

مورد نگاری

گزارش یک مورد بیمار جوان مبتلا به نقرس حاد در زمینه بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ ۱

مرکز تحقیقات روماتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۲/۱۹ - تاریخ پذیرش: ۸۹/۶/۱۳

خلاصه

مقدمه

بیماری های ذخیره گلیکوژن اختلالات ارثی نادری هستند که به دلیل نقص در آنزیم های تنظیم کننده ی سنتز گلیکوژن ایجاد می شود. این دسته بیماری ها ده گروه هستند که تیپ یک آن به چهار صورت می باشد. تیپ 1a به دلیل کمبود گلوکز شش فسفاتاز رخ می دهد. کودکان مبتلا با کاهش قند خون و بالغین با بزرگی کبد و افزایش اسیداوریک و کاهش قدرت تصفیه کلیوی مراجعه می کنند. این گزارش با هدف معرفی یک بیمار که با التهاب مفصل مچ پا و افزایش همزمان اسیداوریک، اختلال رشد و توده های کبد با تشخیص بیماری ذخیره گلیکوژن 1a تنظیم شده است.

معرفی بیمار

بیمار مرد ۲۶ ساله ای است که با تابلوی بالینی التهاب مفصل مچ دو پا مراجعه کرده و به دلیل افزایش اسیداوریک تشخیص اولیه نقرس حاد داده شد. در آزمایشات بیمار افزایش آنزیم های کبدی و افزایش چربی خون رویت شد، سونوگرافی توده های کبدی نشان داد و در بیوپسی کبد با رنگ آمیزی پروبودیک اسید شیفیت تشخیص بیماری ذخیره گلیکوژن مطرح شد.

نتیجه گیری

ایجاد آرتریت نقرسی در بیماری ذخیره گلیکوژن ناشایع نیست ولی وجود یک بیماری زمینه ای مثل بیماری ذخیره گلیکوژن در فردی که آرتریت نقرسی دارد نادر است. مسئله جالب توجه در این بیمار وجود آرتریت نقرسی در سن پایین و علائم همراه مثل نارسایی رشد و تاخیر بلوغ بود که شک به وجود یک بیماری زمینه ای منجر به افزایش اسیداوریک را برانگیخت و نهایتاً به تشخیص بیماری ذخیره گلیکوژن منجر شد.

کلمات کلیدی: بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ 1a، نقرس، افزایش اسید اوریک

*

- ۱- استادیار روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۲- دانشیار روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۳- دانشیار روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۴- استادیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۵- استادیار رادیولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۶، ۷- دستیار تخصصی داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* مشهد- بیمارستان قائم، مرکز تحقیقات

روماتولوژی

تلفن: ۰۵۱۱-۹۸-۱۲۷۵۳

email: Mirfeiziz@mums.ac.ir

مقدمه

تعدادی اختلالات ارثی در متابولیسم گلیکوژن وجود دارد که ناشی از جهش در ژنهای مسئول ساخت، تنظیم و تجزیه گلیکوژن می باشد. این اختلالات منجر به بیماری های ذخیره گلیکوژن می شود. سن بروز این بیمار ها از دوران داخل رحمی تا بزرگسالی متفاوت است. این گروه بیماری ۱۰ نوع است. نوع ۱ (بیماری ون ژیرکه^۱) به علت اختلال در متابولیسم گلوکز ۶ فسفات می باشد. این تیپ به ۴ نوع تقسیم می شود (1d, 1c, 1b, 1a). تیپ 1a به علت کاهش فعالیت گلوکز ۶ فسفات هیدرولاز رخ می دهد. در تیپ 1b کمبود انتقال دهنده گلوکز ۶ فسفات وجود دارد. تیپ 1c و 1d اختلال در گلوکز ۶ فسفات ترانس لوکاز است. شایعترین تظاهرات بالینی به ترتیب شیوع شامل بزرگی شکم، نفص متابولیک، اختلال رشد، عفونت راجعه کاهش قدرت عضلانی و تاخیر رشد روانی حرکتی است. سایر علائم شامل اختلال عملکرد پلاکتی، کاهش تعداد نوتروفیل ها در تیپ 1b، کاهش رشد و تاخیر بلوغ، نفروکلسینوز، افزایش فشار خون، افزایش اسید اوریک، افزایش چربی خون بخصوص تری گلیسرید و در بیماران با سن بالاتر آدنوم کبدی می باشد. شایع ترین سن بروز تیپ 1a و 1b به ترتیب شش و چهار ماهگی است. تعداد زیادی از بیماران قبل از یک سالگی علامت دار می شوند (۱).

