

Fankoni-Bickel sendromu**Fanconi-Bickel syndrome**Ağırman İ G¹ Sönmez F¹ Semerci N¹ Cengiz F² Çulhacıoğlu N³¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye**Özet**

Fanconi-Bickel sendromu ya da glikojen depo hastalığı tip XI, nadir görülen otozomal resesif kalıtımla geçen hepatorenal glikojen birikimi ve Fanconi nefropatisi ile karakterize bir sendromdur. Glukoz transporter proteini 2 (GLUT-2) yi kodlayan gendeki mutasyon sonucu oluşur. GLUT-2 karaciğer, pankreas, böbrek ve ince bağırsakta hızlandırılmış glukoz transportunu sağlar. 22 aylık erkek hasta büyüme geriliği ve karında şişlik şikayeti ile başvurdu. Muayenede hepatomegali, gelişme geriliği ve rikets, laboratuvar bulgularında hipofosfatemik rikets ve proksimal renal tübüler disfonksiyon bulguları saptanan hastanın karaciğer biyopsisinde glikojen birikiminin gösterilmesi ile Fanconi-Bickel sendromu tanısı konuldu. Fanconi tip nefropati ayırıcı tanısında Fanconi-Bickel sendromu da düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler: Fanconi nefropatisi, hipofosfatemik rikets, hepatomegali, glikojen depo hastalığı, büyüme geriliği.

Summary

Fanconi-Bickel Syndrome or glycogen storage disease type XI is a rare autosomal recessive disorder characterized by the combination of hepatorenal glycogen accumulation and Fanconi-type nephropathy. Mutations in GLUT 2, the gene for the facilitative glucose transporter protein 2 (GLUT 2), cause Fanconi-Bickel Syndrome. GLUT 2 is a facilitative glucose transporter in the liver, pancreas, intestines and kidneys. A 22-month-old male child was administered with severe growth retardation and abdominal distention. Clinical examination revealed a growth retardation, massive hepatomegaly and rickets. He was diagnosed as having Fanconi-Bickel Syndrome with severe hypophosphatemic rickets, proximal renal tubular dysfunction and glycogen accumulation in the hepatocytes. Fanconi-Bickel Syndrome should be considered in the differential diagnosis of Fanconi type nephropathy.

Key Words: Fanconi nephropathy, hypophosphatemic rickets, hepatomegaly, glycogen storage disease, growth retardation.

Giriş

Fanconi-Bickel sendromu (FBS) ya da glikojen depo hastalığı, tip XI otozomal resesif geçişli, hepatorenal glikojen birikimi, proksimal renal tübüler disfonksiyon ve glikoz ve galaktozun bozulmuş transportu ile karakterize nadir görülen ancak kliniği iyi tanımlanmış bir antitedir (1-3). İlk olarak 1997'de Santer ve arkadaşları tarafından glukozun kolaylaştırılmış difüzyonunu sağlayan 524 aminoasitli glukoz transporter 2 (GLUT-2) proteindeki defektin FBS'ye yol açtığı bilinmektedir (1-2).

Kolaylaştırılmış difüzyon ile glukoz taşıyan GLUT-2 proteini karaciğer, pankreas β adacık, bağırsak mukozası bazal membranı, renal proksimal tübüler hücrelerde bulunan bir membran proteindir (1-4). 3q26.1-q26.3 kromozomunda lokalize GLUT-2 (SLC2A2) geninde mutasyonun bu sendroma yol açtığı bilinmektedir ve yaklaşık 30 farklı mutasyon tipi tespit edilmiştir (4-6). Literatürde GLUT-2 geninde mutasyon saptanmayan Fanconi-Bickel sendromlu bir vaka da tanımlanmıştır (7). FBS'de diğer glikojen depo hastalıklarındaki glikojenolizdeki enzimatik defektten farklı olarak sorun hücre membranlarından glukoz ve galaktoz gibi monosakkarilerin taşınmasın-dadır (1).

