

Glukoz Taşıyıcılarında Genetik Kusur ile Karakterli Bir Sendrom: Fanconi Bickel Sendromu

A Syndrome Characterized by Genetic Defect of Glucose Transporters: Fanconi Bickel Syndrome

Tuncay Küme

Zekiye S. Altun

Canan Çoker

Pınar Tuncel

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Fanconi-Bickel Sendromu (FBS), Fanconi sendromu ve glikojen depo hastalığı klinik belirti ve bulgularına sebep olan otozomal resesif geçen kalıtsal bir bozukluktur. Glut-2 geninde mutasyona bağlı olarak plazma glukoz homeostazi, monosakkaritlerin renal tübüler geri emilimi, barsaktan monosakkarit emilimi bozulmakta ve çok farklı laboratuvar bulguları ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi, hipourisemi, hipofosfatemi ve serum alkalin fosfataz yüksekliği saptanan, 19 aylık erkek bebeğin Fanconi-Bickel Sendromu (FBS) olduğu belirlendi.

Anahtar Sözcükler: Kolaylaştırılmış glukoz transportu, glut 2, glikojen depo hastalığı tip XI, Fanconi-Bickel Sendromu

ABSTRACT

Fanconi-Bickel Syndrome (FBS) is an autosomal recessive inherited disorder which has clinical symptoms and findings of both Fanconi syndrome and glycogen storage disorders. Plasma glucose homeostasis as well as intestinal and renal monosaccharide transport are defected due to a mutation in Glut-2 gene which gives rise to many different laboratory findings. A 19-months old male baby with hyperglycemia, hypouricemia, hypophosphatemia and high alkaline phosphatase was diagnosed as Fanconi-Bickel Syndrome (FBS).

Key Words: Facilitative glucose transport, glut 2, glycogen storage disease type XI, Fanconi-Bickel Syndrome

GİRİŞ

Fanconi-Bickel Sendromu (FBS) veya glikojen depo hastalığı tip XI, nadir görülen, klinik tablosu iyi tanımlanmış, otozomal resesif

kalıtılan metabolik bir hastalıktır. 1949-2002 arası 112 hasta tespit edilmiştir (1). Glikojenolizdeki enzimatik defekte bağlı diğer glikojen depo hastalıklarından farklı olarak, hücre

Bu çalışma 5-9 Eylül 2004 tarihleri arasında Marmaris'te yapılan 4. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresinde "Günün Olgusu" başlığıyla Tuncay Küme tarafından sözlü tebliğ edilmiştir.

membranında bulunan "glukoz transporter 2 (glut 2)" adlı proteinin defektine bağlı gelişir (1- 4).

Bu olgu sunumunun amacı, bir taşıyıcı proteindeki genetik defekte bağlı olarak ortaya çıkan, birbiri ile ilişkilendirilmesi ve yorumlanması oldukça güç olan biyokimyasal bulgulara yol açan FBS'nu tartışmaktır.

OLGU

19 aylık bir erkek bebek; kilo alamama, emekleyememe ve ayakları üzerine basamama; ayrıca son 4-5 aydır kötü kokulu idrar yapma ve son 6 aydır karın şişliği yakınmalarıyla getirildi.

Özgeçmişinde; miyadında, düşük doğum ağırlıklı, fiziksel ve mental gelişim geriliğini düşündüren bulgular (oturma, yürüme, konuşmada gecikme); soygeçmişinde ise anne (25 yaşında) ve baba (27 yaşında) sağ, sağlıklı ve ikinci derece akraba; anneanne ve dede (baba babası) tip 2 diyabetes mellitus, dayı (ex.) lösemi, anne hala torunu 4 yaşında (ex.) glikojen depo hastalığı tanılı olduğu belirtildi.

Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi 5 persentilin altında, taş bebek yüzü (yanaklar dolgun, burun kökü basık), düşük kulak, yüksek damak, kaput kuadratum, raşitik tespih, hepatosplenomegali belirlendi.

Laboratuvar incelemelerinde serum glukoz konsantrasyonu 231 mg/dL (60-100), ürik asit konsantrasyonu 0.4 mg/dL (2.0-5.5), inorganik fosfor konsantrasyonu 2,1 mg/dL (4.5-5.5), alkalin fosfataz aktivitesi 1207 İU/L (<660) olarak ölçüldü. Ayrıca tam idrar analizinde glukoz (++) hemogram, periferik yayma, koagülasyon profili ve kan gazı parametreleri ise normal sınırlarda ölçüldü.

