

T1812



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI TIP 3 OLGULARININ
KLİNİK LABORATUVAR BULGULARI ve
DAL KIRICI ENZİM AKTİVİTE DÜZEYLERİ †**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Vedat UYGUN

ANTALYA 2005

İÇİNDEKİLER:	i
ÇİZELGELER DİZİNİ	ii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	1
2.1 <i>TANIM</i>	1
2.2 <i>TARİHÇE</i>	2
2.3 <i>GLİKOJEN</i>	2
2.4 <i>GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI TİP 3</i>	5
2.5 <i>KLİNİK</i>	6
2.6 <i>FİZİK MUAYENE</i>	9
2.7 <i>LABORATUAR</i>	9
2.7.1 Kesin tanı	10
2.7.2 Histoloji	11
2.8 <i>TEDAVİ</i>	11
2.8.1 Diyet	12
2.8.2 Egzersiz	13
2.9 <i>İZLEM</i>	13
3. HASTALAR VE YÖNTEM	13
4. BULGULAR	14
4.1 <i>Klinik özellikler</i>	14
4.2 <i>Laboratuar</i>	15
5. TARTIŞMA	18
6. SONUÇ	20
7. ÖZET	22
KAYNAKLAR	23

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 3.1: Olguların dal kırıcı enzim ve fosforilaz kinaz enzim aktivite düzeyi.....	14
Tablo 4.1: GDH tip 3 olgularının başvuruda klinik özellikleri.....	15
Tablo 4.2: GDH tip 3 olgularının olguların boy ve ağırlık standart sapmaları....	16
Tablo 4.3: Karaciğer enzimleri ve kreatin kinaz düzeyleri.....	17
Tablo 4.4: Olguların lipid profili (mg/dl).....	17

1. GİRİŞ

Glikojen depo hastalıkları vücutta glikojen birikimiyle gelişen ve glikojenin yeterli düzeyde kullanılamaması sonucu bazı klinik sonuçlar doğuran bir metabolik hastalık grubudur. Glikojen depo hastalığı tip 3 (GDH tip 3) genelde daha hafif seyirli olması nedeniyle sık tanımlanamamaktadır ancak geniş çaplı serilerde en sık rastlanan 3 tip arasında olduğu bilinmektedir. Karaciğer ve kas tutulumu ile seyreder ve siroz ve kardiomyopatiye kadar ilerleyebilir. Eksik olan enzime göre 3a, 3b, 3c ve 3d şeklinde gruplandırılır ve klinik olarak sadece kasları tutup tutmamalarıyla ayırt edilebilirler. Genetik açıdan mutasyonları heterojen bir yapı gösterir ve bazı mutasyonların bazı etnik gruplarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Türkiye'de henüz enzimatik analiz uygulanamaması nedeniyle sıklıkla tanı konamamaktadır ve bu sebeple glikojen depo hastalığı tip 3 ile ilgili Türk toplumuna özgü yeterli veri yoktur. Çalışmamızdaki amaç glikojen depo hastalığı tip 3 tanısı olan olgularda Türk toplumuna özgü klinik verileri değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİ

2.1 TANIM:

Glikojen glikozun depolanmış halidir. Glikoz memelilerin primer enerji kaynağı olması nedeniyle bu kaynağın devamlılığı için hazır halde depolanması hayati önem taşır. Bu durum tüm organlarda geçerli olmakla beraber en belirgin depolanma karaciğer ve kaslarda olur (1). Glikojen depo hastalıkları glikojenozlar olarak da bilinirler ve glikojen metabolizmasını etkileyen enzimlerin kalıtsal olarak etkilendikleri metabolik hastalıklardır. Belirtiler GDH tipine göre değişkenlik gösterir ve genelde kas güçsüzlüğü ve krampları, büyümüş bir karaciğer ve düşük kan şekeriyle seyrederler. Glikojen metabolizmasının bozulması bazı diğer biyokimyasal yolları etkilerken vücut ek başka enerji yolları da aramaktadır. Bu sırada gelişen metabolik yan ürünler böbreği ve diğer organları da etkileyebilmektedir. GDH'ler fatal olabilir ancak risk hastalığın tipine göre değişir (1)

2.2 TARİHÇE:

1928 yılında Snappes ve Creveld hepatomegalisi ve karaciğerden glikojen mobilizasyonu azalmış olan 2 hastayı tanımlamışlar (6). 1953 yılında Forbes 3 hastayı geniş bir klinik anlatımla tanımlamış ve karaciğer ve kaslardaki glikojenin anormal yapıda olabileceğini düşünmüştür (7). Illingworth ve Cori aynı hastadan glikojen izole etmişler ve dış zincirlerin çok kısa olduğunu farketmişler (8). Cori ve Cori (Cori, Carl; Cori, Gerty; karı-koca) daha önce limit dekstrin diye tanımladıkları bir yapıdan bahsetmişler ve bu yapının fosforilazla dallanma noktalarına kadar hidrolize edilmiş ancak alfa 1,6 bağı kalmış bir iskelet glikojen yapıdan ibaret olduğunu ileri sürmüşler. İşte Cori ve Cori bu hastanın glikojenindeki bu bozukluğun dal kırıcı enzimdeki bozukluğa bağlı olabileceğini tahmin etmiştir. Sadece 4 yıl sonra Illingworth, Cori ve Cori enzim eksikliğini ispat etmiştir (9). Van Creveld de daha önce tanı koymuş olduğu 2 hastanın enzim eksikliğini 36 yıl sonra bu yolla ispat etmiştir (10). Hastaları 1928'de tanı konduktan sonra klinikleri giderek düzelmiştir. Snappes ve van Creveld 1928'de ilk glikojen depo hastalığını bildirmiş olmakla beraber aslında tanımlanmış ilk glikojen depo hastalığı enzim bozukluğu 1952 de yine Cori ve Cori'nin ispat ettiği glikoz-6-fosfataz eksikliğinin olduğu glikojen depo hastalığı tip 1'dir. 1952'den sonra enzim eksikliğinin saptanma sırasına göre glikojen depo hastalıkları sırayla isimlendirilmiştir.

Tanımlanmış ilk glikojen depo hastalığı enzim bozukluğu glikoz-6-fosfataz eksikliğinin olduğu glikojen depo hastalığı tip 1'dir. 1952'den sonra enzim eksikliğinin saptanma sırasına göre glikojen depo hastalıkları sırayla isimlendirilmiştir. Tek istisna aslında bir depo hastalığı olmayan glikojen depo hastalığı tip 0'dır ki bunda normal insanlardan daha az miktarda glikojen depolanması vardır ve yapısı normaldir (5).

2.3 GLİKOJEN:

Glikojen, glikoz moleküllerinin alfa 1,4 bağlarıyla birbirine bağlanıp çizgisel bir omurga oluşturduğu dallanmış bir polimerdir. Her 4-10 glikozda bir alfa 1,6 bağıyla oluşan dallanma gerçekleşmektedir. Glikojen molekülleri hücre sitozolünde bulunur (4).

