

Nadir Bir Assit Nedeni: Galaktozemi

A Rare Cause of Acid: Galactosemia

Seda GEYLANİ GÜLEÇ,¹ Nafiye URGANCI,² Kübra YÜKSEK,¹ Nurver AKINCI,³ Nihal HATİPOĞLU¹

ÖZET

Galaktozemi, galaktoz metabolizmasının otozomal resesif bir hastalığıdır. Klasik galaktozemi, galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) genindeki homozigot ya da heterozigot mutasyon sonucunda galaktoz metabolitlerinin toksik birikimi ile oluşur. Galaktoz ve metabolitleri karaciğer, beyin, lens ve böbrekler için oldukça toksiktir. En sık klinik bulguları sarılık, kusma ve hepatomegalidir. Bununla birlikte nadiren bazı olgularda karın şişliği ve assit erken belirtisi olarak görülebilir. Bu yazıda, assit nedeninin araştırılması amacı ile yönlendirilen ve galaktozemi tanısı konulan yenidoğan olgusu sunuldu. Yirmi altı günlük erkek olgu batın distansiyonu ve assit nedeniyle hastanemize gönderildi. Kilo alamama, karında şişlik ve sarılık şikayetleri olan olguda karaciğer fonksiyon bozukluğu, assit, hafif derecede tubulopati ve katarakt saptandı. Tetkiklerinde diğer metabolik taramalar normal iken, idrarda redüktan madde pozitifliği, Beutler testi bozukluğu ve eritrositlerde galaktoz-1-p üridil transferaz enzim düzeyi düşük tespit edilen olguya galaktozemi tanısı konuldu. Tedavide annesüti kesildi, laktozsuz diyetle geçildi. Assit tedavisi albümin infüzyonu ve diüretik ile yapıldı. Tedaviye iyi yanıt alındı ve halen hastanın izlemi sürmektedir. Galaktozeminin erken tanınması ile sepsis, mental bozukluklar, büyüme geriliği gibi komplikasyonların önlenmesi ve diyetle hastalığın kontrol altına alınabilmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle karın şişliği ve assitle başvuran olguların ayırıcı tanısında galaktozeminin akılda tutulması gerekir.

Anahtar sözcükler: Assit; galaktoz; galaktozemi; galaktoz-1-fosfat üridil transferaz.

SUMMARY

Galactosemia is an autosomal recessive disease of galactose metabolism. Classic galactosemia is due to accumulation of toxic galactose metabolites after a homogenous or heterogenous mutation in galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene. Galactose and its metabolites are very toxic to the liver, brain, lens, and kidneys. The most common symptoms of galactosemia are jaundice, vomiting, and hepatomegaly. However, in some rare cases, abdominal distension and acid may be an early symptom. Herein we present a case of galactosemia who presented with ascites and was diagnosed in the newborn period. A 26-day male patient was sent to our hospital because of abdominal distension and ascites. He presented with failure to thrive, abdominal distention, and jaundice. Liver function test abnormality, mild tubulopathy, ascites, and cataract were found in his laboratory and physical examinations. The patient was diagnosed as galactosemia due to positive reductant substance in urine, Beutler test abnormality, and decreased level of galactose-1-P uridylyltransferase enzyme level. Breast-feeding was discontinued and lactose free diet was started. For treatment of ascites, albumin infusion and diuretics were used. Patient responded well to the treatment and he is still in follow-up. Early diagnosis of galactosemia is important since with diet disease can be taken under control and complications of sepsis, mental disorders, and failure to thrive can be prevented. For this reason, galactosemia should be kept in mind in the differential diagnosis of in patients with abdominal distention and ascites.

Key words: Ascites; galactose; galactosemia; galactose-1-phosphate uridylyltransferase.

Geliş tarihi (Submitted): 19.12.2011 Kabul tarihi (Accepted): 17.01.2012

¹Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Klinikleri, İstanbul,

²Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

³Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Bölümü, İstanbul

İletişim (Correspondence): Dr. Seda Geylani Güleç. e-posta (e-mail): sedagulec73@yahoo.com

GİRİŞ

Galaktozemi, galaktoz metabolizmasının otozomal resesif bir hastalığıdır. Klasik galaktozemi, 9p13 kromozomundaki galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) genindeki homozigot ya da heterozigot mutasyon sonucunda galaktoz metabolitlerinin (galaktitol ve galaktoz-1-fosfat) toksik birikimi ile oluşur.^[1,2] Yenidoğan döneminden başlayarak besin intoleransı, hipoglisemi, sarılık, hepatosplenomegali, hepatosellüler yetersizlik, renal tübüler disfonksiyon, hipotoni, sepsis ve katarakt gibi bulgular görülebilir. Tedavi edilmemiş olgularda büyüme geriliği, mental retardasyon, konuşma bozuklukları, motor anormallikler, hipogonadotropik hipogonadizm gibi uzun süreli komplikasyonlar oluşur.^[3,4] Galaktozemide assit nadir bir bulgudur.

