



DOI: 10.4274/haseki.galenos.2018.4504
Med Bull Haseki 2019;57:328-331

Erken Dönemde Tanı Alan Bir Fanconi-Bickel Sendromu Olgusu ve *SLC2A2* Geninde Yeni Bir Mutasyon

Early Diagnosis of Fanconi-Bickel Syndrome and a Novel Mutation in SLC2A2 Gene

● Ezgi Çelikboya, ● Mehmet Şerif Cansever*, ● Tanyel Zübarioğlu**, ● Gözde Yeşil***, ● Nurver Akıncı****

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Tekirdağ, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Metabolizma Bölümü, İstanbul, Türkiye

***Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İstanbul, Türkiye

****Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nefroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Öz

Fanconi-Bickel sendromu, *SCL2A2* genindeki mutasyonlara ikincil görülen bir metabolik hastalıktır. Karaciğer ile böbrekte glikojen depolanması, açlık hipoglisemisi, renal tübüler disfonksiyon hastalığın karakteristik özellikleri olup olgular sıklıkla yaşamın 6-10. ayları arasında tanı alır. Bu yazıda, yaşamının 47. gününde glukozüri, hiperglisemi ve alkalin fosfataz (ALP) yüksekliği bulgularının saptanması ile Fanconi-Bickel sendromu tanısı alan olgu sunulmuştur. Tanı *SLC2A2* genine ait yeni bir mutasyon ile doğrulanmış ve yüksek protein içerikli galaktozdan kısıtlı beslenme tedavisi ile metabolik kontrol sağlanmıştır. Yirmi yedi günlük kız hasta glukozürisinin saptanması nedeniyle polikliniğimize getirildi. Tartı alımı yetersiz olan hastanın yanakları dolgundu, hepatomegalisi mevcuttu. Biyokimyasal tetkiklerinde transaminaz ve belirgin ALP yüksekliği saptandı. Açlık glukozu normal sınırlarda olan hastanın tokluk glukoz değeri 198 mg/dL ölçüldü. Tam idrar tetkikinde 1 (+) protein ve 3 (+) glukozu mevcuttu. İzleminde tokluk hiperglisemisinin belirginleştiği, fosfor değerinin azaldığı, kompanse metabolik asidozunun geliştiği görüldü ve yaşamının 47. gününde tanıya ulaşıldı. Beslenme tedavisi ve oral replasman tedavileri ile metabolik kontrolün ve tartı alımının sağlandığı gözlemlendi. Tokluk hiperglisemisi ve glukozüri Fanconi-Bickel sendromunun tanısının erken dönemde konulmasında ipucu görevi görmektedir. Erken tanı ve yüksek proteinli galaktozdan kısıtlı beslenmenin başlanması metabolik kontrolü sağlayarak geç komplikasyonların önlenmesinde etkili olabilir.

Anahtar Sözcükler: Fanconi-Bickel sendromu, *SCL2A2* geni, hiperglisemi, glukozüri

Abstract

Fanconi-Bickel syndrome is a metabolic disease caused by mutations in *SCL2A2* gene. Hepatic and renal glycogen storage, fasting hypoglycemia, and renal tubular dysfunction are characteristics of the disease that is usually diagnosed at 6-10 months of age. Here, we present a case of Fanconi-Bickel syndrome in a patient who was diagnosed at 47 days of age with the findings of glycosuria, hyperglycemia and an elevated level of alkaline phosphatase (ALP). The diagnosis was confirmed by identification of a new mutation in *SLC2A2* gene and metabolic control was provided by a galactose-restricted high protein diet. A 27-day-old female patient was admitted with glycosuria. It was observed that she did not gain enough weight, had fat cheeks and hepatomegaly. Biochemical investigations revealed transaminase and ALP elevation. Fasting plasma glucose level was normal whereas postprandial glucose level was 198 mg/dL. Urinalysis revealed 1+ protein and 3+ glucose. In follow-up, hyperglycemia started to be more evident, the ALP level decreased, compensated metabolic acidosis developed and the diagnosis of Fanconi-Bickel syndrome was assumed at 47 days of age. Under nutrition and oral replacement therapies good metabolic control and weight gain could be achieved. Postprandial hyperglycemia and glycosuria are early diagnostic clues for Fanconi-Bickel syndrome. Awareness of early findings and initiation of galactose-restricted high protein diet may provide metabolic control and prevent late complications.

