

Klasik Galaktozemili Olgularda Klinik Özellikler

Clinical Features of the Patients with Classic Galactosemia

Dr. Yeşim ÖZTÜRK,^a
Dr. Barış ERDUR,^a
Dr. Yavuz TOKGÖZ^a

^aÇocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma BD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 23.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 15.10.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Yeşim ÖZTÜRK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Gastroenteroloji, Beslenme ve Metabolizma BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
yesim.ozturk@deu.edu.tr

ÖZET Amaç: Galaktozemi, yenidoğan döneminde galaktoz alımından sonra sarılık, hepatosplenomegali, kusma, hipoglisemi, katarakt ve sepsis ile karakterizedir. Ülkemizde dünya geneline göre daha sık görülen, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan bu hastalığın kendi olgularımızdaki klinik özelliklerini incelemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Son 12 yılda bölümümüzde klasik galaktozemi tanısıyla izlenen olguların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kayıtları tam olan 28 olgu çalışmaya alındı. **Bulgular:** Olguların 18'i erkek idi. En sık başvuru yakınması sarılık ve kusma idi. Tanı anında olguların %53.6'sında katarakt, %46.4'ünde malnütriyon, %50'sinde hepatomegali mevcuttu. Dokuz (%32.1) olguda ise eşlik eden çeşitli anomaliler vardı. Bunlar umbilikal herni, konjenital kalp hastalığı, femoral arter ve ven anomalisi, vezikoureteral reflü hastalığı, anal atrezi, doğumsal kalça çıkığı ve hipotiroidiydi. Semptomların başlangıcından tanı konana kadar geçen süre ortalama 19.5 ± 13.8 gündü. Klinik ve laboratuvar olarak tam düzelmeye 3-13 ay sürmüştü. Uzun süreli izlemi olan iki olguda dil, ince ve kaba motor gelişimlerinde değişik derecelerde gecikmeler saptandı. **Sonuç:** Galaktozemili olgularımızın klinik özellikleri literatürle benzer özelliktedir. Yüksek oranda eşlik eden anomalilerin saptanması dikkat çekicidir. Hastalığın ilk haftalarda bulgu vermesine rağmen tanı almada gecikme olduğu görülmüştür. Galaktozdan kısıtlı diyetle rağmen hayatın ileri dönemlerinde bir takım nörobilişsel sorunlar oluştuğu bildirilse de yenidoğan döneminde galaktozemiye bağlı toksik tablonun bir an önce düzeltilmesi ve bu hastalığa bağlı bebek ölümlerinin önlenmesinde, toplumumuzda sık görülen bu hastalığın ulusal yenidoğan tarama programında yer alması gerekliliği dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Galaktozemi; sarılık,yenidoğan; beyin hastalıkları, metabolik, doğuştan

ABSTRACT Objective: In the neonatal period, galactosemia is characterized by jaundice, hepatosplenomegaly, vomiting, hypoglycaemia, sepsis and cataract after ingestion of galactose. We aimed to evaluate the clinical features of this disorder which has serious morbidity and mortality and higher incidence in Turkey than in the world population. **Material and Methods:** In last twelve years, the medical records of the patients with classic galactosemia who diagnosed in our unit were examined retrospectively. **Results:** Of the 28 children with classic galactosemia, 18 were males. The most common presentation symptoms were jaundice and vomiting. At the time of the diagnosis, 53.6% cataract, 46.4% malnutrition, 50% hepatomegaly were detected. There was variable associated anomalies in 9 cases (32.1%). These anomalies were umbilical hernia, congenital heart disease, femoral artery and vein anomalies, vesicoureteral reflux disease, anal atresia, congenital hip dysplasia and hypothyroidism. The duration between of the time of diagnosis and the initiation time of the symptoms was 19.5 ± 13.8 days. Complete recovery were provided in 3-13 months. Two patients who have long term followed up had speech disabilities and retardation of motor skills. **Conclusion:** Clinical features of the the patients were similar in the literature. High rate of associated anomalies with galactosemia are pointed out. We determined that despite symptoms were begun at first weeks galactosemia diagnosis was delayed. In spite of the strict diet, retarded mental development, verbal dyspraxia, motor abnormalities are frequently seen in these patients. Nevertheless, national neonatal screening programme for galactosemia is necessary for prevention of baby deaths related to galactosemia in Turkey.

