

Ailevi Glukoz Galaktoz Malabsorsiyonu: Bir Yenidoğan Olgu Sunumu**Familial Glucose Galactose Malabsorption: Report of A Newborn Case**

Seda AYDOĞAN
Dilek DİLLİ
Ferda ÖZBAY HOŞNUT
Furkan DONBALOĞLU
Ayşegül ZENCİROĞLU

<https://orcid.org/0000-0002-6144-4225>
<https://orcid.org/0000-0003-2634-2562>
<https://orcid.org/0000-0002-4549-7474>
<https://orcid.org/0000-0002-3252-9342>
<https://orcid.org/0000-0002-3483-4962>

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği,
Ankara, Türkiye

ÖZ

Konjenital glukoz galaktoz malabsorsiyonu (GGM) yenidoğan döneminde başlayan kronik ishal ile karakterize nadir bir intestinal emilim bozukluğudur. Glukoz ve galaktozun bağırsaktan absorbe edilememesi ozmotik ishale neden olmaktadır. Bu yazıda, postnatal altıncı gününde anne sütü ile beslenirken ishal tablosu gelişen, ailede kronik ishal öyküsü olan bir yenidoğan olgusu sunuldu. Laktozsuz ve tam hidrolize mamalara yanıt vermeyen, sadece galaktozsuz mama (Galactomin-19®) ile beslenme sonrası ishali düzelen, ailede de benzer öykü olması ile klinik olarak ailevi GGM tanısı konulan hasta literatür bilgileri ışığında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Ailesel glukoz galaktoz malabsorsiyonu, kronik ishal, yenidoğan

ABSTRACT

Congenital glucose galactose malabsorption (GGM) is a rare intestinal reabsorption disorder which is characterized by neonatal onset chronic diarrhea. Osmotic diarrhea occurs due to defective absorption of glucose and galactose in the intestine. Here, we present a case of newborn with diarrhea developed while breast-feeding on the 6th day of life and had a family history of chronic diarrhea. The patient who was diagnosed with familial GGM as he did not respond to lactose-free and extensively hydrolyzed formulas but only Galactomin-19® and had a family history of GGM was discussed under the highlight of the literature.

Keywords: Familial glucose galactose malabsorption, chronic diarrhea, newborn

GİRİŞ

Konjenital glukoz galaktoz malabsorsiyonu (GGM), anne sütü ile beslenmeyi takiben yenidoğan döneminde başlayan ağır sulu ve asidik ishale karakterize, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir intestinal emilim bozukluğudur. Etiyopatogeneze göre glukoz ve galaktozun ince bağırsak mukozasından emilimini sağlayan sodyum glukoz transporter-1 proteinini kodlayan *SGLT-1* geni üzerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır (1). Bu gen 22q13.1 kromozomunda yerleşmiş olup, mutasyonları sonucunda glukoz ve galaktoz bağırsak lümeninden emilemez ve ozmotik ishal ortaya çıkar. Anne sütündeki laktoz bağırsak fırçamsı kenar epitelinde laktaz enzimi ile hidrolize edildikten sonra glukoz ve galaktoz açığa çıkmaktadır. Bu nedenle, GGM'de, anne sütü gibi glukoz ve galaktozlu besinlerle beslenmeye devam edildikçe yaşamı tehdit eden ishal ve dehidratasyon gelişebilir. Yenidoğanların besin depolarının yetersiz olması göz önüne alındığında erken tanı ve tedavi yaşamsal önem taşır (2). Bu yazıda, ailede kronik ishal öyküsü olan, klinik bulgularla ailevi GGM tanısı alan bir yenidoğan olgusu literatür bilgileri ışığında sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Dış merkezde 37 yaşındaki annenin dokuzuncu gebeliğinden, altıncı yaşayan olarak, miadında, 3700 g ağırlığında, sezaryen ile doğan erkek bebek postnatal yirmi beşinci gününde ishal ve hipernatremik dehidratasyon nedeniyle hastanemize sevk edildi. Öyküde, hastanın postnatal altıncı gününde sulu ishal (10 kez/gün) nedeniyle doğumunun gerçekleştiği hastaneye başvurduğu, anne sütüyle beslendiği, enteral beslenme dönemlerinde ishali şiddetlendiği, enteral beslenmenin kesilmesini takiben ishali hızla düzeldiği öğrenildi.