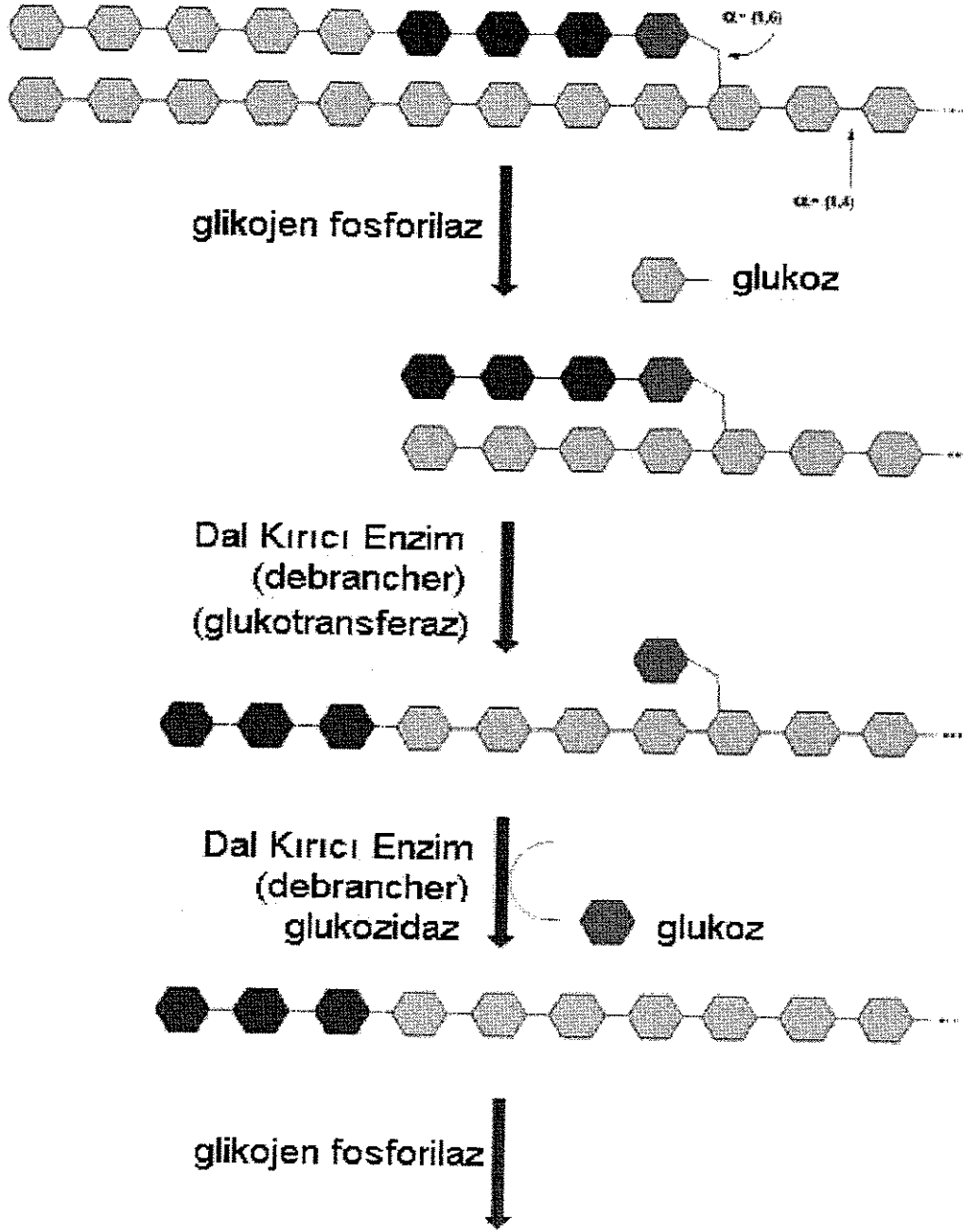
Glikojenin kaslardaki ana rolü ATP sağlamaktır. Ancak karaciğerdeki temel görevi glikoz homeostazisini sağlamaktır. Fazla enerji durumunda (yemek sonrası) karaciğer kandan glikozu ve glikoza çevirebileceği besin maddelerini (aminoasitler, galaktoz,

fruktoz, laktat, pirüvat, gliserol) alır ve glikojene çevirir. Buna zıt olarak kan şekerinin azalması durumunda karaciğer glikojeni bir takım hidrolitik mekanizmalarla yıkar ve ortama glikoz salar. Dokunun her gramına göre hesaplanırsa karaciğerde glikojen depolanması daha fazladır ancak totalde kaslarda doku miktarı daha fazla olması nedeniyle kaslarda daha çok glikojen bulunur. 10 kg lık bir çocukta serbest glikoz miktarı 5 gr (70 kg'lık bir erişkinde 15-20 gr) olmakla beraber 10 saatlik açlıktan sonra bile en az 25 gr glikojen depo halde bulunmaktadır (2). Sürpriz olmayan bir şekilde kası etkileyen GDH'lerde kas krampları, egzersiz intoleransı, hemen yorulma, progresif halsizlik, myopati ve bazı hallerde kardiomyopati de görülür. Aksine karaciğeri tutan GDH'lerde hepatomegali, hepatik disfonksiyon ve hipoglisemi daha sıktır (2,3).

Gerektiğinde ortama glikoz sağlama işlemini ilk olarak glikojen fosforilaz enzimi başlatır. Fosforilaz, birbirlerine alfa 1,4 bağlarıyla bağlı glikoz moleküllerini bu bağları kırarak son 4 glikoz molekülü kalana kadar serbestleştirir ve alfa 1,6 bağıyla bağlı kalmış son 4 glikoz molekülünün 3'ü dal kırıcı "debrancher" enzimin transferaz komponentinin etkisiyle koparılır ve uzun dallardan birine yapıştırılır. Alfa 1,6 bağıyla bağlı kalan son moleküldeki alfa 1,6 bağı debrancher enziminin glikozidaz komponenti yıkar ve işlem diğer dallardaki yıkımlarla devam eder. İşte bundan dolayıdır ki alfa 1,6 bağına kırılması bu enzimin dal kırıcı enzim (debrancher) olarak adlandırılmasına neden olmuştur (4).

Fosforilaz ile ortama glikoz 1-fosfat salınırken debrancher enzimin glikozidaz komponenti o dalın kalan son glikoz molekülünü serbest glikoz olarak salar (4).

Şekil 1: Glikojen yıkılımı



2.4 GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI TİP 3:

Dal kırıcı enzim 1532 aminoasidden oluşan büyük bir proteinin organize olmasıyla oluşan 170,000 dalton ağırlığında bir polipeptitten oluşmuştur. Bu enzim tek bir polipeptid zincirinin farklı 2 bölgesinde farklı iki katalitik aktivitenin olmasıyla olması nedeniyle ilginç bir enzimdir. Bu iki katalitik aktivitenin birincisi oligo-1,4-1,4-glucanotransferase olan bir transferaz ve ikincisi amylo-alpha1,6-glucosidase olan bir glikozidazdır. Glikojenin tamamen yıkılması fosforilaz ve debrancher enzimin her iki katalitik aktivitesinin düzenli çalışmasıyla gerçekleşir (11).

GDH tip 3'ün tüm formları otozomal resesif geçiş göstermektedir ve 1p21 kromozomundaki çeşitli mutasyonlarla oluşmaktadır. Debrancher gende bir çok mutasyon tanımlanmıştır, bu yüzden etkilenmiş bir çok hasta, homozigot olmaktan çok, birleşmiş heterozigottur. GDH tip 3a'lı hastaların karaciğer, kas, kalp, eritrosit ve fibroblastlarda gösterilmiş olan generalize bir debrancher enzim aktivite düşüklüğü mevcuttur. Progresif kas ve kalp yetmezliği sadece generalize debrancher enzim eksikliğinde görülmektedir. GDH tip 3b'de eksiklik sadece karaciğerdedir; kasta aktivite normaldir. GDH tip 3a ve 3b ile ilgili molekule biolojik araştırmaları çok geniş çaptadır. Bir kaç farklı mutasyon saptanmıştır ve farklı mutasyonlar GDH tip 3a'yı oluşturabilmektedir. GDH tip 3b exon3'ün 6.kodonundaki 2 farklı mutasyonla gelişmektedir. Exon 3'teki bu mutasyonun neden sadece karaciğeri tuttuğu, neden kasları tutmadığı bilinmemektedir. GDH tip 3c'de debrancher enzim'in transferaz'ı normal, glikozidaz'ı ise bozuktur. GDH tip 3d'de ise glikozidaz normal transferaz bozuktur. GDH tip 3c ile ilgili 30 yıl önce bir ailede 2 vaka tanımlanmış ve tanımlandıktan sonra rastlanmamıştır; muhtemelen bir aile hastalığı olmuştur. GDH tip 3d GDH tip 3a'dan klinik olarak farksızdır ve GDH tip 3c'den daha sık rastlanmaktadır (11).