معرفی بیمار

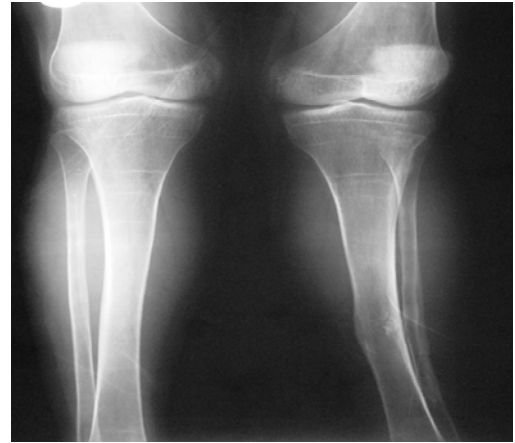
بیماری که معرفی می شود مردی است ۲۶ ساله که به دلیل درد و تورم مچ هر دو پا در بیمارستان بستری شد. این علائم از یک هفته قبل از مراجعه آغاز شده و شدت یافته و فعالیت بیمار را کاملاً مختل کرده بود. علائم همراه شامل تب گاه گاهی در حد ۳۷/۵ درجه زیر بغل، بدون ابتلای سایر مفاصل بود. سابقه سنگ کلیه در سن ۲ سالگی و ۲ نوبت شکستگی خودبخودی اندام تحتانی را داشت. پدر و مادر بیمار با یکدیگر نسبت فامیلی درجه ۲ داشته اند ولی سابقه فامیلی بیماری خاصی را در خانواده ذکر نمی کرد. در بدو مراجعه فشار خون ۱۳۰/۸۰ میلیمتر جیوه، تعداد ضربان قلب ۱۲۰ بار در دقیقه و تنفس ۲۰ بار در دقیقه بود و تب ۳۸ درجه سانتیگراد داشت. بیمار رنگ پریده و کوتاه قامت بود قد وی ۱۴۰ سانتیمتر و وزن وی ۳۰ کیلوگرم بود. تجمع چربی به ویژه اطراف صورت و شکم داشت. در معاینات فیزیکی به عمل آمده التهاب هر دو مفصل مچ پا مشهود بود. معاینه تناسلی بیمار نشان دهنده تاخیر بلوغ بود. حجم بیضه در سمت راست سه سی سی و در سمت چپ چهار سی سی بود. موهای ناحیه پویس در مرحله ۲ و ناحیه زیر بغل در مرحله یک تقسیم بندی تانر^۲ بود. سایر معاینات طبیعی بود. نتایج بررسی آزمایشگاهی به عمل آمده به شرح زیر بود (جدول ۱).

جدول ۱- نتایج آزمایشات

(Lymph: % PMN: %)		/mm3	-	mIU/L	TSH	mIU/L /
(MCV: MCH:)		g/dl	-	ng/dl		ng/dl >
		/mm3		U/L		:
				U/L	ALT	U/L
mm/h	ESR	mm/h		U/L	AST	U/L
U/L	FSH	U/L		mg/dl	HDL	mg/dl
IU/L	LH	IU/L		mg/dl		mg/dl
	RF	-		mg/dl		mg/dl
	HLA-B27	-		mg/dl		mg/dl
				/ hpf		/hpf
				WBC & RBC		
mg/dl	BUN	mg/dl		/hpf		/hpf
/ ng/ml		ng/ml / /				g/d / <
g/dl		g/dl / /			PT	
mg/dl		mg/dl			PTT	
/		PH		cc		lit/d /
	VBG	HCO3		mg/day		mg/d
		PCO2			mg/dl	g/d /

¹ von Gierke disease

² Tanner Stage



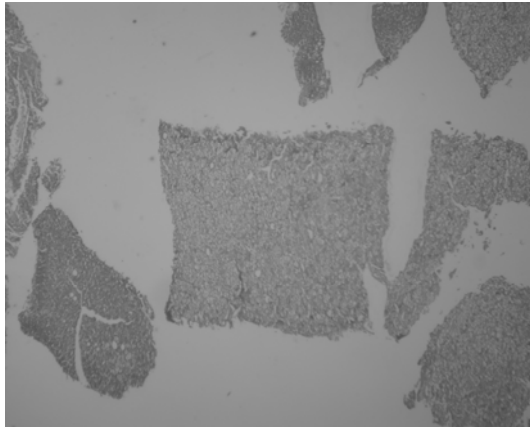
شکل ۱- گرافی اندام های تحتانی بیمار که استئوپروز و خطوط متعدد توقف رشد مشهود است

رادیوگرافی اندام های تحتانی خطوط متعدد توقف رشد و استئوپروز مشهود بود (شکل ۱).

