

# Galaktozemili Bir Yenidoğanda Hipotiroksinemi

## *Hypothyroxinemia in a Newborn with Galactosemia*

Münevver Türkmen\*, Pınar Özkan\*\*, Tolga Ünüvar\*\*\*, Yeşim Öztürk\*\*\*\*, Ayhan Abacı\*\*\*\*\*

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Yenidoğan Bakım Ünitesi, \*Doç.Dr., \*\*Dr.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, \*\*\*\*Doç.Dr.  
Çocuk Endokrin ve Adölesan Bilim Dalı, \*\*\*Yrd.Doç.Dr., \*\*\*\*\*Uz.Dr.

### ÖZET

Galaktoz ve metabolitleri karaciğer, beyin, lens ve böbrek için toksik olup, ovarium gelişimini de bozabildiği gibi tiroid fonksiyonlarını da etkileyebilmektedir. Kolestaz nedeniyle gelen ve galaktozemi tanısı alan olguda normal TSH ve T4 düşüklüğü saptanmıştır. Bu olgu galaktozemide galaktoz ve metabolitlerinin tiroid fonksiyonlarını etkileyebildiğini ve özellikle yenidoğanlarda tiroksin düşüklüklerinde galaktozemi taramasını hatırlamak gerektiğini vurgulamak için sunulmuştur. (Güncel Pediatri 2007; 5: 85-7)

**Anahtar kelimeler:** Galaktozemi, hipotiroksinemi

### SUMMARY

Galactose and its metabolites may alter thyroid functions and development of ovaries while being toxic for liver, brain, lens, and kidney. Normal TSH and low T4 levels were detected in a patient who presented with cholestasis and diagnosed as galactosemia. This case was reported to emphasize that galactose and its metabolites may alter thyroid functions in galactosemia and that there is a need to consider screening for galactosemia in hypothyroxinemia particularly in newborns. (Güncel Pediatri 2007; 5: 85-7)

**Key words:** Galactosemia, hypothyroxinemia

### Giriş

Klasik galaktozemi; galaktozun metabolize edildiği yoldaki galaktoz 1 fosfat üridil transferaz (GALT) enzimin eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir doğuştan metabolizma hastalığıdır. Galaktoz metabolizmasında en sık rastlanan enzim eksikliği GALT'dır (1). Galaktozeminin ömür boyu sürecek tedavisi diyetten galaktoz ve laktozun eliminasyonudur (2).

İnsanda GALT geni 9. kromozomun p13 bölgesinde yer almaktadır. Tanımlanan yaklaşık 40 mutasyon içinde en sık rastlanılanı Q188R mutasyonudur (2). Amniyotik sıvıda galaktitol ölçümü, koriyonik villuslarda ve kültüre edilmiş amniyositlerde GALT enzim aktivitesi bakılması ve mutasyon analizi ile prenatal tanı mümkün olmaktadır (2).

Konjenital hipotiroidi önlenabilir zeka geriliğinin en sık nedenlerinden biridir. Neonatal tarama programlarında saptanan sıklığı 3500–4500 doğumda birdir. Konjenital hipotiroidi, tiroid işlevinin kalıcı veya geçici bozuklukları olarak ortaya çıkabilir (3,4). Kalıcı konjenital hipotiroidin en sık nedeni tiroid disgenezisidir (5,6). Yenidoğanda geçici konjenital hipotiroidizmin en sık nedeni ise iyot eksikliği ve anneden fetusa geçen anti-tiroid antikordardır. Ülkemizde yürütülen geniş kapsamlı tarama sonucunda geçici konjenital hipotiroidizm sıklığı 1/1236 olarak bulunmuştur (6).

