

بیماری ذخیره گلیکوژن نوع I و همراهی آن با بیماری التهابی روده و آدنوم کبد

دکتر ماندانا رفیعی*؛ فوق تخصص گوارش اطفال، دانشیار گروه کودکان، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد،

دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر ابوالفضل صفر علیزاده؛ دستیار بیماریهای کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

خلاصه

هدف: بیماریهای ارثی متابولیک به علت ازدواجهای فامیلی در ایران شیوع فراوانی دارد. بیماری ذخیره گلیکوژن نوع I بیماری اتوزومال مغلوب و اختلال متابولیسم کربوهیدرات می باشد. در نتیجه تولید ناکافی گلوکز بیماران دچار هیپوگلیسمی شدید و اختلالات متابولیک ثانویه همچون لاکتیک اسیدمی، هیپراوریسمی و هیپرلیپیدمی پیدا می کنند.

معرفی بیمار: کودک ۲ ساله با سابقه تشنج نوزادی هیپوگلیسمیک و هپاتومگالی مبتلا به بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک تا ۱۷ سالگی پیگیری گردیده و همراهی آن با کولیت اولسروز و آدنوم کبدی گزارش می شود.

نتیجه گیری: بیماریهای التهابی روده یا تابلوی شبیه آن در بیماری ذخیره گلیکوژن در مقالات معدودی تاکنون گزارش گردیده است. آدنوم کبد از عوارض دراز مدتی است که این بیماران را تهدید می کند.

*مسئول مقاله، آدرس:

تبریز، خیابان ششکلان، مرکز آموزشی

درمانی کودکان، بخش گوارش

E-mail: mrafeey@yahoo.com

دریافت: ۸۵/۳/۲۶

بازنگری: ۸۵/۶/۲۰

پذیرش: ۸۵/۸/۹

واژه های کلیدی: بیماری ذخیره گلیکوژن، بیماریهای التهابی روده، آدنوم کبد

مقدمه

بیمارانی که درمان نشوند شکم بسیار برجسته به علت بزرگی کبد (تجمع گلیکوژن و چربی)، قد کوتاه، چاقی تنه ای، صورت عروسکی، عضلات تحلیل رفته، تمایل به خونریزی به علت اختلال عملکرد پلاکتی خواهند داشت، بیمارانی که مبتلا به انواع دیگری غیر از نوع Ia هستند دارای عفونت های مکرر و بیماری التهابی روده (IBD) همراه با نوتروپنی و اختلال عملکرد نوتروفیل خواهند بود. GSD نوع I در نوزادان در حدود یک در ۱۰۰/۰۰۰ مورد مشاهده می گردد [۲].

بیماریهای التهابی روده (کرون و کولیت اولسروز) یا تابلوی شبیه آن در نوع Ib بیماری ذخیره گلیکوژن در مقالات معدودی در سراسر جهان گزارش گردیده است [۱-۴]. ولی همراهی بیماری التهابی روده در نوع Ia تاکنون به طور محدود گزارش گردیده است [۵]. در این مقاله بیمار مبتلا به بیماری ذخیره گلیکوژن که از ۲ تا ۱۷ سالگی پیگیری گردیده و در سیر بیماری دچار کولیت اولسروز و آدنوم کبدی شده گزارش می گردد.

بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک (GSD) بیماری اتوزومال مغلوب می باشد. نقص فعالیت کاتالیتیک واحد Glucose 6 Phosphatas بیماری Glycogen Storage Disease Ia نامیده می شود و ژن آن روی باند ۲۱۹ کروموزوم ۱۷ در سال ۱۹۹۳ کشف شده است. انواع دیگر نوع I نیز وجود دارد که بر اساس نقص انتقال دهنده ها به ID, IC, Ib تقسیم بندی می شود. نقص ژنی در این گروه روی کروموزوم ۱۱ باند q29 می باشد. G6pase نقش اساسی در گلیکوژنولیز و گلوکونئوژن و هیدرولیزه نمودن گلوکز 6 فسفات به گلوکز دارد. کمبود فعالیت G6pase در کبد کلیه و روده منجر به تجمع گلیکوژن در این ارگان می شود [۱].

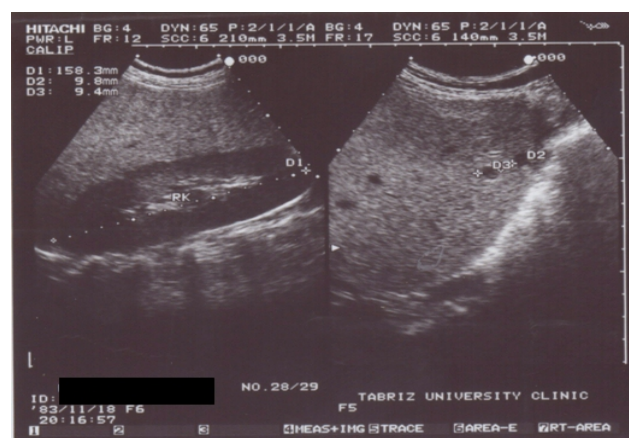
در نتیجه تولید ناکافی گلوکز، بیماران دچار هیپوگلیسمی شدید در حالت ناشتا شده و اختلالات متابولیک ثانویه همچون لاکتیک اسیدمی، هیپراوریسمی و هیپرلیپیدمی پیدا می کنند.

