

Assit ve Karaciğer Yetmezliği ile Başvuran Atriyal Septal Defektli Bir Galaktozemi Vakası

Mecnun ÇETİN*, Elif YÜCEL**, Kamuran KARAMAN***, Hadi GEYLAN***, Aytül EREN**

Assit ve Karaciğer Yetmezliği ile Başvuran Atriyal Septal Defektli bir Galaktozemi Vakası

Galaktozemi, galaktoz metabolizmasında rol alan galaktoz-1-fosfat üridil transferaz, galaktokinaz ve üridin difosfat galaktoz-4-epimeraz enzimlerinden birinin eksikliğinden kaynaklanan doğuştan metabolik bir hastalıktır. En sık görülen enzim eksikliği klasik galaktozemiye neden olan galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliğidir. Bu enzim eksikliğinde galaktoz ve metabolitleri karaciğer, beyin, lens, böbrekler, dil, deri fibroblastları gibi vücudun değişik yerlerinde birikir. Klinik bulgular genellikle yaşamın ilk haftasından sonra ortaya çıkar. En sık görülen klinik bulguları beslenme sorunları, sarılık, kusma, hipotoni ve hepatomegalidir. Ender olarak bazı vakalar erken dönemde karın şişliği ve batında assit belirtileri ile başvurabilir. Burada yenidoğan döneminde başlayıp hızlı ilerleyen batında assit ile başvuran 29 günlük atrial septal defektli bir galaktozemili vaka sunuldu.

Anahtar kelimeler: Assit, atrial septal defekt, galaktozemi, yenidoğan

Çocuk Dergisi 2018;18(1):43-46

A Case of Galactosemia with Atrial Septal Defect Presenting with Ascites and Liver Failure

Galactosemia is a congenital metabolic disease resulting from the deficiency of one of the galactose-1-phosphate uridyl transferase, galactokinase and uridine diphosphate galactose-4-epimerase enzymes involved in galactose metabolism. The most common enzyme deficiency is galactose-1-phosphate uridyl transferase deficiency which causes classical galactosemia. In the absence of this enzyme, galactose and its metabolites accumulate in various parts of the body such as the liver, brain, lens, kidneys, tongue, and skin fibroblasts. Clinical findings usually emerge after the first week of life. The most common clinical findings are nutritional problems, jaundice, vomiting, hypotonia and hepatomegaly. Rarely, some cases may be seen with early abdominal swelling and ascites in the abdomen. In this study, we presented a 29 - day - old newborn with galactosemia and atrial septal defect who was presented with abdominal ascites that started from birth and progressed rapidly.

Keywords: Ascite, atrial septal defect, galactosemia, neonatal

J Child 2018;18(1):43-46

Galaktozemi, galaktoz metabolizmasında rol alan galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT), galaktokinaz ve üridin difosfat galaktoz-4-epimeraz enzim-

lerinden birinin eksikliğinden kaynaklanan doğuştan metabolik bir hastalıktır. En sık görülen enzim eksikliği klasik galaktozemiye neden olan GALT eksikliğidir ⁽¹⁾. İnsanda GALT geni 9. kromozomun p13 bölgesinde yer almaktadır. En sık görülen Q188R mutasyonudur ⁽²⁾. Klasik galaktozemi, 9p13 kromozomundaki GALT genindeki homozigot ya da heterozigot mutasyon sonucunda galaktoz metabolitlerinin (galaktitol ve galaktoz-1-fosfat) toksik birikimi ile oluşur. Bu metabolitler karaciğer, beyin, lens, böbrekler, dil, over, tiroid ve deri fibroblastları için oldukça toksiktir ⁽³⁾.