Aslında glikojen depo hastalığı tip 3 ile ilgili yanlış inanışlar mevcuttur.

- GDH1'in en sık görülen tip olduğu ve GDH'nin çok nadir olduğu söylenir. Oysa yapılan geniş çalışmalar göstermiştir ki tip 1, 3 ve 6'nın insidansının eşittir ve bu üçünün toplamının tüm glikojen depo hastalıklarının %80'i olduğu görülmüştür. Belki de GDH tip 3'ün bazen hafif klinik geliştirmesi daha az tanı konmasına neden olmaktadır (12).

- GDH1'de görülen hipogliseminin daha ciddi olduğu söylenir. Bu genelde doğrudur ancak bazen GDH tip 3'ün daha ciddi hipoglisemik ataklar yaptığı bilinmektedir (13).
- Hastaların hepsinin puberte sonrası düzeldiği düşünülür. Ancak önemli bir kısmında siroz ve karaciğer yetmezliği gelişmekte ve dahası hepatoselüler karsinom gelişmektedir (14,15)
- Olguların %85'ini karaciğer ve kasları tutan tip 3a oluşturmaktadır. Kas tutulumu genelde çocukluk döneminde minimaldir ve genelde genç erişkin dönemde kendini belli eder (11). Progresif kas güçsüzlüğü 30-40 yaşlarında ortaya çıkar. Bazen bu durum özellikle Japon hastalarda olmak üzere çocukluk döneminde de ortaya çıkmaktadır (16).
- Kalp tutulumu nadir değildir. "Sadece karaciğer tutulumu" (tip3b) olguların %15'inde görülmektedir (17-20)

2.5 KLİNİK:

Hipoglisemi GDH tip 3'ün primer klinik bulgusudur. Erken dönemlerde hipogliseminin nedeni debrancher enzimin yeterli çalışmaması nedeniyle glikojenolizis'in tam olmamasıdır. GDH 1'in aksine glikoneogenez GDH tip 3'te normaldir; bu da GDH tip 3'teki hipogliseminin neden genelde daha az ciddi olduğunu açıklamaktadır. Yine de GDH tip 3'teki hipogliseminin çok ciddi boyutlara ulaşip ölümlere neden olabileceğini de unutmamak gerekir (4,5,15).

GDH tip 3'teki karaciğer hasarının nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde genelde karaciğer enzimleri yükselmektedir; sıklıkla çok yüksek düzeylere ulaşabilmektedir. Tekrarlayan hipoglisemilerin karaciğerde hasara yol açıp fibrozise neden olabileceği düşünülebilirse de hipogliseminin daha sık görüldüğü GDH1'de bu durum görülmez (2,3,5). Belki de anormal yapıdaki glikojen molekülü karaciğerdeki harabiyetten sorumludur ancak bunu kanıtlayan herhangi bir bulgu yoktur. Aynı şekilde, gelişebilen hepatik adenom ve hepatoselüler karsinomu da açıklayan bir bulgu yoktur. GDH tip 3'teki bulguların puberte sonrası düzelebilmesinin nedeni halen bilinmemektedir.

GDH tip 3'teki miyopati ve bazen kardiomyopatinin mekanizması halen bilinmemektedir. Bu durumun hipoglisemilere bağılı olduğu düşünülmesiyle birlikte hipogliseminin daha sık görüldüğü GDH 1'de bu durum görülmemektedir.

Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde GDH 1'e benzer bir şekilde hepatomegali, hipoglisemi, hiperlipidemi ve gelişme geriliği görülür. Bu iki hastalığı 3-8 yaşlar arasında klinik olarak ayırdetmek zordur. Glikoz 6 fosfataz'ın ve glikoz 6 fosfat transport sisteminin de normal olduğu glikoz metabolizmasının tüm basamakları GDH tip 3'te GDH 1'den farklı olarak normaldir; bu yüzden fosforile glikoz araürünleri artmaz (2-5). Bundan dolayı GDH1'den farklı olarak GDH tip 3'te laktat ve ürik asid düzeyleri rutin olarak artmaz. Bazı hastalarda artıyor olmasının sebebi bilinmemektedir.

Fosforilaz kinaz eksikliğiyle seyreden GDH tip 9, çocukluk çağında hepatomegali ve büyüme gelişme geriliği görülmesi, hipoglisemi ve hiperlipideminin hafif seyretmesi, laktik asidemi ve hiperüriseminin olmamasıyla tip 3 ile karışabilir. Ayırım enzim düzeyine bakmakla konur (5).

Tarama programı olmaması nedeniyle güvenilir GDH insidansı bilinmemektedir. Bazı çalışmalara göre insidans yaklaşık 20 bin – 25 bin'de 1 düzeyindedir. GDH tip 3 tüm GDH'lerin %24'ünü oluşturmaktadır ve bu da Avrupa'da insidansı 83 bin canlı doğumda bir olduğunu gösterir. Kuzey Afrika Yahudileri'nde insidans 5400 de 1 şeklinde daha yüksektir ve hepsi tip 3a şeklindedir (11,21)

GDH tip 3'ün tiplerinin klinik başlangıçları hastadan hastaya değişmektedir. Bu farklılıklar mikroheterojenite olarak tanımlanmaktadır. Mikroheterojenitenin temeli henüz anlaşılammış olmakla beraber rezidüel "debrancher" aktivitesi hastalığın ciddiyetini belirtmemektedir. Örneğin 4455delT mutasyonu olan bütün kuzey Afrika Yahudileri'ndeki kas yetmezliği düzeyi birbirinden farklılıklar göstermektedir (11,21).

Otozomal resesif olduğu için her iki cinsi eşit şekilde tutar (11)

Kliniğin ortaya çıkış yaşı çok değişkendir. Hipoglisemi çok nadiren yenidoğan döneminde görülür; genelde ilk olarak 3-4 aylıkken ortaya çıkar ki bu dönem beslenme sıklığının azaldığı dönemdir. Hepatik bulgular erişkin dönemde kas tutulumu olup kendini gösterene kadar farkedilmeyebilir (2-5).

Olguların kan şekeri düzeyi yemeklerden bir kaç saat sonra giderek düşmeye başlar. Glikojen depo hastalığı tip 3 kliniğinin temelini hipoglisemi semptomları oluşturur ve bu semptomlar açısından hasta yakınları bilgilendirilmelidir (2-5,17,18,22):

- İritabilite
 - Huysuzluk
 - Titreme
 - Yetersiz beslenme
 - Apne
 - Bradikardi
 - Letarji
 - Konfüzyon veya apati
 - Konvülsiyon
 - Nedensiz davranışlar (ağlama, gülme)
 - Dikkatsizlik
 - Hipotermi, çarpıntı, terleme
 - Baş ağrısı
 - Koma, ani ölüm
- Yenidoğan döneminde sadece hipoglisemi semptomları görülebilirken daha büyük çocuklarda görülebilen sorunlar daha değişik patern gösterebilir:
 - Uyanmada veya uyandırmada zorluk
 - İyi iştaha rağmen gelişme geriliği
 - Karın çevresinin artması
 - Baş dönmesi, sersemlik, konfüzyon
- Hipogliseminin ve glikojen depolanmasının uzun dönem komplikasyonları
 - Kısa boy
 - Siroz, karaciğer yetmezliği
 - Hepatik adenom, hepatoselüler karsinom
 - Egzersiz intoleransı
 - Kas güçsüzlüğü
 - Kardiomegali, dilate hipertrofik kardiomyopati

- Myoglobinüriye sekonder böbrek yetmezliği (nadir)

Sütçocukları hayatlarının ilk bir kaç ayında sağlıklı olarak nitelendirilirler. Hepatomegali hayatın ilk iki ayından önce nadir saptanır ancak daha sonra giderek büyür. Karaciğer sert kıvamdadır. Sıklıkla dalak da büyür ancak böbrekler etkilenmez. Puberteye ulaşıldığında genelde hepatomegali geriler. Çoğu hasta süt çocukluğu ve çocukluk döneminde büyüme gelişme yetersizliği göstermesine rağmen eğer kan glikoz düzeyleri devamlı yeterli düzeyde tutulursa normal büyüme görülebilir (2-5,22)

