

GALAKTOZEMİ VE SİTUS İNVERSUS TOTALİS BERABERLİĞİ: NADİR BİR OLGU SUNUMU

COEXISTENCE OF TWO RARE DISORDERS GALACTOSEMIA AND SITUS INVERSUS TOTALIS: A CASE REPORT

İlksen DEMİR¹ , Fatma Derya BULUT¹ , Zahide ORHAN¹ , Sebile KILAVUZ¹ , Sevcan ERDEM¹ ,
Tuğsan BALLI² , Deniz KOR¹ , Neslihan ÖNENLİ MÜNGAN¹ 

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ORCID IDs of the authors: İ.D. 0000-0002-6455-2459; F.D.B. 0000-0003-0529-2404; Z.O. 0000-0003-2748-9654; S.K. 0000-0002-7527-2620; S.E. 0000-0001-5914-9166; T.B. 0000-0002-5324-0097; D.K. 0000-0001-7659-0500; N.Ö.M. 0000-0001-7862-3038

Cite this article as: Demir I, Bulut FD, Orhan Z, Kilavuz S, Erdem S, Balli T, et al. Coexistence of two rare disorders galactosemia and situs inversus totalis: a case report. J Ist Faculty Med 2020;83(2):168-71. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0061

ÖZET

Galaktozemi, otozomal resesif olarak kalıtılan, karbonhidrat metabolizmasının nadir bir hastalığıdır. En sık görülen formu klasik galaktozeminin nedeni galaktoz-1-fosfat-ürütil transferaz enzim eksikliğidir. Situs inversus totalis; torasik ve abdominal solid organların komplet transpozisyonunu tanımlayan başka bir nadir konjenital durumdur. Yenidoğan döneminden itibaren galaktozemi tanısıyla izlenen bir hastada 10 yaşına geldiğinde ayrıntılı bir fizik muayene sayesinde situs inversus totalis anomalisi saptandı ve radyolojik olarak doğrulandı. İki nadir ve birbiri ile ilişkiz kalıtsal ve konjenital hastalığın birlikteliği daha önce hiç bildirilmediği için ilginç bularak sunmak ve ayrıntılı bir fizik muayenenin önemine bir kez daha dikkat çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Galaktozemi, situs inversus totalis, kalıtsal metabolik hastalık, konjenital anomaliler

ABSTRACT

Galactosemia is a rare autosomal recessively inherited disease of the carbohydrate metabolism. The most common subtype is the galactose-1-phosphate-uridyl transferase deficiency that leads to classical galactosemia. Situs inversus totalis is another rare congenital condition which defines the heterotopy of thoracic and abdominal organs. Although our patient was diagnosed with galactosemia in the neonatal period, situs inversus totalis could not be recognized until the age of 10 years. An association between these two rare and unrelated congenital conditions has not been reported before. We want to present this interesting case and emphasize the importance of a detailed physical examination.

Keywords: Galactosemia, situs inversus totalis, inherited metabolic disease, congenital malformations

GİRİŞ

Galaktozemi, galaktoz metabolizmasındaki 3 farklı enzimin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Bu enzimler; galaktoz-1-fosfat-ürütil transferaz (GALT), galaktokinaz ve epimeraz'dır. En sık görülen formu klasik galaktozemiye neden olan GALT eksikliğidir. Tüm dünyadaki insidansı 1/40000-1/80000'dir (1, 2). Akraba evliliğinin yoğun olduğu ülkemizde ise insidansı 1/23775 olarak bildirilmektedir (1). GALT eksikliğinde galaktoz-1-fosfat karaciğer, böbrek, beyin, lens, dil ve deri fibroblastlarında birikerek klinik bulgulara yol açmak-

tadır. Hastalar genellikle doğumda normal olup, beslenmeyi takiben birkaç gün içinde emmede zayıflık, kusma, ishal, hipoglisemi, kolestaz, kilo kaybı, letarji ve kanamaya eğilim gibi bulgularla getirilmektedirler (1-3). Galaktozeminin bir diğer önemli ve karakteristik bulgusu olan katarakt da zaman içinde yerleşip kalıcı görme kayıplarına neden olabilmektedir. Tanı alamayan hastalar çoğunlukla *E. Coli* sepsisi ve hepatorenal yetmezlik nedeniyle kaybedilmektedir. Tanı; klinik bulgulara eşlik eden galaktozürinin varlığında düşünülür ve eritrositlerde galaktoz-1-fosfat üridil transferaz aktivitesinin eksikliği ve GALT geninde mutasyon saptanmasıyla doğrulanır. Tedavi, diyetten

