

Glikojen Depo Hastalığı Tip IIIa: Olgu Sunumu

Case Report: Glycogen Storage Disease Type IIIa

Yasemin Atik Altınok¹, Sema Kalkan Uçar¹, Mahmut Çoker¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Metabolizma Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Glikojen depo hastalığı (GDH), glikojen sentezi ya da salınımında görevli enzimlerden birinin yokluğu veya yetersizliği sonucu gelişen, otozomal resesif geçişli doğuştan karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Hasarlı enzimin metabolik yoldaki lokalizasyonu ile ilişkili olarak farklı GDH subtipleri tanımlanmıştır. Hepatik tutulumlu GDH olgularında hipoglisemi, açlık sırasında hepatik glikojenin glukoz kaynağı olarak kullanılmamasına bağlı olarak gelişen temel semptomdur. GDH Tip I, III ve VI de beslenme tedavisi ile daha iyi metabolik kontrol sağlanır. Beslenme tedavisinde amaç normoglisemi sağlamak için gün boyunca diyetle sürekli glukoz kaynakları sağlamak, normal büyüme ve gelişmeyi devam ettirmektir. Bu makalede GDH Tip IIIa tanısı ile izlenen olgunun tedavisinde tıbbi beslenmenin yönetimi ve önemi tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Glikojen depo hastalığı, hipoglisemi, diyet tedavisi, çiğ mısır nişastası

ABSTRACT

Glycogen storage disease (GSD), is caused by a defect in any of multiple enzymes involved in the synthesis or utilization of glycogen. GSD is autosomal recessive disorder. Different subtypes of the diseases have been defined as related to their location on the metabolic pathway. Hypoglycemia is the cardinal manifestation of the hepatic glycogenoses due to inability to utilize glycogen as a source of glucose in a fasting state. Medical nutrition therapy (MNT) is more effective for better metabolic control in GSD Type I, III and VI than other subtypes. The goal of the medical nutrition therapy is to provide normoglycemia, normal growth and development. We discussed a medical nutrition approach of a child with GSD IIIa.

Keywords: Glycogen storage disease, hypoglycemia, dietary treatment, uncooked cornstarch

GİRİŞ

Glikojen depo hastalığı, glikojen sentezi ya da kullanımında görevli enzimlerden birinin yokluğu veya yetersizliği sonucu gelişen, otozomal resesif geçişli doğuştan karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Eksik enzimin metabolik yoldaki yerine göre farklı subtipleri tanımlanmıştır. Hepatik tutulumlu GDH olan olgularda hipoglisemi, açlık sırasında hepatik glikojenin glukoz kaynağı olarak kullanılmamasına bağlı olarak gelişen temel semptomdur. GDH Tip III (GDH III), glikojen molekülünün yıkımı sırasında yan bağların kopmasından sorumlu amilo-1,6-glikosidaz enzim eksikliği sonucu gelişir ve tüm GDH'larının %24'ünü oluşturur. GDH IIIa, hem karaciğer hem kası tutarken, GDH IIIb yalnızca karaciğeri tutar. Her iki alt grupta da hepatomegali,

hipoglisemi, dislipidemi, boy kısalığı, laktik asidoz varken GDH IIIa'da kas enzimleri de yüksektir ve kalp kası tutulumuna bağlı olarak kardiyomyopati, kardiyomegali gelişebilir (1,2).

Diyet tedavisinde birincil amaç hipoglisemiyi önlemek için gün boyunca diyetle sürekli glukoz kaynakları vermek ve optimal büyüme-gelişmeyi sağlamaktır. GDH III'lü olguların öğün sayısı ve aralıkları konusunda bireysel farklılıklar olmakla birlikte genel olarak az ve sık beslenme önerilmektedir (3). Genel olarak süt çocukluğu döneminde olgunun açlık toleransına göre 2-3 saatte bir, çocukluk ve adolesan dönemde de 3 ana-3 ara öğün beslenme hipoglisemiyi önleyebilmektedir.