GDH tip 3a ve 3d'de kas güçsüzlüğü hayatın ikinci dekadında ortaya çıkar ve hafif bir klinikten ağıra kadar değişkenlik gösterir. Dilate hipertrofik kardiomyopati 3 ve 4. dekadlarda gelişebilir ancak belirgin kalp yetmezliği nadirdir (5,18,19)

2.6 FİZİK MUAYENE: (2-5,17,18,22)

- Doğumda ve ilk bir kaç ay sağlıklıdır.
- Hepatomegali genelde ikinci aydan sonra gelişir ve giderek ilerler.
- Karaciğer serttir.
- Genelde beraberinde splenomegali bulunur. Ancak böbreklerde büyüme görülmez.
- Genelde hepatomegali pubertede geriler. Bazen bu gerileme tam olarak görülür.
- GDH tip 3a ve 3d'de kas güçsüzlüğü hayatın ikinci ve üçüncü dekadlarından sonra başlar. Bazıları ağır derecede etkilenirken bazıları daha az etkilenir. 3. ve 4. dekadlarda kardiomyopati gelişebilir ancak ciddi kalp yetmezliği nadirdir.

2.7 LABORATUAR:

İlk olarak beslenmeden sonra ardışık bir şekilde kan glikoz seviyesi ölçülür. Genelde beslenmeden sonraki ilk bir kaç saatte kan şekeri korunabilir (2-5,22).

Karaciğer fonksiyon testleri: Rutinde karaciğer enzimleri ve protrombin düzeyi bakılır. Süt çocuğu ve çocuklarda karaciğer transaminaz düzeyleri çok yüksek düzeye ulaşabilirler ve bunlar genelde pubertede gerilerler ve bazen normale dönerler. PT değişikliği sadece karaciğer fibrozu veya sirozda görülür (4,5,22).

Tüm hastalarda kreatin kinaz düzeyi ölçülmelidir. Genelde ikinci dekad sonrası yükseldiği için çocukluk döneminde normal olması GDH tip 3a ve 3b ayırımını sağlamaz. GDH tip 3b'de kaslarda debrancher enzim aktivitesinin normal olması ve kas tutulumu olmaması nedeniyle CK düzeyleri yüksek değildir ve CK her yaşta normaldir. Kreatin kinaz ölçümü sütçocuğu ve çocukluk döneminde de bakılmalıdır. CK düzeyi yüksekliğiyle kas tutulumu arasında korelasyon yoktur (23,24).

Lipid düzeyi bakılır. VLDL kolesterolü ve trigliseridlerde hafif yükseklik saptanabilir.

Açlık sonrası kan ve idrar ketonu bakılır. Tam açlık sonrası ketoz saptanması önemlidir. Laktat düzeyi de ölçülebilir ancak çok yüksek düzeyler saptanmaz. Ayrıca açlık sonrası ürik asit de hafif-orta düzeyde artış gösterebilir (4,5,22,25).

2.7.1 Kesin Tanı: GDH tip 3 tanısı için karaciğer veya kas dokusundaki kısa zincirli glikojeni saptamak ve düşük debrancher enzim aktivitesini saptamak gereklidir. Kasta normal düzeyde debrancher enzim aktivitesi saptamak GDH tip 3a ve 3d tanısından uzaklaştırır. Debrancher enzim aktivitesi deri fibroblastları, lenfositler ve eritrositlerde de ölçülebilmektedir (4,5,22,26). GDH tip 3b tanısı kaslarda enzim aktivitesinin normal olduğu gösterilene kadar konamaz. DNA düzeyindeki araştırmalar sonuç verirse belki de kas örneğinin alınmasına gerek kalmayacaktır.

Karaciğerin durumunu değerlendirmek ve gelişen adenomlar ve hepatoselüler karsinomu saptamak için düzenli ultrasonografi bakılmalıdır. Hepatik adenom sık rastlanabilir; Fransız hastalarda %25 sıklıkla rastlanmıştır. Bu adenomların malign dönüşümleri henüz rapor edilmemiştir. Kızlarda polikistik over sık görülebilmesi sebebiyle pelvik USG takibi de yapılmalıdır. Sirozu olanlarda hepatoselüler karsinomu erken saptamak amacıyla düzenli aralıklarla abdominal BT çekilmelidir. (27-30)

Myopatik değişikliklerin erken tanısı için elektromyografi çekilmesi şarttır. Bu teknikle myopatinin progresyonu da monitörize edilebilir. (31,32)

Olgulara yemekten iki saat sonra verilen glukagon kan şekerini yükseltirken, 6-8 saat açlık sonrası verilen glukagonda önemli bir kan şekeri artışı olmaz. GDH1'den farklı olarak glukagon sonrası laktat düzeyinde tehlikeli bir artış gözlenmez. Galaktoz veya fruktozun 1.75gr/kg oral alımı kan şekerini yükseltirken laktat düzeyi GDH1'deki gibi

artış göstermez. Yine de GDH1 ve 3 ayırımı için bu testler rutinde önerilmemektedir. Ani olarak kan laktat düzeyi artış gösterebilir (4,22).

2.7.2 Histoloji: GDH tip 3'lü hastaların karaciğerindeki glikojen birikimi hepatositlerin ciddi distansiyonuna neden olmaktadır. Yağ birikimi ise nadirdir ve bu GDH1'den ayırımı da sağlayan bulgulardan biridir. Ek olarak GDH tip 3'lü hastaların karaciğer histolojisinde fibröz septa saptanırken GDH1'de saptanmaz. Fibrozis periportal fibrozisten mikronodüler siroza kadar değişkenlik gösterebilir. Fibrozis çoğu hastada ilerleyici olmazken Japon hastaların bir kısmında ciddi siroza kadar ilerleyebilmektedir. (22,33,34). Kaslarda çok belirgin histopatolojik değişiklikler olmamakla beraber kas ve kalp tutulumu elektromiyografi ve ekokardiografiyle saptanmaktadır. Kasların histopatolojisinde PAS+ vakuoller saptanabilmekle beraber miktarı yetmezlikle korele değildir. (31)

2.8 TEDAVİ:

Olgularda yeterli kan şekeri düzeyi sağlamak için sütçocuklarında gün boyunca sık beslenme uygulanmalı ve gece de nazogastrik tüp ile devamlı beslenme uygulanmalıdır. 2-3 yaşlarına ulaşıncaya gece beslenmesi mısır nişastasıyla değiştirilebilir. Bu beslenme glikozun yavaş salınımı sayesinde 3-6 saatlik yeterli kan şekeri düzeyi sağlayabilir. Diğer tip nişastalar (patates, pirinç) aynı etkiyi yaratmayacağı için hastalar uyarılmalıdır. Ayrıca nişastanın sıcak suyla hazırlanması sadece 1-2 saat etkili kan şekeri sağlayacağı için aileler nişastayı oda sıcaklığındaki suyla hazırlamaları şeklinde uyarılmalıdır. (35) Yine de bazen araya giren hastalıklar veya adolesan asilikten dolayı yeterli beslenememe nedeniyle hipoglisemiler gelişebilir. Bu durumu önceden tahmin etmek için ailelerde her zaman glikometre bulunmalıdır (13)

Hipoglisemik atakların tedavisi olgunun bilincine göre değişiklik gösterir. Bilinci açık olgularda 15 gr basit karbonhidrat (3 çay kaşığı şeker, bir su bardağı meyve suyu...) verilmesi yeterlidir. 15 dakika sonra eğer kan şekeri yeterli düzeye erişmezse aynı doz tekrarlanır. Yeterli düzey sağlanamaması infeksiyon gibi beraberinde olabilecek durumlarla gelişebilir. Eğer olgunun mental durumu oral alımın olamayacağı kadar kötüyse aspirasyon riski nedeniyle parenteral tedavi uygulanır. Evde tedavide yapılabilecek tek tedavi glukagon uygulamasıdır. 20 kg altına 0.5 mg, 20 kg üstüne 1 mg

yapılır. Yine de bilinmelidir ki GDH tip 3 hastalarında eğer hemen öncesinde yeterli beslenme olmamışsa debrancher enzim eksikliği nedeniyle glikojen dallarından yeterli glikoz koparılamayacağından kan şekeri düzeyi yeterli miktarda artmayabilir.

