

GALAKTOZEMİ

(Psödötümör Serebri Tablosu Gösteren Bir Vakanın Takdimi)

Prof. Dr. Alev Hasanoğlu(*) • Doç. Dr. Selim Kurtoğlu(**)
Yard. Doç. Dr. Süleyman Balkanlı(***) • Araşt. Gör. Mustafa Kendirci(****)

ÖZET: Katarakt, sarılık, hepatomegali, asit, peritonit ve psödötümör serebri tablosu ile gelen bir galaktozemi vakası klinik ve patolojik bulguları ile takdim edildi.

SUMMARY: *Galactosemia:* A case of galactosemia showing cataract, jaundice, ascide, peritonitis and pseudotumor cerebri was presented with clinical and pathologic findings.

GİRİŞ

Galaktozemi tablosu genellikle galaktoz-1 fosfat üridil transferaz eksikliğine bağlı olarak gelişir ve kusma, ishal, konvulziyon, anemi, uzayan sarılık, gelişme geriliği, hepatomegali, katarakt ve mental retardasyonla seyreder (2, 6, 11, 12). Hastalık ilk kez 1935 Mason ve Turner tarafından tanımlanmıştır (10). Ülkemizde Hacettepe Çocuk Hastanesinden Tanzer ve arkadaşları 6 galaktozemi vakası yayınlamışlardır (12). Klinik olarak düşünülmeyp laboratuvar çalışmaları yapılmadığı için gözden kaçan vakalar olduğu gerçektir. Bu nedenle servisimizde tespit ettiğimiz vakayı sunarak konunun önemine dikkat çekmeyi uygun gördük.

VAKA TAKDİMİ

K. A. (421573), 25 günlük erkek hasta 2.3.1988 tarihinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Servisine sarılık nedeniyle yatırıldı. Sarılığın üçüncü gün başlayıp devam ettiği öğrenildi. Hikayesinde anne-baba akrabalığının bulunmadığı, diğer beş kardeşinin 10-30 günlükken eksitus olduğu, üç kardeşinin sağlıklı olduğu öğrenildi. Fizik Muayenede: Boy 50 cm, ağırlık 2900 gr, baş çevresi 36, göğüs çevresi 32 cm, cild ikterik, ön fontanel 4x5 cm açıklıkta ve bombe, süturlar açık, karaciğer orta hatta 5 cm sert kıvamda ele geliyor, dalak nonpalpe idi. Yenidoğan refleksleri alınıyordu. Gözde, bilateral nükleer katarakt tespit edildi.

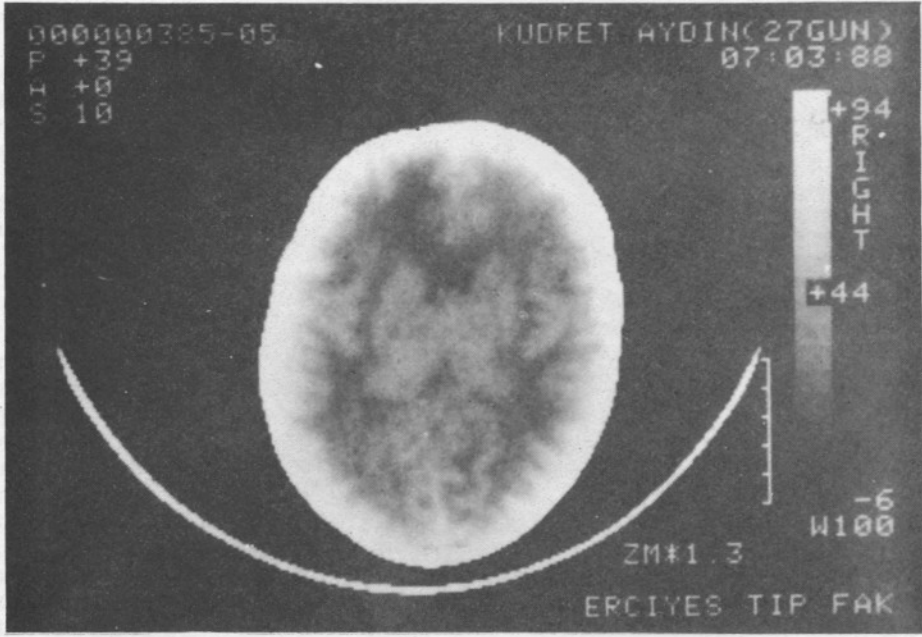
Laboratuvar Bulguları: İdrar renk bulanık sarı, reaksiyon 5, dansite 1036, protein (-), glukoz eser, bilirubin (+++), redüktan madde (+++), Hb % 10.7 gr, BK 16 000 mm³, periferik kanda; çomak % 24, parçalı % 46, lenfosit % 30, trombositler yeterli, toksik granülasyon pozitifdi. Kan şekeri % 40-80 mgr arasında, BUN % 57 mgr, sodyum 132 mEq/L, potasyum 5.7 mEq/L, bilirubin total % 32.4, direkt % 12.4 mgr, GOT 238, GPT 97 Ü, alkalen fosfataz 246 IU, anne ve çocuk kan grubu A Rh (-), direkt Coombs (-), toksoplazma, rubellave HBsAg çalışmaları negatif, beyin omurilik sıvısı normal, protrombin zamanı 8 saniye, kafa ve diz grafisi normal bulundu. Bilgisayarlı beyin tomografisinde yaygın beyin ödemi mevcuttu (Resim I). Karın ve karaciğer ultrasonografisi normaldi. Parasentezle alınan asit mayiinde bol lökosit vardı ve kültüründe E. Coli üretili. İdrar ve kan aminoasit