İletişim/Correspondence:

Dyt. Yasemin Atik Altınok
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Bornova, 35100, İzmir, Türkiye

E-posta: yaseminatik@yahoo.com.tr

Geliş tarihi/received: 19.03.2014

Kabul tarihi/accepted: 21.04.2014

GDH III'de, amilo-1,6-glikosidaz eksikliği glikojenolizle glukoz üretimini engellemesine rağmen, glikoneojenez ile endojen glukoz üretimi normaldir ve açlık durumunda derin hipoglisemi oluşmasını önler. GDH III'de glikoneojenez, glukozun temel kaynağı olduğundan, dolaşımda alanin ve laktat gibi glikoneojenik substratların azalmasına bağlı olarak düşen glikoneojenik aktivitenin yüksek proteinli diyetle arttırılabileceği bildirilmiştir (4). Gece boyunca intragastrik karbonhidrat kaynağı infüzyonu (nazogastrik tüp veya gastrostomi yolu ile) ve/veya çığ mısır nişastası tüketimi de normoglisemi sağlayabilmekte ve glikoneojeneze olan ihtiyacı azaltabilmektedir (1,4).

Nişasta, glukozların glikozit bağı ile birleşmesi sonucu oluşan, bitkilerin tane, tohum ve yumrularında amiloz ve amilopektin formunda bulunan bir moleküldür. Mısırdaki amilopektin formunda bulunan nişasta 4-6 saat sindirildiğinden GDH olan olgularda hipoglisemiyi önlemekte yarar sağlar. Bazı bebeklerde çığ mısır nişastası, pankreatik ve intestinal lipaz aktivitesi yeterli olmadığından ishal, karın ağrısı, kasılma ve gaz gibi yan etkilere neden olabilmektedir, ancak bu belirtiler geçicidir. Bebeklerde formülanın içerisinde daha büyük çocuklarda ise öğünlerde veya öğün aralarında su veya içeceklerle süspansiyon halinde 2-4 g/kg/gün tüketilmesi önerilmektedir (3,4).

Diyet tedavisi, toplam enerjinin %50-55'i karbonhidrat, %20-25'i protein ve %20-25'i yüksek linoleik asit içerikli bitkisel sıvı yağları sağlayacak biçimde düzenlenmelidir.

Hipertriglisemili olgularda diyetle orta zincirli yağ asitleri (medium chain triglycerides-MCT) eklenmesi trigliserit düzeylerinde dramatik düşüşler sağlayabilmektedir. MCT, portal venden şilomikronlara bağlanmadan emilir ve uzun zincirli yağ asitlerinden farklı olarak karnitinden bağımsız olarak mitokondriye girip, β -oksidasyonda yakıt olarak kullanılır (1).

GDH III'de GDH I'den farklı olarak galaktoz ve fruktoz glukozla dönüştürülebildiğinden diyetle laktoz, fruktoz ve sükroz kısıtlamasına gerek yoktur. Bununla birlikte, fazla enerji alımını ve aşırı glikojen depolanmasını önlemek için sükroz içeriği yüksek besinlerde kısıtlama yapılmalıdır.

GDH III'lü olgular için ideal besinler, 6-8 saat süreyle kan glukoz düzeyini güvenilir sınırlarda tutabilen ve kan glukozunu hızla yükseltmeden aşırı insülin cevaba neden olmayan, böylece hipoglisemi riski oluşturmayan düşük glisemik indeksli besinlerdir (1). Bu makalede GDH Tip IIIa tanısı ile izlenen olgunun tedavisinde tıbbi beslenmenin yönetimi ve önemi tartışılmıştır.