Hastanın geliş fizik muayenesinde genel durumu orta, emme refleksi zayıf, deri turgor tonusu hafif azalmış olup %7 kilo kaybı mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde serum sodyumu = 147 mEq/L, üre = 3 mg/dl, kreatinin = 0.47 mg/dL, gaitada redükta madde 1 (+), gaita pH'sı 5 idi. Gaita mikroskopisinde yağ globulinleri görüldü, viral inceleme (adenovirüs, rotavirüs) ve kültürler negatifti. Gaitada steatokrit ve alfa-1 antitripsin düzeyleri normal sınırlardaydı. İnek sütü protein alerjisine yönelik bakılan süt ve kazein spesifik IgE negatifti.

Hastada enteral beslenme kesildi ve 150 ml/kg/gün olacak şekilde intravenöz

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Seda AYDOĞAN, <https://orcid.org/0000-0002-6144-4225>

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0312 305 60 00

E-mail: drsedakunt@gmail.com

Geliş Tarihi : 30.05.2018

Kabul Tarihi: 02.11.2018

sıvı tedavisi başlandı. Anne sütü ile tekrar beslenmenin ardından ishali şiddetlenen hastada öncelikle laktoz intoleransı düşünülerek laktozsuz ve tam hidrolize mamalar denendi. Ancak hastanın ishali düzelme olmadı. Enteral beslenme kesilerek yeniden intravenöz sıvı tedavisine geçildi.

Anamnez derinleştirildiğinde iki kardeşin postnatal ikinci ve üçüncü günlerinde ishal nedeniyle kaybedildiği, beş yaşındaki erkek kardeşte de kronik ishal olduğu ve fruktoz bazlı mama (Galactomin-19®, SHS International, Liverpool, United Kingdom) ile beslenme sonrası ishali düzeldiği anlaşıldı. Benzer şekilde bir kuzende de postnatal üçüncü günde anne sütü ile beslenme sonrası ishal başladığı ve Galactomin-19® mama ile şikayetlerinin gerilediği öğrenildi.

Hastamızda, aile öyküsü dikkate alınarak ailevi GGM düşünüldü ve Galactomin-19® mama ile beslenmeye geçildi. İzlemde, ishali ve dehidratasyonu gözlenmeyen hastanın mayi tedavisi azaltılarak kesildi. Gaitada redükta madde tekrar gönderildi ve negatifleştiği görüldü. Gaita pH'sı galaktozsuz beslenme altında >5 idi. Böylece hastanın konjenital GGM tanısı klinik olarak doğrulandı. Ancak, genetik inceleme yapılmadı.

Yatışının on üçüncü gününde ateşi yükselen ve akut faz reaktanlarında artış saptanan hastaya kan ve idrar kültürleri alındıktan sonra sepsis şüphesi ile meropenem ve amikasin tedavisi başlandı. İdrar sonda kültüründe 10⁷ ESBL (+) *Klebsiella pneumoniae* üredi; antibiyogram sonucuna göre tedaviye siprofloksasin eklendi. Hasta, sepsis tedavisinin tamamlanmasının ardından postnatal kırk beşinci gününde genel durumu iyi olarak Galactomin-19® mama ile taburcu edildi; sosyal pediatri, gastroenteroloji ve diyet polikliniğinde takibi planlandı. Aileye genetik danışmanlık önerildi.

Taburculuk sonrası iki aylıkken yapılan kontrol muayenesinde, hastanın Galactomin-19® mamaya devam ettiği, ishali olmadığı ve kilo aldığı belirlendi; vücut ağırlığı:4500gr (25.p), baş çevresi: 39 cm (25 P), boyu:55 cm (25-50 P) idi. Nörolojik gelişimi de yaşına uygun bulundu.

TARTIŞMA

Neonatal başlangıçlı kronik ishal erken tanı ve tedavi edilmesi gereken önemli bir klinik tablodur. Ayırıcı tanıda, konjenital mikrovillus atrofisi, tufting enteropati, konjenital GGM, otoimmün enteropati, sukraz-izomaltaz eksikliği, inek sütü allerjisi, konjenital kısa bağırsak, IPEX (Immune dysregulation, polr yendocrinopathy, enteropathy, X-linked) sendromu, konjenital laktaz eksikliği, konjenital klorid ve sodyum malabsorpsiyonu, safra asit malabsorpsiyonu ve konjenital enterokinaz eksikliği akla getirilmelidir (3).

