

Osteogenesis Imperfecta or Fanconi-Bickel Syndrome? (Report of a Very Rare Disease Due to New Mutation on GLUT2 Gene)

ARTICLE INFO

Article Type

Case Report

Authors

Shafeghati Y.* MD,
Sarkheil P.¹ MD,
Baghdadi T.² MD,
Hadipour F.³ MD,
Hadipour Z.³ MD,
Noruzinia M.⁴ MD, PhD

How to cite this article

Shafeghati Y, Sarkheil P, Baghdadi T, Hadipour F, Hadipour Z, Noruzinia M. Osteogenesis Imperfecta or Fanconi-Bickel Syndrome? (Report of a Very Rare Disease Due to New Mutation on GLUT2 Gene). Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2017;1(2): 73-76.

*"Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR)" and "Sarem Cell Research Center (SCRC)", Sarem Hospital, Tehran, Iran

¹Genetics Department, Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

²Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³"Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR)", "Genetics Department" and "Sarem Cell Research Center (SCRC)", Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

⁴Medical Genetics Department, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Correspondence

Address: -

Phone: -

Fax: -

dryshafagh@gmail.com

Article History

Received: January 11, 2016

Accepted: May 18, 2016

ePublished: June 15, 2017

ABSTRACT

Introduction Fanconi-Bickel disease is a rare disorder in the metabolism of carbohydrates. The disease is transmitted by heredity recessive autosomi. Somebodies have classified this disease as a glycogenosis that does not appear to be correct, because the cause of this disease not a disorder in the metabolism of glycogen, really it is due to impairment of saccarides transfer into the membranous GLUT2 channel. The properties consist of: hepatorenal glycogenose, proximal RTA, impaired glucose and galactose consumption, manage resistant hypophosphatemic rickets and delay the growth resulting from it. But being non-typical cues could wrongly lead to another initial diagnosis like osteogenesis imperfecta.

Patient Information 3.5-year-old girl with the probable diagnosis of osteogenesis imperfecta was admitted for periodical treatment by pamydronat. The child resulting from consanguineous marriages and in history of pregnancy and maternity there was not any problem. Because of the delay in motion and repeated fractures, suspicion to osteogenesis imperfecta disease was initially raised. In the follow up of the next turned the patient revealed resistant rickets. Gradually hepatomegaly appeared and the biopsy emphasized glycogen accumulation. Then gradually renal affliction -fanconi syndrome and RTA- were revealed.

Conclusion According to the mentioned symptoms, the very rare diseases Fanconi-Bickel syndrome was raised for the patient. By molecular Study on operating gene called Glucose transporter 2 (GLUT2), this disease was confirmed. This type of mutant is recognized for the first time that has not already been reported in medical resources.

Keywords Fanconi-Bickel Syndrome; GLUT2 gene; New Mutation; Osteogenesis Imperfecta

CITATION LINKS

[1] Fanconi-Bickel syndrome-the original patient and his natural history, historical steps leading to the primary defect, and a review of the literature [2] Fanconi-Bickel syndrome-a congenital defect of facilitative glucose transport [3] Fanconi-Bickel syndrome [4] Diabeteslike renal glomerular disease in Fanconi-Bickel syndrome [5] Hepato-renal glycogenosis with complex tubulopathy. 2. Cases of a new entity [6] Sequence, tissue distribution, and chromosomal localization of mRNA encoding a human glucose transporterlike protein [7] Organization of the human GLUT2 (pancreatic beta-cell and hepatocyte) glucose transporter gene [8] Mutation analysis of the GLUT2 gene in patients with Fanconi-Bickel syndrome [9] The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome

استئوژنز ایمپرکتا یا سندروم فانکونی-بیکل؟ گزارش یک بیماری بسیار نادر به دلیل جهش جدید در ژن GLUT2

یوسف شفقتی * MD

"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم"، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

پیمان سرخیل MD

دپارتمان ژنتیک پزشکی، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

تقی بغدادی MD

بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

فاطمه هادی‌پور MD

"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری"، "دپارتمان ژنتیک پزشکی" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم"، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

زهرا هادی‌پور MD

"مرکز تحقیقات باروری و ناباروری"، "دپارتمان ژنتیک پزشکی" و "پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صرم"، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران

مهرداد نوروزی‌نیا MD, PhD

گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

مشخصات بیمار: بیماری فانکونی-بیکل، یک اختلال نادر در متابولیسم کربوهیدرات‌ها است. بیماری با وراثت مغلوب اتوزومی منتقل می‌شود. برخی بیماری را جزء گلیکوژنوزها طبقه‌بندی کرده‌اند که درست به نظر نمی‌رسد، زیرا علت این بیماری اختلال در متابولیسم گلیکوژن نیست، بلکه در انتقال قندها از کانال غشایی GLUT2 است. ویژگی‌های آن شامل گلیکوژنوز هیپاتورنال، اسیدوز توپولار از نوع پروکسیمال، اختلال در مصرف گلوکز و گالاکتوز، راشیتیسیم هیپوفسفاتمیک مقاوم به درمان و تاخیر رشد ناشی از آن است. اما غیرتیبیک بودن نشانه‌ها می‌تواند به‌غلط منجر به تشخیص‌های اولیه دیگری چون استئوژنز ایمپرکتا شود.