Hastanede yapılacak ilk tedavi şekli ise intravenöz dextroz uygulamasıdır. İnfeksiyon gibi oral alımı olmayacak kadar kötüleşmiş hastalarda intravenöz destek tedavi şekli önemlidir. (2,4)

2.8.1 Diyet:

GDH tip 3'ün en önemli tedavi şekli titiz bir diyet uygulamasıdır. Mutlaka bir beslenme uzmanıyla beraber düzenlenmesi gereken diyetle temel amaç gündüz ve özellikle gece yeterli kan şekeri düzeyi sağlamaktır. Süt çocukları için mama veya anne sütüyle sık bir şekilde beslemek gün boyu yeterli düzeyde glikoz ve glikoz prekürsörü sağlayabilir ancak bilinmelidirki bunların yaklaşık %50'si glikoneojenik açıdan fakir olan yağdan meydana gelmektedir. (2,4)

Süt çocuklarında gece öglisemi sağlamak için nazogastrikle devamlı beslenme uygulanmalıdır. Beslenme mama veya anne sütü, elemental enteral formula veya glikoz veya glikoz polimerlerinden oluşmalıdır. İnfüzyon hızı süt çocuğunda 8-10 mg/kg/dk ve daha büyük çocuklarda 5-7 mg/kg/dk olmalıdır. İnfüzyon pompası durmalara karşı ve NGS nin yerinden çıkmasına karşı alarmlı olmalıdır.

Çocuk büyüdükçe diyet katı gıdalarla değiştirilebilir. Amaç diyetin %55-65'inin karbonhidrat, %20-25'inin yağ ve %15-20'sinin proteinden oluşmasıdır. Glikoneogenezin bozuk olmaması nedeniyle GDH tip 3 hastalarının diyetlerinde glikoz prekürsörleri olan protein, galaktoz, fruktoz, laktat, pirüvat ve gliserol içermelidir. GDH1 hastalarının aksine sükroz, laktoz, galaktoz ve fruktoz kısıtlaması, bunlar GDH tip 3'te laktik asit artışına sebep olmadıkları için, kısıtlanması gerekmez. Yağ asitlerinin glikoza dönüşmemeleri nedeniyle diyetin %25 ini geçmemelidir. (36)

Çocuk 2 yaş civarındaysa nazogastrikten devamlı beslenme yerine mısır nişastası kullanılabilir. Aslında pankreatik amilaz erişkin düzeye 6-8 aylarda ulaşmasına rağmen, tadının iyi olmaması nedeniyle mısır nişastası 2-3 yaşlarından önce önerilmez. 2 yaşındaki bir çocuk için mısır nişastasının başlangıç dozu 4 saatte bir 1.6 g/kg'dır. Mısır nişastasını oda sıcaklığındaki su veya diğer bir içeceklerle 1:2 oranında sulandırarak hazırlamak gerekir. Çocuğun yaşı arttıkça süre 6 saatte bir çıkarılabilir ve miktarı 1.7-2.5

g/kg'a çıkılır Fazla vermek rebound etkisiyle hiperinsülinizme sebep olacağı için bundan kaçınılmalıdır. (2,4,35).

2.8.2 Egzersiz: Olguların yaşlarına uygun tüm sporları yapmaları özendirilmelidir. Spora bağlı karaciğer ve dalak rüptürü hiç bir GDH tip 3 hastasında rapor edilmemiştir. Diyetlerine uydukları ve aç kalmadıkları sürece spor yapmalarında sakınca yoktur.

2.9 İZLEM:

Oral alımı kısıtlayan bir hastalık varlığında mutlaka hospitalizasyon gerekir. Tanının ilk bir yılında yakın takip gerekir ancak daha sonra 6 ayda bire çıkılabilir. GDH tip 3 hastalarının yakın takip olmak koşuluyla gebe kalmalarında sakınca yoktur.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda izlenen, glikojen depo hastalığı tanısı karaciğer biyopsisi ile saptanmış olan ve Hollanda-Erasmus Üniversitesi - Rotterdam Klinik Genetik Laboratuvarı'nda enzimatik analizleri yapılarak dal kırıcı enzim düzeyi normal kontrollerden düşük ve fosforilaz kinaz aktivitesi normal bulunarak glikojen depo hastalığı tip 3 tanısı kesinleştirilen 10 hasta araştırmaya alınmıştır (tablo 3.1). Olguların her birinin yaşı, akrabalık düzeyi ve oturdukları bölge, somatik gelişme durumları, klinik özellikleri biyokimyasal bulguları ve ekokardiografileri kaydedilmiştir.

- Klinik bulgu olarak kaydedilen özellikler:
 - Konvülsiyon geçirip geçirmediği
 - Kas güçsüzlüğü veya çabuk yorulma
 - Otit sıklığı
 - Büyüme-gelişme değerlendirmesi
- Biyokimyasal özellikler:
 - Hemogram
 - Sedimentasyon
 - ALT, AST, Kreatin kinaz
 - Lipid profili (trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL, VLDL)

- Ürik asit
- Total protein ve albümin

Tablo 3.1: Olguların dal kırıcı enzim ve fosforilaz kinaz enzim aktivite düzeyi

Olgu	Dal kırıcı enzim aktivitesi*	Fosforilaz kinaz enzim aktivitesi**
1	0	9,5
2	0	9,4
3	0	9,6
4	0,9	8,8
5	1,1	14
6	0	8,2
7	0	7,1
8	0	10
9	0	12
10	0	11

*nmol/24h/mg Hb (11-45)

**nmol/min²/mg Hb (6-19)

4. BULGULAR:

4.1 Klinik Özellikler:

Toplam 10 çocuğun 6' sı erkek (%60) 4' ü (%40) kızdı. Yaşları 2-18 yaş arasında değişiyordu ve ortalama yaş 9.6 ± 5.4 idi. Olgular çeşitli nedenlerle ortalama 1.7 (± 1.1) yaşlarında başvurmuşlardı. Başvuru nedenleri %40' ında konvülziyon, %33' ünde karın şişliği ve %20' sinde fizik muayenede saptanmış olan hepatomegali, bir olguda (%7) sarılık idi. Olgularımızın %50' sinde 2 derece akraba evliliği mevcuttu; olgulardan birinin anne-babası aynı köyden idi ancak diğer olgularda herhangi bir akraba evliliği mevcut değildi. Olguların %80'inde özgeçmişte konvülziyon öyküsü vardı, bunların %75 inde diyet uygulaması sonrası konvülziyon yinelemedi (tablo 4.1) Olguların başvuru sırasında ve son kontrollerindeki boy ve vücut ağırlığı standart sapmaları tablo 4.2 de sunuldu. Olguların başvurudaki boy standart sapma ortalaması -2.1 iken son

kontrolde ortalama -2.7'ye gerilemiştir. Başvurudaki ağırlık standart sapma ortalaması -1.59 iken son kontrolde -1.51 olarak saptanmıştır.

Olguların izleminde otitis media dikkate alındığında, bir olguda 2 kez, 7 olguda bir kez otitis media saptanmakla birlikte 2 olguda otitis media saptanmadı.