Burada 22 aylıkken gelişme geriliği nedeni ile başvuran hepatomegali, hipofosfatemik rikets, Fanconi sendromu

Yazışma Adresi: İknur GİRİŞKEN AĞIRMAN
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 14.01.2010 Kabul Tarihi:14.09.2010

bulguları saptanan ve karaciğer biyopsisi ile glikojen depolanması saptanarak FBS tanısı konulan olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yirmi iki aylık erkek hasta gelişme geriliği, yürüyememe, karında şişlik ve solunum sıkıntısı şikayetleri ile başvurdu. Aralarında üçüncü derece akrabalık olan anne babanın 1. çocukları olarak miyadından önce 2450 gr olarak doğan hastanın 2 aylıkken kilo alamama şikayeti ile hastaneye yatış öyküsü mevcuttu. Vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi 3. persentilin altında idi. Ön fontanelde açıklık, kaput quadratum, kraniotabes, raşitik tespihleri (Şekil-1), el bileklerinde genişleme, pektus karinatus, harrison oluşu gibi rikets muayene bulguları, hepatomegali, şiş karın ve solunum sıkıntısı mevcuttu. Mental motor gelişimi geri olan hasta yürüyemiyor ve konuşamıyordu.



Şekil-1. Olgunun fenotipik özellikleri.

Laboratuvar incelemelerinde kan gazı pH: 7.26, HCO₃: 12 mmol/l, BE: -13.4 mmol/l, PCO₂: 27.3 mmHg olup metabolik asidoz ile uyumlu idi. Serum açlık glukozu 83mg/dl, tokluk glukozu 98mg/dl, üre, kreatinin, ürik asit, sodyum değerleri normal, potasyum (2,3mmol/l) düşük, klor konsantrasyonu (116mmol/l) yüksek idi. Kalsiyum konsantrasyonu (8,6mg/dl) normal, fosfor değeri (1.1 mg/dl) düşük, alkalen fosfataz aktivitesi (815 IU/l)

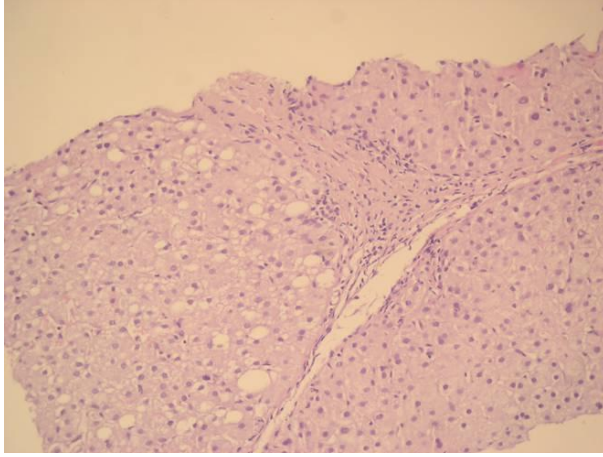
yüksek, AST değeri (82 U/l) yüksek, ALT, total protein, albumin değerleri normal, trigliserid değeri (207 mg/dl) yüksek, total kolesterol değeri normal olarak ölçüldü. HbA1C ve insülin düzeyleri normal olarak saptandı. Tam idrar tahlili pH:5, protein (+), glukoz (+++) dışında normal idi. 24 saatlik idrarda Ca atılımı 28 mg/kg/gün ve protein atılımı 64 mg/m²/st olarak yüksek, tübüler fosfor geri emilimi % 5.8 olarak düşük, FeNa : %10, mikroalbumin 184 mg/gün olarak yüksekti. İdrar anyon gapı 75 olarak hesaplandı. İdrar aminoasit kromatografisinde yaygın aminoasidüri saptandı. Hemogram, koagülasyon profili, periferik yayma normal sınırlarda değerlendirildi. 1.25 dihidroksi vitamin D konsantrasyonu (15 pg/ml) sınırdan düşük, PTH normal sınırlarda ölçüldü. Amonyak (99 mikrolitre) normal, AFP değeri (1853) yüksek olarak bulundu, kan aminoasit kromatografisinde serbest karnitin düzeyi (3.87 Um) düşük saptandı.

Radyolojik incelemelerinde posterior anterior akciğer grafisinde kemik yapılarında belirgin osteopeni, kostokondral kemik yapıların genişlemesi (raşitik tespih), el bilek grafisinde osteopeni, metafizlerde genişleme, fırçası görünüm, kadehleşme saptandı (Şekil-2). Renal ultrasonografisinde böbrek boyutları normalden büyük, pelviyektazi yok, nefrokalsinozis ve nefrolitiazis ile uyumlu görüntü saptanmamıştır.