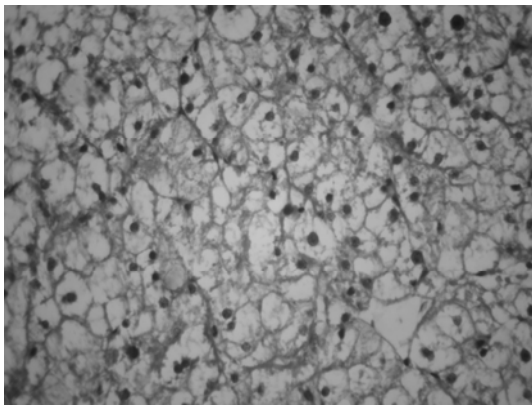
با توجه به سطح سرمی بالای اسید اوریک و آرتریت حاد با تشخیص اولیه حمله حاد نقرسی آسپیراسیون مایع مفصلی انجام شد و کریستالهای سوزنی شکل داخل و خارج سلولی رویت گردید، لذا درمان علامتی با ایندومتاسین ۷۵ میلی گرم دو بار در روز شروع شد. در روز سوم بستری دردهای بیمار، تورم و قرمزی مفصل به میزان واضحی کاهش یافت.

با توجه به آنزیم های کبدی افزایش یافته سونوگرافی کبد انجام شد که توده های متعدد با افزایش و کاهش اکوژنیسیته در پارانشیم کبد همراه با افزایش مختصر سائز کبد رویت شد. سونوگرافی کلیه سنگ هایی را در کلیه چپ نشان داد. جهت بررسی و تشخیص عامل زمینه ای ایجاد کننده علائم بیمار بیوپسی کبد تحت هدایت سونوگرافی از ضایعات کبدی انجام شد. پس از انجام بیوپسی کبد خونریزی از محل بیوپسی داشت که تست زمان سیلان ۹ دقیقه بود. این خونریزی خفیف بود و مشکلی را برای بیمار ایجاد نکرد.

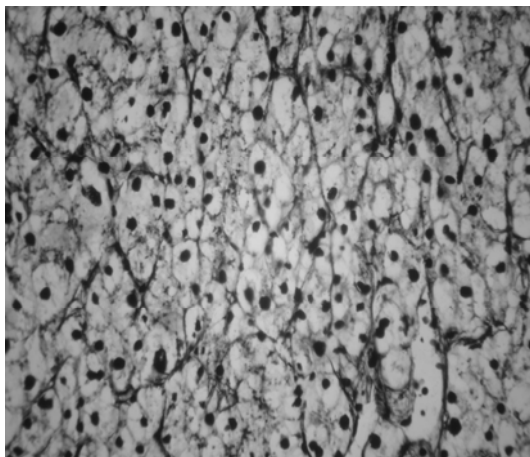
نتیجه آسیب شناسی، تجمعات سلول های کبدی با سیتوپلاسم متورم و رنگ پریده و تغییرات چربی ماکرو و میکروویکولر دارای هسته های هاپیر گلیکوژنه بدون شواهدی از فضای پورت و ورید مرکزی محصور به بافت کبدی با حفظ ساختمان و در



شکل ۲- قطعات بافتی برخی با آرشیکتت نرمال و برخی با نمای آدنوماتو (درشتنمایی ۴۰) -رنگ آمیزی H&E



شکل ۳- هیاتوسیت های طبیعی با بهم خوردن آرشیکتت بافتی بدون فضای پورت و ورید مرکزی (درشتنمایی ۴۰۰) -رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین.



شکل ۴- هیاتوسیتها با نمای طبیعی. عروق خونی مشاهده می گردد (نوک پیکان) اما فضای پورت در ضایعه دیده نمی شود. (درشتنمایی ۴۰۰) -رنگ آمیزی رتیכולین

نقرس بالینی، هپاتومگالی شدید به دلیل ذخیره گلیکوژن در کبد و افزایش تست های کبدی شایع است. که در بیمار گفته شده هم این اختلالات آزمایشگاهی وجود داشت.

