

Glikojen Depo Hastalığı Tip IV (Olgu sunumu)

Hasan Ali YÜKSEKKAYA, M. Emre ATABEK, Bülent ORAN, Ümran ÇALIŞKAN, İbrahim ERKUL
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı KONYA

ÖZET

Glikojen depo hastalığı tip IV "branching enzim" aktivitesinin yetersizliği ile ortaya çıkan nadir görülen otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. Hastalık karaciğer ve diğer organlarda anormal glikojenin birikimi ile sonuçlanır. Çalışmada, karaciğer iğne biyopsisi ile tanı alan 5 aylık bir kız çocuğu sunuldu ve bu tip glikojen depo hastalığının süt çocukluğu döneminde siroz etkenleri arasındaki önemi vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Tip IV Glikojenozis, karaciğer iğne biyopsisi, siroz

SUMMARY

Glycogen Storage Disease Type IV: A Case Report.

Glycogen storage disease type IV (GSD-IV) is a rare autosomal recessive disease caused by a deficiency of glycogen branching enzyme (GBE) activity. This results in the accumulation of abnormal glycogen in the liver and other organs. In this study, the case of a 5-month-old female patient proven GSD-IV with percutaneous needle biopsy is reported and the importance of this disease among the causes of cirrhosis in infancy is stressed.

Key Words: Type IV glycogenesis, liver needle biopsy, cirrhosis

Andersen hastalığı veya amilopektinozis olarak da bilinen tip IV Glikojen depo hastalığı "branching" enziminin (amilo-1,4-1,6-transglukosidaz) eksikliği sonucu oluşur. Karaciğer, kalp, kas, deri, barsak, beyin, omurilik ve periferik sinirlerde amilopektine benzer yapıda glikojen birikir(1). Otozomal resesif geçiş gösteren hastalık, lökosit ve dokularda enzim eksikliği tesbit edilerek veya biriken materyalin özel boyalarla gösterilmesiyle tanımlanmaktadır. Hastalar klinik olarak doğumda normal olabilmekte fakat süt çocukluğu döneminde, hepatosplenomegali, hipotoni konjestif kalp yetmezliği, progresif olarak gelişen siroz, asit ve varis kanamaları dikkati çekmektedir. Kesin tanı "branching" enziminin aktivitesi çalışılarak konur. Spesifik tedavisi yoktur(2).

Ülkemizde çocukluk çağında sirozlar oldukça sık görülmekte ve akraba evlilikleri de nadir görülen metabolik sirozların gelişmesini kolaylaştırmaktadır Bu çalışmada tip IV glikojenozis tanısı alan beş aylık bir kız vakayı sunarak, süt çocukluğu döneminde me-

tabolik siroz etkenleri arasında tip IV glikojenozisin de araştırılması gereğini vurgulamak istedik.

OLGU SUNUMU

Beş aylık kız hasta, aralarında akrabalık olmayan anne babanın ikinci çocuğu olup üç haftadır devam eden karın şişliği nedeniyle hastanemize yatırıldı. Soy geçmişinde kardeşinin epilepsi tanısı ile tedavi edildiği öğrenildi. Fizik incelemede karaciğer 9 cm, dalak 3 cm ele geliyordu. Diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar bulgularında; hemoglobin 9.6 gr/dl, lökosit sayısı 13100/mm³, periferik kan yaymasında eritrositler normokrom normositler olup, trombositler bol kümeli idi.. SGOT 277 Ü, SGPT 119 Ü, total protein 6.4 gr/dl, albümin 4.6 gr/dl, protrombin zamanı (PT): 16.6 saniye, parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ): 30.9 saniye idi. Kemik iliği aspirasyonu normaldi. Karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Hematoksilen-eosin incelemesinde portal mesafenin fibrotik olduğu, lökositlerden oluşan iltihabi in-

Haberleşme Adresi: **Dr. M. Emre Atabek**, S.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı KONYA