گزارش بیمار

و پلاکت 26000 و $CRP=50$ و اسیداوریک $7/8$ میلی گرم در دسی لیتر داشت. همچنین ESR و PANCA و ANA منفی بود. آزمایش مدفوع $8-7$ گلبول سفید و $12-10$ گلبول قرمز داشت. آلفا فتوپروتئین طبیعی و کشت مدفوع برای عوامل پاتوژن باکتریال و قارچی منفی بود. تست های ایمونولوژیک شامل سطح ایمونوگلوبین ها، کمپلمان ها ($C4, C3, CH50$) و NBT طبیعی گزارش شد. بیمار تحت درمان استروئید خوراکی 1 میلی گرم در روز به ازاء هر کیلو گرم و سولفاسالازین قرار گرفت. و پیگیری مکرر صورت گرفت در فاصله زمانی 2 سال بیمار بهبودی یافته و داروی سولفاسالازین و کورتون به تدریج کاسته و قطع گردید برای بیمار رژیم حاوی نشاسته ذرت خام، ویتامین های محلول در چربی و آب تجویز شد. در نهایت در 16 سالگی در پیگیری و کنترل مجدد بیمار سونوگرافی کلیه ها را بزرگتر از طبیعی و کبد در قسمت لوب راست دارای توده هیپراکوئیک گزارش گردید که مطرح کننده آدنوم کبد بود (تصویر ۱). در این زمان سدیمان 67 و آلفا فتوپروتئین در محدوده طبیعی و آنزیم های کبدی SGPT و SGOT به ترتیب 70 و 95 بود. اسید اوریک و تری گلیسیرید با وجود استفاده از دارو به ترتیب 655 و $6/9$ میلی گرم در دسی لیتر گزارش گردید. به فاصله 6 ماه در کنترل مجدد بیماری در سی تی اسکن انجام شده (هیپاتومگالی 220 میلی متر و توده های متعدد که بزرگترین آن ها 48 میلی متر بود در ناحیه زیر دیافراگم که در 2 عدد از آنها خونریزی داخلی نیز ایجاد شده بود گزارش شد. طحال و مجرای صفراوی طبیعی بودند. بررسی بیمار از نظر آلفا فتوپروتئین و کارسینوآمبریونیک آنتی ژن (CEA) منفی ولی با توجه به ایجاد آدنوم کبدی بیمار جهت انجام پیوند کبد معرفی گردید.

بیمار دختر 17 ساله ای است که دارای والدین منسوب (پسر خاله، دختر خاله) بوده و متولد آذربایجان شرقی می باشد. وی سابقه تشنج مکرر را در دوره نوزادی داشته که با درمان هیپوگلیسمی و دریافت کلسیم کنترل گردیده بود. در دوران شیرخوارگی به تدریج اتساع شکم به علائم بالینی بیمار اضافه گردیده و در 3 سالگی با شک به هیپاتومگالی همراه با هیپوگلیسمی بیمار تحت بیوپسی کبد قرار گرفته است و بر اساس پاتولوژی برای بیمار تشخیص بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک داده شده و بیمار تحت درمان خوراکی با نشاسته ذرت و ویتامین های محلول در چربی قرار گرفت. افزایش کلسترول و تری گلیسیرید و اسیدوز به علائم آزمایشگاهی بیمار اضافه گشته و به علت اسیدوز توپولر کلیوی (RTA) بیمار تحت درمان با محلول شول نیز قرار گرفت. پس از آن بیمار سه بار به علت پنومونی و یک بار به علت تورم زانو بستری و تحت درمان قرار گرفت. به علت افزایش سطح اسید اوریک و هیپرلیپیدمی درمان با آلوپورینول و لوو استاتین نیز برای وی شروع شد.

پس از کنترل های مکرر در 13 سالگی بیمار با علائم خونریزی رکتال و درد شکم مورد بررسی مجدد قرار گرفت. در معاینه ملتحمة رنگ پریده و کبد 8 سانتی متر زیر لبه دنده ای و طحال بدست می خورد. در آندوسکوپی فوقانی و پاتولوژی آن گاستریت مزمن فعال بدون وجود هلیکوباکتر پیلوری و کولونوسکوپی و پاتولوژی آن بیماری التهابی روده را مطرح نمود. آزمایشات انجام شده در آن زمان تری گلیسیرید 720 و کلسترول 315 میلی گرم در دسی لیتر بود. در شمارش سلول های خونی لکوسیت 6700 (با 55% نوتروفیل)، هموگلوبین $9/6$



تصویر ۱ - سونوگرافی بیمار معرفی شده که نشان دهنده آدنوم کبدی است.

