

McArdle Hastalığına Bağlı Diyaliz Gerektiren Akut Böbrek Yetmezliği

Acute Renal Failure Requiring Renal Replacement Therapy Due to McArdle Disease

ÖZ

McArdle hastalığı (Tip V Glikojen Depo) glikojen fosforilaz enzim eksikliğine bağlı otozomal resesif geçişli, kalıtsal kas enerji metabolizma bozukluklarının en sık görülen tipidir. Tipik formu kendini egzersiz sonrası artan kas güçsüzlüğü ve kramplarla gösterir, sıklıkla yaşamın ikinci veya üçüncü dekatlarında bulgu vermeye başlar. Bu hastalarda bazen aşırı egzersize bağlı rabdomiyoliz gelişebileceği bildirilmiştir. 32 yaşında erkek hasta ağır egzersiz sonrası gelişen bacaklarında halsizlik, yürüyememe, yaygın vücut ağrısı ve kanlı idrar yapma şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Hasta, muayene bulguları ve laboratuvar değerleri sonucu rabdomiyolize bağlı akut renal yetersizlik tanısı ile yatırıldı. Takiplerinde hemodiyaliz gereksinimi de ortaya çıktı. Etiyolojiye yönelik yapılan kas biyopsisinde; kas kesitlerinde intermyofibriller ve subsarkolemmal glikojen depositleri görüldü ve Tip V Glikojen Depo hastalığı olan McArdle hastalığı tanısı aldı. Takiplerinde böbrek fonksiyon testleri normale geldi ve renal replasman gereksinimi ortadan kalktı. Sonuç olarak burada rabdomiyolize bağlı akut böbrek yetmezliği gelişen olgularda nadir bir neden olarak McArdle hastalığının akıldaki tutulması gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: McArdle hastalığı, Akut böbrek yetmezliği, Hemodiyaliz

ABSTRACT

McArdle Disease (Glycogen Storage Disorder Type V) is one of the most common inherited genetic alterations known to increase the risk of rhabdomyolysis. It is characterized by glycogen phosphorylase deficiency and is generally inherited autosomal recessively. Although most of the inherited disorders of enzyme defects in glycogen storage present in childhood, McArdle disease has separate adult-onset forms and the age of onset of the symptoms depends on enzyme activity levels. It mainly presents with progressive muscle weakness and cramps after an exercise and becomes symptomatic in the 2nd or 3rd decades of life. Rhabdomyolysis after intense exercise has been reported. Here we report a 32-year-old male who presented to the emergency room with paralysis, severe bodily pain and hematuria after intense exercise. He was diagnosed with acute renal failure due to rhabdomyolysis. Hemodialysis was finally required despite all other approaches. Muscle biopsy revealed intermyofibrillary and subsarcolemmal glycogen deposits, a marker of Glycogen Storage Disorder Type V (McArdle Disease). The renal transplantation necessity disappeared as the function tests returned to normal values during follow up. To conclude, we would like to emphasize McArdle disease as a rare cause of acute renal failure due to rhabdomyolysis.

KEY WORDS: McArdle disease, Acute renal failure, Hemodialysis

Hasan ERGENÇ¹
Bilgehan ACAR²
Saadet SAYAN²
Savaş SİPAHİ¹

- 1 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji BD, Sakarya, Türkiye
- 2 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji AD, Sakarya, Türkiye



Geliş Tarihi : 11.05.2014

Kabul Tarihi : 20.02.2015

GİRİŞ

McArdle (Tip V Glikojen Depo) hastalığı glikojen fosforilaz enzim eksikliğine bağlı otozomal resesif geçen, kalıtsal glikojen depo hastalıkları içerisinde

belirgin kas güçsüzlüğü yapanlardan en sık görülenidir. Semptomların başlangıç yaşı ve semptom ağırlığı enzim aktivite düzeyine bağlı olmakla birlikte sıklıkla ikinci veya üçüncü dekatta, tipik olarak egzersiz sonrası gelişen ağrı, yorgunluk ve kramplarla

Yazışma Adresi:
Savaş SİPAHİ
 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji BD, Sakarya, Türkiye
 Tel : +90 264 275 10 10
 E-posta : savassipahi@yahoo.com

kendini gösterir, bazı erişkinlerde progresif proksimal kas güçsüzlüğü görülebileceği gibi bazı erişkinlerde bu güç kaybı kalıcı olabilir. Hastalarda bazen aşırı egzersize bağlı rabdomiyoliz gelişebileceği bildirilmiştir (1). Rabdomiyoliz (RML), iskelet kası hasarı sonrası plazmaya yüksek miktarda ve potansiyel olarak toksik hücre içi içeriğinin sızması sonucu oluşan klasik triadı miyalji, yaygın güçsüzlük ve koyu idrar olan bir sendromdur. Rabdomiyoliz etiyolojisinde travma/kas kompresyonu, enfeksiyonlar, metabolik ve genetik faktörler, ilaçlar/myotoksinler dışında dehidratasyon, gıda takviyeleri ve madde kullanımı, malign hipertermi gibi nadir görülen diğer nedenler de düşünülmelidir (2-4).