Geliş Tarihi : 12.01.2001

Yayına Kabul Tarihi : 02.08.2001

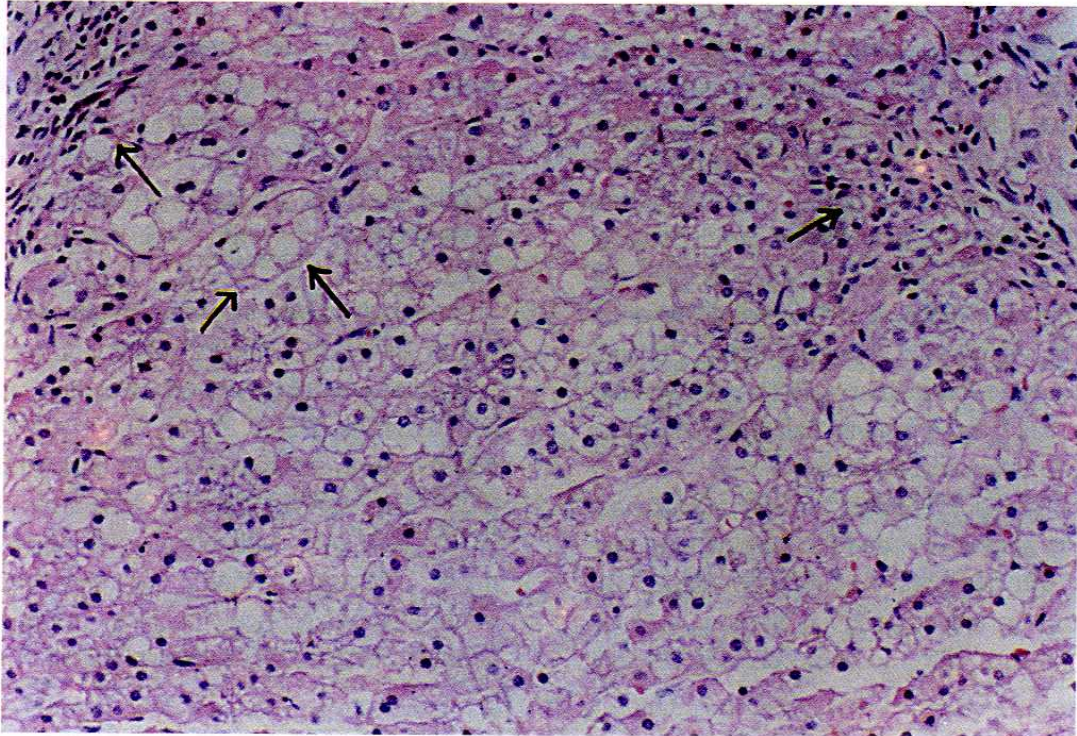
filtrasyonlu genişlemeler gösterdiği dikkat çekti. Ayrıca bu alanlarda safra duktus proliferasyonu izlendi ve mevcut değişikliklerin porto-portal uzanmalarla parankimi nodüler yapılar halinde kısmen sardığı gözlemlendi. Hepatositlerin ilk bakışta dağınık şekilde yağlanma gösterdiği dikkat çekti ve bazılarının hafif şeffaf görünüm gösterdiği izlendi (Şekil 1). Diastazlı PAS reaksiyonu ile hepatositlerde yaygın şekilde diastaza sensitif bir boyanma (glikojen) gelişti (Şekil 2). Taburcu olduktan sonra kontrole gelmedi. Histopatolojik olarak bulguların daha çok Tip IV telkin eden Glikojen Depo Hastalığı olduğu rapor edilmiştir.

TARTIŞMA

Tip IV glikojenezis nadir bir glikojen depo hastalığı olup ilk defa 1952'de Andersen¹ tarafından tanımlanmış ve amylo-1,4-1,6-transglukosidaz (brancher enzim) eksikliği sonucu anormal bir polisakkarit olan ve amilopektine benzeyen glikojenin dokulara yerleşimi gösterilmiştir(3,4).

Hastalığın iki klinik şekli vardır. Erken dönemde karaciğer tutulumu ile başlayan, ağır seyreden şeklinde doğumdan sonra 1-2 ay içinde hepatosplenomegali ve büyüme geriliği görülür. Zamanla siroz ve komp-

likasyonları gelişir. Hastalar genellikle ilk dört yılda karaciğer yetmezliğinden kaybedilir. Diğer şekilde klinik olarak karaciğer tutulumu hafifken, kardiyomiyopati veya serebral tutulumla bağlı nöromusküler bulgular belirgindir. Geç dönemde konjestif veya dilate kardiyomiyopati saptandığında tip IV GDH hatırlanmalıdır(5). Karaciğerde histolojik olarak siroz ve hepatositlerde diastaz dirençli, periyodik asit-schiff (PAS) pozitif madde birikimi saptanır. Elektron mikroskopisi ile amilopektine benzeyen fibriller yapılar görülür(6) Kesin tanı karaciğer dokusu, fibroblast, eritrosit, lökosit veya periferik sinirlerde "branching" enziminin aktivitesi çalışılarak konur(7). Tip IV glikojenezisin tanısında enzim çalışması esas olmakla beraber histopatolojik olarak dokuda biriken maddenin gösterilmesi de önemlidir. Bu vakalarda karaciğerin morfolojisi çok tipiktir. Bazı yazarlar bu histopatolojik görünümün özelliği nedeniyle tip IV glikojenezis tanısının ışık mikroskopisi seviyesinde de konulabileceğini belirtmektedirler(8,9). Vakamızın ailesinde akraba evliliği olmayıp aynı bulgularla kaybedilmiş kardeş hikayesi de mevcut değildir. Vakamızda süt çocukluğu döneminde hepatosplenomegali ilk saptanan bulgu olmuştur. Has-