Key Words: Galactosemias; jaundice, neonatal; brain diseases, metabolic, inborn

GİRİŞ VE AMAÇ

Klasik galaktozemi, (McKusick 230400) galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) enzim eksikliğinin neden olduğu otozomal resesif geçişli bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Birçok hastada yenidoğan döneminde galaktoz alımından sonra sarılık, hepatosplenomegali, hepatoselüler yetmezlik, beslenme intoleransı, hipoglisemi, renal tübüler disfonksiyon, musküler hipotoni, sepsis ve katarakt görülür.^{1,2} Görülme sıklığı dünyada 1/40.000-1/80.000 arasında değişmekte, ülkemizde ise 1/23.775'dir.^{3,4} GALT eksikliğinde galaktoz-1-fosfat karaciğer, beyin, böbrekler, gözler ve over parankiminde birikir. Diyetle alınan galaktozun kısıtlanması beslenme güçlüğü, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipotoni ve katarakt gibi toksisite semptomlarını azaltmakla birlikte uzun süreli izlemde diyet tedavisi altında bilişsel fonksiyonlarda bozulma, nörolojik etkilenme, tremor, verbal apraksi, kız çocuklarda hipergonadotropik hipogonadizm olduğu bildirilmektedir.^{2,5-11} Bu anormalliklerin anne karnında uzun süreli endojen galaktoza maruziyet ve diğer faktörlere bağlı olduğu düşünülmekte ancak kesin olarak nedeni bilinmemektedir.

Burada dünya geneline göre ülkemizde daha sık görülen bu hastalığın kendi olgularımızdaki klinik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Son 12 yılda bölümümüzde klasik galaktozemi tanısı alan ve izlenen olguların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Galaktozemi tanısı, tüm olgularda idrarda şeker kromatografisinde galaktoz görülmesi ve GALT aktivitesi bakılarak konmuştu. Bazı olgularda kan total galaktoz düzeyi ve mutasyon analizi de çalışılmıştı. Cinsiyet, başlangıç semptomları, tanı yaşı, semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, eşlik eden anomali varlığı, büyüme geriliği varlığı, nörolojik sorunları, izlem süreleri, anne-baba akrabalığı ve kardeş ölüm öyküsü kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 programı ile yapıldı. Ölçülebilir değişkenlerin dağılımı için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Sa-

yımla belirlenen verilerin gruplandırılmış olarak karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Son 12 yılda bölümümüze yönlendirilen ve dosya kayıt bilgileri yeterli olan 28 olgu çalışmaya alındı. Olguların 18 (%64.3)'i erkek idi. Geliş yakınmaları; sarılık, kusma, karında şişlik, göbekten kanama ve uyku hali idi (Tablo 1).

Tanı anında 15 (%53.6) olguda katarakt, 13 (%46.4) olguda malnütrisyon, 14 (%50) olguda hepatomegali, 8 (%28.6) olguda asit mevcuttu. Dokuz (%32.1) olguda ise eşlik eden çeşitli anomaliler saptandı. Bunlar umbilikal herni (n= 1), konjenital kalp hastalığı (n= 2), femoral arter ve ven anomali-si (n= 1), vezikoüreteral reflü hastalığı (n= 2), anal atrezi (n= 1), doğumsal kalça çıkığı (n= 1) ve hipotiroidi (n= 1) idi.

Semptomların başlangıç yaşı ortalama 8.4 ± 7.0 gün, tanı aldığı yaş ise ortalama 28.0 ± 17.6 gün idi. Tanı konana kadar geçen süre ortalama 19.5 ± 13.8 gündü. İzlem süreleri 1-144 ay idi (Tablo 2). On iki yıllık izlemi olan iki, altı yıllık izlemi olan bir olguda Denver testinde dil, ince ve kaba motor gelişimlerinde değişik derecelerde gecikmeler saptandı. Bir olgu sepsis nedeniyle kaybedilmişti. Bu olguda aynı zamanda konjenital kalp hastalığı da vardı. Klinik olarak tam düzelme (sarılık, hepatomegali, malnütrisyon) ve protrombin zamanı (PT) uzunluğu, transaminaz yüksekliklerinin normale dönüşü 3-13 ay sürmüştü.