Tablo 4 1: GDH tip 3 olgularının başvuruda klinik özellikleri

Olgu	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Akrabalık	Başvuru nedeni	Başvuru Yaşı
1	17	E	2	Konvülziyon + Karın Şişliği	1
2	2	K	2	Hepatomegali	2
3	13	E	2	Konvülziyon	1,5
4	10	E	2	Konvülziyon + Hepatomegali	1
5	4	K	Anne-babası aynı köyden	Sarılık + Karın Şişliği	1
6	18	K	Yok	Konvülziyon	1
7	11	E	Yok	Hepatomegali	1
8	11	K	Yok	Konvülziyon + Karın Şişliği	1
9	4	E	Yok	Karın Şişliği	4,5
10	8	E	2	Konvülziyon + Karın Şişliği	3,5

HSDS: Boy standart sapma

WSDS: Ağırlık standart sapma

4.2 Laboratuvar:

Olguların anemi değerlendirilmesi son hemoglobin değerlerine bakılarak yapıldı. Ortalama hemoglobin değerleri 11.7 ± 1.5 g/dl idi. Olguların son kontrollerinde kreatin kinaz (CK) değerleri ile başvurudaki ve son kontrolündeki ALT/AST düzeyleri tablo () 'de sunuldu. CK değerleri 10 yaşından büyük 6 olgunun sadece 1'inde normal düzeyde, diğerlerinde yüksek bulundu ve ortalama 510 ± 305 U/L düzeyinde idi. Değeri normal saptanan olgunun yaşı 17 idi ve karaciğer fonksiyon testleri de normale dönmüştü. 10 yaşından küçük 4 olgunun ikisinin CK değeri yüksekti. Bunların CK değerleri ve ALT/AST değerleri sırasıyla 214-392/743 ve 1204-161/173 U/L ydi. Karaciğer

fonksiyon testleri 17 ve 18 yaşındaki olgularda normal değerlere yakındı (ALT/AST: sırasıyla 71/94 ve 41/58 U/L) ki bu literatüre uygun olarak puberte sonrası düzelme olduğu şeklinde yorumlanabilirdi ancak 18 yaşındaki olgunun ilginç olarak CK değeri 810 U/L 'ydi ve diğer olgunun aksine kas güçsüzlüğü de mevcuttu. 10 yaşından küçük 4 olgunun ortalama ALT değeri 364 ± 210 , AST değeri 690 ± 609 U/L 'ydi. Karaciğer fonksiyon testleri normale dönen iki büyük çocuk dışlanırsa 10 yaşından büyük 4 çocuğun ortalama ALT değeri 190 ± 102 , AST değeri 201 ± 84 U/L 'ydi (tablo 4.3).

Tablo 4.2: GDH tip 3 olgularının olguların boy ve ağırlık standart sapmaları

OLGU	HSDS1	HSDS2	WSDS1	WSDS2	Takip
1	-3.89	-3.05	-2.98	-2.62	16 yıl
2	-2.6	-	-0.9	-	İlk başvuru
3	-2.4	-2.82	-2.2	-2.98	11 yıl
4	-1.3	-1.8	-0.7	-0.3	9 yıl
5	-1.8	-4.71	-2.4	-1.71	3 yıl
6	-0.6	-0.79	-0.5	0.79	17 yıl
7	-0.65	-1.5	-0.9	-1.4	9 yıl
8	-3.4	-3.6	-1.6	-1.8	6 ay
9	-4.4	-	-3.43	-	İlk başvuru
10	-0.49	-1.79	-0.36	-0.78	4.5 yıl

HSDS1: Başvurudaki boy standart sapma; HSDS2: Son kontroldeki boy standart sapma

WSDS1: Başvurudaki ağırlık standart sapma; WSDS2: Son kontroldeki ağırlık standart sapma

Olgularımızın başlangıçta hiçbirinde kas güçsüzlüğü belirtisi yok iken son kontrollerinde %60'ında kas güçsüzlüğü mevcuttu. Kas güçsüzlüğü yakınmasına karşın CK düzeyi normal bulunan 1 olgu vardı. CK düzeyi yüksek olmakla birlikte kas güçsüzlüğü olmayan bir olgu dikkati çekti.

Lipid profili tablo 4.4 'de sunulan olguların %50'inde hipertrigliseridemi bulundu. Olguların sedimentasyon hızı, total protein ve albümin düzeyi ve ürik asit düzeylerinde patolojik değerler saptanmadı.

Tablo 4.3: Karaciğer enzimleri ve kreatin kinaz düzeyleri

Olgu	Yaş (yıl)	İlk ALT/AST (U/L)	Son ALT/AST (U/L)	İlk CK (U/L)	Son CK (U/L)	Son hemoglobin (g/dl)
1	17	670/1210	71/94	158	185	12,4
2	2	646/1529	646/1529	-	73	11,8
3	13	749/812	124/129	-	211	11,9
4	10	132/181	343/323	983	869	12,9
5	4	153/217	259/315	58	172	11,7
6	18	-	41/58	-	810	14
7	11	-	137/178	-	339	13,2
8	11	-	156/176	-	324	9,8
9	4	392/743	392/743	-	214	9,2
10	8	692/997	161/173	355	1203	11,6

Tablo 4.4: Olguların lipid profili (mg/dl)

OLGU	Total Kolesterol	VLDL	LDL	HDL	Trigliserid
1	173	39	133	51	244
2	153	41	124	38	357
3	165	32	101	82	160
4	195	43	113	39	213
5	120	40	55	25	199
6	222	32	138	52	158
7	147	31	80	36	154
8	139	42	60	30	86
9	147	32	52	34	404
10	182	55	57	44	527

Yedi olguya ekokardiografik inceleme yapılabildi. On iki yaşındaki olgunun hipertrofik kardiomyopatisi mevcuttu, bununla birlikte CK düzeyi normalin iki katından az idi (324 U/L); diğer olguların ekokardiografik incelemesi normal bulundu.

5. TARTIŞMA:

Glikojen depo hastalığı tip 3, dal kırıcı "debrancher" enzimin aktivitesinin düşük olmasına bağlı gelişen, glikojen dallarından yeterli düzeyde glikoz koparılamamasıyla seyreden metabolik bir hastalıktır (1). Koparılmamış dallarından dolayı glikojen başlıca karaciğer ve kaslarda birikmektedir. Etkilenen primer organlar karaciğer ve kas olmakla birlikte, kaslarda enzim aktivitesinin normal olduğu tip 3b'de sadece karaciğer etkilenmektedir. Genelde etkilenim süt çocukluğu döneminde başlar ve ilginç bir şekilde puberte sonrası sıklıkla düzelmeye gösterir. Aynı düzey enzim aktivite eksikliğine rağmen bazı olgularda klinik hafif seyrederken bazı olguların klinik bulguları erken dönemde başlamaktadır. Öyle ki, Momoji ve arkadaşları eksik olan enzime göre yapılan gruplandırmanın dışında, kas etkilenim durumuna göre de sınıflama yapmışlardır. 1. grupta kas güçsüzlüğü ve karaciğer etkilenmesi çocukluk döneminde başlarken 2. grubun karaciğer etkilenmesi çocukluk döneminde başlayıp kaslar erişkin dönemde etkilenmektedir. 3. grupta karaciğer, çocukluk döneminde etkilenip daha sonra düzelmekte ve erişkin dönemde kas etkilenmesi başlamaktadır. 4. gruba ise erişkin dönemde kas etkilenmesi başlayıp çocukluk döneminde hiç karaciğer bulgusu vermeyenler girmektedir (16). Enzim aktivitesinde aynı düzeyde eksiklik olmasına karşın bu klinik farklılık mutasyonlardaki mikroheterojeniteye bağlanmaktadır (37).

AGL (Debrancher enzim) genindeki mutasyonların heterojenitesi nedeniyle farklı coğrafi bölgelerdeki etnik gruplarda farklı klinik sonuçlar gelişmektedir (16, 21). Bu çalışmada toplumumuza özgü klinik bulgular ortaya kondu.

Otozomal resesif kalıtım özelliği bilinen GDH tip 3 olgularımızın yarısında ikinci dereceden akraba evliliği olması dikkati çekti.

