DOI: 10.4274/Tjem.1995

Kötü Kontrollü Tip 1 Diabetes Mellitusa Eşlik Eden Muhtemel Bir Hepatik Glikojenozis Vakası

A Case of Probable Hepatic Glycogenosis Accompanying Poorly Controlled Type 1 Diabetes Mellitus

Elif Kılıç Kan, Gülçin Cengiz Ecemiş, Çiğdem Tura Bahadır, Hulusi Atmaca, Ramis Çolak, Ayşegül Atmaca

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Özet

Diabetes mellitusta görülen hepatomegali ve transaminaz yüksekliğinin major sebepleri glikojenozis veya yağlı karaciğer ve non alkolik steatohepatittir (NASH). Hepatik glikojenozis sık görülmesine rağmen bu populasyonda hepatomegali veya transaminaz yükseklikleri glikojen artışından çok steatozise bağlandığından glikojenozis bu bulguların nadir bir sebebi gibi düşünülmektedir. Bundan dolayı erişkin diyabetik hastalarda glikojenin indüklediği hepatomegali ile ilgili bilgi yetersizdir. Hepatositlerde artmış miktarlarda glikojen birikimi aralıklı hiperglisemi ve hipoglisemi epizodlarının ve aşırı insülin kullanımının sonucudur. Hepatik glikojenozis kötü kontrollü tip 1 veya tip 2 diyabette görülür. Steatozis ise obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir. Steatozis ve glikojenozis ayırımını yapmak önemlidir. Steatozis, fibrozis ve siroza ilerleyebilirken glikojenozis öglisemik kontrolün sağlanmasına cevaben dramatik olarak düzelmektedir. İlaveten doğru teşhis gereksiz ve invazif incelemeleri de önlemektedir. Biz tip 1 diyabetik bir hastada semptomatik hepatomegali ve belirgin aminotransferaz artışına neden olan klinik olarak hepatik glikojenozisi düşündüren bir vakayı sunduk. *Türk Jem 2012; 16: 79-81*

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, hepatomegali, transaminaz yüksekliği, hepatik glikojenozis, hepatik steatoz

Abstract

The major causes of hepatomegaly and elevated transaminases in patients with diabetes mellitus are glycogenosis or fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Although hepatic glycogenosis is common in this population, hepatomegaly or elevated transaminase are more often attributed to steatosis than to glycogen excess, and so as glycogenosis may be considered a rare cause of these findings. Accordingly, information on adult diabetic patients with glycogen-induced hepatomegaly is scant. The accumulation of excessive amounts of glycogen in the hepatocytes is a consequence of intermittent episodes of hyperglycemia and hypoglycemia and the use of excessive insulin. Hepatic glycogenosis occurs in patients with poorly controlled type 1 or type 2 diabetes; whereas steatosis is associated with obesity and insulin resistance. The distinction between steatosis and glycogenosis is important. Steatosis may progress to fibrosis and cirrhosis, whereas glycogenosis improves dramatically in response to the institution of euglycemic control. In addition, true diagnosis avoids the unnecessary and invasive investigations. We present a case clinically suggesting hepatic glycogenosis that led to symptomatic hepatomegaly and markedly elevated serum aminotransferases in patient with type 1 diabetes mellitus. *Turk Jem 2012; 16: 79-81*

Key words: Diabetes mellitus, hepatomegaly, transaminase elevation, hepatic glycogenosis, hepatic steatosis

Giriş

Tip 1 diabetes mellitus (DM) en sık görülen pediatrik endokrin hastalıktır. Çocukluk çağında ortaya çıkmakla birlikte vakaların dörtte biri erişkinlikte tanı almaktadır. Tip 1 DM insidansı; coğrafya, yaş, cinsiyet ve aile öyküsüne göre değişmektedir. İnsidansı tüm dünyada artmakta olup Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya'da yıllık artışın %2-5 olduğu raporlanmıştır (1, 2). Tip 1 DM tedavisindeki amaç semptomatik hiperglisemi ve hipoglisemi oluşturmaksızın normal fiziksel ve emosyonel gelişimin sağlanması ve kısa ya da uzun süreli komplikasyon gelişiminin engellenmesidir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elif Kılıç Kan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
GSM: +90 505 226 55 56 E-posta: elifkilickan@yahoo.com **Geliş Tarihi/Recevied:** 17.02.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 28.09.2012