OLGU

Kliniğimize başvurduğunda 12 aylık olan kız olgu, ilk kez 4 aylıkken 3-4 saat açlık sonrası gözlerde kayma ve vücutta kasılma yakınmasıyla başvurdukları sağlık kuruluşunda sık beslenme önerisiyle izlenmiş, 10 aylıkken açlık sonrası konvülsiyon nedeniyle başvurdukları bir başka sağlık kuruluşunda 3 g/kg/gün çığ mısır nişastası ve sık beslenme önerileriyle kliniğimize yönlendirilmiştir. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 8.8 kg (25-50. persentil), boyu 77cm (<3. persentil) olan olguda, hepatomegali saptanmıştır. Laboratuvar incelemesinde, serum glukozu 75 mg/dL, AST 94 IU/L (15-40 IU/L), ALT 110 IU/L (3-30 IU/L), serum trigliserit 424 mg/dL (<150 mg/dL), total kolesterol 169 mg/dL (<200 mg/dL), HDL-kolesterol 28 mg/dL (>65 mg/dL), CK 499 IU/L (34-145 IU/L), laktik asit ve piruvik asit normal bulunmuştur. Yapılan karaciğer biyopsi incelemesinde yer yer glikojen nüveleri, PAS (Peryodik Asit Schiff) pozitif ve yer yer periselüler fibrozis saptanmıştır. Mevcut bulgularla GDH düşünülen olgunun aminoglikosidaz enzim analizi 0.03 nmol/dk/g Hb (düşük) bulunmuş, tabloya kas tutulumu da eşlik etmesi nedeni ile ve olgu GDH IIIa tanısı almıştır. Başvuruda sadece anne sütü alan olguya 2 g/kg/gün çığ mısır nişastası başlanarak ve 3 saatte bir yaşına uygun besinleri içeren %53 karbonhidrat, %23 protein, %24 yağ içeren beslenme planı düzenlenmiştir. Olgu gece boyunca sık aralıklarla anne sütü aldığından nazogastrik ile beslenme düşünülmemiştir. İzlemin 1. ayında anne sütünün azalması ve hipertrigliseridemisi olması nedeniyle olgunun diyetine orta zincirli trigliserit (MCT) içeren formüle ve 1000 mg/gün omega-3 desteği eklenmiş ve olgunun çığ mısır nişastası dozu 3 g/kg/gün olarak değiştirilmiştir. İzlem sırasında olgunun vücut ağırlığındaki değişiklikler nedeniyle sık aralıklarla diyetin içeriğinde düzenlemeler yapılmış ve aile bu konuda bilgilendirilmiştir. İki yıldır kliniğimizde

izlenen olgu halen çok düşük yağ içeren (<0.07 g/100 mL) formula, MCT (toplam yağın %50'si), 3 g/kg/gün yüksek amilopektinli mısır nişastası ve sofrasını ile beslenmektedir. Yaşına uygun enerji ihtiyacını karşılayacak şekilde oluşturulan diyetin besin öğeleri bileşimi %16 protein, %27 yağ (yağın %50 si MCT), %53 karbonhidrat şeklindedir. Tanımlanan beslenme düzeni hasta, yaşlılarına benzer büyüme örneği göstermiştir. Üç yaşındaki izlemde boy uzunluğu 88 cm (3-10. persentil) ve vücut ağırlığı 14 kg (25-50. persentil) bulunmuştur. Yakın klinik ve laboratuvar izlemi ile beslenme tedavisi denetlenen ve hipoglisemiden korunan hastada, konvülsiyon veya hipogliseminin diğer komplikasyonları gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Hipoglisemi, GDH III'ün birincil klinik başvuru bulgusudur. Olgularda amilo-1,6-glikosidaz enzim eksikliği sonucu glikojen yıkımında bozulma hipoglisemiye neden olmaktadır.

Hipoglisemi sonucunda beyin hasarına bağlı konvülsiyonlara hatta ölüme neden olabilir. Bu nedenle GDH III'ün diyet tedavisinde birincil amaç normoglisemi sağlamaktır (1-4). Olgunun diyetine 6 saat ara ile 2 g/kg/gün olarak eklenen çığ mısır nişastası ile normoglisemi sağlanmış ve izlemde evde yapılan kan glukozu izlemlerinde hipoglisemi olmamıştır.