بحث

کودک مورد معرفی اولین مورد بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک با تابلو کولیت اولسروز و آدنوم کبدی در ایران می‌باشد. بیماران در سن ۶ ماهگی به طور معمول علامتدار شده ولی در نوع Ib تابلو بروز علائم حدود ۴ سالگی است. بیمار ما نیز در دوره نوزادی تشنج ناشی از هیپوگلیسمی داشته ولی تشخیص بالینی وی در ۳ سالگی داده شده بود. سن بروز بیماری در زمان حاضر به علت توجه بیشتر به علل هیپوگلیسمی در نوزادان و شیرخواران و شناخت دقیق‌تر بیماری پائین می‌باشد. علامت شایع در این بیماران تورم شکم در ۸۳٪ بیماران است که با بیمار مورد معرفی نیز تطبیق می‌نماید. شیوع اختلالات متابولیک ۷۱٪، عفونت‌های مکرر در نوع Ia ۳٪ و در Ib ۴۱٪ می‌باشد. تنها در یک مطالعه وسیع در اروپا شایع‌ترین نژاد مبتلا به این بیماری نژاد قفقازی و کشورهای آلمان، ترکیه، ایتالیا بیشترین موارد گزارش کننده بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک می‌باشند [۱]. مطالعه قبلی در این مرکز بین ۱۸ مورد بیمار مبتلا به بیماری ذخیره گلیکوژن ۵۰٪ به نوع یک مبتلا بودند [۶]. همراهی بیماری التهابی روده در گزارشات معدودی با بیماری ذخیره گلیکوژن وجود دارد و سن بروز آن اغلب در ۱۵ (±۱۲) سالگی گزارش شده است [۷، ۸]. در بیمار ما نیز در ۱۳ سالگی بیمار دچار رکتورژی و علامت‌دار گردیده بود. در اغلب منابع همراهی بیماری التهابی روده با کاهش گرانولوسیت‌ها و نقص سیستم ایمنی گزارش شده است در حالی که در مورد معرفی تاکنون و با آزمایش‌های در دسترس هیچ گونه اختلال سیستم ایمنی یافت نشده است [۷].

آنمی بیمار در طی بررسی انجام شده در حد متوسطی بود و با توجه به این‌که در طی مدت مورد بررسی وی تحت درمان با آهن و ویتامین‌های محلول در چربی و آب و روی بوده است بنابراین آنمی شدید در ایشان مشاهده نگردیده است. ولی منابع مختلف علت آنمی را در این بیماران تولید hepcidin توسط آدنوم کبدی گزارش کرده‌اند. Hepcidin یک هورمون پپتیدی است که نقش اساسی در تنظیم آهن سلولی دارد [۸، ۹].

آدنوم کبد و سپس کارسینوم هپاتوسلولر از جمله عوارض دراز مدتی است که این بیماران را تهدید می‌کند در بررسی‌های انجام شده بروز آدنوم در کبد این بیماران در سن ۱۳ تا ۴۵

سالگی (متوسط سنی ۲۸/۱ سال) و بروز کارسینوم هپاتوسلولر از ۱۹ تا ۴۹ سال (متوسط ۳۶/۹ سال) گزارش شده است و میانگین فاصله بین تشخیص آدنوم تا ایجاد هپاتوسلولر کارسینوما ۸/۸ سال (۰ تا ۱۸ سال) متفاوت بوده است. در بیمار معرفی شده نیز آدنوم کبدی در سن ۱۶ سالگی و ۱۳ سال پس از تشخیص اولیه تشخیص داده شد.

آلفا فتوپروتئین و کارسینوآمبریونیک آنتی‌ژن روش‌های سرولوژیکی است که در این بیماران می‌تواند برای تشخیص کارسینوم هپاتوسلولر مورد استفاده قرار گیرد. روش‌های تصویربرداری چون سونوگرافی و ام‌آر‌آی می‌تواند در تشخیص ثابت ماندن یا بزرگ شدن توده کمک نماید [۸، ۹]. در بیمار مورد بحث در طی کنترل‌های مکرر آلفا فتوپروتئین و کارسینوآمبریونیک آنتی‌ژن منفی بوده ولی سونوگرافی افزایش تعداد و بزرگ شدن توده را مشخص نموده بود. در این بیماران باید هر ۶ ماه سونوگرافی و مارکرهای فوق کنترل شوند و در صورت مثبت بودن یا افزایش آن اقدام سریع صورت گیرد.

