

SPOSTRZEŻENIA KLINICZNE

Jadwiga Trzeciak¹, Marta Ciebiera¹, Artur Mazur^{1,2}

Klasyczna postać galaktozemii u 9-dniowego noworodka

¹Z Oddziału Dziecięcego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie

Ordynator: dr med. J. Rusin

²Z Instytutu Fizjoterapii Uniwersytetu Rzeszowskiego

Kierownik: prof. UR dr hab. n. med. A. Kwolek

Galaktozemia jest rzadkim wrodzonym błędem metabolizmu, który w przypadku szybkiej diagnozy może być skutecznie leczony. Istota jej polega na deficycie jednego z enzymów biorących udział w metabolizmie galaktozy i dotyczy: galaktokinazy, 4-epimerazy UDP-glukozowej lub urydililotransferazy galaktozo-1-fosforanu. W niniejszej pracy opisujemy 9-dniowego noworodka, z klinicznymi objawami wysoce sugerującymi deficyt urydililotransferazy galaktozo-1-fosforanowej.

Słowa kluczowe: galaktozemia, noworodek

Classical galactosemia in 9 days old newborn-a case report

Galactosemia is a rare inborn error of metabolism, which if detected can be treated effectively. Galactosemia can occur due to the deficiency of either galactose-1-phosphate uridyl transferase, galactose epimerase or galactokinase. Both these deficiencies have their characteristic presentation. In this case report we describe a 9 days-old infant who presented with clinical symptoms highly suggestive of galactose-1-phosphate uridyl transferase deficiency.

Key words: galactosemia, newborn

Galaktozemia jest wadą metaboliczną związaną z zaburzeniem przemian węglowodanów. Uwarunkowana jest genetycznie i dziedziczona autosomalnie recesywnie. Istota jej polega na deficycie jednego z enzymów biorących udział w metabolizmie galaktozy i dotyczy: galaktokinazy, 4-epimerazy UDP-glukozowej lub urydililotransferazy galaktozo-1-fosforanu (GALT) [1].

Galaktozemia po raz pierwszy została opisana przez Gopperta w 1917 roku, kolejne opisy pochodzą z 1935 roku [2, 3]. Częstość jej występowania waha się w zależności od autorów od 1:1700 – 180 000 urodzeń w Europie [4, 5]. Jest to choroba dość rzadka, a rozpoznanie jej napotyka na trudności, ze względu na niecharakterystyczne objawy. Klasyczna galaktozemia dziedziczona autosomalnie recesywnie powstaje w wyniku zmian strukturalnych urydililotransferazy galaktozo-1-fosforanu, które prowadzą do zniesienia jej ak-

tywności enzymatycznej. W następstwie dochodzi do nagromadzenia w tkankach galaktozy, galaktozo-1-fosforanu i galaktikolu. Zmiany toksyczne w wątrobie, nerkach i mózgu związane są z nagromadzeniem w komórkach galaktozo-1-fosforanu, natomiast zmętnienie soczewki jest następstwem zmian osmotycznych spowodowanych kumulacją galaktikolu. Podobne działanie galaktikolu na mózg powoduje w niektórych przypadkach podwyższenie ciśnienia śródczaszkowego i objawy pseudoguzia.

Objawy chorobowe ujawniają się zaraz po urodzeniu, po rozpoczęciu karmienia mlekiem matki lub sztucznymi mieszankami mlecznymi. Choroba przebiegać może na 2 sposoby:

- 1) piorunujący – przypominający posocznicę noworodka
- 2) stopniowy – objawy narastają stopniowo w ciągu pierwszych miesięcy życia.