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: deryaazduran@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 16.08.2019 • **Kabul/Accepted:** 07.01.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 27.02.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

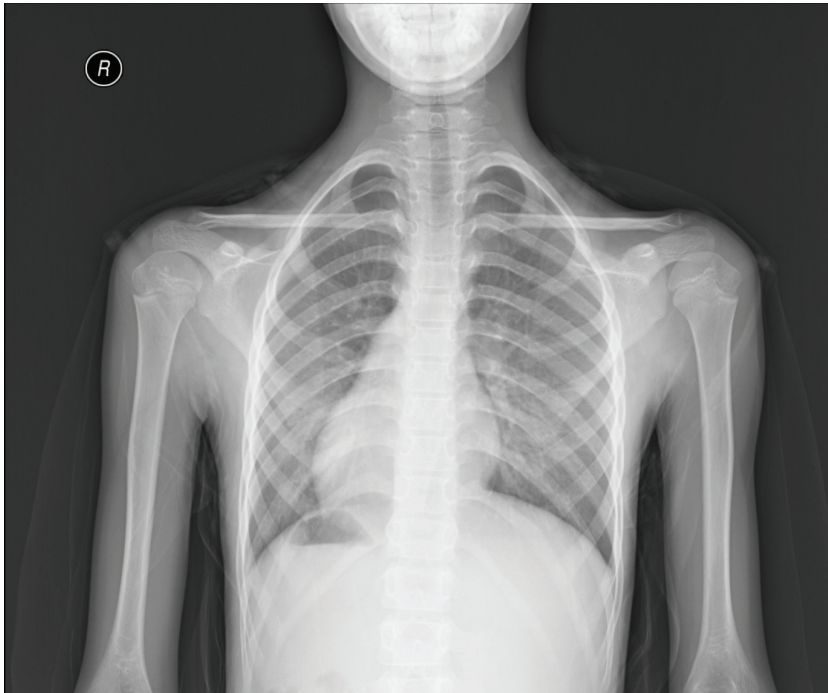
©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

galaktoz ve laktozun ömür boyu çıkarılması şeklindedir. Tanıdaki gecikmeler kronik karaciğer hastalığına, renal tubuler asidoza ve gelişimsel geriliğe neden olmaktadır. Erken tedaviye rağmen dil gelişiminde sorunlar ve kızlarda hipergonadotropik hipogonadizm görülebilmektedir (1-3). Situs inversus totalis insidansı 1/10000 olan diğer nadir bir konjenital hastalıktır (4). İç organlar vücutta ayna görüntüsü şeklinde yerleşmişlerdir; kalp apeksi sağ hemitoraksta, sol akciğer trilobe, sağ akciğer bilobe, karaciğer solda, dalak ve mide sağda yer almaktadır. Bu duruma %3-5 oranında konjenital kalp hastalığı, en sık olarak da büyük arterlerin transpozisyonu eşlik etmektedir (4, 5). Olguların %20'sinde siliyer disfonksiyona bağlı bronşiektazi ve sinüzitin görüldüğü Kartagener sendromu tablosu vardır (4, 5). Eşlik eden anomalilerin varlığı ve şiddetine göre olguların bir bölümüne erken çocukluk döneminde tanı konulabilse de çoğunlukla asemptomatik hastalar erişkin dönemde tesadüfen saptanmaktadır (5).

OLGU SUNUMU

Yirmialtı günlük erkek hasta sarılık, karın şişliği, kilo almama, ishal ve kusma nedeniyle götürüldüğü merkezde yapılan batın ultrasonografisinde assit saptanması üzerine hastanemize getirildi. Doğduğundan beri, günde 5-6 kez olan kansız ve mukussuz ishal öyküsü vardı. Özgeçmişinden, ailenin 1. gebelikten yaşayan 1. çocuğu olarak sezaryen ile 3100 gr olarak doğduğu, 10 günlük iken sarılığının başladığı öğrenildi. Anne ve babasının 3. dereceden akraba olduğu ve ailede bilinen başka bir