Alındığı tarih: 07.09.2017

Kabul tarihi: 16.03.2018

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

***Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Mecnun Çetin, Sıhke Caddesi 65100 Van

e-posta: drmecnun@hotmail.com

Hastalarda doğumdan sonra galaktoz içeren gıdaların (anne sütü, inek sütü, laktoz içeren formül mamalar) alımını takiben klinik belirtiler ortaya çıkar ⁽⁴⁾. Genellikle yaşamın ilk haftasından sonra sarılık, kusma, hipoglisemi, hepatosplenomegali, hipotoni, katarakt, beslenme bozukluğu, renal tübüler disfonksiyon, irritabilite, konvülziyon, kilo alamama, sepsis ve karaciğer yetmezliği gibi bulgularla ortaya çıkar ^(5,6). Galaktozemide yenidoğan (YD) döneminde batında assit gelişimi oldukça ender bir durumdur. Burada, YD döneminde başlayıp hızlı ilerleyen batında yaygın assit ile başvuran 29 günlük bir galaktozemili vaka sunuldu.

VAKA SUNUMU

Emmede azalma, hâlsizlik, sarılık, kusma ve karın şişliği yakınmalarıyla tarafımıza başvuran 29 günlük erkek bebeğin, öyküsünde 40 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden üçüncü yaşayarı olarak sezaryen ile zamanında 3000 g olarak doğduğu, doğar doğmaz ağladığı ve ilk günden itibaren anne sütü ile



Resim 1. Vakanın yaygın batın distansiyonu.

beslendiği öğrenildi. Özgeçmişinde patolojik özellik yoktu. Emmede azalma, sarılık, hâlsizlik, kusma yakınmaları üçüncü günden itibaren, karın şişliği yakınması ise son 15 gündür başlamış ve bu yakınmaları gittikçe artmıştı. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 3700 g (25 persentil), boyu 51 cm (10-25 persentil) ve baş çevresi 39 cm (25-50 persentil) idi. Kalp hızı 145/dk., solunum sayısı 54/dk., vücut sıcaklığı 37°C idi. Genel durumu kötü, bilinci konfüze, dispneik, cilt ve skleralar ikterik, bilateral katarakt mevcuttu. Batın belirgin distandü, karaciğer 5 cm palpabl idi. Umbilikal çukurda düzleşme, batın venlerinde belirginleşme izlendi (Resim 1). Pretibial (+2) gode bırakan ödemi mevcuttu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde sol üst sternal kenarda 2/6 derecede sistolik üfürümü vardı. Laboratuvar incelemesinde, hemogloblin (Hb) 6,5 g/dL, MCV 106 fl, beyaz küre 21.300/mm³ olup, retikülositoz ve periferik yaymada hemoliz bulgusu yoktu. PT 21 sn, aPTT 46 sn, INR 1.97 idi. Kan şekeri 41 mg/dl, aspartat transaminaz (AST) 403 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 77 U/L, alkalen fosfataz (ALP) 341 U/L, total bilirubin 11.8 mg/dL, direkt bilirubin 8.6 mg/dL, total protein 3.2 g/dL, albümin 1.8 g/dL, alfa fetoprotein (AFP) 669 ng/ml, Na 114 mg/dL, C reaktif protein (CRP) 15 mg/L (<3), amonyak 103 umol/L, idrarda redüktan madde pozitif idi. TORCH, hepatit göstergeleri negatifti.

Hastaya galaktozemi öntanısıyla laktosuz mama başlandı. Anemi nedeniyle eritrosit süspansiyonu verildi. Tek doz K vitamini yapıldı, Na defisit verildi.

Hastanın çekilen Batın USG'de hepatomegali, massif assit ve safra yollarında dilatasyon saptandı. Assit etiyojisine yönelik portal ven trombozu açısından yapılan venöz doppler USG normaldi. Göz muayenesinde bilateral katarakt saptandı. Üfürüm, assit etiyojisine ve özellikle sağ kalp yetmezliği açısından çekilen Transtorasik Ekokardiyografisinde 6,4 mm sekundum atrial septal defekt saptandı, kardiyak fonksiyonlar normaldi.