Pierwsze objawy to biegunka, uporczywe wymioty i narastające wyniszczenie. Powiększeniu ulegają wątroba i śledziona, pojawia się żółtaczka, skaza krwotoczna i cechy uszkodzenia funkcji wątroby. Uszkodzeniu ulegają również nerki, a w szczególności kanaliki nerkowe. Występuje białkomocz, aminoacyduria (wydalanie aminokwasów z moczem). Już po urodzeniu stwierdzić można w lampie szczelinowej zaćmę, która narasta, o ile galaktoza nie zostaje wyeliminowana z pokarmów. W późniejszych okresach zaznacza się opóźnienie rozwoju umysłowego, nie tak znaczne jak w fenyloketonurii [1, 4]. Wariant Duarte galaktozemii spowodowany jest mutacją genu allelicznego w stosunku do genu klasycznej galaktozemii. Homozygoty tego wariantu wykazują w krwinkach 50% normalnej aktywności urydylotransferazy (podobnie jak heterozygoty postaci klasycznej), a ich rodzice odpowiednio więcej (75%). Defekt nie powoduje żadnych objawów klinicznych, ale jego znajomość bywa pomocna w analizie genetycznego przekazywania galaktozemii [1, 4, 6]. Wariant Negro występuje u osób rasy czarnej, cechuje się zupełnym brakiem aktywności urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu w erytrocytach. Pacjenci nie wykazują objawów chorobowych i zmian biochemicznych typowych dla galaktozemii, prawdopodobnie w wyniku zachowania 10% aktywności enzymatycznej w wątrobie i jelicie. Ze względu na częstość występowania oraz niecharakterystyczne objawy rozpoznanie jej napotyka trudności [4].

OPIS PRZYPADKU

Noworodek z CIII, PIII urodzony w 37 Hbd cięciem cesarskim z powodu podejrzenia pęknięcia blizny po poprzednim cięciu, z masą urodzeniową – 3000 g, oraz 10 pkt w skali Apgar. Wypisany został ze szpitala w 4 dobie życia w stanie ogólnym dobrym z poziomem bilirubiny o wartości 13,8 mg%, przeciwciał przeciw krwinkom czerwonym dziecka we krwi matki nie wykryto (gr. krwi matki – 0 Rh (-)minus; gr. krwi dziecka – A Rh (+) dodatni). W 6 dobie życia rodzice zauważyli zażółcenie dziecka. Do szpitala zgłosili się w 9 dobie życia, gdy dziecko stało się apatyczne i przestało jeść.

Z wywiadu rodzinnego wiadomo, że matka i ojciec nie byli spokrewnieni, są zdrowi, brat dziecka ma 3,5 roku, jest zdrowy, siostra nie żyje, zmarła w wieku 2 miesięcy 5 lat wcześniej (leczona z powodu hiperbilirubinemii, posocznicy, cholestazy, wodobrzusza).

Przy przyjęciu stan dziecka określony był jako bardzo ciężki. Było ono areaktywne, odwod-

nione i septyczne. Skóra była wiotka, szarżółta, mało elastyczna. Śluzówki były podsychnięte, zażółcone. Tętno serca ciche, czyste, akcja serca miarowa, ok. 140/min. Zwracało uwagę odgięciowe ułożenie dziecka, było ono sztywne i miało obecne objawy oponowe.

W badaniach laboratoryjnych z odchylen od normy stwierdzono: podwyższone poziomy bilirubiny pośredniej – 37,9 mg%, bilirubiny bezpośredniej – 5,7 mg%, ASPAT – 87, ALAT – 47 U/l oraz zaburzenia układu krzepnięcia. Wykluczono zapalenie opon na podstawie oceny płynu mózgowo-rdzeniowego. Wysłano próbki do badań w kierunku chorób metabolicznych: TANDEM, GC/MS i w kierunku galaktozemii, ponadto zabezpieczono krew na posiew oraz zapotrzebowano koncentrat krwinek czerwonych i osocze do transfuzji wymiennej. W leczeniu zastosowano: Claforan, Amikin, Dexaven, Luminal, fototerapię. Zastosowano dietę eliminacyjną preparatem hydrolizatu kazeiny niezawierającego laktozy (Nutramigen).

W 10 dobie życia nadal utrzymywał się ciężki stan dziecka. Wykonano transfuzję wymienną przez cewnik założony chirurgicznie do naczyń pępkowych. Pobrano badania kontrolne I, II i III fazy.