Literatürde kötü kontrollü diyabetik bazı hastalarda geri dönüşümlü hepatomegali bildirilmiştir (3,4). Diyabetik hasta popülasyonunda hepatomegalinin birçok sebebi olabilir. Ancak diyabete özgü hepatomegali dendiğinde nonalkolik steotohepatit (NASH) ve çok daha nadir tanı konan hepatik glikojenozis akla gelir. Hepatik glikojenozis herhangi bir yaşta gelişebilmekle birlikte özellikle kötü kontrollü tip 1 DM ve ketozisle olan veya insülin ihtiyacının arttığı tip 2 DM hastalarında gözlenen bir durumdur (5).
Bu yazıda diyabet regülasyonu ile belirgin hepatomegalisi ve karaciğer enzim yükseklikleri düzelen hepatik glikojenozis olduğunu düşündüğümüz Tip 1 diyabetik erişkin bir vakayı sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

On yıl önce tip 1 DM tanısı konan fakat düzenli kontrollere devam etmeyen 38 yaşında kadın hasta; sabah 36Ü, akşam 26Ü bifazik hızlı etkili analog insülin karışımı kullanmaktaymış. Hastaya iki yıl önce gebeliği esnasında intensif insülin tedavisi önerilmiş. Ancak hasta sık hipoglisemi yaşadığından sabah ve akşam öğünlerinde olmak üzere günde iki kez karışım insülin kullanmaya devam etmiş. Diyet ve egzersiz uyumu olmayan hastanın son 3 aydır günde 5'ten fazla olan bol miktarda, sulu dışkılama ve ishal yakınması mevcutmuş. Son bir yılda istem dışı 7 kilogram kaybetmiş. Mevcut yakınma ve genel durum düşkünlüğü ile acil servise başvuran hastanın değerlendirmesinde diyabetik ketoasidoz tespit edildi. Hospitalize edilen hastada ketoasidoz düzeldikten sonra tedavi günde 3 kez hızlı etkili analog insülin ve bir kez bazal uzun etkili analog insülin şeklinde düzenlendi. Fizik muayenesinde sağ üst kadranda palpasyonla hassasiyet, kot altında 10 cm ele gelen hepatomegali tespit edildi. Laboratuvar değerlendirmesinde açlık glukozu: 211 mg/dl, serum kreatinin: 0.6 mg/dl, AST: 277 U/L (8-46), ALT: 443 U/L (0-35), GGT: 747 U/L (7-49), ALP: 411 U/L (35-104), total bilirubin: 0,7 mg/dl (0,1-1,5), direkt bilirubin: 0,24 mg/dl (0-0,4), HbA1c: %7,9 saptandı. İshal etyolojisi ve karaciğer enzim yüksekliğine yönelik değerlendirmesinde ekstra ilaç ve alkol kullanımı olmadığı gözlendi. Hepatit paneli, anti HIV, Brucella, Ebstein Barr Virüs, Rubella, Sitomegalovirüs için yapılan tetkikler normal saptandı. Gayta mikroskopisi normal olup gaytada parazit yoktu. Otoimmün hepatite yönelik istenen liver-kidney mikrozomal antikor, antinükleer antikor ve anti düz kas antikoru negatifti. Metabolik nedenler için bakılan serum seruloplazmini: 30 mg/dl (18-45), alfa 1 antitripsin: 95,6 mg/dl (90-200), ferritin: 84,96 ng/ml (4,63-204) bulundu. Abdominal ultrasonografisinde karaciğer 219 mm vertikal boyutta, parankim ekosu grade 1 steatoz ile uyumlu diffüz artmış izlendi. Portal venöz sistem, hepatik venler, safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları doğaldı. Kontrolsüz diyabeti olan hastada mevcut karaciğer büyüklüğü glikojenik hepatomegali olarak düşünülerek hasta intensif insülin tedavisi ile takibe alındı. İki ay sonraki kontrolünde hastanın ishal ve kusması düzelmişti. Fizik değerlendirmesinde palpe edilen hepatomegalisi yoktu. Laboratuvar incelemede AST: 22 U/L (8-46), ALT: 20 U/L (0-35), ALP: 107 U/L (35-104) tespit edildi. Abdomen ultrasonografisinde karaciğer 156 mm vertikal uzunlukta olup parankim ekosu hafif artmış, portal venöz sistem ve hepatik venler normal olarak değerlendirildi.
Kontrolsüz diyabet tanısı ile başvurusunda bulantı, kusma, ishal yakınması, hepatomegalisi ve karaciğer enzim yüksekliği olan hastanın yoğun insülin tedavisi sonrasındaki kontrollerinde şikayetleri gerilemiş, hepatomegalisi düzelmiş ve karaciğer enzimleri gerilemiş olup hastada klinik olarak hepatik glikojenozis düşünülmüştür.