Bu yazıda, yenidoğan döneminde assitle başvuran ve tetkikleri sonucunda galaktozemi tanısı koyduğumuz yenidoğan olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Assit nedeniyle hastanemize gönderilen 26 günlük erkek bebek, metabolik hastalık ön tanısı ile kliniğimize yatırıldı. Olgunun 18 yaşında annenin ilk gebeliğinden, zamanında 4200 g ağırlığında doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, doğumunun ilk saatlerinden itibaren anne sütü ile beslendiği öğrenildi. Hikayesinde anne-baba akrabalığının bulunmadığı, gebeliğini takipli ve sorunsuz geçirdiği belirtildi. Ailede nedeni bilinmeyen çocuk ölüm öyküsü yoktu. Olgunun öyküsünde doğumdan bir hafta sonra hafif sarılığının başladığı, kilo alamadığı ve karnında şişlik fark edildiği belirtildi. Fizik muayenesinde ağırlığı: 4800 g (50-75 P), boy: 56 cm (50-75 P), baş çevresi: 38 cm (50-75 P) olup skleraları subikterik görünümde idi. İleri derecede batın distansiyonu olan hastanın, karaciğer ve dalağı palpe edilemedi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Olgunun gaitasının zaman zaman akolik olduğu gözlemlendi. Laboratuvar incelemelerinde; Hb: 6.5 g/dl, MCV: 93 fl, Plt: 124.000/mm³ BK: 5240/mm³ olup, retikülositozu ve periferik yaymada hemoliz bulgusu saptanmadı. Biyokimyasal tetkiklerinde; kan şekeri 60 mg/dl, AST/ALT: 357/180U/L, ALP: 1078U/L, GGT: 28U/L, T.bil/ D.bil: 9.4/6 mg/dl, total protein/albumin: 4.2/3 g/dl, alfafetoprotein

(AFP): 1732 ng/ml, protrombin zamanı: 21 sn, protrombin aktivitesi: %29, INR: 1.79, APTT: 37 sn, Na: 137 mg/dl, Ca: 8.2 mg/dl, P: 3.25 mg/dl saptandı. Metabolik hastalıklar açısından yapılan Tandem-MS, idrarda organik asit analizi, kan-idrar aminoasit incelemesi ve serum ferritini normal idi. TORCH, hepatit göstergeleri negatif, tiroid fonksiyon testleri normaldi. Batın ultrasonografisinde, karaciğer boyutu artmış, safra kesesi tabii, batında tüm kadranlarda sıvı mevcuttu. Assit maisinin biyokimyasal ve histopatolojik incelemesinde bozukluk saptanmadı. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı: 0.05, tübuler fosfor reabsorbsiyonu (TPR): %61, fraksiyonel sodyum ekskresyonu (FENa): %0.5, idrar Na⁺: 25 mmol/L, idrar K⁺: 22 mmol/L olarak saptandı ve hafif derecede tübulopati olarak yorumlandı. K vitamini ve taze donmuş plazma tedavisine rağmen koagülasyon bozukluğu devam eden olguya bu nedenle karaciğer biyopsisi yapılamadı. Karaciğer rezervinin tespiti açısından bakılan faktör 5 ve 7 düzeyleri düşük saptandı. Takiplerinde hipoglisemisi olmadı. Wolman hastalığı ayırıcı tanısı açısından çekilen direkt karın grafisinde kalsifikasyon yoktu. İdrarda redüktan madde pozitif (+++), Beutler testi patolojikti. Eritrositlerde galaktoz-1-p üridil transferaz düzeyi 0.51 µmol/ml (N: 4-12 µmol/ml) olarak saptandı. Göz bakışında, bilateral nükleer katarakt tespit edildi. Bu klinik ve laboratuvar bulgularıyla hastaya galaktozemi tanısı konuldu.

