgesinde %8.2 oranına yükselmektedir (4). G6PD geni X kromozomunun subtelomerik bölgesinde q28 lokusunda yerleşmiştir. Çoğunluğu nokta mutasyonları olmak üzere nadiren delesyonlara bağlı olarak gelişen 400'den fazla varyantı saptanmıştır (1,4,5). Bu nedenle farklı varyantlar ve klinik fenotipler ortaya çıkmıştır. Dünya Sağlık Örgütü G6PD enzim eksikliğini enzim aktivite düzeyi ve klinik bulgulara göre beş sınıfa ayırmıştır (Tablo I).

Ülkemizde görülen G6PD Akdeniz, ağır hemolize yol açar ve en sık beyaz ırkta görülür (%80) (6). Bu varyantın homozigot kadınlarında ve erkeklerinde enzim aktivitesi normalin %5'inin altındadır. Heterozigot kadınlarda enzim düzeyi normal bile saptansa lyonizasyon nedeniyle klinik bulgular görülebilmektedir (7). Sıklıkla bakla tüketimine bağlı olarak akut ve şiddetli hemolitik kriz ve buna bağlı ölümler ile karşılaşılabilir (1).

Hastalar ilaç kullanımı, enfeksiyonlar, kimyasallara maruziyet sonrasında akut hemolitik anemi, yenidoğanlar 2-3. günlerde sarılık ile, bakla tüketimi veya bakla polenlerinin inhale edilmesinden sonra (favizm) hemolitik kriz tablosu ya da hayat boyu devam eden kronik non-sferositik hemolitik anemi tablosuyla karşımıza çıkabilmektedir (1,6). Sırt ağrısı, karın ağrısı, sarılık, gözlerde sararma yakınmasına laboratuvarında anemi, retikülositoz, periferik yaymada hemoliz bulguları, hemoglobüri, indirekt bilirubinde artış, haptoglobulinde azalma eşlik eder. Direkt Coomb's testi negatiftir (1). Olgumuz kliniğimize akut hemolitik kriz tablosunda başvurmuştu. Bakla yedikten birkaç saat sonrasında aile göz akında sararmayı fark etmişti. İlginç olarak, babanın da aynı yemeği yemiş olmasına rağmen favizm bulguları gelişmemişti. Daha öncesinde de babada herhangi bir hemolitik kriz geliştiğine dair öykü olmaması nedeniyle genetik analiz çalışması planlandı.

G6PD enzim eksikliğinde erkekler daha sık etkilenmektedir. Kızlarda ise homozigot, ikili heterozigot, X kromozomunun inaktivasyonu gibi durumlarda hastalık ortaya çıkmaktadır

Tablo I: Dünya Sağlık Örgütü Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği sınıflaması.

Sınıf-I	Enzim aktivitesi normalin %10 altındadır ve kronik hemolitik anemi görülür.
Sınıf-II	Ağır enzim eksikliği vardır ve genellikle aralıklı (ilaçlar, enfeksiyon ve kimyasallara ikincil) hemolitik anemi saptanır.
Sınıf-III	Orta derecede (%10-60) enzim eksikliği ve aralıklı hemolitik anemi vardır.
Sınıf-IV	Enzim eksikliği ve hemoliz yoktur.
Sınıf-V	Enzim aktivitesi yüksektir.

(7,8). Hastamızda de novo mutasyona bağlı bir enzim eksikliği düşünüldürken, babada da enzim düzeyi düşük olduğu için bu fikirden uzaklaşıldı. Literatürde (45, XO) Turner sendromu gibi durumlarda resesif kalıtıma rağmen enzim eksikliğini gördüğü olgular bildirilmiştir (9). Ancak hastamızın karyotip analizinin normal olması ile bu durum da dışlandı. Diğer bir neden ise heterozigot kadınlarda, rastlantısal olarak X kromozomunun inaktivasyonuna (lyonizasyon) bağlı ortaya çıkabilen klinik tablodur. Hastamızda G6PD enzim eksikliği genini taşıyan kromozomun babadan gelmiş olabileceği düşünüldü, ancak destekleyecek genetik analiz değerlendirilmesi yapılmadı.

Sonuç olarak, bu olgu G6PD enzim eksikliğinin her iki cinsiyette de görülebileceği ve enzim eksikliğinde aile içinde bile farklı klinik tablolarla ortaya çıkabileceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Luzatto L, Paggi V. Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. In: Orkin SH, Nathan DG (eds). Nathan and Oski's Hematology Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:883-907.
2. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008;371:64-74.
3. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. Blood Cells Mol Dis 2009;42:267-78.
4. Altay Ç, Gümrük F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. Turk J Hematol 2008; 25:1-7.
5. Minucci A, Moradkhani K, Hwang MJ, Zuppi C, Giardina B, Capoluongo E: Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the "old" and update of the new mutations. Blood Cells Mol Dis 2012;48:154-65.
6. Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: The genotype-phenotype association. Blood Rev 2007;21:267-83.
7. Manco L, Pereira J, Relvas L, Rebelo U, Crisóstomo AI, Bento C, Ribeiro ML. Chronic hemolytic anemia is associated with a new glucose-6-phosphate dehydrogenase in-frame deletion in an older woman. Blood Cells Mol Dis 2011;15:288-93.
8. Peters AL, Van Noorden CJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: Cytochemical detection of heterozygous G6PD deficiency in women. J Histochem Cytochem 2009;57:1003-11.
9. Nance WE. Turner's syndrome, twinning, and an unusual variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Am J Hum Genet 1964;16:380-92.