



Yenidoğan döneminde glukoz galaktoz malabsorpsiyonu: İki olgu sunumu

Glucose galactose malabsorption during neonatal period: Two case reports

Ali BÜLBÜL*, Füsün OKAN*, Lida BÜLBÜL**, Asiye NUHOĞLU*

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği

** Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

ÖZET

Glukoz galaktoz malabsorpsiyonu hastalığı, otozomal resesif genetik geçiş özelliği olan ve sodyum bağımlı glukoz taşıyıcı sisteminin bozukluğudur. İnce barsak mukozasında glukoz ve galaktozun emilemediği bu hastalıkta genellikle bebekte bol, sulu ishal ve hipernatremik dehidratasyon gelişir. Tanı ve tedavinin konulamadığı durumlarda ölüm ile seyredebilirken, beslenmeden glukoz ve galaktozun çıkarıldığı uygun diyet ile ishal kesilir, bebekte normal gelişme sağlanabilir. Yazımızda yenidoğan döneminde glukoz galaktoz malabsorpsiyonu tanısı konulan 2 olgu, hastalığın yenidoğan döneminde kronik ishal nedeni olarak nadiren saptanabildiğinin vurgulanması amacıyla sunuldu.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, glukoz galaktoz malabsorpsiyonu, ishal, dehidratasyon

ABSTRACT

Glucose-galactose malabsorption is an autosomal recessive disorder caused by defects in the Na⁺/glucose cotransporter. Because of defective cotransport of glucose and galactose in the intestinal mucosa infants with glucose-galactose malabsorption suffer from chronic, profuse, watery diarrhea that often leads to hypernatremic dehydration. If not diagnosed and treated, the condition can be fatal. On the other hand, if appropriate dietary carbohydrate restriction is applied, the diarrhea stops and the child develops normally. We report two cases diagnosed as glucose-galactose malabsorption during the neonatal period. The cases were presented to emphasize that glucose-galactose malabsorption which is a rare disorder of carbohydrate metabolism, should be considered in differential diagnosis of chronic diarrhea in the neonatal period.

Key words: Newborn, Glucose Galactose Malabsorption, diarrhea, dehydration

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde kronik ishal kliniği ile bulgu veren glukoz galaktoz malabsorpsiyonu (GGM) genellikle süt çocukluğu döneminde tanısı konulur. Hastalığın fizyopatolojisinde glukoz ve galaktozun ince barsak mukozasından emilimini sağlayan sodyum bağımlı glukoz transporter proteini 1 adlı taşıyıcı sistemin bozukluğundan kaynaklanır. Taşıyıcı proteinin sod-

yum glukoz transporter 1 geni (SGLT1) tarafından kodlandığı 1962'de tanımlanırken, bu gendeki mutasyonların hastalığa neden olduğu ilk kez 1991'de tanımlanmıştır (1,2). Anne sütü veya formül mama ile beslenen bebekte sık, bol sulu kıvamda ve asidik ishal şikayetlerine neden olur. Bu bebeklerde sık ishal nedeniyle genellikle ağır hipernatremik dehidratasyon gelişir. Tanı konulmadığı durumda ölümcül olabilmektedir (3). Hastalığın ayırıcı tanısında özellikle yenidoğan döneminde gastrointestinal enfeksiyonlar, sepsis, metabolik hastalık ve diğer metabolik asidoz nedenleri yer alır. Hastalığın ağır ishal ile seyretmesi nedeniyle tanının gecikmesi durumunda ağır gelişme geriliği ve nöromotor bozukluk gelişir. Yazımızda yenidoğan döneminde ağır ishal ve hipernatremik dehidratasyon tanıları ile izlenen ve GGM tanısı alan iki olgu sunuldu.