Bu bulgular ile diyabetes mellitus, glikojen depo hastalığı, aminoasidopati ve hipofosfatetik raşitizm ön tanıları düşünülerek şu ileri incelemeler yapıldı: Oral glukoz tolerans testinde glukoz konsantrasyonu 0. saatte 39 mg/dL, 2. saatte 114 mg/dL; PTH: 265 pg/mL (12-72), D vitamini: 11 ng/mL (7.6-75); amonyak:

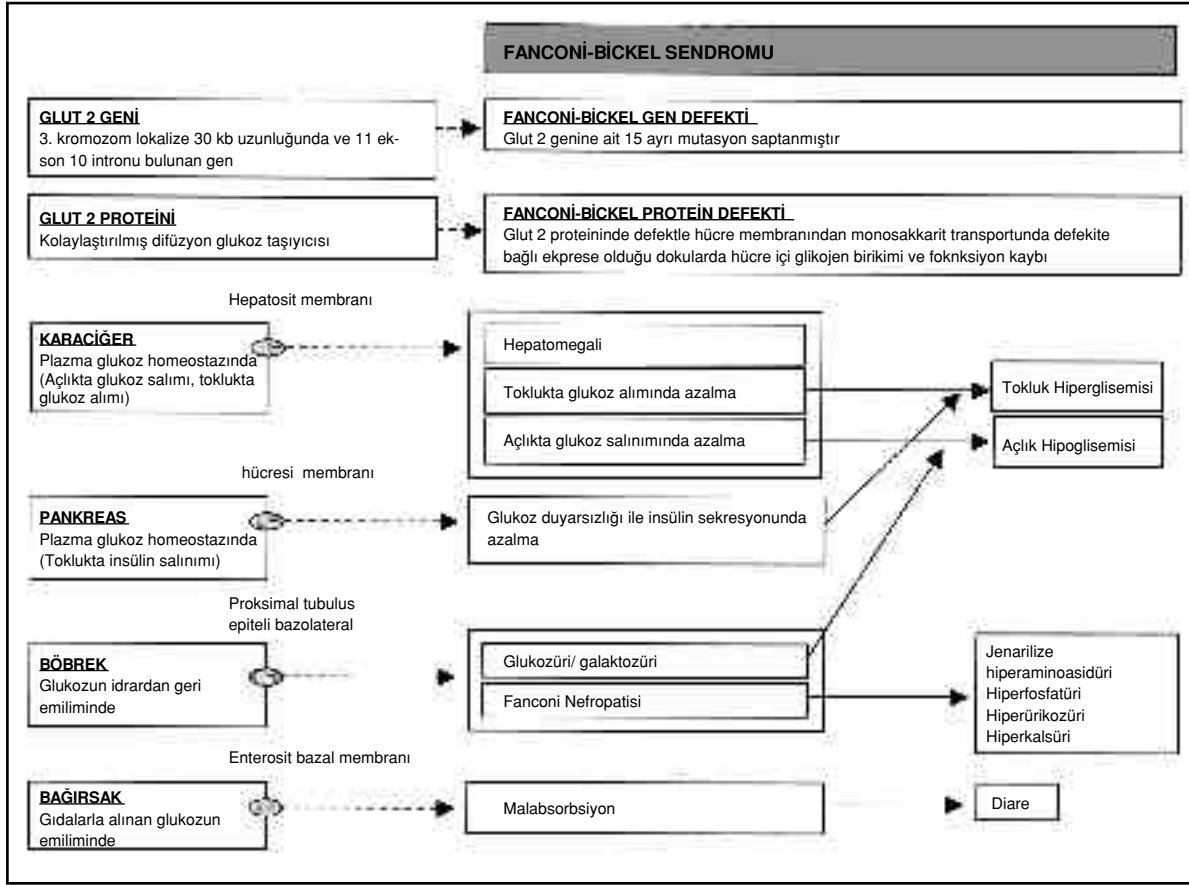
103.44 µg/dL (20-120); piruvat: 0.69 mg/dL (0.3-0.9); laktat: 50.48 mg/dL (8.1-15.3); redüktan madde gaitada negatif, idrarda (+++); şeker kromatografisinde idrarda glukoz lekesi; aminoasit kromatografisinde kanda normal, idrarda yaygın aminoasidüri olduğu saptandı.

Radyolojik incelemelerinde; PA akciğer grafisinde bilateral akciğerde yaygın peribronşial kalınlaşma, kemik yapılarında belirgin osteopeni ve kostokondral kemik yapıların ekspansiyonu (raşitik tespih); el-bilek grafisinde osteopeni, metafizer genişleme, kemik yaşı 6 ay ile uyumlu; batin USG'inde hepatomegali ve karaciğer parankim ekojenitesinde artış, bilateral böbrek ekojenitesinde artış olduğu belirlendi.

Hastanın klinik tablosunda; tubuler fonksiyon bozukluğuna (Fanconi sendromu) işaret eden raşitizm, aminoasidüri, hipofosfatemi bulgularının ve glukoz metabolizması bozukluğuna işaret eden açlıkta hipoglisemi, toklukta hiperglisemi, glukozüri ve hepatorenal glikojen birikimine bağlı (glikojen depo hastalığı) hepatomegali bulgularının bir arada bulunması nedeni ile Fankoni Bickel Sendromu (FBS) tanısı kondu.

