

Interesting case (Galactosemia)
An 11-day-old male infant with jaundice

23 มีนาคม 2555

ผู้นำเสนอ พญ.จิตชนก ตั้งเจตน์
ผู้ควบคุม รศ. พญ. วรนุช จงศรีสวัสดิ์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ทารกเพศชาย อายุ 11 วัน ภูมิลำเนา จังหวัดอุดรธานี

อาการสำคัญ : ตัวเหลืองมากขึ้น 1 วันก่อนมารพ.

ประวัติปัจจุบัน : ทารกเกิดครบกำหนด อายุครรภ์ 37 สัปดาห์ (Forceps extraction delivery; Apgar score 9, 10)
น้ำหนักแรกเกิด 2,685 กรัม มารดาอายุ 25 ปี G1P0 serology: all negative ตรวจร่างกายแรกเกิดปกติดี

| | Hct(%) | MB (mg/dL) | Treatment |
|-------------|--------|------------|---------------------|
| อายุ 45 ชม. | 58 | 13.9 | Double phototherapy |
| 49 ชม. | 57 | 9.1 | Single phototherapy |
| 70 ชม. | 50 | 10.2 | |

Investigations : มารดา blood gr. O/Rh +, ทารก blood gr. O/Rh+

Peripheral blood smear - no hemolytic blood picture

Reticulocyte count 0.8 %, G6PD - normal

น้ำหนักตัวก่อนกลับบ้าน 2,585 กรัม

หลังออกจากรพ. คุณนมมารดาได้ปกติ มีอละ 30 นาที ทุก 2-3 ชม. let down reflex + ถ่ายอุจจาระปกติสีเหลือง
มาตรวจตามนัดเมื่ออายุ 5 วัน แพทย์ให้นอน รพ. ด้วยเรื่องตัวเหลืองมากขึ้น

| | Hct(%) | MB (mg/dL) | Treatment |
|------------|--------|------------|---------------------|
| อายุ 5 วัน | 50 | 24 | Double phototherapy |
| อายุ 7 วัน | 52 | 14.1 | |

Investigations: CBC – Hb 14.6 g /dL, Hct 40.5 %, WBC 8,790 / cu mm (N 50, L 41 %);

platelets 200,000 /cu mm , normochromic normocytic RBC with few schitocytes

G6PD - normal, reticulocyte count 0.8 %

น้ำหนักตัวก่อนกลับบ้าน 2,410 กรัม

3 วันก่อนมารพ. ทารกดูคนมได้น้อยลง คุณนมมารดามีอละ 5 นาที มักจะหลับตลอด ให้นมผสมก็ไม่กิน สังเกตว่าตัวเหลืองมากขึ้น ถ่ายอุจจาระสีเหลือง ปัสสาวะปกติ ตอนเช้าก่อนมารพ. มีอาเจียน 2 ครั้ง

Feeding

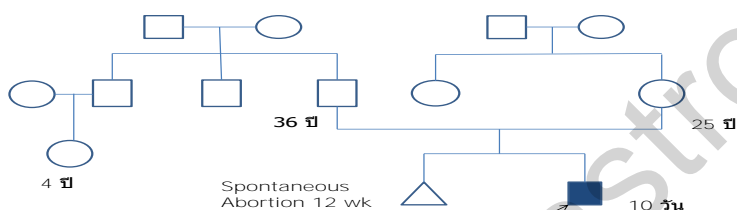
นมมารดา และ นมผสม ½ - 1 ออนซ์ ทุก 2-3 ชั่วโมง Latch on - okay

Family history

ปฏิบัติ consanguineous marriage

ปฏิบัติ โรคประจำตัวในครอบครัว มารดาเป็น heterozygous HbE disease

Pedigree



Physical examination

GA : A Thai male neonate, drowsiness, jaundice

BW 2,300 g (weight loss 14.3 %), length 50 cm, HC 36 cm.

Vital signs : BT 36.8° C, HR 132/min, RR 40/min, BP 80/52 mmHg

HEENT : mild icteric sclerae, AF 2 x 2 cm & no bulging, PF – finger tip

Heart : normal S1 & S2, no murmur

Lungs : clear, no adventitious sound

Abdomen : soft, no abdominal distension, bowel sound + , liver 2 cm below RCM,
liver span 6 cm, sharp edge, smooth surface, rubbery consistency, spleen- not palpable

Extremities : no edema

Neuro exam : Brudzinski's sign – neg, equal movement of 4 extremities, DTR 2+ all, clonus-neg

Anus : normal

Genitalia : normal male type, descended testes

Initial investigations

CBC : Hb 10.8 g/dl, Hct 36.3 %, WBC 7,490 /cu mm (N 25, L 65, M 6, atypical L 3, band 1%);
platelets 142,000 / cu mm