دختر ۳/۵ ساله‌ای با تشخیص احتمالی استئوژنز ایمپرکتا برای درمان دوره‌ای پامیدرونات معرفی شد. کودک حاصل ازدواج خویشاوندی بود و مشکلی در سابقه بارداری و زایمان ذکر نشده بود. به دلیل تاخیر حرکتی و شکستگی‌های مکرر تشخیص در آغاز بیماری استئوژنز مطرح شد. در پیگیری‌های بعدی معلوم شد بیمار دچار راشیتیسیم مقاوم به درمان است. به تدریج نشانه‌های بزرگی کبد جلب توجه می‌کرد که با بیوپسی، انباشته شدن گلیکوژن در آن تایید شد. سپس به آرامی گرفتاری کلیوی با نشانه‌های سندروم فانکونی و اسیدوز توپولار در بیمار بروز کرد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نشانه‌های بیان شده بیماری بسیار نادر سندروم فانکونی-بیکل برای بیمار مطرح شد. با بررسی مولکولی در ژن عامل بیماری به نام Glucose Transporter 2 (GLUT2)، این بیماری تایید شد. نوع جهش در بیمار، برای اولین بار شناسایی شد که پیش از این در منابع پزشکی گزارش نشده بود.

کلیدواژه‌ها: سندروم فانکونی بیکل، ژن GLUT2، جهش جدید، استئوژنز ایمپرکتا

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۲/۲۹

*نویسنده مسئول: dr.yshafagh@gmail.com

مقدمه

بیماری فانکونی-بیکل، یک اختلال نادر در متابولیسم کربوهیدرات‌ها است. این بیماری با وراثت مغلوب اتوزومی منتقل می‌شود. ویژگی‌های این بیماری شامل گلیکوژنوز هیپاتورنال، اسیدوز توپولار از نوع پروکسیمال، اختلال در مصرف گلوکز و گالاکتوز، راشیتیسیم هیپوفسفاتمیک مقاوم به درمان و تاخیر رشد ناشی از آن است [1-3]. تا به حال نقص آنزیمی مشخصی برای اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها در این بیماران شناسایی نشده

دانشنامه صرم در طب باروری

www.SID.ir

و به نظر می‌رسد نقص اصلی در انتقال مونوساکاریدها از غشای سلولی است [3-5]. برخی این بیماری را جزء گلیکوژنوزها طبقه‌بندی کرده‌اند که درست به نظر نمی‌رسد، زیرا علت این بیماری اختلال در متابولیسم گلیکوژن نیست، بلکه در انتقال قندها از کانال غشایی GLUT2 است. سندروم فانکونی-بیکل، یک بیماری تک‌ژنی است. این ژن، پروتئین GLUT2 یا (SLC2A2 member 2) را کد می‌کند که یکی از اجزای خانواده بزرگ پروتئینی است و مسئول انتقال قندها از غشای سلول‌ها هستند.

جایگاه این ژن در بازوی بلند کروموزوم ۳ در محل 3q26.1-26.3 شناسایی شده است [6]. ساختار ژن از ۱۱ اگزون و ۱۰ اینترون تشکیل شده و طول آن ۳۰ کیلوبایت است [7]. ژن GLUT2، پروتئین انتقال‌دهنده گلوکز شماره ۲ را رمز می‌کند.

این ژن در سلول‌های مخاط دستگاه گوارش، کبد، توپول‌های کلیوی و سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس لوزالمعده بیان می‌شود [8، 1]. از زمان شناسایی این ژن بیش از ۳۰ جهش که بیشتر جهش‌ها جدید و اختصاصی بوده‌اند گزارش شده است. جهش ژنی مشاهده شده در این مطالعه جدید و اختصاصی بوده و تاکنون در منابع پزشکی ذکر نشده است. در این بیمار غیرتیبیک بودن نشانه‌ها به‌غلط استئوژنز ایمپرکتا تشخیص داده شده بود. ضروری است در تشخیص افتراقی، راشیتیسیم‌های مقاوم به درمان این بیماری هم در فهرست قرار گیرد.