Yazışma adresi:

Ali BÜLBÜL,
Şişli Etfal EAH, Yenidoğan Kliniği, Şişli-İstanbul
Telefon: (0212) 231 22 09/1601
Email: drbulbul@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 7 Temmuz 2008 / July 7, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Ağustos 2008 / August 22, 2008

OLGU 1

Doğum ağırlığı 3500 g, term, erkek bebek, doğumdan sonra 4 saat içinde 8 kez sulu dışkılama şikayeti ile acil polikliniğimize getirildi. Soy geçmişinde akraba evliliği olmayan, sağlıklı anne ve babanın yaşayan ilk çocuğu idi. Yaşamın 6. saatinde yapılan ilk değerlendirmede genel durumu orta ve turgoru azalmış idi. Geliş ağırlığı 3150 g (%10 tartı kaybı) ve serum sodyum değeri 167 mEq/L saptanınca, ileri tetkik ve tedavi amacıyla yenidoğan kliniğine yatırıldı. Bebeğe hipernatremiye yönelik uygun sıvı desteği ve anne sütü ile beslenme tedavisi başlandı. Yaşamın 48. saatinde genel durumu düzelen, ağırlığı 3400 g olan ve ara ara ishali devam eden bebeğin serum sodyum değeri 148 mEq/L saptanınca tamamen anne sütü ile beslenmeye geçildi. Tekrar ishalleri başlayan bebeğin postnatal 5. günde tartısı 3100 g (%11.4 tartı kaybı) saptanınca enteral beslenmesi kesilerek total parenteral nütrisyon desteğine geçildi. TPN aldığı sürede tartı alımı gözlemlendi, ishali kesildi. Enteral beslenme ile başlayan ishal atakları nedeniyle ön planda emilim bozuklukları ile ilgili hastalıklar düşünüldü. Yapılan incelemelerde kan sayımı, biyokimya ve idrar analizinde sorun saptanmadı. Dışkı analizinde redüktan madde pozitif saptandı. Metabolik hastalık yönünden yapılan incelemelerde serum amonyak ve laktat düzeyleri ile metabolik hastalık tarama testlerinde patoloji saptanmadı. Yaşamın 14. gününde laktozsuz formül mama ve yaşamın 18. gününde mikroelementer formül mama ile beslenme denendi ancak her iki durumda da ağır ishal ve tartı kaybı geliştiği görüldü. Bu dönemde dışkıda redüktan maddesi pozitif saptanınca, intestinal villöz atrofi düşünülerek yapılan endoskopi ve ince barsak biyopsisinde patoloji saptanmadı. Olguda tüm bulgular değerlendirildiğinde glukoz galaktoz malabsorbsiyonu düşünülerek fruktoz bazlı formül mama (Galactomin 19, Nutricia) ile enteral beslenme başlandı. Bir hafta boyunca ishali gelişmeyen ve tartı alımı olan bebeğe GGM tanısı kondu. Yaşamın 48. gününde 4100 g olarak taburcu edilen bebek halen 2 yaşında ve sağlıklı olarak takip edilmektedir.