RML geliştiğinde akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişmesi muhtemeldir ve sıklıkla renal replasman tedavi ihtiyacı doğurur. Bu yazıda, ağır egzersiz sonrası rabdomiyolize sekonder akut böbrek yetmezliği gelişen ve hemodiyaliz gereksinimi olup McArdle tanısı konan 32 yaşında erkek olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

32 yaşında erkek hasta hastanemiz acil servisine ayaklarında tutulma, yürüyememe, yaygın vücut ağrısı ve kanlı idrar yapma şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde ağır egzersiz sonrası kas krampları ve güçsüzlük öyküsü dışında özellik olmayan hastanın fizik ve nörolojik muayenesinde belirgin kas gücü kaybı yoktu. Muayene sırasında alt ekstremitelerde hafif hipertrofi, özellikle alt ekstremitelerde belirgin hassasiyet ve ağrı dikkat çekti (Şekil 1A,B). Laboratuvar tetkiklerinde Kreatinin: 2.9 mg/dl, Üre: 87 mg/dl, Potasyum: 4.5 mEq/Lt, ALT: 699 IU/L, AST: 3740 IU/Lt, LDH: 4000 IU/Lt, Myoglobin: 1200 IU/Lt olarak saptandı. Kan gazı analizi normaldi. İdrar tetkikinde; idrarı kirli kahverengi görünümdeydi, dipstik ile kuvvetli kan reaksiyonuna rağmen sedimentte 3-6 eritrosit görüldü. Ultrasonografik incelemede böbrek parankimi ve boyutları normal olarak değerlendirildi. RML'e bağlı ABY tanısı konan hastaya 3000 cc/gün mannitol-alkali solüsyonu infüzyonuna başlandı (%0.45 NaCl solüsyonunun her litresine 50 mmol bikarbonat ve %20'lik solüsyondan 50 ml mannitol eklendi). Günlük 3000 cc %0.45 NaCl sıvı tedavisi başlanan hastanın 300 cc/gün idrar çıkışı oldu. Takiplerinde idrar çıkışı azalan ve böbrek fonksiyon testleri progresif bozulan hasta Üre: 149 mg/dl, Kreatinin: 11.8 mg/dl, Sodyum: 130 mEq/Lt, Potasyum: 3.4 mEq/Lt, Fosfor: 12.6 mg/dl, Ürik asit: 11.6 mg/dl olması üzerine hemodiyaliz programına alındı. Mannitol tedavisi sonrası komplikasyonlar açısından hasta yakın takibe alındı ancak mannitole bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Takiplerinde genel durumu düzelen, idrar çıkışı normale gelip böbrek fonksiyon testleri düzelen hastanın renal replasman tedavi ihtiyacı ortadan kalktı. Anamnezinde ağır egzersiz sonrası kas güçsüzlüğü semptomları olan hastaya kas hastalığı düşünülerek gastrokinemius kasından yapılan biyopsi sonucu kas kesitlerinde intermiyofibriller ve subsarkolemmal glikojen depositleri saptandı ve hastaya McArdle hastalığına bağlı ağır egzersize sekonder gelişen RML ile ilişkili ABY tanısı konuldu.

TARTIŞMA

RML sarkolemma bütünlüğünde bozulmaya neden olan iskelet kası hasarı sonucu hücre içeriğinin seruma salınmasıyla karakterize bir sendromdur (3). Patogenezinde kasın enerji üretimi ile tüketimi arasında oluşan dengesizlik bulunmaktadır. Bu bağlamda, enerji üretiminde yer alan maddelerin ve/veya oksijenin kasa yeterli miktarda gelmemesi (örneğin; ezilme hasarı, iskemi), hücrel enerji üretiminde bir bozukluk olması (örneğin, genetik enzim defektleri), hücre içine kalsiyum göçünün artışı (örneğin, malign hipertermi) gibi faktörler rabdomiyolize zemin hazırlar (3).

Gelişmiş ülkelerde RML'in en sık nedeni ilaçlar iken gelişmekte olan ülkelerde ise travmadır. Bununla birlikte rabdomiyoliz etyopatogenezinde bilinen diğer nedenler; elektrolit bozuklukları (hipopotasemi, hipokalsemi, hipofosfatemi, hiponatremi, hipernatremi), kas kompresyonları, ağır egzersiz, alkolizm, ilaçlar, toksinler, viral enfeksiyonlar, status epileptikus, deliryum tremens, kalıtsal enzim eksiklikleri, endokrin bozukluklar, dermatomiyozit - poliomiyozit, dissemine intravasküler koagülopati, kapiller sızıntı sendromu, hipertermi, elektrik akımı ve malign hipertermidir (Tablo 1) (5-7).

