

Galaktozemi

Atiye FEDAKAR (**), Fatma DURSUN (**), İpek CEYHAN (***), Metin YILDIZ (****),
Müferret ERGÜVEN (*)

SUMMARY

Galactosemia

Classical galactosemia, with otosomal recessive penetrance, occurs as a result of deficiency of galactos -1- P uridyl transferase and is the most common disorders of galactose metabolism. Clinical findings seen in newborn period are; poor sucking jaundice, failure to thrive, bleeding diathesis. If untreated, it results in life threatening complications in infants like feeding problems, failure to thrive, bleedind, hepatocellular damage. Exact diagnosis is made by demonstrating the deficient of galactose-1- P uridyl transferase activity.

Four cases followed up in SSK Göztepe Educational Hospital Pediatrics Department Gastroenterology and Metabolism Clinic between the years 2000-2002 are analyzed retrospectively. Three of them were males, one female and their ages ranged between 23 days and 2 months. There was 2 nd degree consanguinity in 3 of our cases. Their common complaint was jaundice and poor sucking. There was hepatomegaly in 4, splenomegaly in 2 and ascites in 2 of the cases. One of them had cataract an done had corneal opacity. In all of the cases, non glucose reluctant substance in urine was SGOT 49-270 IU/L between SGPT 3-120 IU/l. Liver biopsy was made in all of the case in three of them the diagnosis was made by demonstrating the deficiency of galactose-1- P uridyl transferase activity in blood. The lost case was diagnosed by clinical findings, reducing substance positively in were, liver biopsy findings and improvement in symptoms by lactose free diet.

We presented these cases to emphasize the importance of early diagnosis (intense of prognosis) in galactosemia cases in our country where consanguineous marriage is very common.

Key word: Galactosemia

Anahtar kelimeler: Galaktozemi

Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliği galaktoz metabolizmasının en sık rastlanan bozukluğu olup, otozomal resesif geçişlidir. Klasik galaktozemi yenidoğan döneminde zayıf emme, sarılık, gelişme geriliği, kanama diyatezi gibi klinik bulgularla kendini gösterir, tedavi edilmeyen infantlarda beslenme problemleri, gelişme

geriliği, kanama, hepatosellüler hasar gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlarla sonuçlanır. Kesin tanı galaktoz 1 fosfat üridil transferaz aktivitesinin eksikliğinin gösterilmesi ile konur (1,2). Görülme sıklığı 1/40.000-1/80.000 arasında değişmekte olup (Türkiye’de 1/23.775) otozomal resesif geçiş gösterir. Çoğuna, yenidoğan tarama programı yoluyla tanı konulabilir. Klinisyen, biyokimyasal tanı için semptomlar konusunda duyarlı olmalı ve galaktozemiden şüphelenilen olgularda diyetten laktoz çıkarılmalıdır (2).

Literatürde bildirildiği gibi nadir görülmesine rağmen kliniğimizde 2 yıl gibi kısa bir sürede 4 olgu olması, ülkemizde akraba evliliklerinin daha sık olması nedeniyle galaktozeminin daha çok görüldüğünü düşünmekteyiz.

OLGULAR

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği Gastroenteroloji ve Metabolizma polikliniğinde 2000-2002 yılları arasında takip edilen 4 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların başvuru yaşı, yakınmaları, klinik ve laboratuvar özellikleri ve karaciğer biyopsi sonuçları değerlendirildi. Olguların tümünde hepatosplenomegali etiyolojiye yönelik hepatit belirteci, TORCH, α1 antitripsin, α fetoprotein, idrar ve kan aminoasit kromatografisi ve batin ultrasonografisi(US) yapıldı. Üç olgumuzda eksik enzimin gösterilebilmesi için yurt dışına uygun koşullarda kan örneği gönderildi. Diğer bir olgu maddi imkansızlıklar nedeniyle gönderilemedi. Yaşları 23 gün-2 ay arasında değişen toplam 4 olgunun 3’ü erkek 1’i kız idi. Olguların şikayetlerinin ortalama başlama yaşı 11.4±9.5 gündü. Üç olgumuzda 20 akrabalık vardı. Olguların tümünde idrarda glukoz dışı redüktan madde (+) idi. Olguların yaş, şikayet, fizik muayene ve laboratuvar bulguları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Olgu 1: 27 günlük kız hasta postnatal 7. günde özel bir sağlık merkezinde total bilirubinin 15 mg/dl saptanması üzerine 8 saat fototerapi uygulanmış. Bir gün sonra ateş, emmeme, kusma şikayetinin başlaması üzerine sepsis tanısıyla izlenmiş. Tüm kültürleri alınarak antibiyotik tedavisi başlanmış. Hemokültürde *Staphylococcus aureus* üremiş. Sepsis tedavisi tamamlanan hasta hepatomegali ve karaciğer enzimlerinin yüksek olması