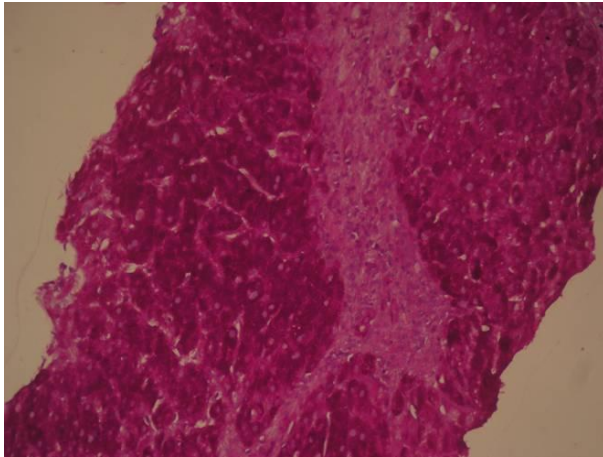


Şekil-2. El bilek grafisinde osteopeni ve radius ulna epifizlerinde fırçalaşma.

Batın ultrasonografide karaciğerde çok sayıda hipoekoik alanlar, hepatomegali görüldü. Yapılan karaciğer biyopsisinde portal alan lobül ilişkisi korunmuş olarak, portal alanlarda hafif dereceli mononükleer hücre infiltrasyonu izlendi. Portal alanlar arasında köprüleşme yaparak nodül oluşumuna neden olan kalın fibrotik bantlar saptandı (Şekil-3a). PAS boyası ile hepatositlerde glikojen birikimi görüldü (Şekil-3b).



Şekil-3a. Karaciğerde nodül ve yağlı değişiklikler (hematoksilen- eosinX100).



Şekil-3b. Karaciğerde glikojen depolanması (PASX200).

Olguya hiperkloremik, hipokalemik metabolik asidoz, hipofosfatemik rikets, renal glukozüri, proteinüri, hiperaminoasidüri, hiperkalsiüri, tübüler fosfat geri emiliminin düşük olması, idrar PH'inin 5 olması proksimal renal tübüler asidoza ek olarak fanconi sendromu tanısı, glukoz metabolizma bozukluğuna işaret eden glukozüri ve hepatomegaliye neden olan hepatositlerde glikojen birikimi bulgularının birarada bulunması ile Fanconi-Bickel sendromu tanısı konuldu.

NaHCO₃ tedavisi başlanarak doz 15meq/kg/güne kadar artırıldı, Joulie solüsyonu (fosfor), potasyum replasmanı ve aktif D vitamini başlandı.

Tartışma

FBS ya da glikojen depo hastalığı tip XI nadir görülen, otozomal resesif kalıtımla geçen glikojen depolanmasına ikincil hepatomegali ve generalize tübülopati ile karakterize bir sendromdur (1,2).

Karaciğerde azalmış monosakkarid alımına ve pankreas β hücrelerinde glukoz duyarlılığının bozulmasına ikincil olarak gelişen insülin sekresyonunun azalmasına bağlı olarak tokluk hiperglisemisi ve hipergalaktozemi gelişir. Açlık hipoglisemisi ise yine karaciğerden kana glukoz transportunda bozulma sonucu hücre içi glukoz miktarında azalma olmaması sonucu glikojenolizisin yapılamaması ve karaciğerde depolanması sonucu oluşur, hepatomegali de bu mekanizma ile açıklanabilir (1,2,8). İntestinal bazal membranından monosakkarit transportunda bozukluğa bağlı olarak enterositlerde glikojen birikimi olur ve malabsorbsiyon gelişebilir. Olgumuzda masif hepatomegali mevcut olup hiperglisemi ve açlık hipoglisemisi saptanmamıştır, insülin ve HbA1C düzeyleri normal olan hastaya OGTT testi yapılmasına gerek duyulmamıştır.

Yine renal glukozüri hipoglisemiyi açıklar, ayrıca proksimal tübüler glikojen birikimi tübüler hücrelerin fonksiyonunu bozarak Fanconi nefropatisine ve böbrek büyüklüğüne yol açar. Fanconi-Bickel sendromunda glikojen birikimi proksimal tübül hücrelerine olur ve glomerüler filtrasyon hızı genellikle normaldir, böbrek yetmezliğine gidış beklenmez (2). Olgumuzun renal ultrasonografisinde böbrek boyutları normalden büyük olup, ektazi, nefrokalsinozis saptanmamıştır. Ayrıca olgumuzda yüksek düzeyde proteinüri olmasına rağmen idrar mikroalbumin değerinin nispeten düşük olması, kan albumin düzeylerinin normal olması ve idrar strip (albumine duyarlı) yöntemi ile bakılan idrar analizinde protein değerinin 1 (+) olması proteinürinin tübüler orjinli olduğunu düşündürmüştür. İdrar aminoasit kromatografisi de yaygın aminoasidüri ile uyumlu bulunmuştur.