kalıtsal hastalık öyküsü olmadığı bilgisi alındı. Hastanın başvuru anındaki ağırlığı: 3840 gr (-1,6 SDS), boyu: 54 cm (-1,1 SDS) ve baş çevresi: 36 cm (-1,8 SDS) idi. Genel durumu orta, septik görünümde, cildi ikterik ve karını distandü idi. Kot altında 4 cm hepatomegali ve assit saptandı. Laboratuvar incelemede karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, hipoalbüminemi, direk bilirubin yüksekliği ve koagülopati mevcuttu. Kolestaz etiyojisi için bakılan viral enfeksiyonlar açısından serolojik testleri negatifti. Kan aminoasit analizi ile tirozinemi tip I ve sitrüllinemi tip II ekarte edildi. İdrarda redüktan madde pozitifliği olan ve idrar şeker kromatografisinde yüksek dansitede galaktoz pozitifliği bulunan hastaya galaktozemi ön tanısıyla galaktozsuz diyet tedavisi başlandı. Galaktoz-1-fosfat-ürütil transferaz enzim düzeyi: 1,9 U/g Hb (N≥18,5) düşüktü. *GALT* geninde homozigot p.S135L (c.404C>T) mutasyonu saptanarak galaktozemi tanısı doğrulandı. Hastanın galaktozsuz diyet ile takibinde kısa sürede karaciğer enzimleri ile bilirubin düzeyleri düştü ve koagülasyon testleri normale geldi. İzleminde büyümesi normal seyreden, kataraktı gelişmeyen ve sık enfeksiyon öyküsü olmayan hastanın 10 yaşında iken yapılan rutin poliklinik kontrolünde, kalp seslerinin belirgin olarak sağda duyulması üzerine çekilen akciğer grafisinde dekstrocardi saptandı (Şekil 1). Ekokardiyografide dekstrocardi dışında başka kardiyak anomali görülmedi. Karın ultrasonografisinde intraabdominal organlar da simetrik olarak ters yerleşimli bulununca galaktozemiye ek olarak situs inversus totalis tanısı konuldu. Hastanın yasal varisinden yazılı olarak bilgilendirilmiş olur alındı.



Şekil 1: Olgunun posteroanterior akciğer grafisinde dekstrocardi görüntüsü.

TARTIŞMA

Galaktozemi, galaktoz metabolizmasındaki 3 farklı enzim eksikliği sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir kalıtsal karbonhidrat metabolizması hastalığıdır. En sık görülen formu klasik galaktozemiye neden olan Galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz eksikliğidir. Klinik bulguları kolestaz, karaciğer yetmezliği, renal tubuler asidoz, galaktozuri, hipoglisemi ve katarakttır (1, 2, 6). Olgumuzda hastalığın tipik bulguları olan kolestaz, karaciğer disfonksiyonu, hipoglisemi ve galaktozuri mevcuttu. Katarakt görülmedi. Zamanında başlanan galaktoz ve laktosuz diyet ile hastanın bulguları tamamen düzeldi, büyüme ve gelişmesi akranlarından farklı olmadı ve hafif üst solunum yolu enfeksiyonları dışında tanıdan sonra ciddi hiçbir enfeksiyon geçirmedi. Ancak ilginç olarak hastanın tanı öncesinde birkaç kez çekilen akciğer grafilerine ve 6 ayda bir yapılan rutin fizik ve ultrasonografik incelemelerine rağmen 10 yaşına kadar fark edilmeyen situs inversus totalis anomalisi de vardı. Situs inversus totalis nadir bir konjenital anomalidir (4, 5). Abdominal ve torasik organlar ayna görüntüsü şeklinde transpoze yerleşmiştir. Situs solitus şeklinde izole görülebildiği gibi, konjenital kalp hastalıkları, kalp ileti defektleri, silier diskinezi, Kartagener sendromu ve polispleni olmak üzere başka anomalilerin birlikteliği de olabilir (4, 5). Eşlik eden anomalilerin şiddetine göre hastalar erken çocukluk döneminde de tanı alabilirler (4, 5). Ancak olgular çoğunlukla asemptomatiktir ve erişkin döneminde tesadüfen bu kompleks anomalileri saptanabilir (4, 5). Benzer şekilde hastamız da galaktozemi nedeniyle rutin takiplerine gelmekteyken, ilk kez 10 yaşında yapılan muayenesinde kalp seslerinin belirgin olarak sağda duyulması üzerine çekilen akciğer grafisinde dekstrocardisi saptanıp, karın ultrasonografisinde intraabdominal organların da simetrik olarak ters yerleştiğinin görülmesi sonucu situs inversus totalis tanısı almıştır. Altmış sekiz yaşındaki bir erkek hastada halsizlik, gece terlemesi, abdominal distansiyon ve hassasiyet ile hastane başvurusunda çekilen akciğer grafisinde kalbinin sağda yerleştiği fark edilmiş ve kronik myeloid lösemiyle eş zamanlı olarak tesadüfen situs inversus totalis tanısı bildirilmiştir (8). Kırkbeş yaşındaki tip 2 diyabetes mellitus ve bronşial astım tanıları ile uzun süre izlenen bir hastada ani başlayan göğüs ağrısı, terleme ve takipne nedeniyle hastaneye başvurusunda çekilen telegrafisinde miyokard enfarktüsüne eşlik eden dekstrocardi saptanmıştır (9). 2017'de Sivri ve arkadaşları (10), bir kalıtsal metabolik hastalık olan Fankoni-Bickel sendromu ile situs inversus totalis anomalisinin birlikteliğini rapor etmişlerdir.