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

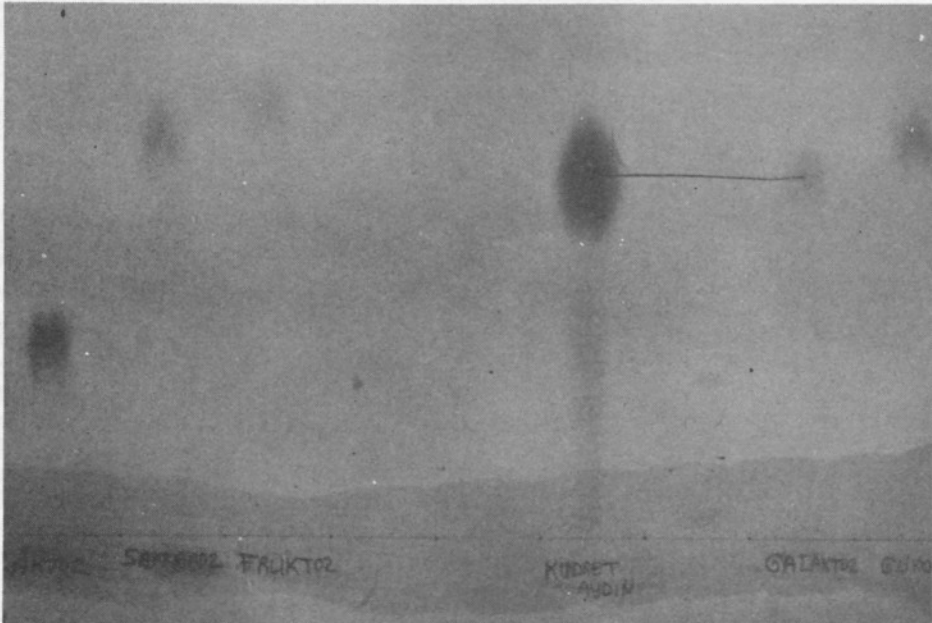
(**) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Doçenti