Göztepe SSK Eğitim Hastanesi,Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Klinik Şefi*; Asist. Dr.**; Gastroenteroloji Uz. Dr.***; Metabolizma Uz. Dr.****

Tablo 1: Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri.

Olgu	Yaş	Şikayet	Fizik muayene	Hb gr/dl	Htc %	PLT mm ³	SGOT IU/l	SGPTIU/L	GGT IU/L	Alkalin fosfataz IU/L	PT sn	PT akt.
1	27 gün	sarılık	HM	9.2	28	166.000	270	119	13	1163	16	56
2	2 ay	emmeme	HM	9.7	29.5	181.000	94	144	16	1560	34.3	19
3	47 gün	Emmeme+sarılık	HM+SM	9.5	30	199.000	85	41	354	700	11.2	89
4	2 ay	sarılık	HM+SM	8.4	23	293.000	76	78	148	684	12.6	91

üzerine kliniğimize ileri tetkik amacıyla gönderilmiş. Batın US'de hepatomegali tesbit edildi. Doğumsal metabolik taramasında belirgin galaktozürü ve hafif glukozüri saptandı. Beuthler testi normaldi. Karaciğer biyopsisinde; parankimde yağlanma ile birlikte ağır dejenerasyon, hücre kayıpları, safra stazı, duktular proliferasyon ile birlikte portal fibrozis görüldü. PT aktivitesinin uzun olması nedeniyle taze donmuş plazma ve K vitamini yapıldı. Daha sonra laktozsuz diyet başlanarak takibe alındı. Hastanın hepatomegalisi geriledi. Dört yaşında olan hastanın büyüme gelişmesi normal sınırlarda olup polikliniğimizden halen takip edilmektedir.

Olgu 2: 2 aylık erkek hasta postnatal 1. günde emmeme nedeniyle yenidoğan servisine sepsis ön tanısıyla interne edildi. Fizik muayenesinde hepatomegali dışında özellik yoktu. Hastanın yapılan periferik yayma, akut faz reaktanları, lomber ponksiyonda ve muayene bulgularında sepsis lehine bulgu tesbit edilemedi. Yatışında metabolik asidozu mevcuttu. Batın US'de hepatomegali ve ileri derece asit tesbit edildi. Doğumsal metabolik taramasında yoğun galaktozürü saptandı. Beuthler testi normaldi. Karaciğer biyopsisinde, hafif hepatosit dejenerasyonu, psödorozet yapıları, az miktarda kolestat, porta-portal köprüleşen fibrozis görüldü. Eritrositte galaktoz -1-fosfat üridiltransferaz aktivitesi: 2.13 µmol/saat/ml(N:4-12 µmol/saat/ml) olarak bulundu. PT aktivitesinin uzun olması nedeniyle taze donmuş plazma ve K vitamini yapıldı. Metabolik asidozu nedeniyle NaHCO₃, asiti için diüretik tedavisi uygulandı. Halen 3.5 yaşında olan hastanın laktozsuz diyetten sonra hepatomegalisi kayboldu.