Anne sütü kesilerek laktozsuz mama ile beslenmeye başlandı. Olguda koagülasyon bozukluğu olduğu için K vitamini yapıldı. Taze donmuş plazma verildi. Anemisi nedeniyle eritrosit süspansiyonu desteği yapıldı. Olgunun aksiller 39°C ateşi ve nötroopenisi olması, idrar kültüründe *Candida albicans* üremesi üzerine tazosin ve amfoterisin-B tedavisi başlandı. Assit tedavisi için spironolakton 5 mg/kg/gün dozundan başlanıp yanıt alınamayınca 10 mg/kg/gün'e çıkıldı. Karın çevresinde küçülme gözlenmeyen olguya albumin 1/gr/kg/doz 3 kez ve sonrasında furosemid verildi. Bu tedavi ile hastanın assitinin gerilemesi ve kilo kaybının olması üzerine assit için verilen tedavi kesildi. Enfeksiyon bulguları gerileyen ve nötroopenisi düzelen olgunun antibiyotikleri 10. gününde kesildi. A, D, E, K vitamin profilaksişi başlandı. Gastroenteroloji, metabolizma ve nefro-

loji polikliniklerinden takip edilmek üzere hasta taburcu edildi. Halen 9 aylık olan olgunun laktozsuz diyeti devam etmektedir. Olgunun fizik muayenesi, motor-mental gelişimi, karaciğer-böbrek fonksiyonları tamamen normal seyretmektedir.

TARTIŞMA

Galaktozun esas kaynağı süt çocuğu diyetinin ana karbonhidratı olan laktozdur. Laktoz, karaciğer hücrelerinde glukozu çevrilerek enerji kaynağı olarak kullanılır. Galaktoz önce galaktokinaz yardımıyla galaktoz-1-fosfata fosforile olur. GALT enzimi aracılığıyla glukoz-1-fosfat ve UDP-galaktoza dönüşür. UDP galaktoz, üridin difosfat galaktoz-4-epimeraz (GALE) yardımıyla UDP-glukozu dönüşür. Bu üç enzimden birinin kalıtsal olarak eksikliği galaktozemiye neden olur. Klasik galaktozemide GALT enzimi eksiktir ve otozomal resesif geçişlidir. Galaktoz-1-fosfat özellikle karaciğer, böbrekler, beyinde birikir ve çok toksiktir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan yenidoğan tarama programında insidansı 1/55000-1/80000 arasında bulunmuştur.^[1,3-5] Çok çeşitli mutasyonlar olabilir ve buna bağlı olarak klinik bulgular ve komplikasyonlar farklılık gösterir.^[6,7] Klasik (GG) varyant, Duarte (DD) varyant ve heterozigot (DG) varyantlar mevcuttur. Duarte varyantta enzim aktivitesi %50 oranında azalmış olmasına rağmen, klinik hafiftir ve genelde diyete gerek kalmaz.^[5,8] Beutler testi esas tarama yöntemi olmakla birlikte galaktozeminin farklı varyant formlarında yanlış pozitif sonuç verebilmektedir.^[9,10]

Semptomlar laktoz alımı sonrasında başlar. Kusma, kilo alamama, diyare, letarji yaklaşık bir haftalıkken ortaya çıkabilir.^[1,8] Birkaç gün veya hafta içinde katarakt gelişebilir. Hastamızda da annesütü alımından sonra aralıklı kusma ve kilo alamama şikayetleri olmuştu ve başvurusu ile birlikte 26 günlükken kataraktı saptandı. Karaciğer ile ilgili olarak direkt hiperbilirubinemi, hiperamonyemi, hepatosellüler hasar ve siroz gelişebilmektedir. Ancak, başlangıçta assit görülmesi daha nadir bir bulgudur.^[8,11] Olgumuzda direkt hiperbilirubinemi, AST/ALT yüksekliği, koagülasyon bozukluğu, faktör 5 ve 7'de azalma gibi karaciğerde hepatosellüler hasarı gösteren bulgular vardı. Ayrıca, anemi ve trombositopenisi olan olgumuzda bunların hipersplenizime bağlı ol-

duğunu düşündük. Galaktozemide renal tübüler işlev bozukluğu görülebilir. Olgumuzda da hafif derecede tubülopati saptandı. Hastalığın klinik bulgularıyla ilgili literatür verilerine bakarsak; Waggoner ve ark.^[11] çalışmasında, klasik galaktozemili yenidoğanlarda en sık görülen bulguların, sarılık (%74), kusma (%47) ve hepatomegali (%43) olduğu, assitin %4 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Olgumuzun başvuru nedeni karın şişliği ve assit idi. Tetkiklerimizin sonucunda assit nedeni olabilecek diğer metabolik ve enfeksiyon hastalıkları (hepatitler, TORCH enfeksiyonu, organik asidemiler, tirozinemi, diğer aminoasit metabolizma bozuklukları, Wolman hastalığı, gibi) saptanmadı. Olgumuzda Beutler testi bozuk ve eritrosit GALT enzim düzeyi düşük tespit edilerek klinik bulgularıyla birlikte galaktozemi tanısı konuldu.