(***) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Yardımcı Doçenti

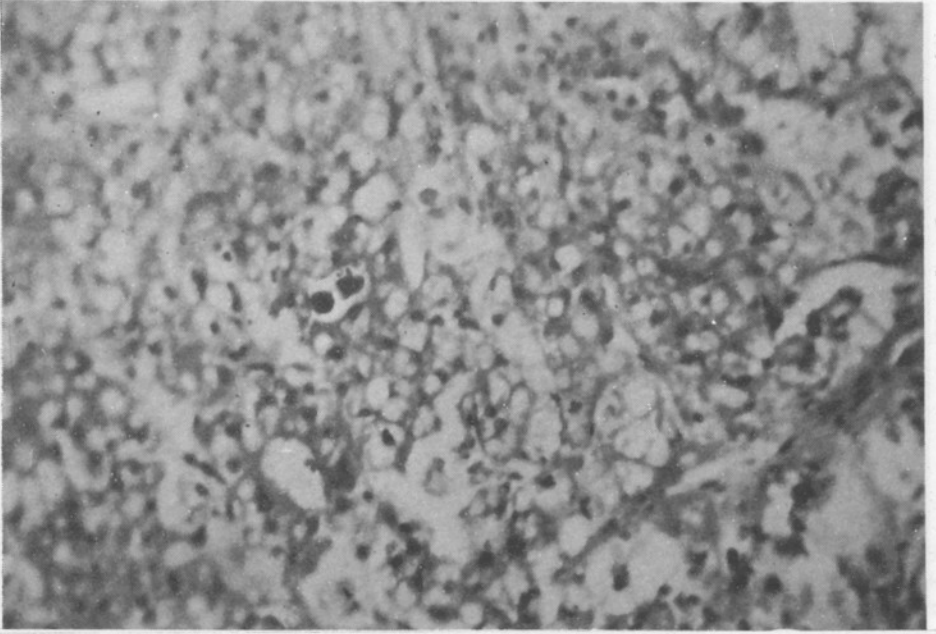
(****) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Başasistanı



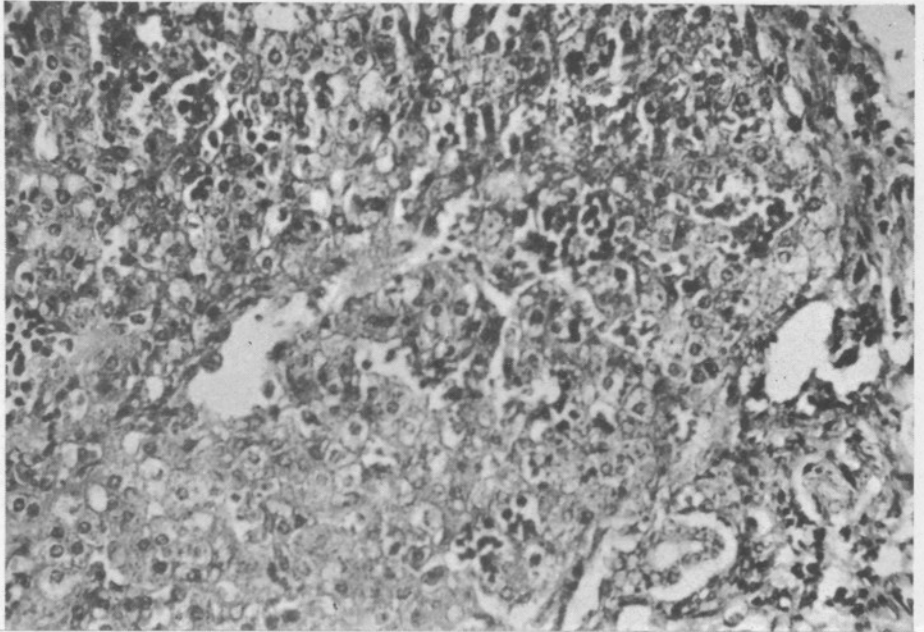
Resim 1: Bilgisayarlı beyin tomografisinde yaygın beyin ödemi gözlenmektedir.



Resim 2: Şeker kromatografisinde belirgin galaktoz lekesi izlenmektedir.



Resim 3: Karaciğerde belirgin kolestaz ve yağlanma (H. E. x 360).



Resim 4: Safra duktus proliferasyonu ve ekstramedüller hemopoesis (H. E. x 360).

çalışmasında hafif jeneralize aminoasitüri, şeker kromatografisinde yaygın galaktoz lekesi izlendi (Resim II).

Klinik Seyir ve Tedavi: Hastaya başlangıçta sarılığı için 5 mgr/kg fenobarbital, distansiyon ve genel durumunda bozulma nedeniyle sefazolin 60 mgr/kg, gentamisin 7.5 mgr/kg başlandı. Hematemez ve hemoglobin düzeyin de düşme nedeniyle taze kan, karaciğer yetmezliği nedeniyle 100 mgr/kg L-Dopa verildi. Durumu giderek bozulan ve karında asit toplanan hasta yaşının yedinci günü eksitus oldu.

Postmortem incelemede peritonit görünümü, karaciğerde sarı-yeşil renk dikkati çekti. Karaciğerin histopatolojik incelemesinde belirgin kolestaz, yağlanma, safra duktus proliferasyonu ve ekstrapedüller hemopoiesis tespit edildi (Resim III, IV).