Galaktoz ve metabolitleri karaciğer, beyin, lens ve böbrek için toksik olup ovarium gelişimini de bozabilmektedir. Ayrıca tiroid fonksiyonu da etkilenmektedir (7,8). Bu etkilenme, klasik galaktozemide galaktoz veya metabolitlerinin toksik etkisiyle oluşan karaciğer harabiyeti nedeniyle sentezi bozulan tiroid bağlayan globulin eksikliğine bağlı olabilir (9). Ber-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ayhan Abacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Çocuk Endokrin ve Adölesan BD, İnciraltı, İzmir, Türkiye

Tel.: 0232 412 36 30 Fax: 0232 259 97 53 E-mail: ayhan.abaci@deu.edu.tr

**Not:** 14. Ulusal Neonatoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.

ger ve arkadaşları galaktozemili iki yenidoğan bebekte düşük serum tiroksin (T4) değerleri saptamışlar ve diyetten galaktozun çıkarılmasıyla hızlı bir şekilde T4 seviyesinin normale döndüğünü rapor etmişlerdir (9). Bu yayından sonra galaktozemili olgularda tiroid fonksiyonlarının etkilendiğini gösteren olgular bildirilmekle birlikte literatürde az sayıda ve çok eski tarihli yayınlar göze çarpmaktadır (9,10).

Bu olgu, galaktozemide galaktoz ve metabolitlerinin geçici olarak tiroid fonksiyonlarını etkileyebildiğini ve özellikle yenidoğanlarda tiroksin düşüklüklerinde galaktozemi taramasını hatırlamak gerektiğini vurgulamak için sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Halsizlik, emmede azalma, sarılık ve göbük kanaması olan 11 günlük kız bebek sepsis ve kolestaz tanılarıyla tetkik ve tedavi edilirken kolestaza bağlı ikterinin düzelmemesi üzerine hastanemize sevk edildi.

Olgunun 27 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden yaşayan birinci bebek olarak zamanında, 3000 gram ağırlığında doğduğu, doğar doğmaz ağladığı ve annede hepatit B taşıyıcılığı nedeniyle ilk gün anne sütü verilmeyen bebeğin, hepatit B aşısı ve hepatit B immünglobulin yapıldıktan sonra anne sütüyle beslenmeye başlandığı öğrenildi.

Soygeçmiş sorgulamasında, eşiyle arasında 3. dereceden akrabalık bulunan annenin 10 yıl önce subtotal tiroidektomi geçirdiği ve gebeliği boyunca demir, multivitamin ve folik asit kullandığı, tiroid fonksiyonlarının normal olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede ağırlığı 2710 gr (10–25 persantil), boyu 50 cm (50–75 persantil), baş çevresi 35 cm (75 persantil), ikterik görünümde, karaciğeri midklavikuler hatta 3 cm büyüklüğünde ve sert olarak ele gelen olgunun hafif hipotonisitesi dışındaki diğer sistem muayeneleri normaldi. Göz muayenesinde katarakt saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde anemisi mevcut olup, retikülositozu ve periferik yaymasında hemoliz bulgusu yoktu. Hastanemize başvurmadan önce taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon yapılan olgunun kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı ve protrombin zamanı normal bulundu. Total bilirubin 12.5 mg/dl, direkt bilirubin 8.5 mg/dl, direkt Coombs testi negatif, AST: 157 İU/L, ALT: 78 İU/L, GGT: 33 İU/L, ALP: 314 İU/L, idrarda redükten madde üç kez negatif saptanan olgunun laktozsuz diyet sonrasında bakılan indirgen madde de negatifti. İdrar stribinde protein, bilirubin ve kan pozitif, mikroskopik bakışında hematüri gözlenmedi, tekrarlanan striplerde protein, bilirubin ve kan negatif bulundu. İzlemin-