Batında yaygın assit ve solunum sıkıntısı olan hastaya parasentez yapıldı, Gram boyama normal, parasentez kültürde üreme olmadı. Parasentez biyokim-

yası transüda ile uyumluymuştu. Solunum sıkıntısına neden olan batındaki yaygın assit nedeniyle rahatlatma amacıyla hastaya toplam dört kez parasentez yapıldı. Hipoalbuminemi ve yaygın ödemi olan hastaya albumin takviyesi yapıldı, diüretik (spironolakton) tedavisi başlandı.

Bakılan eritrosit Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enzim aktivitesi düşük saptandı (0.66 U/g) ve hastanın galaktozemi tanısı kesinleşti.

Tedavi sonrasında genel durumu düzelen hasta, Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine kontrole gelmek üzere laktozsuz diyet ile taburcu edildi.

Hastanın annesinden yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Galaktozun esas kaynağı sütçocuğu diyetinin ana karbonhidratı olan laktozdur. Galaktozemi, galaktozun metabolize edildiği yoldaki üç enzimden birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan doğuştan karbonhidrat metabolizma bozukluğudur⁽¹⁾. Klasik galaktozemide GALT enzimi eksiktir ve otozomal resesif geçiş gösterir. Bu enzim eksikliği sonucunda çok toksik olan galaktoz-1-fosfat özellikle karaciğer, böbrekler ve beyinde birikir⁽³⁾. Hastalıkta çok çeşitli mutasyonlar olabilir ve buna bağlı olarak klinik bulgular farklılık gösterebilir^(7,8).

Galaktozemili infantlar doğumda normaldir. Ancak laktoz-galaktoz alımı ile genelde bir haftadan sonra kilo alamama, zayıp emme, kusma, ishal, uzamış sarılık, hipotoni, letarji gibi semptomlar ortaya çıkar. Erken dönemde tanı alıp tedavi edilmeyen hastalar YD döneminden itibaren büyüme geriliği, kanama bozuklukları, koagülopati, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, hepatomegali, katarakt ve özellikle YD *Escherichia coli* sepsisi gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla başvururlar. Bu hastalara hiperbilirubinemi nedeniyle YD döneminde fototerapi ve kan değişimi gerekli olabilir. Çok ender olarak bazı vakalarda karın şişliği ve batında assit erken belirti olabilir⁽¹⁾. Vakamızda da üçüncü günden itibaren

başlayan ve giderek artan sarılık, emmesinde azalma, kusma ve hâlsizlik yakınmaları başlamış ve bu yakınmaları gittikçe artmış, son 15 gündür de başlayan ve gittikçe artan karın şişliği yakınması başlamıştı.

Galaktozemi hastalığının erken tanınması büyük önem taşımaktadır. Birçok ülkede YD tarama programı ile klasik galaktozemi saptanıp erken tanı konmaktadır. Klasik galaktozemi kesin tanısı yüksek eritrosit galaktoz-1-fosfat konsantrasyonu ve azalmış eritrosit GALT enzim aktivitesi ile konur. İdarda redüktan madde varlığı tanıyı destekleyen bir bulgudur. Hastaların çoğuna, YD tarama programı yoluyla tanı konulabilir⁽¹⁾. Klinisyen, biyokimyasal tanı için semptomlar konusunda duyarlı olmalı ve galaktozemiden şüphelenilen vakalarda gecikmeden diyetten laktoz çıkarılmalıdır. Yine fetal dönemde amniyotik sıvıda galaktitol ölçümü, koryonik villuslarda ve kültüre edilmiş amniyositlerde GALT enzim aktivitesi bakılması ve mutasyon analizi ile prenatal tanı olası olmaktadır⁽²⁾. Ayrıca ülkemizde akraba evliliklerinin daha sık olması nedeniyle galaktozeminin daha çok görülmektedir ve bu konuda tüm klinisyenlerin daha dikkatli olması gerektiği açıktır. Bizim vakamızda da, idrarda redüktan madde pozitif. Bakılan eritrosit GALT enzim aktivitesi düşük saptandı ve vakamız galaktozemi tanısı aldı. Ayrıca vakamızın kardiyolojik değerlendirilmesinde sekundum tipte atrial septal defekt saptandı ve bildiğimiz kadarıyla vakamız, literatürde galaktozemiye bağlı batında assit ve sekudum tip atrial septal defekt birlikteliği olan ilk vakadır.