TARTIŞMA

Galaktoz anne sütü, inek sütü ve diğer laktozlu mamalarla alınır. İnce barsağın fırçamsı kenarında laktoz hidrolize olduktan sonra glukoz ve galaktoz olarak emilir. Emilen galaktozun % 90'ı karaciğere gelir ve üç kademede glukoz-1 fosfata çevrilir (2, 6, 11). İlk basamakta galaktokinaz enzimi ile fosforilasyona uğrayarak galaktoz-1 fosfat ortaya çıkar. İkinci basamakta galaktoz-1 fosfat üridil transferaz enzimiyle katalize olarak üridin difosfat galaktoz ve glukoz-1 fosfat ortaya çıkar. Üçüncü basamakta ise üridindifosfat galaktoz-4 epimeraz enzimiyle üridindifosfat glukoz ortaya çıkar ve sonuçta glukoz-1 fosfata dönüşür.

Yenidoğanda galaktoz metabolizmasının erişkinlere oldukça aktif olduğu tespit edilmiştir. Galaktoz metabolizması için gerekli enzimler karaciğer, beyin ve hematopoetik dokularda mevcuttur (6). Yenidoğanda galaktozun oksidatif metabolizma için majör substrat ve doku karbonhidrat deposu için prekürsör madde olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Galaktoz metabolizmasındaki bozukluklar her üç enzimin eksikliğine bağlıdır. Fakat epimeraz eksikliğinin klinik bulgu vermediği, hatta sağlıklı çocuklarda bile enzim seviyesinin düşük bulunabildiği anlaşılmıştır (4). Galaktokinaz eksikliği 1/100.000 oranında görülür ve genellikle sistemik bulgular göstermeden sadece katarakt oluşumuyla seyrederek (2, 6). Bu bilgilerimize karşılık Litman katarakt, psödötümör serebri ve mental retardasyonla seyreden galaktokinaz eksikliği yayınlayarak bu enzim eksikliğinin her zaman benign seyretmediğini bildirmiştir (9). Galaktokinaz eksikliğinde galaktoz yan ürün olarak galaktitol ve çevrilir. Lenste biriken galaktitol osmotik olarak su çeker ve lensin yapı ve bütünlüğünü bozarak katarakt oluşumuna yol açar (9).

Galaktozemi veya klasik galaktozemi terimi genellikle galaktoz-1 fosfat üridil transferaz enzim eksikliği için kullanılmaktadır. Bu enzim eksikliği otozomal ressesif geçer ve yaklaşık 1/40.000 doğumda gözlenir (6). Neonatal mortalitesi % 20 gibi oldukça yüksektir. Enzim eksikliği ile doğan çocuk laktozlu gıdaları alıncaya dek normal gözükür. Klinik tablo akut fulminant veya subakut şekilde başlayabilmektedir (6). Akut başlayan vakalarda hepatomegali, direkt bilirubin yüksekliği, ishal, kusma, hipoglisemi ve letarji gözlenir (3, 6). Ayrıca katarakt, psödötümör serebri, hipotiroidizmi, renal tubuler defektte proteinüri glukozüri, aminoasitüri, fosfatüri ve bikarbonatüri gelişir (1, 3, 5, 6, 7, 9). Subakut klasik galaktozemi ise kusma, ishal, karaciğer büyüklüğü, aşırı kilo kaybı ve büyüme geriliği ile seyreder. Renal tubuler defekt, katarakt, peritonit ve asit toplanması ortaya çıkar. Devam eden karaciğer disfonksiyonuyla siroz tablosu gelişir. Yedi haftalık bebeklerde bile hepatik fibroz oluşabilmektedir (6). Tedavi edilmeyen vakalarda mental reterdasyon gelişir. Galaktokinaz eksikliğinin aksine transferaz eksikliği her organı ilgilendiren bozukluklara yol açar. Santral sinir sisteminde galaktoz-1 fosfat, glukoz alımını önler. Ayrıca fosfoglikomutaz aktivitesinin önlenmesi hipoglisemiye yol açar. Galaktozeminin santral sinir sistemi bulgularından birisi de psödötümör serebridir ve her iki enzim eksikliğinde de oluşabilmektedir (1, 5, 9). Katarakt oluşumuna benzer şekilde galaktitol birikimi osmatik gradientle beyin ödemeine yol açar. Bilgisayarlı beyin tomografisinde yaygın serebral ödem tespit edilir ve galaktozemi tedavisi ile çözülmektedir (1).