بیمار و روش‌ها

آ، دختر ۳/۵ ساله، با تشخیص بیماری استئوژنز ایمپرکتا برای درمان با پامیدرونات دوره‌ای معرفی شد. بیمار اولین و تنها فرزند خانواده بود. مادر او در دوران بارداری مشکلی نداشته و زایمان به‌روش سزارین بوده است. وزن این دختر هنگام تولد ۲۶۰۰ گرم و قد او ۴۹ سانتی‌متر بود. نشانه‌های اصلی در بیمار تاخیر رشد شدید، دردهای استخوانی، عدم توانایی در ایستادن و راه رفتن و سابقه چند بار شکستگی در استخوان‌ها به‌طور خودبه‌خود از سن دوسالگی بوده است.

با تشخیص بیماری استئوژنز، اولین دوز پامیدرونات به بیمار تزریق شد. در مراجعه دوم بیمار دوباره از نظر بالینی و آزمایشگاهی به‌دقت مورد ارزیابی دقیق قرار گرفت. میزان $P=2/5$ و $Ca=6/3$ ، آلکالین فسفاتاز به‌شدت افزایش یافت و ۱۱۰۰ واحد در دسی‌لیتر، پاراترمون و ۲۵- هیدروکسی ویتامین D3 کمی افزایش یافت و امکان اندازه‌گیری ۱-۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D3 مقدور نشد. همچنین آزمون‌های کلیوی، کبدی و هورمونی در این مرحله طبیعی بود. با تشخیص راشیتیسیم مقاوم هیپوفسفاتمیک، از درمان با پامیدرونات منصرف و بیمار تحت درمان با راکارتورل (مشتق جدید ویتامین D3) قرار گرفت و کلسیم و شربت حاوی سفات هم به‌عنوان مکمل تجویز شد (شکل ۱).

سه ماه بعد از شروع این درمان، بیمار از نظر حرکتی بهبود واضحی نشان داد و توانست بایستد و راه برود و روند بهبود تدریجی ادامه داشت. اوایل ۵ سالگی، متوجه بزرگی شکم و بزرگی کبد در بیمار شدیم که سونوگرافی هم آن را تایید نمود. اندازه طحال، کلیه‌ها و پانکراس در این مرحله طبیعی بود و آنزیم‌های کبدی افزایش یافته، پروتئین توتال سرم و آلبومین طبیعی، CBC، الکترولیت‌ها و آزمون‌های عملکرد کلیوی و تیروئید همگی در حد نرمال بودند. به دلیل بزرگی پیش‌رونده کبد، بررسی برای کشف بیماری‌های مزمن مانند تیروزینمی، بیماری ویلسون، گالاکتوزمی و کمبود

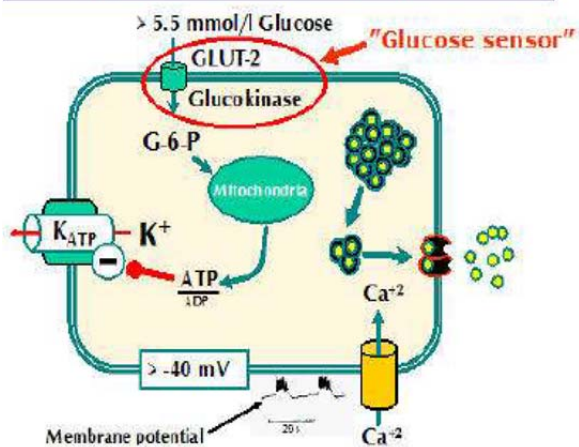
نوکلئوتید جدید جایگزین شده بود. این جهش پیش از این در هیچ بیمار دیگری گزارش نشده است. جهش در بیمار به شکل هوموزیگوت بود، یعنی والدین هر دو ناقل این جهش هستند. نتیجه جهش، تغییر قالب (Frameshift Mutation) است که سبب تولید پروتئین کوتاه‌تری با مشخصات زیر است:

c.685_701del GCCATCCTTCAGTCTCT ins
 CAGAAAA; p.A229 QfsX19
 است.