Tartışma

Diyabette gözlenen hepatik genişleme glikojenozis veya yağlı karaciğer ve NASH'ten kaynaklanmaktadır (6). Glikojenozis, çocuklarda, adolesan veya erişkinlerde kötü kontrollü tip 1 DM'ye verilen hepatik yanıttır. Steatoz ise daha çok tip 2 DM'li erişkinlerde gözlenen bir tablodur. Hepatik glikojenozis çok az oranda fibrozise ilerleme riski olan benign seyirli bir tablodur. İlk zamanlarda ketoasidoz veya tekrarlayan hipoglisemi ile ilişkili olduğu kabul edilse de ketoasidoz veya hipogliseminin olmadığı kötü kontrollü diyabet seyrinde de görülmektedir (5).
Birçok hücre tipine glukozun girişi insülin bağımlı iken hepatositlere girişi insülinden bağımsız diffüzyon ile olmaktadır. Glukoz, hepatik sitoplazmada insülin ve glukoz kontrolünde olan glukokinaz enzimi ile glukoz 6 fosfata dönüştürülür. Bu basamak geri dönüşümsüzdür ve glukoz böylece hücre içerisine hapsedilmiş olur. Glukoz 6 fosfat, glikojen sentaz enziminin katalizörlüğünde glikojene dönüştürülür. Glikojen sentaz enzimi aktif ve inaktif olmak üzere iki formda bulunur. İnaktif formu defosfataz enzimi ile defosforilasyona uğrayarak aktifleşmektedir. Bu basamakta kilit rol oynayan defosfataz enziminin konsantrasyonu insüline, aktivasyonu glukoz varlığına dayanmaktadır. Böylece glikojen sentezi yüksek sitoplazmik glukoz konsantrasyonu ve insülin varlığı ile artmaktadır. Hepatoselüler glikojen seviyesi glikojenezis ve glikojenolizis arasındaki denge ile sağlanır. Glikojenolizis fosforilaz enzimi ile katalizlenmektedir. Bu enzimin fosforilaz a ve fosforilaz b olmak üzere aktif ve inaktif formda olan iki tipi bulunmaktadır. Aktif forma dönüş fosforilaz kinaz ile sağlanmaktadır. Fosforilaz kinaz hipoglisemiye veya benzer diğer uyarılara cevaben salgılanan epinefrin ve glukagon etkisi altında sentezlenen cAMP bağımlı bir enzimdir. Fosforile olan aktif form ise glukoz varlığında inaktifleşmektedir. Kötü kontrollü diyabette hastalar hem insülin hem de glukozda ciddi dalgalanmalar yaşarlar. Aşırı insülin alımı ve buna bağlı gelişen hipoglisemi için alınan glukozlar karaciğerde glikojenezis ile sonuçlanabilmektedir. Stabil olmayan diyabeti olanlarda hepatositlerde artmış glikojen birikimi yaşam stili ve diyet alışkanlığının değiştirilmesi neticesinde öglisemik kontrolün sağlanacağı en düşük dozda insülin sağlanması ile kesilmektedir (5).
Anormal karaciğer enzim yüksekliği ile birlikte olsun olmasın hepatomegali çocukluk ve erişkin çağı diyabetik hastalarda sık görülen bir tablodur. Yapılan bir çalışmada fizik muayene ile tespit edilen hepatomegali iyi kontrollü diyabette %9, kötü kontrollü diyabette %60 ve ketoasidozda %100 oranında bulunmuştur. Fakat bu çalışmada hepatomegali etyolojisi araştırılmamış ve steatoza atfedilmiştir (7). Hepatik glikojenozis her yaşta gözlenebilen ancak karakteristik olarak tip1 DM ve ketoasidoz veya yüksek insülin ihtiyacının olduğu tip 2 DM hastalarında gözlenen bir tablodur. Steatoz ise özellikle obezitesi olan tip 2 DM hastalarında yüksek trigliserid düzeyleri ile birliktelik göstermektedir. Diyabetik hepatoselüler glikojenozisin tipik bulgusu hepatomegalidir. Hepatomegali oluşumu erken doygunluk, bulantı, kusma gibi obstruktif semptomlara neden olabilmektedir. Tipik olarak gözlenen serum biyokimyasal değişiklikler ise 250-550 U/l seviyesine kadar olabilen aminotransferaz artışı, normal bilirubin ve az oranda artmış alkalen fosfataz seviyeleridir. Alanin aminotransferaz artışı aspartat aminotransferazdan daha fazla olmaktadır. Erişkinlerdeki histolojik görünüm soluk sitoplazmalı hepatositlerde şişme ve normal hepatik mimarideki lobüller boyunca hücre sınırlarında belirginleşme şeklinde olmaktadır. Histolojik görünüm hemotoksilen-eozin boyası yapıldığında primer glikojen