Urinalysis : Sp.gr 1.015, pH 6; protein, glucose, ketone, nitrite- all neg; WBC 0-1/HPF, RBC 0-1/HPF

Blood chemistries : BUN 9, Cr 0.43 mg/dL; Na 138, K 5.3, Cl 108, CO₂ 15, anion gap 15 mmol/L

Liver function test : Alb 3.9g/dL, TB 22.6, DB 3.57 mg/dL; SGOT 82, SGPT 50, ALP 871 U/L

Coagulogram : PTT 91.6, PT 23.6 sec; INR 2.38

Problem list:

- Neonatal cholestatic jaundice
- Drowsiness
- Poor weight gain
- Metabolic acidosis
- Coagulopathy

Differential diagnosis:

- Neonatal sepsis
- Inborn error of metabolism (galactosemia, tyrosinemia, organic acidemia)
- Congenital infection

Further investigations:

LP : CSF – no cell, protein 104.3 mg/dL, sugar 43 mg/L, gram stain- no organism, C/S- no growth

H/C : no growth

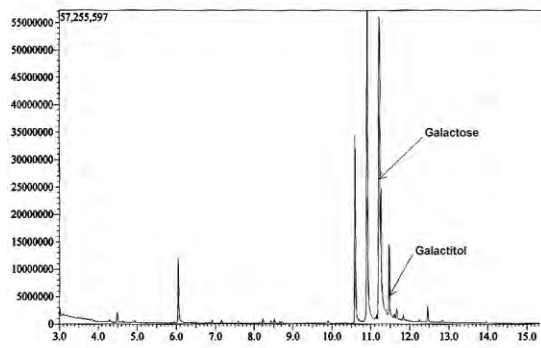
Blood glucose 65 mg/dL, **DTX** 220 mg/dL

U/S brain : no demonstrable abnormality of brain

U/S abdomen : slightly diffuse hyperechogenicity of liver parenchyma, several hyperechogenic lesions of gallbladder, mainly of gallbladder neck, possibly gallstones or sludge.

Urine reducing substance : positive 4+

Urine galactitol : high



Mutation Analysis Exon 8

c. 775 C>T

p. R259W

Compound heterozygous

CGTCGGCATGTG

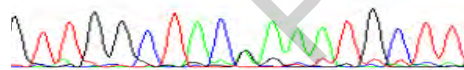


Mutation Analysis Exon 10

c.1018 G>A

p. E340K

GTTGGCTACGAAATGCTT



ผู้ป่วยรายนี้มีอาการคล้าย sepsis คือ drowsiness, poor feeding, jaundice, normal gap metabolic acidosis จึงได้ทำ septic work-up ซึ่งผลปกติทั้งหมด แต่เนื่องจากพบว่าผล DTX และ blood glucose แตกต่างกันมาก และจากอาการ ต้องนึกถึงโรคในกลุ่ม inborn error of metabolism ได้แก่ galactosemia ซึ่งเป็นโรคที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้ระดับ galactose ในเลือดสูง ซึ่งทำให้ผลตรวจจาก Accu-check glucose meter (DTX) สูงกว่า blood glucose ได้ (false positive) จึงได้มีการส่งตรวจ screening test ของโรค galactosemia พบ urine reducing substance – positive 4+

confirmatory test พบ urine galactitol – high (สำหรับในต่างประเทศมีการส่งดูระดับ red blood cell GALT activity แต่ในประเทศไทยยังไม่มีการตรวจ) และส่ง gene mutation analysis พบ exon 8 – c. 775 C>T p. R259W compound heterozygous และ mutation analysis exon 10 c.1018 G>A p.E340K compound heterozygous ซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบได้ในโรค galactosemia
สรุปการวินิจฉัย ในผู้ป่วยรายนี้ เป็น **galactosemia**

Management

- Treatment of acute metabolic disturbance
- On lactose (galactose)-free formula for 5 days → urine reducing substance – trace
- Soy formula → urine reducing substance – negative
- Eye examination : no cataract

Clinical course

น้ำหนักขึ้นดี ไม่ซึม DTX 70-80 mg/dL

Liver function tests : TP 4.9, alb 2.9 g/dL; TB 1.92, DB 1.22 mg/dL, SGOT 57, SGPT 59, ALP 252 U/L