OLGU 2

Doğum ağırlığı 2300 g, term, kız bebek, yaşamının 5. gününde sarılık ve emmeme şikayeti ile acil polikliniğimize getirildi. Soy geçmişinde 1. derece kuzen evliliği olan sağlıklı anne ve babanın yaşayan 3. çocuğu idi. Ailenin 2. Çocuğunda galaktozemi olduğu ve bu nedenle takip edildiği aile tarafından belirtiliyordu. Yapılan ilk incelemede genel durumu orta, tonusu azalmış ve sarılığı mevcut idi. Laboratuvar incelemesinde total bilirubin 16.8 mg/dl, üre: 108 mg/dl, sodyum 166 mEq/L, ALT 43 Ü/L ve AST 178 Ü/L, venöz kan gazında pH: 7.27, bikarbonat 12.5 mEq/L ve baz açığı -12 saptandı. Geliş ağırlığı 1980 g (%14 tartı kaybı) idi. Bebek sarılık, hipernatremik dehidratasyon ve metabolik asidoz tanılarını ile ileri tetkik ve tedavi amacıyla yenidoğan kliniğine yatırıldı. Anne sütü ve hipernatremiye yönelik uygun parenteral sıvı desteği alan bebekte, kardeşinde galaktozemi olması nedeni ile yapılan incelemelerde idrarda redüktan madde pozitif saptanınca anne sütü kesilerek laktozsuz formül mama ile beslenmeye başlandı. Bu dönemde metabolik hastalıklara yönelik tetkikleri gönderildi. Altı gün boyunca laktozsuz formül mama alan bebeğin ishalleri ara ara devam ediyordu. Metabolik hastalık tarama sonuçlarında galaktozemi saptanmayınca anne sütü ile beslenmeye geçildi. Anne sütü almaya başladıktan 4 gün sonra bebekte bol sulu, sık ve asidik ishal, batın distansiyonu ile kusma gelişti. Bu dönemde dışkıda redüktan maddesi pozitif saptanınca, intestinal karbonhidrat emilim bozuklukları düşünülerek yapılan endoskopi ve ince barsak biyopsisinde patoloji saptanmadı. Anne sütü kesilerek total parenteral nütrisyonla geçildi. TPN esnasında ishallerin kesildiği görüldü. Mikroelementer formül mama ile beslenme denendi ancak tekrar günde 8-10 kez bol, sulu ve asidik kokulu dışkılaması gelişti. Bu dönemde de dışkıda redüktan maddesi pozitif saptanınca GGM düşünülerek fruktoz bazlı formül mama (Galactomin 19, Nutricia) ile enteral beslenme başlandı. Takipte ishal kesildi ve bebek yatışının 60. gününde 3050 g olarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde bulgulara neden olan GGM sendromu nadir olarak görülmekte ve günümüze kadar yaklaşık 200-300 olgu bildirilmiştir (4,5). Hastalık otozomal resesif geçiş gösteren, 22q13.1 kromozomunda lokalize olan SGLT1 geninin mutasyonları sonucunda gelişmektedir. SGLT1 geni 15 ekson ve bir adet 14 transmembran segmentli 73 kDa ağırlığında hidrofobik bir protein enkodundan oluşur (6). Hastalık ile ilgili günümüze kadar 40'tan fazla SGLT1 gen mutasyonu saptanmıştır (4). SGLT1 gen mutasyonu sonucunda ince barsakta glukoz ve galaktozun emilimini sağlayan sodyum-glukoz taşıyıcı sistemde bozukluk meydana gelmektedir. Bunun sonucunda barsaktan glukoz ve galaktoz emilemez iken, fruktozun emilimi normal veya normale yakındır (5). Barsakta emilemeyen glukoz ve galaktoz ozmatik ishale neden olmaktadır. Tanı konulamayan veya geç tanı alan bebeklerde ölümcül sonuçlara neden olabilirken genellikle bu bebeklerde ağır büyüme gelişme geriliği, karın şişliği, kusma ve anoreksi gelişir (3,5). Birçok olguda tekrarlayan hipernatremik dehidratasyon kliniğine neden olduğu bildirilmektedir (5,7). Ailede bilinen bir mutasyon olmadığı sürece SGLT1 gen mutasyon analizi tanı için şart değildir (8). Tanı doğumdan hemen sonra beslenme ile başlayan sık, bol sulu ishal olması, dışkıda glukoz veya galaktoz saptanması, oral glukoz yükleme testinde kan şekerinde yükselme saptanmaması ile konur. Tanıyı doğrulama beslenmeden glukoz ve galaktoz çıkarıldığında ishalin kesilmesi, fruktoz içeren formül mama ile beslenmede ishalin olmaması ile yapılır (5).