Galaktozemik hastaların % 28'inde ağır enfeksiyonların ve özellikle E. Coli etkeninin

sık olduğu bilinmektedir (6, 8). Transferaz aktivitesi bulunmayan beyaz kürelerin fagositik ve bakterisidal aktivitelerinin düşük olduğu düşünülmektedir.

Kusma, sarılık, gelişme geriliği ve sepsis bulguları gösteren her yenidoğanda galaktozemi araştırılmalıdır. Laktoz almayan ve intravenöz glukoz verilen hastalarda idrarda redükten madde negatif çıkabilir, testin uygun şartlarda tekrarı gerekir. İdrarda Clinitest ile redükten madde pozitif ve glukoz oksidaz reaksiyonu (Stikslerle) negatif ise galaktozemi şüphesi artar. İdrarda yapılan şeker kromatografisinde galaktoz lekesi tespit edilir. Kesin ve biokimyasal teşhis eritrositlerde galaktoz-1 fosfat üridil transferaz enzim düzeyi çalışılmasıyla konulur.

Tedavi diyetten laktozun çıkarılmasıyla yapılır. Ayrıca hastada bulunan hipoglisemi, anemi, sepsis, sarılık ve koagülasyon bozuklukları tedavi edilmelidir.

Hastamızda enzim çalışması yapılmamakla beraber klinik tablo ve patolojik bulguları ile klasik galaktozemi bulunduğu söylenebilir. Direkt bilirubin yüksekliği, hepatomegali, asit, peritonit, E. Coli üretilmesi ve psödötümör serebri klasik galaktozemiye desteklemektedir. Yukarıda bahsedilen bulguları gösteren yenidoğan bebeklerde galaktozeminin düşünülüp araştırılması ve erken tedaviye başlanması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Belman, AL, Moshe, SL and Zimmerman, RD: Computed tomographic demonstration of cerebral edema in a child with galactosemia. *Pediatrics*, 78 (4): 606-609 (1986).
- 2- Bondy, PK and Felig, P: Disorders of carbohydrate metabolism. in: Bondy, PK and Rosenberg, LE (eds) *Duncan's Diseases of Metabolism* Philadelphia: WB Saunders Co., pp. 318-320 (1974).
- 3- Dennhy, PH, O'Shea, PA and Abuelo, DN: A newborn infant with bilious vomiting and jitteriness. *J. Pediatr.* 106 (1): 161-166 (1985).
- 4- Gitzelmann, R: Deficiency of uridine diphosphate galactose 4-epimerase in blood cells of an apparently healthy infant. *Helv Pediatr Acta*, 27: 125 (1972).
- 5- Huttenlocher, PR, Hillman, RE and Hsia, YE: Pseudotumor cerebri in galactosemia. *J. Pediatr.*, 76 (6): 902-905 (1970).
- 6- Kliegman, RM and Sparks, JW: Perinatal galactose metabolism. *J Pediatr*, 107 (6): 831-839 (1985).
- 7- Kohn, BA: The differential diagnosis in infancy and childhood. *Am J Dis Child*, 130: 184-192 (1976).
- 8- Levy, HL, Sepe, SS, Shih, VE et al: Sepsis due to *Escherichia coli* in neonates with galactosemia. *N. Eng J Med*, 297: 823-825 (1977).
- 9- Litman, N, Kanter, AI and Finberg, L: Galactokinase deficiency presenting as pseudotumor cerebri. *J Pediatr*, 86: 410-412 (1975).
- 10- Masan, HH and Turner, ME: Chronic galactosemia. *Am J Dis Child*, 50: 359 (1935).
- 11- Segal, S: Disorders of galactose metabolism. in: Stanbury, JB Wyngaarden, JB and Fredrickson, DJ (eds) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill Book Co. p. 160-181 (1978).
- 12- Tanzer, F., Özalp, İ., Tuncer, M., Hasanoğlu A ve Yeğin, O.: Galaktozemi. *Çocuk Sağl ve Hast Derg.* 22 (2): 131-140 (1979).