GDH III'lü olgularda süt çocukluğu döneminde hepatomegali ve hipoglisemi veya çocukluk döneminde büyümede gecikme ve yağ, glikojen birikimine bağlı hepatomegali ile olabilmektedir. Bununla birlikte büyümede gecikme olan olgular pubertede spontan büyümeyi yakalayabilmektedir (4). Glikojen depo hastalığı Tip III'lü olgularda süt çocukluğu dönemi ve çocukluk döneminde büyümede gecikme ve kısa boy görülebilmekle birlikte normoglisemi sağlanan olgularda büyümenin normal olduğu bildirilmiştir (5). Yukarıda da belirtildiği gibi yakın beslenme denetimi ile hastamızın vücut ağırlığı 25-50. persentilde izlenirken, boy uzunluğu <3. persentilden 3-10. persentile geçiş yapmıştır.

Hipertrigliseridemi olan olgunun diyetine, yağ bileşimi %50'sini oluşturacak şekilde MCT ve 1000 mg/gün omega-3 desteği eklenmiştir. İzlem sırasında serum trigliserit düzeyinde azalma

sağlanmasına rağmen ailenin sosyal nedenlerle kullanımı bıraktıkları dönemlerde serum trigliserit düzeylerinde artış gözlenmiştir. Olgunun ortalama serum trigliserit düzeyi 389 mg/dL'dir (en az=288 mg/dL, en fazla=576 mg/dL). Trigliserit değerlerindeki dalgalanma, GDH gibi doğuştan metabolik hastalıklarda beslenme tedavisinin yaşam boyu süreceğinin bir diğer göstergesidir.

Diyetine çığ mısır nişastası eklenen olgunun başlangıçtaki serum ALT 94 IU/L, AST 110 IU/L iken, tedavinin 1. ayında sırasıyla 44 IU/L, 82 IU/L olarak saptanmıştır. Bildirilen değerler, hastanın primer tutulumla bağlı metabolik kontrolünün diyet tedavisi ile düzeldiğini göstermektedir.

GDH III'de diyet tedavisinde birincil amaç hipoglisemiyi önlemek ve optimal büyüme-gelişmeyi sağlamaktır. GDH III'li olguların öğün sayısı ve aralıkları konusunda bireysel farklılıklar görülmekle birlikte az ve sık beslenme önerilmektedir. Genel olarak süt çocukluğu döneminde olgunun açlık toleransına göre 2-3 saatte bir, çocukluk ve adolesan dönemde de 3 ana ve 3 ara öğün ile beslenmesi hipoglisemiyi önleyebilmektedir. Bununla birlikte diyete eklenen 2 ve 4 g/kg/gün çığ mısır nişastası GDH III'lu olgularda normoglisemi sağlayarak büyüme-gelişmeye katkıda bulunmaktadır. GDH Tip IIIa tanısı ile izlenen olgunun tedavisinde tıbbi beslenme uygulaması ile metabolik kontrolünün düzeldiği gösterilmiştir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Nutrition in Pediatrics: Basic Science, Clinical Applications.(Ed. Duggan C, Watkins JB,Walker WA.). BC Decker Inc, Hamilton Ontario, 2008.
2. Gürakan F. Karaciğerin genetik metabolik hastalıkları. Editörler: Özen H, Yüce A, Gürakan F, Saltık Temizel İ, Demir H. Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme. 1. baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012. s.280-308.
3. Köksal G, Gökmen Özel H. Metabolik hastalıklarda besleme: http://www.diyabet.gov.tr/content/files/yayinlar/kitaplar/hastalıklarda_beslenme/c7.pdf
4. Dixon M. Disorders of carbohydrate metabolism. In: Shaw V, Lawson M, editors. Clinical Paediatric Dietetics. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p.390-397.
5. Kishani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Baney A, Cose LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. Genet Med 2010;12:446-463.