TARTIŞMA

Kolaylaştırılmış difüzyon ile glukoz taşıyan aileden olan Glut 2; karaciğer, pankreas adacık, barsak mukozası bazal membranı ve renal proksimal tubuler hücrelerinde eksprese olan, 524 aminoasitten oluşan, 12 transmembran segmentli, amino ve karboksil uçları hücre içinde yer alan bir membran proteindir. Glukozun intestinal absorpsiyonu, renal reabsorpsiyonu, glukoz homeostazının hepatik – pankreatik kontrolünde rolü vardır. Sadece glukozu spesifik olmayıp, galaktoz da taşır. 3. kromozomda (3q26.1-q26.3) lokalize glut 2 genindeki mutasyona bağlı yapısal değişiklik, proteinin fonksiyonunun kaybına ve FBS'li hastalarda gözlenen klinik belirti ve bulgulara sebep olur. Bu konjenital transport defektinde, plazma glukoz homeostazi, monosakkaritlerin tübü-



Şekil 1. Fanconi-Bickel Sendromu Biyokimyasal Moleküler Mekanizması.

ler geri emilimi ve barsaktan monosakkarit emilimi bozular (Şekil 1) (1,2,4).

FBS'nin laboratuvar tanısında monosakkarit homeostazındaki defekt, OGTT'de açlık hipoglisemisi ve tokluk hiperglisemisinin saptanmasıyla ortaya konulur. Ayrıca barsak emilimi ve böbrek geri emilimi bozulduğundan idrar ve gaitada monosakkarit saptanır. Fanconi sendromuna ilişkin laboratuvar bulguları değişik olabilmektedir: jeneralize hiperaminoasidüri, hiperfosfatüri, hiperürikozüri, hiperkalsüri saptanabilir (1,2,4).

Doku glikojen birikiminin saptanması için karaciğer biyopsisi tercih edilir. Histopatolojik inceleme ve doku glikojenin kantitatif analizi ile glikojen birikimi ortaya konabilir. Kesin tanı DNA dizi analizi ve RFLP analizleri ile mutasyon saptanarak konabilir. Şu ana kadar bu monogenik hastalığa ilişkin, 15 farklı mutasyon saptanmıştır (5-11).

FBS'nin tedavisi günümüzde henüz semptomatiktir. Hastalıkların moleküler ve genetik temeline yönelik tedavi yöntemleri geliştiğinde, FBS ile doğan hastalar da tedavi edilebilecektir (1,3).

KAYNAKLAR

1. Santer R, Schneppenheim R, Suter D, Schaub J, Steinmann B. Fanconi-Bickel syndrome - the original patient and his natural history, historical steps leading to the primary defect, and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 783-797.
2. Desjeux JF. The molecular and genetic base of congenital transport defects. *Gut* 2000; 46: 585-7.
3. Brown GK. Glucose transporters: Structure, function and consequences of deficiency. *J Inher Metab Dis* 2000; 23: 237-46.
4. Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, Gotze H, Steinmann B, Schaub J. Fanconi-Bickel syndrome-a congenital defect of the liver-type facilitative glucose transporter. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 191-4.
5. Ozer EA, Aksu N, Uclar E, Erdogan H, Bakiler AR, Tsuda M, Kitasawa E, Coker M, Ozer E. No mutation

- in the SLC2A2 (GLUT2) gene in a Turkish infant with Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 397-8.
6. Sakamoto O, Ogawa E, Ohura T, Igarashi Y, Matsubara Y, Narisawa K, Iinuma K. Mutation analysis of the GLUT2 gene in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Res* 2000; 48: 586-9.
 7. Peduto A, Spada M, Alluto A, La Dolcetta M, Ponzone A, Santer R. A novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome detected by neonatal screening for galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 279-80.
 8. Tsuda M, Kitasawa E, Ida H, Eto Y, Owada M. A newly recognized missense mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 867.
 9. Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH. Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome presenting with neonatal diabetes mellitus and galactosaemia. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 351-3.
 10. Burwinkel B, Sanjad SA, Al-Sabban E, Al-Abbad A, Killimann MW. A mutation in GLUT2, not in phosphorylase kinase subunits, in hepato-renal glyco-genosis with Fanconi syndrome and low phosphorylase kinase activity. *Hum Genet* 1999; 105: 240-3.
 11. Santer R, Groth S, Kinner M, Dombrowski A, Berry GT, Brodehl J, Leonard JV, Moses S, Norgren S, Skovby F, Schneppenheim R, Steinmann B, Schaub J. The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet* 2002; 110: 21-9.

Yazışma adresi:

Dr. Tuncay Küme
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
35340 İnciraltı, İzmir
Tel: 0.232 412 27 47
E-posta: tuncay.kume@deu.edu.tr