Tedavide ilk planda galaktozun diyetten çıkartılmasıyla galaktozeminin ağır akut belirtilerinin gerilediği literatürde bildirilmektedir.^[1,5] Biz de olgunun tedavisinde öncelikle annesütünü kesip, laktozu diyetten çıkarttık. Olgumuzun diyet ve genel destek tedavisi dışında esas olarak assitin azaltılmasında güçlük yaşanmıştır. Dirençli neonatal assitlerde diüretik ve albümin tedavisinin verilebildiği, parasentez yapılabildiği, cerrahi dışı yöntemlerle kontrol edilemeyen assitlerde peritoneovenöz şant uygulamalarının denendiği bildirilmektedir.^[12] Olgumuzda diüretik ve albümin tedavisine geç olmakla birlikte yanıt aldığımız için daha ileri uygulamalara gerek olmadı.

Hastalığın erken tanınması büyük önem taşımaktadır. Birçok ülkede yenidoğan tarama programı ile klasik galaktozemi saptanıp erken tanı konmaktadır.^[13] Etkilenmiş bebeklerin hepsi tarama programı ile tespit edilebilir. Tanı alan hastalarda galaktoz diyetten çıkartılıp bazı ülkelere soya bazlı süt ya da mame, bazı ülkelere de kazein hidrolizatları ve maltoz dekstrin içeren formüller önerilmektedir. Böylece galaktozeminin ağır akut belirtileri ve geç komplikasyonlarının ortaya çıkması önlenmektedir.^[1,14,15] Sonuç olarak, klasik semptom ve bulguların yanı sıra ön planda assit bulgusuyla gelen olgularda galaktozemi akılda tutulmalı, mutlaka araştırılarak erken tanı ve tedaviye olanak sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bosh AM. Classic galactosemia: dietary dilemmas. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:257-60.
2. Feillet F, Merten M, Battaglia-Hsu SF, et al. Evidence of cataplerosis in a patient with neonatal classical galactosemia presenting as citrin deficiency. *J Hepatol* 2008;48:517-22.
3. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:516-25.
4. Bennett MJ. Galactosemia diagnosis gets an upgrade. *Clin Chem* 2010;56:690-2.
5. Rinaldo P, Matern D. Newborn screening for inherited metabolic disease. In: Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL, editors. *Inherited metabolic diseases*. New York: Springer; 2010. p. 252-53.
6. Shield JP, Wadsworth EJ, MacDonald A, et al. The relationship of genotype to cognitive outcome in galactosaemia. *Arch Dis Child* 2000;83:248-50.
7. Tyfield LA. Galactosaemia and allelic variation at the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene: a complex relationship between genotype and phenotype. *Eur J Pediatr* 2000;159:204-7.
8. Elsas LJ. Galactosemia (Classic Galactosemia, GALT Deficiency, Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase Deficiency. Includes: Variant Galactosemias). *GeneReviews* [Internet]. Initial Posting: February 4, 2000; Last Update: October 26, 2010.
9. Shin YS. Galactose metabolites and disorders of galactose metabolism. In: Hommes FA, ed. *Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual*. New York: Wiley-Liss; 1991. p. 267-83.
10. Rhode H, Elei E, Taube I, et al. Newborn screening for galactosemia: ultramicro assay for galactose-1-phosphate-uridylyltransferase activity. *Clin Chim Acta* 1998;274:71-87.
11. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:802-18.
12. Herman R, Kunisaki S, Molitor M, et al. The use of peritoneal venous shunting for intractable neonatal ascites: a short case series. *J Pediatr Surg* 2011;46:1651-4.
13. Freer DE, Ficicioglu C, Finegold D. Newborn screening for galactosemia: a review of 5 years of data and audit of a revised reporting approach. *Clin Chem* 2010;56:437-44.
14. Merritt RJ, Jenks BH. Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence. *J Nutr* 2004;134:1220-1224S.
15. Turck D. Soy protein for infant feeding: what do we know? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:360-5.