ممکن است خونریزی تظاهر عمده بیماری باشد مانند خونریزی مکرر از بینی که این مسئله می تواند به دلیل اختلال عملکرد پلاکتی اتفاق افتد (۳). در این بیمار هم پس از انجام بیوپسی کبد خونریزی از محل بیوپسی داشت که تست زمان سیلان ۹ دقیقه بود. مشکل بالینی دیگر در بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ یک ندول های آدنوماتو در کبد می باشد که گاهی تبدیل به سرطان سلول کبدی می شود. لذا برای پیگیری انجام سونوگرافی مکرر لازم است (۱). در این بیمار هم بر اساس نتیجه بیوپسی کبدی و بافت شناسی وجود آدنوم کبدی تایید شد.

سنگ کلیه به طور شایع به عنوان عارضه این بیماری ذکر شده است و نوع سنگ از جنس اسید اوریک یا کلسیم می باشد (۳). در بیمار ذکر شده با توجه به عدم مشاهده سنگ در رادیوگرافی ساده شکمی، احتمالاً جنس سنگ اسید اوریک است.

علت کم خونی شدید در نبود بیماری کلیوی در بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ ۱ مشخص نیست. اخیراً در برخی مطالعات بیان شده است که ممکن است هپسیدین^۱ آزاد شده از آدنوم های کبدی با ایجاد اختلال در جذب روده ای و آزادسازی آهن از ماکروفاژها مسئول کم خونی در این بیماران باشد (۴).

در تشخیص افتراقی بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ ۱، انواع ۴، ۵ و ۶ این گروه بیماریها قرار می گیرد (۵).

بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ ۶ با نارسایی رشد، کاهش مختصر قند خون و بزرگی کبد تظاهر می کند. خطر آدنوم کبدی در این بیماران هم افزایش می یابد. در بیوپسی کبد افزایش محتوای گلیکوژن کبدی وجود دارد. نکته افتراق دهنده این دو نوع بیماری ذخیره گلیکوژن، طبیعی بودن سطح اسید اوریک سرمی در تیپ ۶ می باشد (۶).

بیماران ذخیره گلیکوژن تیپ ۵ با درد و گرفتگی عضلانی به دنبال ورزش و حملات دفع میوگلوبین در ادرار همراه با افزایش کراتین فسفوکیناز مراجعه می کنند. در تمام این بیماران سطح

اطراف تجمع ندولر بزرگتر و فیروز خفیف را نشان داد. رنگ آمیزی پرئودیک اسید شیفیت هپاتوسیت ها مثبت بود و تشخیص بیماری ذخیره گلیکوژن ثابت شد (شکل ۲، ۳، ۴).

بعد از دو هفته بستری، بیمار با حال عمومی خوب و دستور دارویی آلپورینول ۱۰۰ میلی گرم در روز ترخیص شد. با توجه به تورم مفصلی در زمینه افزایش اسید اوریک، اختلال رشد، افزایش کلسترول و آنزیم های کبدی، آدنوم کبدی و اسیدوز متابولیک و نتیجه بیوپسی کبد انجام شده تشخیص بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ ۱a داده شد.

بحث

بیماری ذخیره گلیکوژن تیپ یک، بیماری اتوزومال مغلوب نادری است که به دلیل نقص در آنزیم گلوکز شش فسفاتاز ایجاد می شود و این آنزیم مرحله نهایی مسیر گلیکوژنولیز را کاتالیز می کند. میزان بروز آن یک مورد به ازای هر صد هزار تولد زنده است. شیوع آن در هر دو جنس یکسان است (۳).

تابلوی بارز بالینی این گروه از بیماری ها حملات کاهش قند خون می باشد. ۱۰ نوع بیماری ذخیره گلیکوژن وجود دارد که تیپ یک آن شایع ترین فرم بروز این بیماری می باشد (۲، ۳).

اولین قدم در اثبات تشخیص بیماری بررسی DNA برای جهش های شایع است و اگر هیچ جهشی شناسایی نشود اقدام بعدی بیوپسی کبد می باشد. بافت شناسی کبد ذخیره بالای گلیکوژن را نشان می دهد که همراه با تجمع چربی و فیروز خفیف است (۳). در بیمار بحث شده به دلیل عدم دسترسی به تست های ژنتیکی جهت تشخیص از بیوپسی کبد استفاده شد.

کاهش قند خون علامت دار ممکن است بلافاصله پس از تولد بروز کند و در مواردی هم که نوزاد مرتب تغذیه می شود، کاهش قند رخ نمی دهد. بیمار سابقه کاهش قند خون را در نوزادی ذکر نمی کرد و در حین بستری هم دچار کاهش قند خون نشد. کاهش قند خون می تواند باعث افزایش تولید اسیدلاکتیک، تری گلیسرید، اسید اوریک و نهایتاً اسیدوزلاکتیک شود.