Stan zdrowia noworodka ulegał stopniowej poprawie. Ustąpiło zażółcenie, sztywność, ułożenie odgięciowe, dziecko było stabilne oddechow i krążeniowo, utrzymywało ciepłotę ciała. W 13 dobie otrzymaliśmy dodatni wynik testu Beutlera i Baludy w kierunku galaktozemii – brak aktywnego enzymu urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu. Poza tym TANDEM wykazał podwyższony poziom fenyloalaniny, tyrozyny i metioniny prawdopodobnie w wyniku uszkodzenia wątroby.

Noworodka w 23 dobie życia wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym (skóra różowa, ułożenie ciała dowolne, prawidłowo przybiera na wadze). Badania kontrolne prawidłowe: bilirubina – 0,6 mg%, ASPAT – 30, ALAT – 23 U/l. Dziecko pozostaje na diecie bezlaktozowej oraz pod kontrolą Poradni Metabolicznej, Neurologicznej i Okulistycznej.

Powyższy opis przypadku przedstawia postać klasyczną, najbardziej typową postać galaktozemii. Związana jest ona z blokiem metabolizmu galaktozy, w wyniku zaburzenia aktywności GALT, co prowadzi do nagromadzenia się galaktozo-1-fosforanu, związku, toksycznego dla narządów mięszowych oraz produktów redukcji i utleniania galaktozy, to jest galaktitolu i galaktianu, które odkładają się w tkankach i są obecne w moczu [1, 4, 6, 7].

Gen kodujący GALT znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 9, przy pomocy mapowania genów określono jego położenie (9p13) [8]. Elsas i wsp. [4] oznaczyli ponad 130 mutacji genu dla GALT, natomiast pod koniec 1998 roku Tyfield i wsp. [5] w wyniku przeprowadzonych badań nad częstością zmienności alleli, wykazali ponad 150 różnych podstawowych zmian u 24 różnych populacji i 15 grup etnicznych. Należy zaznaczyć, że każda mutacja związana jest z deficytem aktywności enzymu. Dwie główne mutacje Q188R (w białku enzymu GALT glutamina zastąpiona jest arginina w kodonie 188 eksonu 6) [15] i K285N odpowiadają za ponad 70% alleli odpowiedzialnych za powstanie galaktozemii w populacji rasy białej i są związane z klasyczną postacią tej wady metabolicznej.

Każda mutacja w locus dla GALT ma swój obraz kliniczny i rozwija różne postaci głównego typu Duarte – od możliwie łagodnych w wariacie mutacji S135L do ciężkiego zespołu objawów galaktozemii w wariantach klasycznym, Indiana, czy Rennes [9]. Genotypy D/N, D/D, D/G wykazują w przybliżeniu 75%, 50% i 25% aktywności enzymu GALT, jeżeli G użyjemy do oznaczenia alleli wywołujących galaktozemię, D dla alleli Duarte (N314D), a N do prawidłowych alleli [4]. Allel Duarte jest związany z izoformą enzymu, który działa w bardziej kwaśnym pH niż normalny, wariant ten znany jako D2 ma mniejszą aktywność GALT. Homozygota pod względem allela D wykazuje zwykle 50% aktywności GALT, ale gdy aktywność enzymu jest większa, wówczas mamy do czynienia z wariantem określanym jako Los Angeles (LA) lub D1 (10,11), kiedy N314D jest w pozycji cis w stosunku do L218L. Inny typ galaktozemii – Negro związany jest z mutacją S135L. Heterozygoty wykazują bliską normalnej aktywność enzymu w białych krwinkach, podczas gdy w klasycznej galaktozemii heterozygoty wykazują około 50% aktywności, zarówno w czerwonych, jak i białych krwinkach. Pacjenci z mutacją S135L mają łagodniejsze objawy kliniczne [12].