Olguların 15 (%53.6)'inin tanı anında alanin aminotransferaz (ALT) değerleri yüksekken tüm olgularda (%100) direkt bilirubin ve copartat aminotransferaz (AST) değerleri yüksekti. Dokuz

TABLO 1: Galaktozemili olguların başvuru yakınmaları.

Başvuru yakınmaları	n= 28	%
Sarılık	14	50.0
Kusma	2	7.1
Karında şişlik	2	7.1
Göbekten kanama	2	7.1
Sarılık ve karında şişlik	4	14.3
Sarılık ve uyku hali	4	14.3

TABLO 2: Galaktozemili olguların klinik özellikleri, tanı yaşı, tanı konana kadar geçen süre ve izlem süreleri.

	n=28	%
Cinsiyet (K/E)	10/18	
Katarakt	15	53.6
Malnütrisyon	13	46.4
Hepatomegali varlığı	14	50.0
Asit varlığı	8	28.6
Sepsis	9	32.1
Eşlik eden anomaliler	9	32.1
Semptomların başlangıç yaşı (gün)	8.4±7.0 (3-30)*	
Tanı aldığı yaş (gün)	28.0±17.6 (6-60)*	
Tanı ile semptom başlangıcı arasında geçen süre (gün)	19.5±13.8 (0-45)*	
İzlem süresi (ay)	36.5±43.0 (1-144)*	
ALT (IU/L)	67.7±29.7 (40-148)*	
AST (IU/L)	113.3±53.3 (47-235)*	
Direkt bilirubin (mg/dL)	3.6±2.2 (0.7-8.4)*	
Protrombin zamanı (sn)	16.4±4.1 (13-29.5)*	

* Ortalama ± standart sapma ve değer aralığı

(%32.1) olguda PT uzamıştı (Tablo 2). İki (%7.1) olguda hemoliz bulguları, 9 (%32.1) olguda sepsis kliniği vardı.

On altı (%57.1) olguda anne-baba arasında akrabalık, 7 (%25) olguda kardeş ölüm öyküsü mevcuttu.

TARTIŞMA

Son 12 yılda bölümümüzde izlenen klasik galaktozemi olgularında sarılık ve kusma en sık görülen semptomlardı ve semptomların ortaya çıkış zamanını önemli bir galaktoz kaynağı olan anne sütü veya formula alımından sonraki bir-iki hafta içindeydi. Bu bilgiler literatürle uyumluydu.²

Klasik galaktozeminin ana bulguları olan katarakt, malnütrisyon ve karaciğer tutulumu olgularımızın yarısında tanı anında mevcuttu.² Karaciğer tutulumunda laboratuvar bulgularından ALT yüksekliği olguların yarısında varken AST yüksekliği ve direkt bilirubin yüksekliği tüm olgularda mevcuttu. Dikkati çeken bir başka konu oldukça yüksek oranda (%32.1) gördüğümüz galaktozemiye eşlik eden anomalilerin varlığı idi. Bu anomaliler

umbilikal herni, konjenital kalp hastalığı, femoral arter ve ven anomalisi, vezikoüreteral reflü hastalığı, anal atrezi, doğumsal kalça çıkığı, hipotiroidi idi. Literatürde bu hastalıklar ile galaktozemi birlikteliği daha önce bildirilmemişti. Literatürde Galen veni anevrizması, konjenital portosistemik şant gibi damar anomalilerinin galaktozemi ile birlikteliği tanımlanmıştı.^{12,13}

Galaktozemide prenatal büyümenin normal olduğu ancak postnatal büyümenin etkilendiği bunun azalmış IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Serimizde tanı anında ilk iki ayda olgularımızın yarısında akut malnütrisyon tablosu mevcuttu, bu durum hastaların metabolik dekompanzasyonu ile ilişkili idi. Bir yıl içinde tümünün malnütrisyonu düzelmişti. Uzun izlemi olan olgularımızda hâlihazırda büyüme geriliği mevcut değildi ancak en büyük olgumuzun 12 yaşında olduğunu düşünürsek uzun süreli izleme ihtiyaç olduğu açıktır.

Otozomal resesif geçişli hastalıklarda aile içi evlilikler önemlidir. Hasta grubumuzda akraba evliliği oranının Türkiye geneline göre yaklaşık iki kat fazla olduğunu gördük. Bu konuda toplumun bilinçlendirilmesi ve akraba evliliklerinin önlenmesi gereklidir. Kardeş ölüm öyküsünün %25 gibi yüksek bir oranda bulunması birçok metabolik hastalıkta olduğu gibi galaktozemi tanısında da anamnezde elde edilen önemli bir ipucudur.