Hastalığın bir özelliği olarak doğumdan hemen sonra beslenme ile başlayan sık, bol sulu ishal ile birlikte sıklıkla metabolik asidoz ve hipernatremik dehidratasyon görülür (5,7,9). Birinci olgumuzda doğumdan sonraki 4 saat içerisinde 6 kez bol sulu dışkılaması olur iken, ikinci olguda ise ishalin 3. günde başlaması, her iki bebekte de ağır hipernatremik dehidratasyon ve ikinci olguda metabolik asidoz olması hastalık ile uyumlu özelliklerdi. Her iki olguda sepsis ve metabolik hastalık olasılığına karşı yapılan incelemelerde patoloji saptanmadı.

Hastalığın tanısını koymada anne sütü veya formül mamalar ile beslenmede ishalin olması ancak parenteral beslenmeye geçildiğinde ishalin kesilmesi, fruktoz içeren mamalar ile beslenme durumunda ise ishalin olmaması yardımcı olur (7). Her iki hastamızda anne sütü ile beslendiklerinde ishal gelişti, standart formül mama, laktozsuz formül mama ve mikroelementer mamalar ile de ishal devam etti, sadece parenteral beslenme uyguladığımızda ishalin kesildiği saptandı. Her iki olguda yenidoğan döneminde kronik ishal nedenlerine yönelik dışkı ve diğer vücut sıvılarının mikrobiyolojik incelemesi, üst gastrointestinal endoskopi ve ince barsak biyopsilerinde patoloji saptanmadı. Olgularda dışkıda redüktan madde pozitif saptandı. Enteral beslenme ile ishal ataklarının başlaması, enteral beslenmenin kesilmesi durumunda ishalin kesilmesi, dışkıda redüktan maddenin pozitif saptanması ve diğer tetkiklerde patoloji saptanmaması üzerine her iki bebekte karbonhidrat emilim bozukluğu düşünüldü.

GGM hastalığında hiperkalsemi ile birlikte nefrokalsinozis ve nefrolitiazis geliştiği nadiren bildirilmektedir (10,11,12). Kalsiyumun intestinal emiliminin artması ile birlikte hastalarda sıklıkla bulunan metabolik asidozun kemiklerde deminerilasyona neden olmasının hiperkalsemiye neden olduğu düşünülmektedir (10,13). Çeşitli olgularda ise proksimal ve distal tübüler disfonksiyon birlikteliği bildirilmiştir (10,13). Olgularımızın idrar analizleri ve ürünler sistem ultrasonlarında bir patoloji saptanmadı.

GGM tanılı çocuklarda uygun beslenme sağlandığında normal tartı alımının geliştiği ve normal nörolojik gelişimin sağlanabildiği bildirilmektedir (5). GGM hastalığının tedavisinde glukoz ve galaktoz içermeyen beslenmenin düzenlenmesi gereklidir. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde fruktoz içeren mama (Galactomin 19) kullanılması gerekmektedir. Daha sonraki dönemlerde özellikle yüksek oranda fruktoz içeren armut ve elma püresi gibi besin öğelerinin tüketilmesi, seftali ve muz gibi yüksek glukoz içeren besinlerin tüketilmemesi önerilmektedir. Düşük karbonhidrat ve yüksek fruktoz içerikleri nedeniyle havuç, yeşil fasulye ve kabak sebzelerin tüketilmesi önerilirken, bezelye, tatlı patates

ve mısırın içerdikleri yüksek sukroz miktarı nedeniyle tüketilmesi önerilmemektedir (5). Hastanın yaşının büyümesi ile kolonda bir miktar glukozun emilebilecek hale geldiği ve bu hastaların düşük oranda glukoz içeren besinleri alabilecekleri bilinmektedir (5). Ancak besinler verilirken yakın gastrointestinal şikayetlerin takibi, düşük miktarlarda verilmesi ve beslenmeye eklenecek yeni besin öğesinin 5-7 günlük aralar ile eklenmesi önerilmektedir (5). Bebeğin beslenmesine 8. ayda et, 11-12. aylarda yumurta eklenebilir. İleri dönemlerde tatlandırıcı olarak bal (%40-45 fruktoz içerir) kullanılabilir (5).