SONUÇ

Akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde aynı ailede birden fazla kalıtsal metabolik hastalığın yanı sıra aynı hastada kalıtsal metabolik hastalık ve konjenital anoma-

lilerin beraberliğine de rastlanmaktadır. Biz de bu olgu sunumu ile literatürde ilk kez galaktozemi ve situs inversus birlikteliğini sunarken dikkatli bir fizik muayenenin en değerli tanı metodu olduğunu da bir kez daha vurgulamak istedik.

Etik Komite Onayı: Etik komite onayı alınmamıştır. (Olgu sunumu)

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- N.Ö.M., İ.D., Z.O., F.D.B., S.E., T.B.; Veri Toplama- D.K., S.K.; Yazı Taslağı- F.D.B., Z.O., S.K., S.E., T.B., İ.D.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.Ö.M., F.D.B., S.E., T.B., D.K.; Son Onay ve Sorumluluk- İ.D., F.D.B., Z.O., S.K., S.E., T.B., D.K., N.Ö.M.; Süpervizyon- N.Ö.M., S.K., F.D.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was not approved by an ethical committee. (Case Report)

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- N.Ö.M., İ.D., Z.O., F.D.B., S.E., T.B.; Data Acquisition- D.K., S.K.; Drafting Manuscript- F.D.B., Z.O., S.K., S.E., T.B., İ.D.; Critical Revision of Manuscript- N.Ö.M., F.D.B., S.E., T.B., D.K.; Final Approval and Accountability- İ.D., F.D.B., Z.O., S.K., S.E., T.B., D.K., N.Ö.M.; Supervision- N.Ö.M., S.K., F.D.B.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Atik S U, Gürsoy S, Koçkar T, Önal H, Adal SE. Clinical, molecular, and genetic evaluation of galactosemia in Turkish children. *Türk Pediatri Arş* 2016;51:204-9. [CrossRef]
2. Berry GT, Walter J, Fridovich-Keil JL. Chapter 6; Disorders of Galactose Metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (Eds). *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*, 6th Edition. Heidelberg: Springer Berlin; 2016:139-46. [CrossRef]
3. 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: McGraw Hill Medical Publishing Division; 2008. p.72.
4. Teele SA, Jacobs JP, Border WL, Chanani NK. Heterotaxy Syndrome: Proceedings From the 10th International PCICS Meeting. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2015;6(4):616-29. [CrossRef]

5. Niu MC, Dickerson HA, Moore JA, de la Uz C, Valdés SO, Kim JJ, et al. Heterotaxy syndrome and associated arrhythmias in pediatric patients. *Heart Rhythm* 2018;15(4):548-54. [\[CrossRef\]](#)
6. Fedakar A, Dursun F, Ceyhan İ, Yıldız M, Ergüven M. Galaktozemi. *Göztepe Tıp Dergisi* 2004;19:248-50.
7. Tokatlı A. Galaktozemi taraması. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21:214-23.
8. Sun Y, Li X, Li L, Liu H, Xu Q, Liu B. A patient with chronic myeloid leukemia and situs inversus totalis: A case report. *Oncol Lett* 2017;14(6):7425-30. [\[CrossRef\]](#)
9. Tat KK, Said A, Yee OY, Adinan SNBC, Kiam OT. ST-Elevation Myocardial infarction in situs inversus dextrocardia: A case report. *ASEAN Heart Journal* 2016;24(1):122-4. [\[CrossRef\]](#)
10. Taştemel-Öztürk T, Bilginer-Gürbüz B, Tekşam Ö, Sivri S. A Fanconi-Bickel syndrome patient with a novel mutation and accompanying situs inversus totalis. *Turk J Pediatr* 2017;59(6):693-5. [\[CrossRef\]](#)