Keywords: Fanconi-Bickel syndrome, *SCL2A2* gene, hyperglycemia, glycosuria

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Tanyel Zübarioğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Metabolizma Bölümü, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 353 70 00 E-posta: tanyel0554@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0002-7159-4008

Geliş Tarihi/Received: 17 Haziran 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17 Eylül 2018

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Fanconi-Bickel sendromu (OMIM #227810) *SLC2A2* genindeki homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonlara bağlı otozomal resesif kalıtılan ve nadir görülen bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. *SLC2A2* gen mutasyonlarına bağlı gelişen "Glukoz transporter 2" (GLUT2) proteinindeki defektin neden olduğu karaciğerdeki ve böbrekteki glikojen birikimi hastalığın temel klinik bulgularından sorumludur. Hastalık genellikle yaşamın 6-10. aylarında tanı alır. Hepatomegali, açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi, transaminaz yüksekliği ve proksimal tübülopatinin temel klinik ve laboratuvar bulgularını oluşturduğu hastalığın önemli komplikasyonları boy kısalığı, gecikmiş puberte ve hipofosfatemik ricketstir. Tedavinin temel prensiplerini sıvı, elektrolit, D vitamini, alkali replasmanı ile galaktozdan kısıtlı sık aralıklarla beslenme tedavisi oluşturur (1).

Bu yazıda, glukozüri ve hipergliseminin varlığı ile yaşamının çok erken döneminde Fanconi-Bickel sendromu tanısı alan, tanısı *SLC2A2* geninde daha önce bildirilmemiş yeni bir mutasyonun bildirilmesi ile yaşamının 47. gününde konulan ve yüksek protein içerikli galaktozdan kısıtlı beslenme tedavisi ile metabolik kontrolün sağlandığı kız hasta sunulmuştur. Hastanın yasal vasisinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır.

Olgu

Yirmi yedi günlük kız hasta, rutin poliklinik kontrolünde yapılan tetkiklerinde glukozürisinin saptanması nedeniyle ileri inceleme amacıyla çocuk metabolizma polikliniğimize getirildi. Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan anne babanın ikinci çocuğu olarak sorunsuz gebelik dönemi sonrasında 2.750 gram ağırlığında sezaryen ile doğduğu öğrenildi. Ateş ve kusma yakınmasıyla başvurduğu bir dış merkezde 10 gün süreyle sepsis ön tanısıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmişti. Polikliniğimize başvurusu sırasında anne sütü ile beslenmekte olan hastanın yapılan muayenesinde vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi persentilleri 3 persentilin altında ölçüldü. Yanakları dolgun olan hastanın karın muayenesinde karaciğeri kot altında 5 cm ele geliyordu. Başını tutabilen hastanın nöromotor muayenesi doğaldı.

Başvuru sırasında yapılan ilk laboratuvar incelemelerinde transaminaz yüksekliği, belirgin alkalin fosfataz (ALP) yüksekliği saptanan hastanın açlık glukozu normal sınırlarda olup tokluk glukoz değeri 198 mg/dL ölçüldü. Tam idrar tetkikinde 1 (+) protein ve 3 (+) glukozu mevcuttu. İdrarda redükten maddesi negatif ve idrarda monosakkarit kromatografisi normaldi. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon parametreleri, albümin düzeyi ve koagülasyon tetkikleri normal sınırlardaydı. Belirgin hipofosfatemisi ve metabolik

asidozu olmayan hastanın diğer elektrolit düzeyleri de normal sınırlardaydı. Tübüler fosfat reabsorpsiyonu %87 idi. Metabolik hastalıklar açısından tandem mass ile yapılan asilkarnitin profili analizi ile kan aminoasit analizi normal olup idrarda organik asit analizinde anormal atılım yoktu.

Tokluk hiperglisemisi, glukozüri, ALP düzeyindeki artış nedeniyle hastanemize yatırılan ve tetkik edilmeye başlanan hastanın izleminde tokluk hiperglisemisinin belirginleştiği, fosfor değerinin kademeli olarak azaldığı, parathormon seviyesinin arttığı ve anyon açığı normal ılımlı kompanse metabolik asidozunun geliştiği görüldü (Tablo 1). Tübüler fosfat reabsorpsiyonu %73'e gerileyen hastanın batın ultrasonografisinde karaciğer ve her iki böbrek boyutunda minimal artış tespit edildi. Grafilerinde rikets lehine bulgusu saptanmadı.