روش‌های متعدد رژیم تغذیه‌ای و درمان دارویی برای کودکان مبتلا به بیماری ذخیره گلیکوژن نوع یک وجود دارد. درمان تغذیه‌ای با نشاسته خام به ویژه تغذیه شبانه وضعیت بالینی بیماران را بهبود می‌بخشد ولی نمی‌تواند بطور کامل وضعیت بیوشیمی و عوارض بیماری را جلوگیری کند. علت فوت بیماران بیش از آن که مربوط به اختلالات متابولیکی بیماری باشد مربوط به عوارض آن خواهد بود. با پیشرفت سن بیماران عوارضی چون پیشرفت بیماری کلیوی و آدنوم کبدی ۲ علت اصلی مرگومیر این بیماران هستند.

نتیجه‌گیری

بیماری‌های التهابی روده (کرون و کولیت اولسروز) یا تابلوی شبیه آن در بیماری ذخیره گلیکوژن در مقالات معدودی تاکنون گزارش گردیده است که این بیمار از این موارد معدود می‌باشد. آدنوم کبد و هپاتوسلولر کارسینوما از جمله عوارض دراز مدتی است که این بیماران را تهدید می‌کند و بررسی مستمر (۶ ماه یکبار) این بیماران جهت ارزیابی عوارض توصیه می‌شود. در بیمار معرفی شده ۱۰ سال پس از تشخیص اولیه بیماری التهابی و ۱۳ سال پس از تشخیص اولیه آدنوم کبدی مشاهده شد.

Glycogen storage disease with inflammatory bowel disease and hepatic adenoma

M Rafeey *; MD, Pediatric Gastroenterologist, Associate Professor of Pediatrics, Liver and Gastroenterology Research center, Tabriz University of Medical Sciences

A Safaralizadeh; MD, Resident in Pediatrics, Tabriz University of Medical Sciences

*Correspondence author,
 Address: Children's
 Hospital, Sheshglan Ave,
 Tabriz, IR Iran
 E-mail: rafeey@yahoo.com

Received: 16/6/06
 Revised: 11/9/06
 Accepted: 31/10/06

Abstract

Objective: Inherited metabolic diseases, including glycogen storage disease (GSD), are frequently seen in Iranians due to the high consanguinity rate, but the distribution of various types of GSD is unknown. Hypoglycemia, hepatomegaly, growth retardation, hyperlipidemia, hyperlactacidemia, and hyperuricemia are the common features of GSD type 1, inflammatory bowel disease (IBD)-like colitis is a known entity in GSD.

Case presentation: We report a female patient with type Ia GSD (GSD Ia) who was followed-up for more than 17 years. GSD Ia was diagnosed based on biochemical tests and the pathology from a liver biopsy as she was 3 years old.

Conclusion: With ageing, more and more complications will develop, of which those related to liver adenomas are likely to be major causes of morbidity and mortality.

Key Words: Glycogen storage disease, Inflammatory bowel disease, Liver adenoma

REFERENCES

1. Rake JP, Visser G, Labrume P, et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical and outcome. Results of the European study on Glycogen storage disease type I, Eur Pediatr. 2002; 161 (suppl1s): 20-34
2. Saltik – temizol IN, Kocak N, Ozen H, et al. Inflammatory bowel disease- like colitis in young Turkish child with glycogen storage disease type 1b and elevated platelet count. Turkish J Pediatr. 2005; 47(2): 180-2.
3. Simoes A, Domenigos F, Fortes A, et al. Type 1 glycogen storage disease and recurrent calcium nephro lithiasis. Nephrol Dial Transplant , 2001; 16(6): 1277-9.
4. Yoshikawa M, Fukui K, Kuriyama S, et al. Hepatic adenomas treated with percutaneous ethanol injection in a patient with glycogen storage disease type 1a. J Gastroenterol. 2001; 36(1): 65-6.
5. Haddad FG, Cheny T, Reyes M, et al. Glycogen storage disease type Ia and inflammatory bowel disease. (letter). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996; 23(3): 369.
6. Rafeey M, Jodeiry B. A study of Glycogen storage disease in Tabriz children hospital. The 1th Asian congress on pediatrics & the 1th Asian congress on pediatric Nursing. Nov 2- 7. 2003 Thailand, Bangkok.
7. Couper R, kapelushnik J, Griffiths AM. Neutrophil dysfunction in Glycogen storage disease 1 b: association with crohn's – like colitis. Gastroenterology. 199; 100(2): 549-54.
8. Roth ks. Glycogen storage disease type 1. www.emedicine. Instant access to the minds of medicine. Access date: 14 October, 2005.
9. Franko LM, krishnamuthy V, Balo D, et al. Hepatocellular carcinoma in Glycogen storage disease type I a: A case series. J Inherit Metab Dis. 2005; 28(2): 153-62.