de hipoglisemi ve akolik gaita izlenmedi. Diğer biyokimyasal tetkiklerinde önemli bir patoloji saptanmadı. AntiHbs pozitif saptanan hastanın diğer viral belirteçlerden antiHCV: negatif, rubella IgM: negatif, rubella IgG: 184 IU/ml, CMV IgM: negatif, CMV IgG: 287 IU/ml bulundu. TSH: 4.69 IU/ml (1–38), T4:3.66 ng/dl (6.2–22), ft3:1.19 pg/ml (1.8–4.6), ft4: 1.02 ng/dl (2–5.3) bulundu. Total galaktoz:>12.7mg/dl (<14), serbest galaktoz:>113.6 mg/dl (<9) saptandı ve Galaktoz-1P üridil transferaz (GALT) enzim aktivitesi düşük bulundu. Diğer metabolik tetkiklerinden biotidinaz, fenilalanin, MSUD, immunoreaktif tripsinojen, aminoasit profili, açıl karnitin düzeyi normal bulundu. Annede antimikrozomal ve antitiroglobulin antikorlar negatif saptandı.

Galaktozemi tanısı konan olguda (Tanyalçın Tıp laboratuvarı tarafından Amerika Wisconsin laboratuvarına gönderilen) GALT mutasyon analizinde Q188R homozigot mutasyonu, anne ve babada Q188R heterozigot taşıyıcılığı saptandı.

Tiroid ultrasonografisinde sağ ve solda 5–6 mm hipoeoik tiroid dokusu; tiroid sintigrafisinde ise her iki lobda aktivite tutulumunda belirgin azalma saptandı. Diz grafisinde epifiz kırıkdağları gözlemlendi. Kolestaza yönelik yapılan hepatobiliyer ultrasonografi ve sintigrafi normal bulundu. Galaktozemi ve hipotiroksinemi tanısı konan olguya 10 mcg/kg/g levotiroksin başlandı ve hastanın diyetinden anne sütü çıkarılıp laktozsuz soya bazlı formül mama ile beslenmeye başlandı.

## Tartışma

Klasik galaktozemi; galaktozun metabolize edildiği yoldaki galaktoz 1 fosfat üridil transferaz (GALT) enzimin eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir doğuştan metabolizma hastalığıdır (1). Sıklığı 1/50.000–1/60.000'dir. Hastalık Türkiye'de otozomal resesif kalıtılan diğer metabolik hastalıklar gibi daha yüksek (1/23.775) sıklıktadır (2). GALT enziminin sentezinin kodlandığı bilinen 9. kromozomun p13 bölgesinde şimdiye kadar 40'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır (2). Türk galaktozemik hasta allellerinde %56.6 ile en sık rastlanan mutasyon Q188R mutasyonudur (2). Bizim olgumuzda homozigot, anne ve babasında heterozigot Q188R mutasyonu saptanmıştır.

Galaktozemide hipotirodi çok nadirdir. Galaktozemi ve hipotirodi birlikteliği milyonlarca tarama yapılmasına rağmen 1983 yılından önce hiç bildirilmemiştir (10). Galaktoz ve metabolitleri karaciğer, beyin, lens ve böbrek için toksik olup, ovarium gelişimini de bozabilmektedir (7,8). Galaktoz ve metabolitlerinin ayrıca tiroid fonksiyonlarını etkileyebileceği bil-