Objawy galaktozemii można podzielić na ogólne, które są mało charakterystyczne. Często jako pierwsze, po kilku dniach stosowania diety zawierającej galaktozę, pojawiają się wymioty lub biegunka. Choroba może też zaczynać się niechęcią do ssania, utratą masy ciała, poceniem się, drgawkami, sennością, lub nadpobudliwością nerwową, kwasicą, hipoglikemią. U noworodków z nierozpoznaną galaktozemią rozwija się często posocznica o piorunującym przebiegu wywołana przez bakterie E.coli [1, 13]. Drugą grupę stano-

wią objawy związane są z uszkodzeniem poszczególnych narządów: wątroby, nerek, mózgu. Objawy wątrobowe mogą przebiegać pod postacią ostrej niewydolności wątroby, hepatomegalii, lub hepatosplenomegalii, hiperbilirubinemii, hipalbuminemii, hipoprotrombinemii. Skutkiem tego są obrzęki, wodobrzusze, żółtaczką o dużym nasileniu, zaburzenia w układzie krzepnięcia. Leukocyturia, erytrocyturia, walczkomocz, proteinuria, glikozuria, hiperaminoaciduria to objawy związane z uszkodzeniem nerek, natomiast opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, dyspraksja słowna i zmiany w zapisie EEG świadczą o uszkodzeniu mózgu. W wyniku odkładania galaktitolu rozwija się zaćma. U kobiet obserwowano pierwotny lub wtórny brak miesiączki, do którego prowadziło toksyczne uszkodzenie jajników, a biochemicznie stwierdzono hipogonadyzm hipergonadotropowy. [1, 7, 14, 15].

Warto zaznaczyć, że nieprawidłowości w metabolizmie galaktozy i spowodowane nimi uszkodzenia narządowe rozwijają się już w życiu płodowym. Za nieprawidłowym metabolizmem przemawiają wysokie stężenia galaktozo-1-fosforanu we krwi pępowinowej, galaktitolu w płynie owodniowym oraz wysokie stężenia galaktozy i galaktozo-1-fosforanu w tkankach oraz zaćma u płodu. Jeżeli z powodu galaktozemii dojdzie do uszkodzenia narządów już wewnątrzplodowo, wprowadzenie leczenia nawet od pierwszej doby życia może okazać się działaniem spóźnionym. Zaleca się, w związku z tym, by matki nosicielki w czasie ciąży stosowały dietę bezlaktozową. Nie zabezpiecza to jednak całkowicie płodu, gdyż nasze działania nie zablokują endogennej produkcji toksycznych metabolitów galaktozy [1,7].

Rozpoznanie galaktozemii jest istotne dla dalszego rokowania i opiera się na wykryciu substancji redukujących w kolejnych próbkach moczu podczas podawania laktozy w diecie oraz wykazaniu deficytu aktywności enzymu i zwiększonego stężenia galaktozo-1-fosforanu w erytrocytach [16].

Leczenie polega przede wszystkim na całkowitej eliminacji galaktozy z diety. Pamiętać należy o eliminacji mleka i produktów mlekopochodnych, ale galaktoza jest także składnikiem leków, słodocyzy, przypraw, obecna jest w wielu owocach i warzywach (wymienić można m.in. pomidory, papaje, melony, daktyle, orzechy, nasiona roślin strączkowych i zbóż). W leczeniu stosuje się dodatkową podaż wapnia, substytucję hormonalną dziewcząt, stymulację rozwoju psychoruchowego. Konieczne są systematyczne kontrole specjali-