RML sırasında seruma geçen miyogloblin, kreatin fosfokinaz (CPK), aldolaz, laktat dehidrogenaz (LDH), serum glutamik-okzalasetik transaminaz (SGOT) potasyum(K+), aminoasitler ve diğer organik asitler, serbest radikaller (süperoksit, peroksitler), histaminler, laktik asit, lökotrienler, lizozimler, nitrik oksit, fosfat, prostoglandinler, pürinler (ürik asit) ve tromboplastin hipovolemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, DİC, akut böbrek yetmezliği gibi ciddi mortalite ve morbitate de neden olabilen tablolar ortaya çıkarabilmektedir (8,9).

Çalışmalar RML sonrası akut böbrek yetmezliği (ABY) riskinin % 0-67 olduğunu göstermektedir. Bu risk için belirleyici sebepler araştırıldığında etkilenen kas kitlesi yüzdesi ile bağlantı saptanamamıştır (10). ABY gelişiminde özellikle myoglobin rol oynamaktadır.

Myoglobinin vazokonstriktör etkisine bağlı olarak glomerüler filtrasyon miktarı azalır, tübüler akım yavaşlar. Dehidrate hastalarda idrar dansitesinin yüksek olması myoglobinin konsantrasyonunu artırır. İdrarın asit olması myoglobin ile Tamm-Horsfall proteinleri arasındaki interaksiyonu uyarır. Bu faktörlerin katkısıyla silindirler oluşur ve bu silindirler tübüler obstrüksiyona yol açar. Nekrotik epitel hücrelerinin tübülüs lümeni içine düşmeleri de obstrüksiyona ayrıca katkıda bulunur (3). Tüm bu mekanizmalar sonucunda hastada akut böbrek yetmezliği gelişir.

RML ve buna sekonder gelişen ABY tedavisi erken ve yeterli hidrasyon, idrarın alkalileştirilmesi ve zorlu diürezdir (10,11).

Tekrarlayan rabdomiyoliz ataklarıyla kronik böbrek yetmezliği gelişen olgular da bildirilmiştir. Bu yüzden etiyolojinin belirlenmesi ve buna yönelik önlem alınması hastalar açısından ciddi önem arz etmektedir (12).

Tablo I: Rabdomiyoliz nedenleri.

Fiziksel Olmayan Nedenler	Fiziksel Nedenler
Elektrolit Bozukluklar	Travmaya ve/veya Basınca Maruz Kalma
Hipopotassemi, Hipokalsemi, Hipofosfatemi, Hipotanetremi, Hipernatremi.	Doğal Afetler Trafik ve İş Kazaları İşkence, Dayak Aynı Pozisyonda Uzun Süre Kalma
Alkol, İlaç ve Toksinler	Kasların Hipoperfüzyonu veya İskemisi
Rutin ve Yasadışı İlaçlar Toksinler • Yılan ve Böcek Zehirleri • Balık Zehirleri	Tromboz Emboli Damar Klemplenmesi Şok
Enfeksiyonlar	Kasların Aşırı Uyarılması
Lokalize Kas Enfeksiyonları (Piyomiyozit) Metastatik Enfeksiyonlar (Sepsis) Toksik Şok Sendromu Legionella Spp. Streptococcus. Spp., Staphylococcus Spp., Clostridium, İnfluenzavirus, HIV, Herpesvirus ve Koksakivirüs Enfeksiyonları	Ağır Egzersiz Epilepsi Delirium Tremens Tetanus Status Astmatikus
Endokrin Bozuklukları	Elektrik Akımı
Hipotiroidi, Diyabetik Koma ve Yol Açtığı Elektrolit Bozuklukları	Yüksek Voltajlı Elektrik Hasarı Yıldırım Çarpması Kardiyoversiyon
Dissemine İntravasküler Koagülasyon Polimiyozid, Dermatomiyoit	Hipertermi Aşırı Egzersiz Yüksek Çevre Isısı Maling Nöbetik Sendrom Maling Hipertermi Sepsis



Şekil 1: A) Hastanın alt ekstremite kaslarında hafif hipertrofi, B) Hastanın alt ekstremite kaslarında hafif hipertrofi.