dirilmiştir (7). Galaktozemide tiroid fonksiyonlarının bozulmasının, galaktoz veya metabolitlerinin karaciğere toksik etkisiyle karaciğer kökenli olan tiroid bağlayıcı globulinin yetersiz sentezine bağlı olabileceği düşünülmüştür (9,11). Yetişkin hastalarda siroz, viral hepatit gibi karaciğer hastalarında düşük T4, normal TSH görülebilmesi de bu hipotezi desteklemektedir (11). Tiroid fonksiyonları üzerindeki hipotalamik kontrolün bozulması veya tiroksinin tiroid bağlayıcı globuline bağlanmasıyla azalmasıyla periferik T4 metabolizmasının değişmesi sonucu bu değişikliklerin görülebileceği düşünülmüştür (11). Bizim olgumuzda da galaktozemi tanısı konulmuş olup T3 ve T4 seviyesi düşük TSH seviyesi normal bulunmuştur. Bunun da galaktoz ve metabolitlerinin toksik etkilerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Berger ve arkadaşları T4 düşüklüğü ve normal TSH ile giden iki olgu bildirmişler ve galaktozsuz diyetle tiroid fonksiyonlarının normale döndüğünü belirtmişlerdir (9). Berger ve arkadaşlarının yayınından sonra von Petykowski, T4 düşüklüğü ve TSH yüksekliği ile birlikte galaktozemili bir vaka ve TSH yüksekliği olmadan T4 düşüklüğü ile giden üç vaka bildirmiş ve TSH yüksekliği olan olguya tiroid hormon replasmanı yapılırken diğer vakalara galaktozsuz diyetle tiroid fonksiyonlarının normale geldiğini rapor etmiştir (10). Bizim olgumuzda ise tiroid sintigrafisinde aktivite tutulumunda belirgin azalma saptanması ve annede subtotal tiroidektomi hikayesi nedeniyle hipotiroidinin erken etkilerinden korunmak için galaktozsuz diyet ile birlikte tiroid hormon replasmanı da tedaviye eklenmiştir.

Normal TSH ile birlikte düşük T4 seviyesi (geçici hipotiroksinemi), preterm bebeklerde sık görülmesine rağmen term bebeklerde nadirdir. Normal TSH ve geçici T4 düşüklüğü term ve preterm bebeklerin asfiksi ve respiratuvar distres gibi diğer hastalıklarında da bildirilmiştir (11). Bizim olgumuzda doğumda asfiksi hikayesi, respiratuvar distres yoktu ve galaktozemi dışında kronik bir hastalık eşlik etmemekteydi.

Bu olgu, galaktozemi vakalarında galaktoz ve metabolitlerinin geçici olarak karaciğer harabiyetine bağlı T4 düşüklüğü yapabildiğini vurgulamak için sunulmuştur. Özellikle tarama testlerinde tiroksin düşüklüğü saptanan olgularda galaktozemi taraması akla getirilmelidir. Böylelikle henüz bulgu vermeyen galaktozemili vakalar erken dönemde yakalanabilirler. Ayrıca prenatal testler ve mutasyon analizi ile prenatal tanı mümkün olduğu için galaktozemili çocukların ailelerinde genetik danışmanın önemi de akılda tutulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Holtan J.B, Walter J.H, Tyfield L.A. Galactosemia. In: Scriver C.R, Beaudet A.L, Sly W.S, Vale D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. Vol. 1. The McGraw-Hill Companies, 2001. p.1562-74.
2. Tokatlı A. Galaktozemi taraması. Katkı Pediatri Dergisi 2000;21:214-23.
3. Saka N, Baş F. Yenidoğanın Tiroid Hastalıkları. In: Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı Neonatoloji, 2000:627-31.
4. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 5th ed. Thyroid Disorders, New York 2004. p.585-9.
5. Behrman RC, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Disorders of the Thyroid Gland, 2004. p.1870-90.
6. Gönç E.N, Yordam N. Çocuk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği yayınları, 2003. p.261-361.
7. Segal S: Disorders of galactose metabolism. In Stanbury JB, Wijngaarden JB, Fredrickson, DS, editors: Metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill New York, 1977. p.160-81.
8. Kaufman FR, Kogut MD, Donnell GN, Goebelsmann U, March C, Koch R. Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. N Engl J Med 1981;304:994-8.
9. Berger HM, Vlasveld L, Van Gelderen HH, Ruys JH. Low serum thyroxine concentrations in babies with galactosemia. J Pediatr 1983;103:930-2.
10. Von Petykowski W. Galactosemia and hypothyroidism. J Pediatr 1984;105:509.
11. Campbell S, Kulin HE. Transient thyroid binding globulin deficiency with classic galactosemia. J Pediatr 1984;105:335-6.