styczne. Leczenie dietetyczne ma bardzo istotne znaczenie w ostrym okresie choroby i daje bardzo spektakularną poprawę [17]. Jednak niektórzy autorzy twierdzą [7,15], że eliminacja galaktozy z diety nie w pełni jest skuteczna i dobra, bo z jednej strony oczywiście eliminuje się powstawanie toksycznych metabolitów, z drugiej jednak brak galaktozy prowadzi do niedoboru polisacharydów, które biorą udział w budowie determinantów immunologicznych, hormonów, struktur komórkowych. Galaktoza wchodzi również w skład glikoprotein, galaktolipidów, jak cerebrozydy i gangliozydy (będące składnikami błon komórkowych) oraz sfingomieliny, budującej oun [16, 18]. Rokowanie musi być ostrożne i w dużej mierze zależy od wieku, w którym ustalono rozpoznanie oraz od przestrzegania diety. W późniejszym okresie życia, niestety, u większości pacjentów obserwuje się niedorozwój umysłowy (obniżony IQ, opóźnienie rozwoju mowy, trudności w koncentracji, trudności w adaptacji społecznej), zaciem, marskość wątroby, zaburzenia neurologiczne i hipogonadyzm hipergonadotropowy u dzieciwczynek [16, 18].

PIŚMIENNICTWO

- Behrmann RE: *Podręcznik Pediatrii*, PWN Warszawa 1996: 403.
- Goppert, F.: *Galaktosurie nach Milchkugergabe bei angeborenem, familiaerem chronischem Leberleiden*, Klin. Wschr. 1917; 54: 473.
- Mason, HH; Turner ME: *Chronic galactosemia: report of case with studies on carbohydrates*, Am. J. Dis. Child. 1935; 50: 359.
- Elsas, LJ, II, Lai, K: *The molecular biology of galactosemia*, Genet. Med. 1998; 1: 40.
- Tyfield, L; Reichardt, J; Fridovich-Keil, J; Croke, D: *Classical galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene*, Hum. Mutat. 1999; 13: 417.
- Elsas, LJ; Dembure, PP; Langley, S; Paulk, EM: *A common mutation associated with the Duarte galactosemia allele*, Am. J. Hum. Genet. 1994; 54: 1030.
- Szczyпка, M: *Galaktozemia – problem ciągle nie rozwiązany*, Pediatria Polska; 1996, LXXI, 6: 487–492.
- Kondo, I; Nakamura, N.: *Regional mapping of GALT in the short arm of chromosome 9. (Abstract)*, Cytogenet. Cell Genet. 37: 514, 1984.
- Hammersen, G.; Houghton, S.; Levy, H. L.: *Rennes-like variant of galactosemia: clinical and biochemical studies*, J. Pediat. 87: 50, 1975.
- Langley, SD; Lai, K; Dembure, PP; Hjelm, LN; Elsas, LJ: *Molecular basis for Duarte and Los Angeles variant galactosemia*, Am. J. Hum. Genet. 1997; 60: 366.
- Bergren, WR; Donnell, GN: *A new variant of galactose-1-phosphate uridyltransferase in man: the Los Angeles variant*, Ann. Hum. Genet. 37: 1, 1973.
- De Jongh, S; Vreken, P; IJlst, L; Wanders, RJA; Jakobs, C; Bakker, HD: *Spontaneous pregnancy in a patient with classical galactosaemia*, J. Inherit. Metab. Dis. 22: 754, 1999.
- Levy, HL; Sepem, SJ; Shih, VE; Vawter, GF; Klein, JO: *Sepsis due to Escherichia coli in neonates with galactosemia.*, New Eng. J. Med. 1977; 297: 823.
- Kaufman, F; Kogut, MD; Donnell, GN; Koch, R; Goehlsmann, U: *Ovarian failure in galactosaemia*, Lancet 1979; II: 737.
- Kordysz, E, *Klasyczna postać galaktozemii u 10-dniowego noworodka*, Przegląd Pediatryczny 1999, vol. 29, NO1: 61
- Schweitzer, S; Shin, Y; Jakobs, C; Brodehl, J: *Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia*, Europ. J. Pediat. 152: 36–43, 1993.
- Zlatunich, CO; Packman, S: *Galctosaemia: early treatment with elemental formula*, J Inherit Metab Dis. 2005; 28(2): 163.
- Waggoner, DD; Buist, NRM; Donnell, GN: *Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases.*, J. Inherit. Metab. Dis. 13: 802, 1990

Jadwiga Trzeciak
ul. Paderewskiego 1c/26
35-328 Rzeszów
tel. 606 686 780
jmkt@wp.pl