Toklukta hiperglisemi, hepatomegali, glukozüri, tübülopati, hipofosfatemi bulgularıyla Fanconi-Bickel sendromu ön tanısı düşünülen hastada alkali, fosfor ve aktif D vitamini desteği sağlandı. Hastanın enteral beslenmesine günde 125 kcal/kg enerji sağlayacak şekilde, enerji içeriğinin %25'inin proteinlerden, %40'ının karbonhidratlardan ve %35'inin yağlardan sağlandığı, galaktozdan kısıtlı beslenme tedavisi ile devam edildi. *SLC2A2* geninin moleküler analizinde homozigot c.835_836 del (p.E279KfsX7) mutasyonunun gösterilmesi ile Fanconi-Bickel sendromu tanısı moleküler olarak konfirme edildi. Anne ve babanın *SLC2A2* geni moleküler analizinde yeni mutasyonun heterozigot değişimi gösterildi. Tanı almasını takiben aylık kontrollerle izlenen hastanın yaşamının 6. ayında yapılan muayenesinde tartı alımı ve boy uzamasının yeterli olduğu, glisemik kontrolünün ve

Tablo 1. Hastaneye başvuru ve tanı anında hastaya ait biyokimyasal tetkik sonuçları

	Başvuru anı	Tanı anı	Referans aralıkları
Tokluk glukoz (mg/dL)	198	142	80-140
AST (U/L)	382	188	15-60
ALT (U/L)	239	165	0-50
ALP (U/L)	2602	2882	124-341
Sodyum (mmol/L)	139	138	136-146
Potasyum (mmol/L)	4,2	3,9	3,5-5,1
Klor (mmol/L)	106	109	101-109
Kalsiyum (mg/dL)	9,1	8,9	9-11
Fosfor (mg/dL)	3,9	3,1	4-7
PTH (pg/mL)	81	283,8	7,26-57,9
pH (kan)	7,47	7,32	7,35-7,45
HCO₃ (mmol/L)	20,8	17,2	22-26
Tübüler fosfat reabsorpsiyonu (%)	87	73	78-91

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalin fosfataz, PTH: Parathormon

kan gazı kontrollerinin normal sınırlarda olduğu, elektrolit dengesizliğinin olmadığı görüldü.

Tartışma

Fanconi-Bickel sendromu ilk defa 1949 yılında histolojik olarak glikojen birikiminin eşlik ettiği jeneralize tübülopati tablosunun gösterilmesi ile klinik olarak tanımlanmış, 1987 yılında ise hastalıktan sorumlu olan mekanizmanın karaciğerde ve böbrekte proksimal tübüllerde yer alan bozulmuş glukoz-galaktoz transportu olduğu gösterilmiştir (2,3). Hepatomegali, açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi, transaminaz yüksekliği ve proksimal tübülopati bulgularıyla sıklıkla yaşamın 6-10. aylarında tanı alan hastalarda boy kısalığı, gecikmiş puberte ve hipofosfatemik rikets en önemli komplikasyonları oluşturmaktadır. Bu yazıda, hastalığa ait klasik klinik bulgular henüz başlamadan glukozüri ve toklukta belirginleşen hiperglisemi bulgularıyla yaşamının çok erken döneminde tanı alan 47 günlük bir kız hasta sunulmuştur. Olgumuzun sunumu ile hastalığa ait erken dönem klinik bulgulara ait farkındalığın artırılması ve standart beslenme tedavisine ek olarak yüksek protein içerikli diyetin metabolik kontrol üzerine olumlu etkisinin sunulması amaçlanmıştır.

Literatürde bildirilmiş olguların genel verilerine göre hastalığın temel klinik bulgularını hepatomegaliye eşlik eden jeneralize tübülopati oluşturmakta olup glukozüri tanıda yol gösterici temel laboratuvar bulgulardan birisidir (4). Ortak bulgularını boy kısalığı, taş bebek yüzü, kan şekerinde açlık ve tokluk durumunda belirginleşen dalgalanmalar, glukozüri ve proksimal tübülopatinin oluşturduğu sekiz olguyla yapılan bir çalışmada ortalama tanı yaşının 11 ay olduğu görülmektedir. Sekiz olgunun ikisinde yaşamın 1. ayında ortaya çıkan klinik bulgulara karşın tanı sırasıyla beş ay ve üç yaşta konulmuştur (5). Sekiz olgu ile yapılmış olan bir diğer çalışmada olguların tanı yaşının dört ay ile 16 yaş arasında değiştiği görülmektedir (6). Literatürde iki ayın altında tanı alan sınırlı olgu bildirilmiş olup, hiperglisemi, glukozüri, belirgin düzeyde artmış ALP klinik bulguların gelişiminden önce ortaya çıkan erken laboratuvar bulgular olarak vurgulanmıştır (7,8). Başvurusu sırasında hafif klinik bulguları olan olgumuzda glukozüri, hiperglisemi ve kendi yaş sınırına göre yüksek olan ALP değeri hastalığın erken dönemde tanı almasını sağlayan laboratuvar bulguları olmuştur.