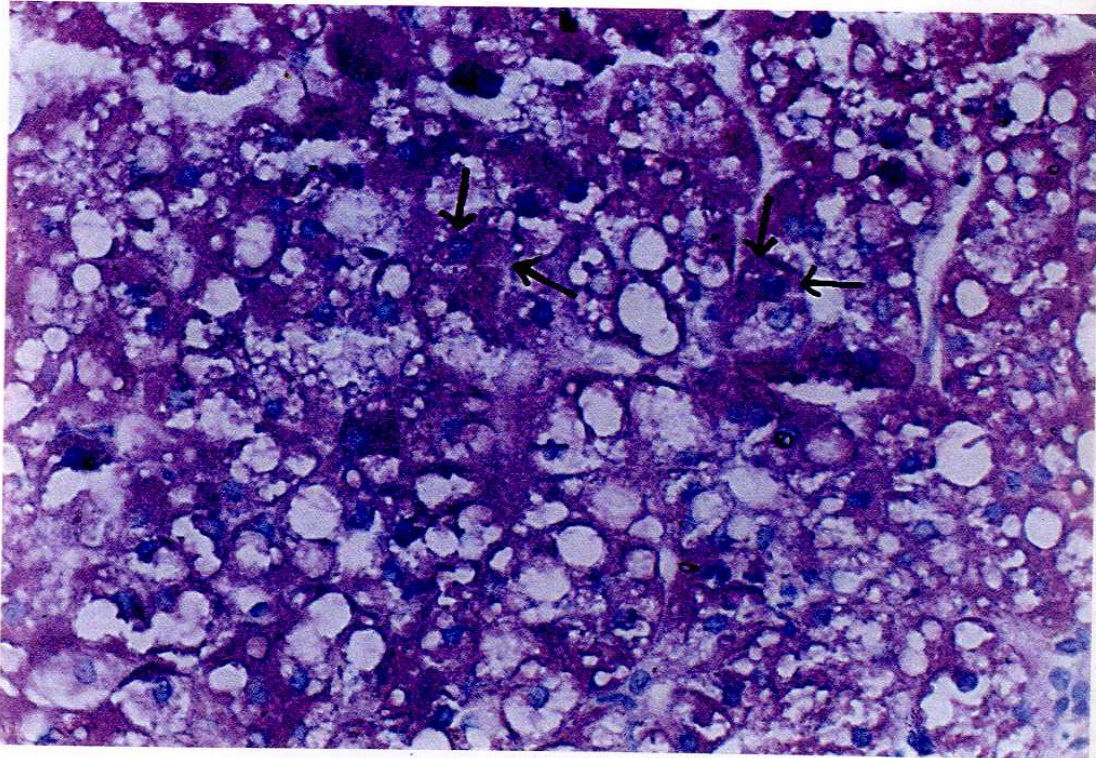


Şekil 1: Hepatositlerde dağınık yağlanma ve iltihabi infiltrasyon.

tamıza tanı histopatolojik olarak konmuştur. Bizim vakamızın karaciğer biyopsisinde tip IV glikojenozis için çok tipik olan histopatolojik özellikler izlenmiştir (Şekil 1 ve 2).

Bu tip glikojen depo hastalığında genellikle siroz gelişimi erken olmakta ve hastalar hepatik yetmezlikten veya portal hipertansiyon sonucu gelişen asit ve özefagus kanamalarıyla kaybedilmektedir. Bulgular maddenin yerleştiği dokulara göre değişebilir ve değişik organlarda enzim aktivitesi de ayrıcalık gösterir. Daha az olarak hastalarda kardiyomyopati ilk bulgu olabilir(4). Bazı hastalarda da madde birikimi iskelet adelesinde fazla olduğundan klinikte hipotoni ve adele atrofisi izlenmekte ve bu durumda erikin tip Andersen hastalığından bahsedilmektedir(10). Bu tip hastalık yavaş ilerleyici olup fatal değildir. Adele biyopsisi ve elektromiyografi tanıda esastır. Bu hastalarda sekonder karnitin eksikliğinin adele kuvvet azlığına neden olabileceği de öne sürülmüştür(11) Nonspesifik gastrointestinal bulguları olan hastalarda ise rektal biyopside madde birikiminin gösterilmesi ve enzim çalışması önerilmektedir (12).