Glikojenozlarda sık görülen büyüme-gelişme geriliğinin erken dönemde diyet tedavisi başlarsa puberteye kadar düzelebileceği bilinmektedir (22,39). Olgularımızın başvurudaki boy standart sapma ortalaması -2.1 iken ortalama 10 yıllık bir izlem sonrası

ortalama -2.7 ' ye gerilemiştir. Bu durum, erken yaşta diyet tedavisine başlamanın önemini göstermektedir. Başvurudaki ağırlık standart sapma ortalaması -1.59 iken son kontrolde -1.51 olarak saptanmıştır ve GDH tip 3 ' de ağırlığın boydan daha az etkilendiğini göstermiştir.

Konvülziyon olgularımızın %40 'ında başvuru nedenleri arasındaydı ve öykülerinde % 80 'inde konvülziyon vardı. Uygun diyet önerisiyle olgularımızın hiç birinde bu sorun tekrarlamamıştır.

GDH tip 3 olgularının fasial özellikleriyle ilgili yapılmış bir çalışmada, olguların belirgin bir otit sıklığına sahip olduğu belirtilmiş ancak olgularımızda böyle bir yatkınlık saptanmamıştır (40). Çalışmada bahsedilen basık burun kökü olgularımızın hepsinde mevcut iken kalkık burun ucu büyük çocukların sadece birinde mevcuttu.

Tümü kronik bir hastalığa sahip olan olgularımızın yalnızca ikisinde anemi saptandı ve olgularımızda önemli bir sorun meydana getirmedi.

GDH tip 3 ' ün en önemli laboratuvar bulgularından biri CK yüksekliğidir (38). %85 sıklıkta görülen tip 3a ' da CK yüksekliği birlikteliği görülür. 2003 yılında yapılan bir yayında ileri sürülen CK enzim yüksekliği bulgusu diğer glikojen depo hastalıklarından ayırt edici özellik olarak son yıllarda tanı konan olgularımızda başvuru sırasında değerlendirilmektedir. Bu nedenle olgularımızın tümünde tanı sırasında ölçülmüş CK verileri yoktur. 10 olgudan 7 sinin CK değerleri yüksek bulundu. Yüksek olmayanlardan ikisi 10 yaşından küçüktü; üçüncüsü ise 17 yaşındaki olgumuzdu. Büyük olgunun CK sınır yüksek olmaması ve hikayesinde kas güçsüzlüğü veya çabuk yorulmanın olmaması, küçük olgulardan birinin bu olgunun kardeşi olması ve bu olguların diğer üçüncü kardeşinin CK düzeyinin çok yüksek olmaması (211 U/L) ve hikayesinde kas güçsüzlüğünün olmaması nedeniyle üç kardeş olgunun GDH tip 3b olabileceği düşünüldü. Yüksek CK düzeylerine karşın ekokardiografide sadece bir olguda kardiyomiyopati saptandı, diğer olguların ekokardiografileri normal bulundu.

Nedeni bilinmeyen bir şekilde GDH tip 3 hastaları, gerek klinik açıdan gerekse laboratuvar bulguları açısından puberte sonrasında düzelme eğilimi gösterirler. Bu durum bazı etnik gruplarda tam tersi seyredebilir ve erken yaşta kardiyomiyopatiye kadar ilerleyebilir (1-3, 37). Türk toplumuna örnek oluşturulabilecek olgu grubumuzda ise 10

yaşından küçük olguların karaciğer enzimleri (ALT/AST) ortalaması 364/690 U/L iken 10 yaşından büyüklerde ortalama 190/201 U/L' ye gerilemiştir.

Literatürde kas tutulumu ile CK düzeyi arasında korelasyon olmadığı bildirilmektedir (38). Olgularımızın %40' ında kas güçsüzlüğü yoktu ve bunların büyük kısmının CK değerleri de normaldi. İlginç bir şekilde CK'sı 1000 U/L'ye yakın olup kas güçsüzlüğü olmayan 11 yaşında bir olgumuzun yanı sıra, CK değeri normalin iki katı (324 U/L) olup kardiyomiyopatisi olan bir olgumuz mevcuttu

Uygun diyet tedavisinden sonra transaminaz düzeyleri gerilemekle birlikte CK düzeylerinin ilerlemesi, olgularımızda GDH tip 3' ün kaslarda ilerleyici veya yaşla birlikte artış gösteren bir depo hastalığı etkisi olduğunu düşündürmektedir. Olgularımızın erişkin yaş döneminde de kas güçsüzlüğü ve kas tutulumu açısından izlemi gerekmektedir

GDH tip 3' ün başlıca tedavisi olan normoglisemi sağlamayı amaçlayan diyet uygulamasının hipoglisemik konvülsiyonlar ve hepatosellüler hasardan koruduğu olgularımızda görülmektedir. Diyet uygulamasının en uygun biçimde yapılması ile büyüme gelişme geriliğinin düzeltilmesi mümkün olabilirdi. Ancak genel olarak tedavi, CK düzeyleri üzerinde etkili görünmemektedir.

GDH 1'deki hiperlipidemi ve hiperürisemi olgularımızda belirgin olarak saptanmamıştır. Hershkovitz ve arkadaşları lipid profili ve ateroskleroz indeksine bakmışlar ve GDH tip 3' te belirgin ateroskleroz yatkınlığı olmadığını bildirmişlerdir (25). Bununla birlikte 5 olgunun trigliserid düzeyi 200-500 mg/dl arasında olması, dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Kronik hastalıklarda beklenenin aksine olgularımızda sedimentasyon hızlarında, total protein ve albümin düzeylerinde karakteristik bir değişiklik saptanmadı.

6. SONUÇ:

Glikojen depo hastalığı tip 3 tanısı enzimatik analizle kesinleştirilmiş 10 olgunun klinik ve laboratuvar bulguları incelendi. Olguların yarısında akraba evliliği dikkati çekti. Boy kısalığı 10 olgunun 6' sında bulundu, vücut ağırlığı 10 olgunun 3'ünde normalden düşük idi. Diyet tedavisi sonrası boy ve vücut ağırlığı değişimi anlamlı bulunmadı ancak

boy standart sapma ortalamasının -2.1' den -2.7' ye gerilemesi dikkat çekiciydi. Olgu sayısı az olmakla birlikte, CK (kreatin kinaz) düzeylerinin kas güçsüzlüğü semptomu ile bağıntılı olmakla birlikte, ekokardiyografide kardiyomiyopati bulgusu ile bağıntılı olmadığı görüldü.

GDH tip 3 tanısı ile izlenen olgularımızda uygun diyet sonrası hipoglisemik konvülsiyonlar bir ek sorun oluşturmamakla birlikte, büyüme gelişme geriliği ve kas güçsüzlüğü en sık görülen ek sorunlardır. Uygun diyet tedavisinden sonra transaminaz düzeyleri gerilemekle birlikte CK düzeylerinin ilerlemesi karaciğerin korunmasına karşın kas tutulumunun devam ettiğini göstermektedir.

7. ÖZET

Glikojen depo hastalığı tip 3, dal kırıcı “debrancher” enzimin aktivitesinin düşük olmasına bağlı gelişen karaciğer ve/ veya kas tutulumu ile niteli, puberte sonrası gerileme eğilimi gösteren bir metabolik hastalıktır.

Konvülziyonlar, karın şişliği ve kas güçsüzlüğü yakınmaları ile başvuran , klinik ve laboratuvar bulgularının yanı sıra karaciğer histopatolojik incelemesi ile glikojen depo hastalığı tanısı konan olgulardan, eritrositlerinden enzimatik analiz ile dal kırıcı “debranching” enzim aktivitesi düşük bulunarak glikojen depo hastalığı tip 3 (GDH tip 3) tanısı kesinleştirilen 10 olgu incelendi

6 erkek 4 kız, ortalama yaşları 9.6 (2-18 yaş) olan olgularımızın 5’ inde akraba evliliği vardı. Başvuru sırasında 10 olgunun 5’ inde bulunan boy kısalığı, tanıdan ortalama 10 yıl sonraki kontrollerinde 6’ sında devam etmekte idi.

Anemi, olguların ikisinde, ekokardiyografide kardiyomiyopati birinde, hipertrigiseridemi beşinde saptandı. Kreatin kinaz (CK) yüksekliği 7 olguda bulundu, kas güçsüzlüğü semptomu ile bağıntılı idi, kardiyomiyopati ile ilişkili değildi.