Hastalık *SLC2A2* genindeki homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonlara bağlı gelişmekte olup, şimdide kadar bir genotip-fenotip ilişkisi bildirilmemiştir. *SLC2A2* genindeki homozigot p.R310X mutasyonuna sahip sekiz hastanın izleminde metabolik atak sıklığı, renal komplikasyonlar ve iskelet sistemi komplikasyonları ve tedavi gereksinimi karşılaştırıldığında, hastalar arasında büyük farklılıkların olduğu görülmüştür (5).

İzlemlerinde hepatomegali ve hipofosfatemik rikets bulgularını geliştirmemiş olan iki olguya ait *SLC2A2* geni moleküler analizinde daha önce bildirilmemiş olan c.457_462delCTTATA (p.153_4delLI) ve c.1250C>G (p.P417R) birleşik heterozigot mutasyonu saptanmıştır (9). Yaşamının ilk iki ayında tanı alan nadir sayıdaki olguda saptanmış olan mutasyon sonuçları birbirinden farklı olup (7,8) olgumuzda bildirilen c.835_836 del (p.E279KfsX7) mutasyonu daha önce bildirilmemiş olan yeni bir mutasyondur.

Tedavinin temel prensiplerini sıvı, elektrolit, D vitamini ve alkali replasmanı oluşturup beslenme tedavisinde çığ mısırs nişastası ile hipogliseminin önlenmesi galaktozdan kısıtlı beslenme kullanılmaktadır (4). Olgumuzda, galaktozdan kısıtlı sık aralıklarla beslenme prensibine dayanan beslenme tedavisine ek olarak, beslenme tedavisinin protein içeriği de artırılmıştır. Alkali, elektrolit ve aktif D vitamini desteği ile metabolik kontrol sağlanabilmektedir. Uzun süreli izleminde büyüme gelişme geriliğinin önemli bir komplikasyon olduğu Fanconi-Bickel sendromunda, hastamızın altı aylık izlemi sırasında erken tanı ve yüksek protein içerikli beslenme tedavisi ile büyüme gelişmesi normal sınırlar içerisinde seyretmiştir.

Sonuç

Erken dönemde hipogliseminin eşlik etmediği tokluk hiperglisemisi ve glukozüri Fanconi-Bickel sendromunun tanısının konulmasında ipucu görevi görmektedir. Başlangıç bulgularının fark edilmesi ile tanının erken konulması ve yüksek proteinli galaktozdan kısıtlı beslenmenin başlanması; metabolik kontrolü sağlanarak geç komplikasyonların önlenmesinde etkili olunabilir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.Ç., T.Z. Dizayn: M.Ş.C., G.Y. Veri Toplama veya İşleme: M.Ş.C., G.Y. Analiz veya Yorumlama: M.Ş.C., G.Y. Literatür Arama: E.Ç., T.Z., N.A. Yazan: E.Ç., T.Z., N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Santer R, Klepper J. Disorders of Glucose Transport. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, editors. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment 6th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. p.180-1.
2. Fanconi G, Bickel H. [Chronic aminoaciduria (amino acid diabetes or nephrotic-glucosuric dwarfism) in glycogen storage and cystine disease]. *Helv Paediatr Acta* 1949;4:359-96.
3. Manz F, Bickel H, Brodehl J, et al. Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Nephrol* 1987;1:509-18.

4. 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;157:783-97.
5. Fridman E, Zeharia A, Markus-Eidlitz T, et al. Phenotypic variability in patients with fanconi-bickel syndrome with identical mutations. *JIMD Rep* 2015;15:95-104.
6. Seker-Yılmaz B, Kör D, Bulut FD, et al. Impaired glucose tolerance in Fancon-Bickel syndrome: Eight patients with two novel mutations. *Turk J Pediatr* 2017;59:434-41.
7. Bahílo-Curises MP, Garrote-Molpeceres R, Miñambres-Rodríguez M, et al. Glycosuria and hyperglycemia in the neonatal period as the first clinical sign of Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Diabetes* 2018;19:180-3.
8. Bahílo-Curises MP, Garrote-Molpeceres R, Miñambres-Rodríguez M, et al. The Fanconi-Bickel syndrome: a case of neonatal onset. *J Perinatol* 2004;24:322-3.
9. Grünert SC, Schwab KO, Pohl M, et al. Fanconi-Bickel syndrome: GLUT2 mutations associated with a mild phenotype. *Mol Genet Metab* 2012;105:433-7.