Klinik olarak ilk görülen gelişme geriliği, rikets 3-10. aylarda ortaya çıkar, daha sonra böbrek ve karaciğer büyüklüklerine bağlı olarak şiş karın, boy kısalığı, aydede yüz gelişir. Literatürde yenidoğan döneminde bulgu vererek FBS tanısı alan bir olgu bulunmaktadır (9). Olgumuzun 2 aylıktan itibaren kilo alamama şikayeti başlamış ve 22 aylıkken şiş karın, hepatomegali, raşitik tespah, pektus karinatus, el bileklerinde genişleme ile rikets bulguları, gelişme geriliği, mental motor retardasyonu mevcuttu.

Olgumuzda kan gazında hiperkloremik metabolik asidoz, hipopotasemisinin olması idrar PH'sinin 5,5'un altında olması, idrar anyon açığının negatif olması ve tedavide yüksek doz HCO₃ tedavisine ihtiyacı olması, proksimal renal tübüler asidoz, ek olarak glukozüri, proteinüri,

hiperkalsiüri, hiperürükozüri, idrarda aminoasidüri tübüler fosfat geri emiliminin düşük olması ve buna sekonder hipofosfatemik riketsi olması fanconi sendromunu düşündürdü.

Fanconi sendromunun çocuklardaki en sık nedeni sistinozistir, kanda lökosit sistin düzeyinin normal olması ile sistinozis, ayrıca tandem mass metabolik taramasının normal oluşu ile tirozinemi dışlandı. Fanconi sendromu, hipofosfatemik rikets ve hepatomegali birlikteliği glikojenolizde defekt olan tip 1 glikojen depo hastalığında da gözlenebilmektedir, ancak hipoglisemi, laktik asit yüksekliği, hiperlipidemi ve ürik asit yüksekliğinin olmaması bu tipi dışlamıştır. Fanconi sendromunun diğer nedenleri olan galaktozemi katarakt ve hipoglisemisinin olmaması ve fruktoz intoleransı da meyva suları ile ilişkili

hipoglisemi ataklarının olmaması ile dışlanmıştır. Klinik özelliklerinin uymaması ile metakromatik distrofi, metilmalonik asidemi ve pirüvat karboksilaz eksikliği düşünülmemiştir. Fanconi sendromu ve hepatomegali FBS'yi düşündürmüş ve karaciğer biyopsisi ile tanı desteklenmiştir.

FBS'nin tedavisi semptomatiktir. Sıvı ve elektrolit replasmanı (fosfor, potasyum), alkalizasyon, Vitamin D, galaktozdan fakir ve diyabetes mellitus benzeri diyet önerilmektedir.

Olgumuz nadir görülmesi yanında tübülopati, rikets ve hepatomegali gibi birbirleri ile ilişkisiz gibi görülen bulguların varlığında FBS'nin de akla gelmesi gerektiğini vurgulamak üzere sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Küme T, Altun Z, Çoker C, Tuncel P. A syndrome characterized by genetic defect of glucose transporters: Fanconi-Bickel syndrome. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005;3:35-38.
2. Santer R, Schneppenheim R, Suter D, et al. 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.
3. Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, et al. Fanconi-Bickel syndrome-a congenital defect of the liver-type facilitative glucose transporter. *J Inher Metab Dis* 1998;21:191-194.
4. Sakamoto O, Ogawa E, Ohura T, et al. Mutation analysis of the GLUT2 gene in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatric Research* 2000;48:586-589.
5. Temizel İ, Coşkun T, Yüce A, Koçak N. Fanconi-Bickel syndrome in three Turkish patients with different homozygous mutations. *Turk J Pediatr* 2005;47:167-169.
6. Karande S, Kumbhare N, Kulkarni M. Fanconi-Bickel syndrome. *Indian Pediatr* 2007;44:223-225.
7. Ozer EA, Aksu N, Uclar E et al. No mutation in the SLC2A2 (GLUT2) gene in a Turkish infant with Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:397-398.
8. Sotelo N, Garcia R, Tostado R, Dhanakotti N. Fanconi-Bickel syndrome-two cases. *Ann Hepatol* 2008;7:163-167.
9. Riva S, Ghisalbetti C, Parini R, et al. The Fanconi-Bickel syndrome: A case of neonatal onset. *J Perinatol* 2004;24:322-323.