Galaktozemi tanı alan hastalarda ömür boyu sürecek yaşam kurtarıcı tedavi diyetten galaktoz ve laktozun eliminasyonudur⁽²⁾. Diyetin erkenden düzenlenmesi ile semptomlarda hızlı bir gerileme olur, ancak tanının geçiktiği durumlarda erken görülen komplikasyonların yanı sıra büyüme geriliği, mental retardasyon, konuşma bozuklukları, motor anormallikler, hipogonadotropik hipogonadizm gibi uzun dönemde yaşamı olumsuz yönde etkileyecek sonuçlar olabilir^(1,3,9). Bununla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda, diyetle alınan galaktozun kısıtlanması beslenme güçlüğü, karaciğer işlev bozukluğu, kas tonusunda azalma ve katarakt gibi bulguları azaltmakla birlikte,

uzun süreli izlemde diyet tedavisi altında bile bilişsel işlevlerde bozulma, nörolojik etkilenme, tremor, sözel apraksi ve kız çocuklarda hipergonadotropik hipogonadizm olabildiği bildirilmiştir⁽¹⁰⁻¹²⁾. Vakamız da galaktozsuz diyet ile beslenmeye alındıktan sonra batındaki assit hariç diğer klinik bulgularında hızlı bir gerilemenin olduğu izlendi. Batındaki assit daha yavaş gerileyerek yaklaşık 15 gün içerisinde geriledi.

Sonuç olarak, klasik semptom ve bulguların yanı sıra ön planda batında assit bulgusuyla gelen vakalarda galaktozemi de kesinlikle akılda tutulmalıdır. Unutulmamalıdır ki erken teşhis yaşam kurtaracak ve hastanede yatış süresini kısaltacaktır.

KAYNAKLAR

- Berry GT. Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. (2000 Feb 4). Available from: URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/
- Antshel KM, Epstein IO, Waisbren SE. Cognitive strengths and weaknesses in children and adolescents homozygous for the galactosemia Q188R mutation: a descriptive study. *Neuropsychology*. 2004;18:658-64. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.4.658>
- Bosch AM. Classic galactosemia: dietary dilemmas. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:257-60. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9157-8>
- Altunhan H, Annagür A, Konak M, Ertuğrul S, Yüksekaya HA, Örs R. Klasik galaktozemili bir yenidoğanda *Candida albicans* menenjitisi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2012;39:587-90. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.04.0208>
- Timmers I, van den Hurk J, Di Salle F, Rubio-Gozalbo ME, Jansma BM. Language production and working memory in classic galactosemia from a cognitive neuroscience perspective: future research directions. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:367-76. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9266-4>
- Hughes J, Ryan S, Lambert D, et al. Outcomes of siblings with classical galactosemia. *J Pediatr*. 2009;154:721-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.11.052>
- Shield JP, Wadsworth EJ, MacDonald A, et al. The relationship of genotype to cognitive outcome in galactosaemia. *Arch Dis Child*. 2000;83:248-50. <https://doi.org/10.1136/adc.83.3.248>
- Tyfield LA. Galactosaemia and allelic variation at the galactose-1-phosphate uridyl transferase gene: a complex relationship between genotype and phenotype. *Eur J Pediatr*. 2000;159:204-7. <https://doi.org/10.1007/PL00014404>
- Bennett MJ. Galactosemia diagnosis gets an upgrade. *Clin Chem*. 2010;56:690-2. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.145359>
- Fridovich-Keil J, Walter. Galactosemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, NY: McGrawHill Medical Publishing Division; 2008.p.72.
- Turck D. Soy protein for infant feeding: what do we know? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:360-5. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3280fa821b>
- Atik SU, Gürsoy S, Koçkar T, Önal H, Ada SE. Galaktozemi tanılı vakalarımızın klinik ve genetik değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Ars*. 2016;51:204-9.