Hastamızda da gözlendiği gibi minimal transaminaz yüksekliği tanıda yol gösterici değildir. Son yıllarda bu tip glikojen depo hastalığı olan vakaların her zaman progresif gelişen karaciğer sirozu ile iki ila dört yaşları arasında kaybedilmediği ve uzun yaşama süresine sahip olan vakaların da bulunduğunu belirten yayınlar mevcuttur(13). Guerra ve arkadaşları (8) hepatosplenomegalisi beş yaşında saptanan ve sekiz yaşına kadar yavaş bir klinik seyir gösteren bir vaka yayınlamışlardır. 1988 yılında Greene ve arkadaşları(13) karaciğer patolojisi progresif bir seyir göstermeyen beş buçuk yaşındaki bir vaka ve literatürdeki hepatik ve adele hastalıkları geç başlayan vakalar nedeniyle bu tip glikojen depo hastalığının heterojen bir grup oluşturduğunu ve daha önce tahmin edilenden daha fazla görülebileceğini belirtmektedirler. Göğüş ve arkadaşları histopatolojik olarak tip IV glikojen depo hastalığı tanısı koydukları beş hastayı sunmuşlar ve vakalarında erken dönemde siroz geliştiğini bunlardan ikisinin takibe gelmediği, ikisinin de hepatik yetmezlik veya portal hipertansiyon sonucu gelişen asit ve özefagus kanamalarıyla vefat ettiğini bildirmişlerdir(14).



Şekil 2: Diastazlı PAS ile hepatositlerin görünümü.

Spesifik tedavisi yoktur. Hipoglisemi gelişmesi önlenerek hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu ve büyüklüğünün düzeltildiği, ayrıca kas gücü ve büyüme üzerine de olumlu etkileri olduğu

gösterilmiştir(15). Karaciğer yetmezliği gelişen vakalarda yapılan transplantasyon ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir(16).

KAYNAKLAR

1. Chen Y-T, Burchell A. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (editors). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (7th ed). New York: McGraw-Hill, 1995: 935-965.
2. Saltık İN, Özen H, Koçak N. Karaciğer tutulumu olan glikojen depo hastalıkları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999;42:429-444.
3. Bannayan GA, Dean WJ, Hovell RR. Type IV glycogen storage disease. Am J Clin Pathol 1966; 66:702.
4. Servidei S, Riepe RE, Langston C. Severe cardiopathy in branching enzyme deficiency. J Pediatr 1987;111:51.
5. Nase S, Kunze Kp, Sigmund M, Schroeder JM, Shin Y, Hanrath P. A new variant of type IV glycogenosis with primary cardiac manifestation and complete branching enzyme deficiency. Eur Heart J 1995; 16: 1698-1704.
6. Fernandes J, Chen T. Glycogen storage diseases. In: Fernandes J, Saudubray M, van den Berghe G (editors). Inborn Metabolic Diseases (2nd ed). Berlin: Springer-Verlag, 1995: 71-85.
7. Shin YS. Diagnosis of glycogen storage disease. J Inher Metab Dis 1990; 13: 419-434.
8. Guerra AS, van Diggelen OP, Carneiro F. A juvenile variant of glycogenosis IV (Anderson Disease). Eur J Pediatr 1986;145:179.
9. Ruebner BH, Cox KL. Liver disease in infancy. In Peters RL, Craig JR (editors). Liver Pathology. New York: Churchill 1986:37.
10. Ferguson IT, Mahon M, Cumming WJ. An adult case of Andersen's disease-type IV glycogenosis. J Neurol Sci 1983;60:337.
11. Maaswinkel-Mooy PD, Poorthuis BJH, van Gelderen, van de Kamp JJP. Dicarboxylicaciduria and secondary carnitine deficiency in glycogenosis type IV. Arch Dis Child 1987;62:1066.
12. Cantin M, Brochu P, Turgeon-Knaack C. Rectal biopsy in type IV glycogenosis. Arch Pathol Lab Med 1976;100:422.
13. Greene HL, Brown BI, McClenathan DT. A new variant of type IV glycogenosis: deficiency of branching enzyme activity without apparent progressive liver disease. Hepatology 1988;8:302.
14. Göğüş S, Koçak N, Çağlar M, Özsoylu Ş. Tip IV Glikojenozis Beş Vakanın Klinik Patolojik İncelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1990;33:315-320.
15. Parker PH, Ballew M, Greene HL. Nutritional management of glycogen storage disease. Annu Rev Nutr 1993; 13: 83-109.
16. Dhawan A, Tan KC, Portmann B, Mowat AP. Glycogenosis type IV: liver transplant at 12 years. Arch Dis Child 1994, 71: 450-451.