GDH tip 3’ ün başlıca tedavisi olan diyet uygulaması hipoglisemik konvülziyonlar ve hepatosellüler hasardan korumakla birlikte olgularımızda büyüme gelişme ve CK düzeyleri üzerinde etkili görünmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Gale Encyclopedia of Medicine, Published December, 2002 by the Gale Group
2. Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed., Copyright © 2003 Elsevier
3. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/ Diagnosis/ Management 6th edition (1998)
4. Harper's Illustrated Biochemistry 26th Edition-2003, Chapter 18. Metabolism of Glycogen
5. Chen YT: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol 1. New York, NY: McGraw Hill; 2001: 1521-51
6. Snappes I, Van Creveld S: Un cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant. Bull Mem Soc Med Hop (Paris) 1928; 52: 1315-7
7. Forbes G: Glycogen Storage Disease. Report of a case with abnormal glycogen structure in liver and skeletal muscle. J Pediatr 1953; 42: 645-52
8. Illingworth B, Cori G: Structure of glycogens and amylopectins, III. Normal and abnormal human glycogen. J Biol Chem 1952; 199: 653-9
9. Illingworth B, Cori G, Cori C: Amylo-1,6-glucosidase in muscle tissue in generalized glycogen storage disease. J Biol Chem 1956; 218: 123-30
10. Van Creveld S, Huijing F: Differential diagnosis of the type of glycogen disease in two adult patients with long history of glycogenosis. Metabolism 1964; 13: 191-8
11. Shen JJ, Chen YT: Molecular characterization of glycogen storage disease type III. Curr Mol Med. 2002; 2 :167-75.

12. Schaub J, Bayerl P; Incidence of glycogen storage disease in the German Federal Republic.; *Z Kinderheilkd*. 1975;120(2):79-85.
13. Kimura I, Ikeda H, Kato M, Ito A, Okubo M, Hayasaka K: Severe hypoglycaemia in a patient with glycogen storage disease type III induced by infectious mononucleosis. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(8):873-4.
14. Markowitz AJ, Chen YT, Muenzer J, et al: A man with type III glycogenosis associated with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 1993; 105(6): 1882-5
15. Haagsma EB, Smit GP, Niezen-Koning KE, Gouw AS, Meerman L, Slooff MJ Type IIIb glycogen storage disease associated with end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Liver Transplant Group. *Hepatology*. 1997 ;25(3):537-40.
16. Momoi T, Sano H, Yamanaka C, Sasaki H, Mikawa H: Glycogen storage disease type III with muscle involvement: reappraisal of phenotypic variability and prognosis. *Am J Med Genet*. 1992 ;42(5):696-9
17. Cuspidi C, Sampieri L, Pelizzoli S, Pontiggia G, Zanchetti A, Nappo A, Caputo V, Maturri L.: Obstructive hypertrophic cardiomyopathy in type III glycogen-storage disease. *Acta Cardiol*. 1997;52(2):117-23.
18. Kobayashi A, Nishinomiya F, Fukamachi Y, Ohtaka M, Yamamoto J, Takagi K, Tanaka S, Takizawa S, Imadachi H, Fukase M, et al: A case of glycogen storage disease type III (glycogen debranching enzyme deficiency) with liver cirrhosis and hypertrophic cardiomyopathy *Tohoku J Exp Med*. 1995;176(3):181-5.

19. Carvalho JS, Matthews EE, Leonard JV, Deanfield J: Cardiomyopathy of glycogen storage disease type III. *Heart Vessels*. 1993;8(3):155-9.
20. Toyota H, Kurokawa S, Tanaka H, Baba S, Kobayashi M, Nakaya R, Kawanishi M: Case of glycogenosis III with marked fibrosis of the myocardium and cardiac failure. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 1992 ;81(4):583.
21. Parvari R, Moses S, Shen J, Hershkovitz E, Lerner A, Chen YT: A single-base deletion in the 3'-coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIA in a population of North African Jewish patients. *Eur J Hum Genet*. 1997;5(5):266-70.
22. Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition (May 2003): by Richard E., Md. Behrman , Robert M., Md. Kliegman , Hal B., Md. Jenson , By W B Saunders
23. Kiechl S, Kohlendorfer U, Thaler C, Skladal D, Jaksch M, Obermaier-Kusser B, Willeit J: Different clinical aspects of debrancher deficiency myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(3):364-8.
24. Coleman RA, Winter HS, Wolf B, Gilchrist JM, Chen YT: Glycogen storage disease type III (glycogen debranching enzyme deficiency): correlation of biochemical defects with myopathy and cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1992; 116(11):896-900.
25. Hershkovitz E, Donald A, Mullen M, Lee PJ, Leonard JV: Blood lipids and endothelial function in glycogen storage disease type III. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22(8):891-8.

26. Chen YT, He JK, Ding JH, Brown BI: Glycogen debranching enzyme: purification, antibody characterization, and immunoblot analyses of type III glycogen storage disease. *Am J Hum Genet.* 1987; 41(6):1002-15.
27. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odievre M: Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24(3):276-9.
28. Siciliano M, De Candia E, Ballarin S, Vecchio FM, Servidei S, Annese R, Landolfi R, Rossi L: Hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis in type IIIa glycogen storage disease. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 31(1):80-2.
29. Lee PJ, Patel A, Hindmarsh PC, Mowat AP, Leonard JV: The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 42(6):601-6.
30. Grazioli, MD, Michael P. Federle, MD, Giuseppe Brancatelli, MD, Tomoaki Ichikawa, MD, Lucio Olivetti, MD and Arye Blachar, MD; Hepatic Adenomas: Imaging and Pathologic Findings; *Luigi Radiographics.* 2001;21:877-892
31. Moses SW, Gadoth N, Bashan N, Ben-David E, Slonim A, Wanderman KL: Neuromuscular involvement in glycogen storage disease type III. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75(2):289-96
32. Alaejos Fuentes JA, Lopez-Alburquerque T, De Portugal Alvarez J: Central motor conduction evaluation in glycogenosis type III. *An Med Interna.* 1997; 14(5):239-40.
33. Garancis JC, Panares RR, Good TA, Kuzma JF: Type 3 glycogenosis. A biochemical and electron microscopic study. *Lab Invest.* 1970; 22(5):468-77

34. Fellows IW, Lowe JS, Ogilvie AL, Stevens A, Toghil PJ, Atkinson M: Type III glycogenosis presenting as liver disease in adults with atypical histological features. *J Clin Pathol* 1983; 36(4):431-4.
35. Galiano Segovia MJ, Moreno Villares JM, Medina Benitez E, Manzanares Lopez-Manzanares J, Urruzuno Telleria P, Leon Sanz M: Corn starch in the treatment of patients with glycogenosis type I and III. *Nutr Hosp*. 1998;13(5):228-32.
36. Goldberg T, Slonim AE: Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc*. 1993; 93(12):1423-30.
37. Shen J, Bao Y, Chen YI: A nonsense mutation due to a single base insertion in the 3'-coding region of glycogen debranching enzyme gene associated with a severe phenotype in a patient with glycogen storage disease type IIIa. *Hum Mutat*. 1997;9(1):37-40.
38. Bhuiyan J, Al Odaib AN, Ozand PT: A simple, rapid test for the differential diagnosis of glycogen storage disease type 3. *Clin Chim Acta*. 2003;335(1-2): 21-6.
39. Dunger DB, Leonard JV, Preece MA: Patterns of growth in the hepatic glycogenoses. *Arch Dis Child*. 1984; 59(7):657-60.
40. Cleary MA, Walter JH, Kerr BA, Wraith JE: Facial appearance in glycogen storage disease type III. *Clin Dysmorphol*. 2002; 11(2):117-20. Comment in: *Clin Dysmorphol*. 2003; 12(3):213.

ARDENIZ UNIVERSITESI
MERKEZ KUTUPHANESI