بحث

مشخصات فانکونی- بیگل از ترکیب راشیتیسیم هیپوفسفاتمیک مقاوم به درمان، توبولوپاتی کلیوی و بزرگی کبد به دلیل انباشته شدن گلیکوژن در هپاتوسیت‌ها است. بیمار مورد مطالعه به دلیل تاخیر حرکتی و شکستگی‌های مکرر با تشخیص بیماری استئوژن ایمپرکتا معرفی شده بود. در واقع نشانه‌های اصلی بیماری (استئوپوروز و شکستگی‌ها) به دلیل راشیتیسیم شدید و مقاوم در بیمار بوده و با وجود درمان کلاسیک راشیتیسیم برطرف نشده است. با پیگیری شرایط جسمی بیمار به مدت طولانی، به تدریج نشانه‌های کلیوی و کبدی آشکار شد و در نهایت تشخیص FBS مطرح شد. مکانیزم پاتولوژیک اصلی در این بیماری، جهش در ژن GLUT2 و تغییر ساختار پروتئین کانال غشای سلولی مسئول عبور گلوکز و گالاکتوز است (شکل ۳). GLUT2 یکی از اعضای خانواده ژنی، تسهیل‌کننده عبور قندها از غشای سلولی است (شکل ۳).

Control of Insulin Secretion



شکل ۳ مکانیزم پاتولوژیک اصلی در بیماری با جهش در ژن GLUT2

این ژن از ۱۱ اگزون و ۱۰ اینترون ساخته شده و طول آن ۳۰ کیلوبایت است^[7]. در ۱۵ سال گذشته جهش‌های متعدد در ژن سندروم FBS شناسایی و گزارش شده است. بزرگ‌ترین مطالعه موجود مربوط به بررسی ژنی در بیماری FBS به وسیله سانتز در آلمان است که در ۸۸ خانواده با ۱۰۹ بیمار مبتلا را بررسی کرده و جهش‌های بیماری را گزارش نموده است. بیماران دارای ملیت‌های ترکیه، کشورهای اروپایی، خاورمیانه، آفریقای شمالی و ایالات متحده بودند^[9]. متاسفانه نقطه ویژه و نقطه مهم برای انتشار جهش‌ها وجود ندارد، پس به‌ناچار باید در هر بیمار تمام ساختمان ژن با روش توالی بررسی می‌شد و اکثر جهش‌های گزارش شده از نوع اختصاصی و ویژه یک خانواده و تکرار نشده است. جهش بیمار

آلفا-۱-آنتی‌تریپسین انجام شد که همگی در حدود طبیعی بود و بیمار کاتاراکت نداشت. بیوپسی کبد انجام شد که ذخیره گلیکوژن را در سلول‌های کبدی نشان داد. از اواسط ۵ سالگی نشانه‌های گرفتاری کلیوی به شکل گلیکوزوری شدید، پروتئینوری خفیف، فسفاتوری، کلسیوری، اورکیوزوری و آمینواسیدوری (نشانه‌های سندروم فانکونی) بروز نمود. کلیه‌ها در سونوگرافی بزرگ‌تر از اندازه طبیعی گزارش شد. در آزمون تحمل گلوکز، هیپوگلیسمی در حالت ناشتا و هیپرگلیسمی در مراحل بعدی را نشان می‌داد (قند ناشتا ۵۱، نیم ساعت بعد ۱۵۷، یک ساعت بعد ۱۹۹ و دو ساعت بعد ۲۴۸ بود). بررسی گازهای خون در نمونه خون شریانی، اسیدوز متابولیک را نشان می‌داد و pH ادرار هم اسیدی بود. با در نظر گرفتن نشانه‌ها، الف) راشیتیسیم هیپوفسفاتمیک مقاوم به درمان (شکل ۲)، ب) هپاتومگالی و گلیکوژنوز کبدی و ج) توبولوپاتی کلیوی و سندروم فانکونی تشخیص بالینی "سندروم فانکونی- بیگل" در بیمار مطرح شد. برای تایید تشخیص، بررسی مولکولی در ژن مسئول این بیماری (GLUT2) انجام شد.



شکل ۱ تصویر بیمار مورد بررسی در آغاز درمان



شکل ۲ عکس رادیولوژی بیانگر راشیتیسیم

با تشخیص بالینی سندروم فانکونی- بیگل، تمام اگزون‌ها، اینترون‌ها و محل اتصال اگزون‌ها به اینترون‌ها در ژن GLUT2 با روش تکثیر واکنش زنجیره‌ای پلیمرز و توالی‌یابی به عمل آمد. یک جهش جدید (Novel Mutation) از نوع افزودن- حذف کشف شد. در اگزون ۵ این ژن، ۱۷ نوکلئوتید حذف و به جای آنها ۷

تشکر و قدردانی: نویسندگان از خانواده بیمار به دلیل همکاری صمیمانه آنان در بررسی و پیگیری بیمار سپاسگزار هستند.

تأییدیه اخلاقی: رضایت آگاهانه والدین کسب شده است.