Olgu 3: 47 günlük erkek hasta postnatal 2. günde sarılık ve emmeme nedeniyle bir sağlık merkezinde 3 gün interne edilmiş. Taburcu olduktan 1 hafta sonra huzursuzluk, ishal, kilo kaybı nedeniyle aynı merkeze mürcatında yapılan idrar kültüründe klebsielle üremiş. Bakılan idrarda reduktan madde (+) bulunması, göz muayenesinde katarakt tesbit edilmesi üzerine galaktozemi ön tanısıyla kliniğimize sevk edilmiş. Fizik muayenesinde hepatosplenomegali ve katarakt tesbit edildi. Batın US'de hepatomegali tesbit edildi. Doğumsal metabolik taramasında galaktozürü saptandı. Karaciğer biyopsisinde; parankimde yağlanma, safra stazı, hafif iltihabi reaksiyon, duktuler proliferasyonla birlikte sinuzoidal ve portal belirgin fibrozis saptandı. Hastanın yurtdışına gönderilen kan örneğinde galaktoz 1 fosfat üridil transferaz aktivitesinin eksikliği tesbit edildi. Diyet tedavisinden 1 yıl sonra hepatomegalisi kayboldu. Karaciğer enzimleri normal sınırlarda seyreden hasta 2 yaşında olup takipleri halen devam etmektedir.

Olgu 4: 2 aylık erkek hasta, postnatal 3. günde sarılık şikayeti olmuş. Ancak, fizyolojik düzeyde olup herhangi bir tedavi yapılmamış. Postnatal 23 günlükken emmeme, kusma, karın şişliği nedeniyle sepsis ön tanısıyla yenidoğan servisine interne edildiğinde hastanın fizik muayenesinde hepatosplenomegali,

batında yaygın asit ve korneada opaklaşma tesbit edildi. Periferik yayması normaldi. Ancak CRP'nin 18 mg/dl olması ve klinik bulguları nedeniyle klinik sepsis düşünüldü. Hastanın tüm kültürleri alınarak antibiyotik tedavisi başlandı. Hemokültüründe ise kandida üredi. Batın US'de hepatomegali saptandı. Karaciğer biyopsisinde; mikro ve makroveziküler yağlanma tesbit edildi. Yine bu hastanında yurtdışına gönderilen kan örneğinde galaktoz 1 fosfat üridil transferaz aktivitesinin eksikliği tesbit edildi.

TARTIŞMA

Galaktozemi; galaktozun metabolize edildiği yoldaki üç enzimden [galaktokinaz, galaktoz-1- fosfat üridil transferaz (GALT), üridin difosfat (UDP) - galaktoz 4' epimeraz] birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan, doğuştan metobolizma hastalığıdır. Galaktozeminin klasik şekli GALT eksikliğinden kaynaklanır. İlk kez 1935 yılında Mason ve Turner tarafından galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) galaktozemiye neden olan en sık enzim olarak tanımlanmıştır. Uzun dönem komplikasyonları ise 1970'de Komrower ve Lee, 1990'da ise Waggoner tarafından araştırılmıştır (3,6,8).

Enzimin sentezi 9. kromozomun kısa kolu üzerindeki bir bölge tarafından kodlanmaktadır. GALT aktivitesinin % 5'in altında olması, eritrositlerde galaktoz 1 fosfat konsantrasyonunun 2 mg/dl'nin üstünde olması tanı kriteridir. Her iki cinste de eşit sıklıkta görülmektedir. Taşıyıcıların belirlenmesi ve prenatal tanısı mümkündür (2-5). Hasta çocuk doğumda normaldir. Galaktoz alımı ile tartı alamama, kusma, ishal, letarji şeklinde klinik bulgular bir haftalıkken başlar. Bir haftalıktan sonra uzamış sarılık, hepatomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, katarakt, renal işlev bozukluğu görülür. Hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi ve fototerapi gerekebilir (1). Sıklıkla yenidoğan döneminde çeşitli beslenme problemleri çoğunlukla da kusma şikayeti görülür. Laktoz içeren diyetle beslenen bebeklerin çoğu kilo alamama ile belirti verir (3). Olgularımızın E/K=3/1 olup, en sık başvuru yakınmaları sarılık ve emmemeydi. Waggoner'in 350 olgulu bir hasta grubunda en sık klinik bulgu olarak sarılık ve kusma tesbit edilmiştir (6).

Hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde patoloji siktir. Bazı hastalarda süt çocukluğu döneminde asit ve siroz gelişebilir (3). Renal tübüler işlev bozukluğu ve buna bağlı aminoasidüri, proteinüri ve galaktozüri görülebilir, marasmus ve ensefalopati gelişebilir. Bulgular hızla ilerler ve uygun tedavi yapılmazsa hasta çocuklar ilk 6 haftada kaybedilir. Ölüm nedeni karaciğer yetersizliği ve özellikle *E. coli* sepsisidir. *E. coli* sepsisi tesbit edilen bebeklerde galaktozemi ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (3). Waggoner'in yaptığı çalışmada hastaların % 10'unda sepsis tesbit edilmiştir (6).

Lenste galaktitol birikimine bağlı katarakt gelişebilir. Literatürde katarakt % 10-30 oranında bildirilmektedir (2). Ayırıcı tanıda yenidoğan hapatotoksite nedenleri olan infektif hastalıklar, obstrüktif bilier hastalıklar, Wilson, Nieman Pick gibi metabolik hastalıklar düşünülmelidir. Galaktozemili hastalarda sepsisin yaygın olması nedeniyle, sepsis tanısı konması galaktozemi olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalıklı bebeklerin çoğunda yenidoğan döneminde tarama testi ile tanı mümkündür. Klinisyen erken biyokimyasal tanı için semptomlar konusunda duyarlı olmalı, klinik ve biyokimyasal şüphe varsa galaktoz diyetten hemen çıkarılmalıdır.

Kesin tanı, eritrositlerde GALT aktivitesinin eksikliğinin gösterilmesiyle konur. İdrarda glikoz dışı indirgen maddenin varlığı tanıyı destekler. Tedavide diyetten galaktoz ve laktoz çıkarılır. Diyetin kontrol altına alınması ile hayatın ilk 3 ile 10 günü içinde bu semptomlar hızlı bir şekilde geriler. Karaciğer yetersizliği *E. coli*'ye bağlı sepsis, yenidoğan ölümü ve mental retardasyon önlenir. Anne sütü % 6-8, inek sütü % 3-4, mama formüllerinin çoğu % 7 oranında laktoz ihtiva ettiği için, tüm süt

ürünleri yerine soya bazlı mamalar ve kazein hidrolizatı içeren mamalar kullanılmalıdır. Soya formülleri bebeklik dönemde kalsiyum ihtiyacını karşılar, ancak 1 yaştan itibaren yetersiz kalacağından kalsiyum desteği yapılmalıdır (2,5).

Klinik izlemde eritrosit galaktoz-1-fosfat konsantrasyonunu kullanılır. Erken yaşta yeterli tedaviye rağmen takiplerinde kognitif fonksiyonlarda bozukluk, kız çocuklarda pubertal gerilik ve infertilite gibi komplikasyonlar oluşabilmektedir. Son zamanlarda yapılan yayınlarda endojen galaktoz üretimi nedeniyle ömür boyu takip gerektiği belirtilmektedir.

Sonuç olarak, literatürde bildirildiği gibi nadir görülmesine rağmen kliniğimizde 2 yıl gibi kısa bir sürede 4 olgu olması, ülkemizde akraba evliliklerinin sık olması nedeniyle galaktozeminin daha çok görüldüğünü düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Neyzi O: Pediatri Cilt 1 2002, 696-697.
2. Elsas II LJ, FACMG: (2003) March .Galactosemia. www. Genetests.org
3. Anadiotis A: G.DO. Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase Deficiency (Galactosemia). Pediatrics 2003 July 10.
4. JH Walter, JE Collins, JV: Leonard, on behalf of the UK Galactosaemia. Arch Dis Child 80: 93-96, 1999.
5. Coşkun T: Galaktozemili Hastaların Uzun Süreli İzlemi. Katkı Dergisi 20 (4):447-453, 1999.
6. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN: Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases . J Inher Metab Dis 13(6):802-18, 1990.
7. Waisbren SE, Norman TR, Schnell RR, Levy HL: Speech and language deficits in early-treated children with galactosemia. J Pediatr 102:75-77, 1983.
8. Segal S: Komrower Lecture.Galactosaemia today:the enigma and the challenge. J Inher Metab Dis 21(5):455-71, 1998.