Konjenital GGM, enterositlerden glukoz ve galaktoz emilimindeki bozukluğa bağlı gelişir. Yenidoğan döneminde anne sütü, laktoz içeren mamalar, glukoz veya galaktoz içeren di/polisakkaritlerle beslenen hastalarda yaşamı tehdit eden ozmotik diareye neden olabilir (4). GGM'de, glukoz ve galaktoz absorpsiyonu çok düşük olmasına karşın fruktoz absorpsiyonu normaldir. Bu nedenle, diyetten glukoz ve galaktoz monosakkaritleri çıkartılıp, monosakkarit olarak sadece fruktoz alan hastalarda ishali düzelmesi, tanı konulması için genellikle yeterlidir.

Konjenital GGM otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Glukoz ve galaktozun ince bağırsak mukozasında emilimini sağlayan sodyum bağımlı glukoz transporter proteini kodlayan *SGLT-1* genine ait yaklaşık kırk altı mutasyon tanımlanmıştır (2). Literatür verilerine göre, ailede bilinen bir mutasyon yoksa tanıyı doğrulamak için genetik testlerin uygulanması zorunlu değildir

(5). *SGLT-1* genindeki mutasyonların tanımlanması, zaman alıcı ve masraflı olmakla birlikte gen haritasının çıkarılması ve planlanan gebeliklerde prenatal tarama açısından önemlidir. Bazı yazarlar karbonhidrat malabsorpsiyonlarının tanısında 2 gr/kg glukoz oral olarak verildikten sonra soluk havasında hidrojen tespit edilmesinin de kullanılabileceğini belirtmektedir (6).

Glukoz galaktoz malabsorpsiyonunda kolona geçen glukoz ve galaktoz kolonik bakteriler tarafından fermente edilir ve kısa zincirli yağ asitleri oluşur. Bu nedenle dışkı yağlı ve asidiktir. Absorbe edilemeyen glukoz/galaktoz monosakkaritlerine bağlı olarak gaitada redükta madde pozitif bulunur. Bu hastaların ince bağırsak ve kolonlarından alınacak olan biyopsi materyalleri herhangi bir yapısal bozukluk olmadığı için tamamen normaldir (7).

Alan ve ark. (8) tarafından, yenidoğan döneminde başlayan ishal ve ağır enfeksiyon atakları ile prezente olan, sadece Galactomin-19® mama ile ishali düzelen ve klinik olarak GGM tanısı konulan bir olgu sunulmuştur (8). Atay ve ark. (9) ise klinik olarak tipik GGM bulguları gösteren yedi günlük bir erkek hastada *SLC5A1* geninde yeni bir mutasyon (NM_003343.3 p.G488V(-c.1463G(T)) saptamışlardır (9). İran'dan sunulan bir olguda, Kianifar ve ark. (10) kronik ishali bir kız çocuğunda ishal etiyolojisi araştırılırken GGM tanısı konulduğunu ve ailede D28G mutasyonu saptandığını bildirmişlerdir. Burada sunulan olguda ailede birçok bireyde GGM klinik tablosu olmakla birlikte genetik çalışma yapılamamıştır. Ancak, aile genetik danışmanlık olması için yönlendirilmiştir.

Glukoz galaktoz malabsorpsiyonu olgularında prognoz genellikle iyidir. Hastalar genelde, büyüdükçe az miktarda glukozu tolere edebilirler. Bu hasta grubunda asıl sorun, kullanılan özel mamalar ile yüksek protein ve yağlı diyetin uzun dönem sonuçlarıdır (2,8). Glukoz galaktoz malabsorpsiyonunda glukozun renal tübüler absorpsiyonunda da bozukluk olabilmektedir. Bu nedenle zamanla hiperkalsemi, nefrokalsinozis ve nefrolitiazis gelişebileceği bildirilmektedir (11). Olgumuzda renal ultrasonografi normal olup izlemde tekrar değerlendirilmesi planlanmıştır.