Doğumdan hemen sonra beslenme ile başla-

yan sık, bol sulu ishal olması, dışkıda glukoz veya galaktoz saptanması, enteral beslenme kesildiğinde ishalin kesilmesi durumunda ishal nedeni olarak nadiren GGM düşünülmelidir. Fruktoz içeren formüle ile enteral beslenmede ishalin kesilmesi tanıyı doğrular. Erken tanı ve tedavi ile GGM tanılı bebeklerde büyüme, gelişme ve nöromotor gelişim normal olarak sağlanabilir. Yazımızda yenidoğan döneminde ishal nedeni olarak glukoz galaktaz malabsorpsiyonu tanısı alan iki olgu, hastalığın nadir görülmesi ve uygun tedavisinin sağlanması durumunda normal gelişme ve nörolojik fonksiyonlarının sağlanabileceğinin vurgulanması amacıyla sunuldu.

KAYNAKLAR

1. Lindquist B, Meeuwisse GW. Chronic diarrhoea caused by monosaccharide malabsorption. *Acta Paediatr Scand*, 51:674-685,1963.
2. Turk E, Zabel B, Mundlos S, Dyer J, Wright EM. Glucose-galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature*, 350:354-356, 1991.
3. Lam JT, Martin MG, Turk E, Hirayama BA, Bosshard NU, Steinmann B, Wright EM. Missense mutations in SGLT1 cause glucose-galactose malabsorption by trafficking defects. *Biochim Biophys Acta*, 1453: 297-303, 1999.
4. Gok F, Aydin HI, Kurt I, Gokcay E, Maeda M, Kasahara M. A novel mutation of Na⁺/glucose cotransporter in a Turkish newborn with congenital glucose-galactose malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 40: 508-511, 2005.
5. Abad-Sinden A, Borowitz S, Meyers R, Sutphen J. Nutrition management of congenital glucose-galactose malabsorption: a case study. *J Am Diet Assoc*, 97:1417-1421, 1997.
6. Kasahara M, Maeda M, Hayashi S, Mori Y, Abe T. A missense mutation in the Na⁽⁺⁾/glucose cotransporter gene SGLT1 in a patient with congenital glucose-galactose malabsorption: normal trafficking but inactivation of the mutant protein. *Biochim Biophys Acta*, 1536: 141-147, 2001.
7. Gökçe S, Süoğlu ÖD, Aydoğan A, Çeltik C, Saner G, Sökücü S. Glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu: vaka sunumu. *Çocuk Dergisi*, 7: 137-139, 2007.
8. Marin MG, Wright EM. Congenital intestinal transport defects. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE et al. Eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th ed. BC Decker Inc, Hamilton, Ontario, 2004, 898-921.
9. Ergin H, Coskun T, Gürses D, Başkan M. Glukoz-galaktoz Malabsorpsiyonu Tanısı Alanbir Vaka Takdimi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, 10: 110-112, 2001.
10. Soylu OB, Ecevit C, Altınöz S, Oztürk AA, Temizkan AK, Maeda M, Kasahara M. Nephrocalcinosis in glucose-galactose malabsorption: nephrocalcinosis and proximal tubular dysfunction in a young infant with a novel mutation of SGLT1. *Eur J Pediatr*, 2008 [Epub ahead of print]
11. Abdullah AM, Abdullah MA, Abdurrahman M, Al Husain MAS. Glucose-galactose malabsorption with renal Stones in a Saudi child. *Ann Trop Paediatr*, 12: 327-329, 1992.
12. Abdullah AMA, El Mouzan MI, El Sheikh OK, Al Mazyad A. Congenital glucose-galactose malabsorption in Arab children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 23: 561-564, 1996.
13. Pahari A, Milla PJ, van't Hoff WG. Neonatal nephrocalcinosis in association with glucose-galactose malabsorption. *Pediatr Nephrol*, 18: 700-702, 2003.