تعارض منافع: هیچ گونه تعارض منافی وجود نداشته است.

منابع مالی: منافع مالی توسط پژوهشکده سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم تأمین شده است.

سهم نویسندگان: یوسف شفقتی (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/روشن‌شناس/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۳۰٪)؛ پیمان سرخیل (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۳۰٪)؛ تقی بغدادی (نویسنده سوم)، نگارنده مقدمه/روشن‌شناس/پژوهشگر کمکی (۱۰٪)؛ فاطمه هادی‌پور (نویسنده چهارم)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر کمکی (۱۰٪)؛ زهرا هادی‌پور (نویسنده پنجم)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر کمکی (۱۰٪)؛ مهرداد نوروزی‌نیا (نویسنده ششم)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر کمکی (۱۰٪)

منابع

- 1- Santer R, Schneppenheim R, Suter D, Schaub J, Steinmann B. 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(10):783-97.
- 2- Santer R, Steinmann B, Schaub J. Fanconi-Bickel syndrome--a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med*. 2002;2(2):213-27.
- 3- Manz F, Bickel H, Brodehl J, Feist D, Gellissen K, Gescholl- Bauer B, et al. Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1987;1(3):509-18.
- 4- Berry GT, Baker L, Kaplan FS, Witzleben CL. Diabeteslike renal glomerular disease in Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1995;9(3):287-91.
- 5- Odievre M. Hepato-renal glycogenosis with complex tubulopathy. 2. Cases of a new entity. *Rev Int Hepatol*. 1966;16(1):1-70. [French]
- 6- Fukumoto H, Seino S, Imura H, Seino Y, Eddy RL, Fukushima Y, et al. Sequence, tissue distribution, and chromosomal localization of mRNA encoding a human glucose transporterlike protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988; 85(15):5434-8.
- 7- Takeda J, Kayano T, Fukomoto H, Bell GI. Organization of the human GLUT2 (pancreatic beta-cell and hepatocyte) glucose transporter gene. *Diabetes*. 1993;42(5):773-7.
- 8- Sakamoto O, Ogawa E, Ohura T, Igarashi Y, Matsubara Y, Narisawa K, et al. Mutation analysis of the GLUT2 gene in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatric research*. 2000;48(5):586-9.
- 9- Santer R, Groth S, Kinner M, Dombrowski A, Berry GT, Brodehl J, et al. The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet*. 2002;110(1):21-9.

ما هم همین ویژگی را داشت و پیش از این در هیچ خانواده دیگری مشاهده و گزارش نشده است.

مشخصه بارز بیمار حاضر این بود که نشانه‌ها تدریجی و با گذشت زمان بروز می‌کنند. علامت اولیه استنوپوروز ژنرالیزه شدید بود و در بررسی و پیگیری‌های دقیق‌تر بعدی معلوم شد که علت شکستگی‌ها راشیتیسیم مقاوم به درمان است. بیمار مورد مطالعه در حال حاضر ۱۱ سال دارد (شکل ۴).



شکل ۴) تصویر بیمار در ادامه درمان تا کنون در سن ۱۱ سالگی

بعد از تشخیص قطعی، بیمار تحت درمان با نشاسته ذرت، روکارترول و هورمون رشد قرار گرفت. نشانه‌های بیماری به میزان قابل توجهی مهار شد. کبد، کوچک است و بیمار از نظر رشد پیشرفت قابل قبولی دارد. به دلیل معلوم شدن جهش، مشاوره ژنتیک دقیق انجام شد و اطلاعات مورد نیاز به خانواده ارائه شد. در بارداری‌های بعدی می‌توان تشخیص قبل از تولد انجام داد و از سلامت یا بیماری جنین آگاه شد.

نتیجه‌گیری

سندروم فانکتونی-بیکل را باید در تشخیص افتراقی علل راشیتیسیم‌های مقاوم، تاخیر رشد شدید، بزرگی کبد و بیماری‌های توپولار و اسیدوز کلیوی در نظر داشت. همچنین این بیماری باید در تشخیص افتراقی بیماری استنوپوروز ایمپرکتا لحاظ شود. بیمار پس از تأیید تشخیص بالینی و مولکولی، تحت درمان با مصرف نشاسته ذرت، روکارترول و تزریق هورمون رشد قرار گرفت. پاسخ به درمان عالی بود، نشانه‌های بیماری کنترل و وضعیت رشدی به میزان قابل توجهی اصلاح شد. خطر تکرار بیماری در بارداری‌های بعدی به والدین تفهیم و امکان تشخیص قبل از تولد در بارداری‌های بعدی هم با روش مولکولی به آنها توضیح داده شد.