GALACTOSEMIA

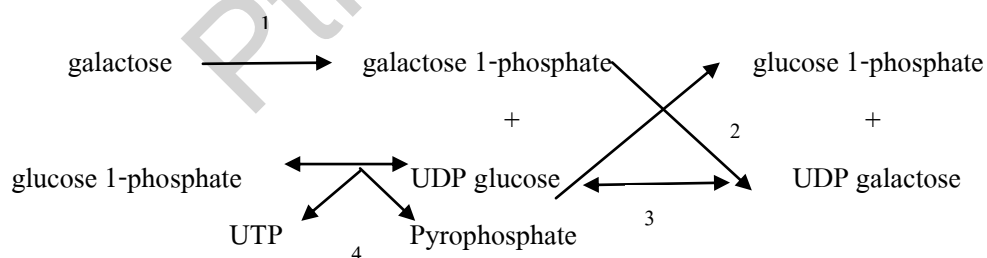
Inborn errors of galactose metabolism due to defective in one of the following enzymes :

- galactose-1-phosphate uridyl transferase
- galactokinase
- uridine diphosphate galactose-4-epimerase

Pathogenesis:

- GALT catalyzes the reaction that converts galactose 1-phosphate to UDP galactose
- Acute metabolic syndrome due to sequestration of inorganic phosphate as galactose 1-phosphate
 → deficiency in cellular energy
- galactose 1-phosphate inhibits enzymes that involve in glucose metabolism and the accumulation of which results in injury to kidney, liver and brain
- acute disturbance leads to liver disease, hemolysis, lactic acidosis, renal tubular acidosis, proteinuria and aminoaciduria

Metabolism of galactose to uridyl diphosphogalactose



- 1 Galactokinase
- 2 Galactose 1-phosphate uridyl transferase
- 3 UDP galactose 4-epimerase
- 4 UDP glucose pyrophosphorylase

UDP glucose = uridyl diphosphoglucose, UTP = uridyl triphosphate

Galactose-1-phosphate uridyl transferase deficiency galactosemia:

- The incidence is 1/60,000
- The GALT gene is located at chromosome 9p13
- Autosomal recessive disorder
- Fetus is affected by transplacental galactose derived from maternal diet or by endogenous production of galactose
- 2 forms : classic galactosemia (complete deficiency) & partial transferase deficiency
- Classic galactosemia : infants present acutely within days of birth with clinical sepsis-like, jaundice, acidosis and hepatomegaly

Clinical manifestations:

- Newborn or young infants with any of the following features :
 - jaundice, hepatomegaly, vomiting
 - hypoglycemia, seizures, lethargy, irritability, feeding difficulties, poor weight gain or failure to regain birth weight
 - aminoaciduria, nuclear cataracts, vitreous hemorrhage, hepatic failure, liver cirrhosis, ascites, splenomegaly
 - mental retardation
- Clue : clinical presentation with metabolic collapse and/or *E. coli* sepsis

Diagnosis :

- Screening test : positive urine reducing substances after a lactose or galactose containing feed
- Confirmatory test : red blood cell galactose 1-phosphate level
 - galactose red blood cell GALT activity (before blood transfusion)
 - GALT gene mutation

Treatment:

- Early diagnosis and treatment lead to improved prognosis
- Dietary galactose restriction (breast milk, regular milk formula)
- Using of casein hydrolysates and soybean-based formula lead to
 - a fall in red cell galactose and urinary excretion of metabolites such as galactitol and galactinate within a few days
 - reversal of growth failure, renal and hepatic dysfunction
 - prevention of cataract formation

Long term complications : ovarian failure with primary or secondary amenorrhea, decreased bone mineral densities, developmental delay, learning disability, speech disorder → cannot be changed by elimination of dietary galactose

Genetic counseling

- Autosomal recessive, 25% chance
- Several enzymatic variants of galactosemia
 - The Duarte variant : most common variant, a single amino acid substitution (N314D)
 - asymptomatic, can tolerate an unrestricted diet
 - 62% of alleles : S135L mutation --- an African-Americans so-called “Negro” variant
 - milder disease course
 - 70% of alleles : Q188R & K285N missense mutation --- in white --- associated with severe disease
- Prenatal diagnosis is possible : direct enzyme analysis of amniocytes or chorionic villi, DNA based

References

1. Priya S. Kishnani and Yuan-Tsong Chen. Defects in galactose metabolisms. In : Kliegman, Stanton, St. Geme, Schor, Behrman, editors. Nelson textbook of pediatrics 19th eds. Philadelphia : Saunders, 2011 : 502-503.
2. Horslen S. Disorders of carbohydrate metabolism. In: Kleinman, Goulet, Mieli-Vergani, Sanderson, Sherman, Shneider. Walker's gastrointestinal disease, 5th eds. India : BC Decker Inc, 2008 : 935-937
3. Mayatepek E et al. Inborn errors of carbohydrate metabolism. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 24 (2010) ; 607–618
4. Broomfield AA, Brain C , Grunewald S. Galactosaemia: an update. Paediatrics and child health ; 21(2) : 68

Pthaigastro.org