Çalışmamızda hastalığın ilk bir ay içinde, özellikle ilk bir haftada bulgu verdiği halde olgularımızda tanı almada ortalama 20 günlük bir gecikme olduğu hatta bu gecikmenin 45 güne kadar uzadığı görülmüştür. Bu gecikmede ailenin doktora geç başvurusu, olguyu ilk gören birinci basamak hekiminin tanı güçlüğü, ülkemizdeki hasta sevki ile ilgili problemlerin rol oynadığı düşünülebilir. Klasik galaktozemide her ne kadar galaktozdan kısıtlı diyetle rağmen hayatının ileri dönemlerinde bir takım nörolojik sorunlar oluştuğu gösterilse de galaktozemiye bağlı toksik tablonun biran önce düzeltilmesi ve bu hastalığa bağlı bebek ölümlerinin önlenmesinde, toplumumuzda dünya geneline göre sık görülen bu hastalığın ulusal yenidoğan tarama programında yer alması gerekliliği dikkat çekmektedir.¹⁵

Sonuç olarak, galaktozemili olgularımızın klinik özellikleri literatürle benzer özelliktedir. Yüksek oranda eşlik eden anomalilerin saptanması dikkat çekicidir. Hastalık ilk haftalarda bulgu vermesine rağmen olguların doğru tanı alması önemli

ölçüde geç olmaktadır. Bu nedenle bebek ölümlerinin azaltılmasında toplumumuzda dünya geneline göre daha sık görülen galaktozeminin ulusal yenidoğan tarama programında yer alması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bosch AM, Grootenhuys MA, Bakker HD, Heijmans HS, Wijburg FA, Last BF. Living with classical galactosemia: health-related quality of life consequences. *Pediatrics* 2004;113(5):e423-8.
2. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(4):516-25.
3. Baykal T, Hüner G, Şarbat G, Demirkol M. [Inborn errors of metabolism: selective screening]. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 1998;61(2):379-83.
4. Coskun T, Erkul E, Seyrantepe V, Özgüç M, Tokatlı A, Özalp I. Mutational analysis of Turkish galactosaemia patients. *J Inherit Metab Dis* 1995;18(3):368-9.
5. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* 1990;13(6):802-18.
6. Kaufmann FR, McBride-Chang C, Manis FR, Wolff JA, Nelson MD. Cognitive functioning, neurologic status and brain imaging in classical galactosaemia. *Eur J Pediatr* 1995;154(7):S2-5.
7. Cleary MA, Heptinstall LE, Wraith JE, Walter JH. Galactosemia: relationship of IQ to biochemical control and genotype. *J Inherit Metab Dis* 1995;18(2):151-2.
8. Shield JP, Wadsworth EJ, MacDonald A, Stephenson A, Tyfield L, Holton JB, et al. The relationship of genotype to cognitive outcome in galactosaemia. *Arch Dis Child* 2000;83(3):248-50.
9. Schweitzer S, Shin Y, Jakobs C, Brodehl J. Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. *Eur J Pediatr* 1993;152(1):36-43.
10. Koch TK, Schmidt KA, Wagstaff JE, Ng WG, Packman S. Neurologic complications in galactosemia. *Pediatr Neurol* 1992;8(3):217-20.
11. Ridel KR, Leslie ND, Gilbert DL. An updated review of the long-term neurological effects of galactosemia. *Pediatr Neurol* 2005;33(3):153-61.
12. Filippi L, Pezzati M, Poggi C, Pasquini E. Vein of Galen aneurysmal malformation and galactosemia in a neonate: a previously unreported association. *Paediatr Anaesth* 2007;17(12):1221-3.
13. Sodhi KS, Thapa BR, Walia A, Khandelwal N. Congenital intrahepatic porto-systemic venous shunt with galactosemia. *Indian J Gastroenterol* 2007;26(2):87-8.
14. Panis B, Gerver WJ, Rubio-Gozalbo ME. Growth in treated classical galactosemia patients. *Eur J Pediatr* 2007;166(5):443-6.
15. Hughes J, Ryan S, Lambert D, Geoghegan O, Clark A, Rogers Y, et al. Outcomes of siblings with classical galactosemia. *J Pediatr* 2009;154(5):721-6.