Tablo 1. Hepatik glikojenozis ile yağlı karaciğer ve nonalkolik steotohepatitin (NASH) özellikleri

	Hepatik glikojenozis	**Yağlı karaciğer ve nonalkolik steotohepatit**
Görüldüğü durumlar	Kötü kontrollü tip 1 veya tip 2 DM	Obezite ve insülin direncinin eşliğinde (tip 2 DM)
Fenotip	Zayıf	Obez
Görüldüğü yaş grubu	Çocuk ve erişkin	Daha çok erişkin
Transaminaz artışı	ALT'de AST'ye göre daha fazla yükselme olur	ALT'de AST'ye göre daha fazla yükselme olur
Obstrüktif (karın ağrısı, bulantı, kusma gibi) semptomlar	Belirgin olabilir	Nadir
Hepatomegalide ve karaciğer enzimlerinde düzelme	Kan şekerinin düzelmesi ile dramatik iyileşme	Metabolik durumun köntrolü ile belli düzeyde iyileşme sağlanabilir
Assit	Nadir	Yok
Karaciğer ultrasonu	Bazen yanlışlıkla hepatik steatoz olarak yorumlanabilir	Hepatik steatoz
Fibrozis ve siroza ilerleme	Yok	Var
Kesin tanı	Histolojik	Histolojik

depo hastalıklarının bazı formları ile fenitoin ve barbituratlar gibi bazı ilaçların oluşturduğu değişikliklerden ayırt edilemeyebilmektedir (8). Diyabet bağımlı glikojen depolanması primer glikojen depolama hastalıklarından klinik özellikleriyle ayrılmaktadır.

Hepatik glikojenozisin klinik bulgularla steatozdan kesin ayırımı yapılamadığından hepatomegali ve karaciğer enzim yüksekliği olan diyabetik hastalarda karaciğer biyopsisi önerilebilir. Ayrıca hepatik glikojenozisin kesin tanısı için biyopsi şarttır. Ancak insülin bağımlı çocuklarda ve genç erişkinlerde hepatik glikojen birikimi hepatomegali ve karaciğer enzim yüksekliğinin en sık sebebi olduğundan karaciğer biyopsisi öncesinde optimal glisemik kontrolün sağlanması konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Dolayısıyla kontrolsüz diyabet hastalarında hepatomegali ve artmış karaciğer enzimleri ile karşılaşıldığında muhtemel sebepler ekarte edildikten sonra invazif bir işlem öncesinde dört hafta süre ile glisemik kontrolün sağlanması ve mevcut bulguların kontrolü önerilmektedir (3).