Sağlıklı bireylerde, bağırsak mukozası luminal mikroorganizmalara maruz kaldığında immün sistem sinyalizasyonu ile patojen bakterilere karşı koruyucu rol üstlenmektedir (12). Konjenital GGM'de immün sistemin bu özelliğinde bir defekt olabileceği ileri sürülmektedir. Alan ve ark. (8) tarafından sunulan GGM'li olguda tekrarlayan enfeksiyonlardan söz edilmektedir. Benzer şekilde bizim olgumuzda da ESBL (+) *Klebsiella pneumoniae* ile idrar yolu enfeksiyonu gelişmişti.

Sonuç olarak yenidoğan döneminde başlayan sulu ve asidik kronik ishali olgularda laktozsuz ve tam hidrolize mamaya yanıt alınmıyorsa konjenital GGM tanısı akla gelmelidir. Tanıya yardımcı olacağı için akraba evliliği ve aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Genetik inceleme hastalıkla ilişkili gen haritasının çıkarılabilmesi açısından yapılabilmekle birlikte hastada Galactomin-19® mama yanıtının olması tanıyı doğrulayabilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile bu hastalarda yaşamı tehdit eden komplikasyonların önlenilebileceği ve normal büyüme-gelişiminin yakalanabileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Martin MG, Wright EM. "Congenital intestinal transport defets."In:Walker WA, Goulet O, Kliegman RM, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. Pediatric Gastrointestinal disease, 4th edn. Decker, Lewiston, NY (2004): 898-921.

2. Lee WS, Tay CG, Nazrul N, Paed M, Chai PF "A case of neonatal diarrhoea caused by congenital glucose-galactose malabsorption." *Med. J. Malaysia* 2009, 64.1: 83.
3. Terrin G, Tomaiuolo R, Passariello A, Elce A, Amato F, Di Costanzo M, Castaldo G, Canani RB. "Congenital diarrheal disorders: an updated diagnostic approach." *International journal of molecular sciences* 2012, 13.4: 4168-4185.
4. Raithel M, Weidenhiller M, Hagel AF, Hetterich U, Neurath MF, Konturek PC. "The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides." *Dtsch Arztebl Int* 2013, 110.46: 775.
5. Wright EM, Martin MG, Turk E. "Familial glucose-galactose malabsorption and hereditary renal glycosuria." In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. *Metabolic Basis of Inherited Disease* 3th edn. (2001): 4891-4908.
6. Däbritz J, Mühlbauer M, Domagk D, Voos N, Henneböhl G, Siemer ML, Foell D. Significance of hydrogen breath tests in children with suspected carbohydrate malabsorption. *BMC pediatrics* 2014, 14(1), 1.
7. Abad-Sinden A, Borowitz S, Meyers R, Sutphen J. "Nutrition Management of Congenital Glucose-Galactose Malabsorption: A Case Study." *Journal of the American Dietetic Association*, 1997, 97.12: 1417-1421.
8. Alan S, Kuloğlu Z, Çakır U, Yaman A, Atasay B, Tanca AK, Arsan S. Konjenital Glukoz-Galaktoz Malabsorbsiyonu ve Tekrarlayan Sepsis Atakları Olan Yenidoğan Olgusu. *Journal of Current Pediatrics*, 2013, 11(2).
9. Atay FY, Derme T, Uras N, Ceylaner G, Ceylaner S, Sari FN, Oguz SS. Congenital Glucose-Galactose Malabsorption in a Turkish Newborn: A Novel Mutation of Na⁺/Glucose Cotransporter Gene. *Digestive Diseases and Sciences*, 2016, 1-2.
10. Kianifar HR, Talebi S, Tavakkol-Afshari J, Esmaili M, Davachi B, Brook A. D28G mutation in congenital glucose-galactose malabsorption. *Archives of Iranian medicine*, 2007, 10(4), 514-518.
11. Al-Lawati T, Vargees T. Glucose galactose malabsorption complicated with rickets and nephrogenic diabetes insipidus. *Oman medical journal*, 2008, 23(3), 197.
12. Indrio F, Neu J. The intestinal microbiome of infants and the use of probiotics. *Current opinion in pediatrics*, 2011, 23(2), 145.