RML'in nadir görülen sebepleri arasında kalıtsal kas metabolizma enzim eksikliği hastalıkları yer alır. Bu enzim eksiklikleri klinikte genellikle asemptomatiktir ancak viral enfeksiyonlar, egzersiz veya açlık gibi predispozan faktörler semptomatik rabdomiyoliz görülmesine zemin hazırlar (3). Literatürde kalıtsal kas hastalığıyla ilişkili akut böbrek yetersizliği olguları rapor edilmiştir (13-14). Genetik problemler içinde en sık rastlanı miyofosforilaz enzimi eksikliğine bağlı McArdle hastalığıdır. Mc Ardle hastalığı prevalansı 1/167,000 olan, miyalji, kas krampları, egzersiz intoleransı ile karakterize otozomal resesif geçişli metabolik bir myopatidir (3). Birden fazla aile üyesinde benzer semptomların olması şüphe uyandırır da kas biyopsisi ve genetik çalışmalar tanının doğrulanmasında gerekmektedir.

Olgumuzda yapılan kas biyopsiyle, akut böbrek yetersizliğinin nadir bir sebebi olarak bir kalıtsal kas hastalığı olan Mc Ardle hastalığı tesbit edilmiştir. Mc Ardle hastalığına bağlı RML görülmekle beraber, hemodiyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği tablosu çok nadir görülür. Mc Ardle hastalığının şu an kesin bir tedavisi olmamakla birlikte etkin tedavi sağlama ihtimali olan gen tedavisi üzerinde çalışmalar devam etmektedir (15-17). Bu hastalara özel ketojenik diyet verilmeli, kreatin monohidrat ve ağır egzersizden kaçınılması önerilmektedir (15,16,18).

Sonuç olarak RML doğru bir anamnez ile tanısı çok kolay konulabilen bir hastalıktır. Hastalarda mutlaka egzersiz, enfeksiyon, ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. İdrar miktarında azalma ve renk değişikliği ile laboratuvar parametreleri tedavi ve tanıda bize yardımcıdır. Hastalığın tedavisinde idrarın alkalize edilmesi, diyaliz, elektrolit dengesizliği, enfeksiyon ile mücadele ve volüm kontrolü önemlidir. Hastalığın her şeye rağmen % 2-5 arasında mortaliteye yol açabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Uberoi HS, Dugal JS, Kasthuri AS, Kolhe VS, Kumar AK, Cruz SA: Acute renal failure in severe exertional rhabdomyolysis. J Assoc Physicians India 1991;39:677-679
2. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE: Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis-an overview for clinicians. Crit Care 2005;9:158-169
3. Sever MŞ: Crush (ezilme) sendromu ve Marmara Depreminden çıkarılan dersler. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği; 2002
4. Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N: Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol 2000;11:1553-1561
5. Cordi HP: Weakness and stroke. In : Stone CKI (ed), Current Emergency Diagnosis and Treatment, 5th ed. Texas: McGraw-Hill, 2004;348-378
6. Grossman RA, Hamilton RW, Morse BM, Penn SP, Goldberg M: Non-traumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. N Engl J Med 1974;291:807-811
7. Donmez O, Meral A, Yavuz M, Durmaz O: Crush Syndrome of children in the Marmara Earthquake, Turkey. Pediatr Int 2001;43:678-682
8. Counselman FL: Rhabdomyolysis. In: Tintinalli JE (ed), Emergency Medicine a Comprehensive Study Guide. 5th ed. North Carolina: McGraw-Hill, 2000;1841-1845
9. Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N: Acute renal failure related to crush syndrome: Towards an era of seismo-nephrology? Nephrol Dial Transplant 2000;15:1517-1521
10. Onur Ö, Güneysel Ö, Eroğlu S, Denizbaşı A, Ünlüer E: Rabdomiyolize bağlı gelişen akut tubuler nekrozda kas kitlesinin önemi: Olgu sunumu. Marmara Medical Journal 2006;19:30-32
11. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Bar-Joseph G, Bursztajn S, Better OS: Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. Arch Intern Med 1984;144:277-280
12. Loupy A, Pouchot J, Hertig A, Bonnard G, Bouvard E, Rondeau E: Massive rhabdomyolysis revealing a McArdle disease. Rev Med Interne 2007;28:501-503
13. Kranck S, Wacker P, Milliet N, Brünisholz M: One rare case report of acute renal insufficiency in rhabdomyolysis. Rev Med Suisse Romande 2002;122:539-41
14. Noshad H, Sadreddini S, Ghaffari AR: Recurrent acute kidney failure due to McArdle disease. Iran J Kidney Dis 2008;2:234-236
15. Leite A, Oliveira N, Rocha M: McArdle disease: A case report and review. Int Med Case Rep J 2012;5:1-4
16. Arenas J, Martín MA, Andreu AL: Glycogen storage disease type V. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K (eds), GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, 2006; 1993-2013
17. Andreu AL, Nogales-Gadea G, Cassandrini D, Arenas J, Bruno C: McArdle disease: Molecular genetic update. Acta Myol 2007;26:53-57
18. Vorgerd M, Zange J: Treatment of glycogenosys type V (McArdle disease) with creatine and ketogenic diet with clinical scores and with 31P-MRS on working leg muscle. Acta Myol 2007;26:61-63