افزایش تری گلیسرید باعث تجمع چربی در کبد می شود و گاهی کبد هم بزرگ می شود. با این حال عوارض عروقی و تصلب شرایین عارضه بسیار نادری است (۲).

¹Hepcidin

سرمی کراتین کیناز تا حد ۱۰۰۰ IU/L افزایش می یابد در حالی که سطح سرمی این آنزیم در بیماران تیپ ۱ طبیعی است (۷). در تیپ ۴ این گروه بیماری ها، یافته های اصلی شامل بزرگی کبد و طحال و نارسایی رشد در سالهای اول زندگی است. در نهایت سیروز کبدی و افزایش فشار ورید باب در سن ۵ سالگی منجر به مرگ این بیماران می شود. در سونوگرافی کبدی این بیماران تغییرات سیروز نمایان است. نمونه برداری از کبد این بیماران هم فیروز بینایی منتشر را نشان می دهد (۸). در درمان این بیماران در ابتدا از رژیم غذایی مناسب جهت درمان افت قند خون، افزایش اسید اوریک و افزایش چربی خون استفاده می شود. در صورت لزوم از آلوپرینول برای اسید اوریک بالا و از داروهای کاهنده چربی خون جهت درمان افزایش چربیهای سرمی استفاده می شود. مکمل های سیترات را جهت جلوگیری از تشکیل سنگهای کلیوی می توان به کار برد، و در صورت بروز بیماری مرحله نهایی کلیه می توان پیوند کلیه انجام داد. برای درمان آدنوم کبدی از جراحی تا تزریق اتانول از طریق جلد استفاده می شود. در نهایت در افراد مقاوم به درمان طبی و در

سرطان های سلول کبدی پیوند کبد انجام می شود (۹). در برخی از انواع این بیماری، بیماران طولانی مدت زنده می مانند و زندگی طبیعی دارند و در موارد شدید بیماری کبدی، قلبی، ریوی یا کلیوی منجر به مرگ می شود (۱۰).

نتیجه گیری

ایجاد آرتریت نقرسی در بیماری ذخیره گلیکوژن ناشایع نیست ولی وجود یک بیماری زمینه ای مثل بیماری ذخیره گلیکوژن در فردی که آرتریت نقرسی دارد نادر است. مسئله جالب توجه در این بیمار وجود آرتریت نقرسی در سن پایین و علائم همراه مثل نارسایی رشد و تاخیر بلوغ بود که شک به وجود یک بیماری زمینه ای منجر به افزایش اسیداوریک را برانگیخت و نهایتاً به تشخیص بیماری ذخیره گلیکوژن منجر شد.

تشکر و قدردانی

از همکاران و اساتید محترم که در انجام این طرح یاری رساندند تشکر و قدردانی می شود.

References:

- 1- William J Craigen: Glucose-6-phosphatase deficiency (glycogen storage disease I, von Gierke disease).2010. Uptodate 18.3 Available at: <http://www.uptodate.com/>. Accessed Thu Sep, 2010.
- 2- Trioche P, Francoual J, Capel L, Odievre M, Lindenbaum A, Labrune P. Apolipoprotein E polymorphism and serum concentrations in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23:107-112.
- 3- Restaino I, Kaplan BS, Stanley C, Baker L. Nephrolithiasis, hypocitraturia and a distal renal tubular acidification defect in type I glycogen storage disease. *J Pediatric* 1993; 122:392-396.
- 4- Karl S Roth. Glycogen Storage Disease Type1. *J Pediatric* 2007; 230:250-256.
- 5- Hou DC, Kure S, Suzuki Y. Glycogen storage disease type Ib. structural and mutational analysis of the microsomal glucose-6-phosphate transporter gene. *Am J Med Genet A* 1999; 8:253-257.
- 6- Dagli A. Weinstein DA. Glycogen Storage Disease Type VI. *Gene Reviews* 1993; 45:10-16.
- 7- Arenas J, Martin AL, Andreu AM. Glycogen Storage Disease Type V. *Gene Reviews* 1995; 56:74-78.
- 8- Lynne Ierardi-Curto. Glycogen-Storage Disease Type IV. *Differential Diagnoses & Workup* 2009; 29:378-381.
- 9- Kudo Ivi. Hepatocellular adenoma in type Ia glycogen storage disease. *J Gastroenterology Apr* 2001;36:65-66.
- 10- Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, Mundy H, Morley DW, Champion MP, *et al*. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:350-357.