Bizim vakamız da sık hipoglisemi atakları yaşayan, kontrolsüz diyabeti olan ve bize başvurusu ketoasidoz olan bir hastaydı. Tip 1 DM hastası olmasına rağmen günde iki kez karışım insülin kullanmaktaydı. Akut hepatiti düşündüren transaminaz yüksekliklerine rağmen viral hepatite yönelik incelemeleri negatifti. Laboratuvar değerlendirmesinde alanin aminotransferaz ağırlıklı karaciğer enzim yüksekliği tespit edildi. Karaciğer biyopsisi dahil olmak üzere daha ileri tetkiklere başvurmadan önce hepatik glikojenozis olabileceği düşünülerek öncelikle kan şekeri regülasyonu amaçlandı. Hasta intensif insülin tedavisi ve yaşam stili önerileri ile takip edildi. İki ay sonraki kontrolünde şikayetleri düzelen hastanın ultrasonografik olarak hepatomegalisinin düzeldiği ve karaciğer enziminin normalleştiği gözlendi. İlk karaciğer ultrasonografisinde steatoz tarif edildiğinden hepatik glikojenozisten kesin ayırımı için karaciğer biyopsisi gerekmesine rağmen vakanın klinik ve laboratuvar olarak düzelmesi neticesinde hastada klinik olarak hepatik glikojenozis düşünüldü.

Tip 1 diyabette çölyak hastalığı, otonomik noröpati, ilaç kullanımı ve bakteriyel aşırı çoğalma gibi nedenler kronik diyarenin en sık sebebini oluştururlar (9). Vakamızda da diyarenin birçok nedeni olabilir. Ancak kan şekerinin kontrolünden sonra diyare düzeldiğinden ilave tetkikler yapılmadı. Hastanın takibinde diyarenin tekrarlaması durumunda ileri tetkikler gerekli olacaktır. Karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar hepatik glikojenozisin klinik özelliği olmasına rağmen diyare ile ilişkisi bilinmemektedir.

Hepatik glikojenozis diyabetik yetişkinlerde de yaygın görülmesine rağmen, bu populasyondaki hepatomegali veya transaminaz yükseklikleri sıklıkla steatozise atfedildiği için bu tanının sıklıkla atlanmasına neden olmaktadır. Tedavi ve prognozu farklı olduğu için hepatik glikojenozis ve hepatik steatoz ayrımı önemlidir (Tablo 1). Özellikle kötü kontrollü diyabetiklerde transaminaz yüksekliği ve hepatomegali ile karşılaşıldığında geri dönüşümlü olabilen hepatik glikojenozis de akla gelmeli ve öncelikli olarak kan şekeri regülasyonu hedeflenmelidir. Bu yaklaşım ileri tetkikleri ve invazif incelemeleri önleyebilir.

Kaynaklar

1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet 2009;373:2027-33.
2. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, Paraskakis E, Sbyrakis S. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. Acta Paediatr 2003;92:737-9.
3. Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenosis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. Journal Paediatr Child Health 2000;36:449–52.
4. Abaci A, Bekem O, Unuvar T, et al. Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in Type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2008;22:325-8.
5. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. Medicine (Baltimore) 1996;75:327-33.
6. Van Steenbergen W, Lanckmans S. Liver disorders in obesity and diabetes mellitus. Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19:27–36.
7. Goodman JI. Hepatomegaly and diabetes mellitus. Ann Intern Med 1953;39:1077-87.
8. McAdams AJ, Hug G, Bove KE. Glycogen storage disease Type I to X: Criteria for morphologic diagnosis. Hum Pathol 1974;5:463-87.
9. Von der Ohe MR. Diarrhoea in patients with diabetes mellitus. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:730-6.