

## سوء جذب مادرزادی گلوکز - گالاکتوز یک عامل نادر اسهال در دوره نوزادی: گزارش دو مورد

رحیم و کیلی<sup>۱\*</sup>، شمسی رسولی<sup>۲</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** سوء جذب گلوکز - گالاکتوز یک بیماری نادر مادرزادی اتوزوم مغلوب است که در اثر نقص انتخابی در انتقال روده‌ای گلوکز و گالاکتوز ایجاد می‌شود. این بیماری در هفته‌های اول زندگی با اسهال اسیدی و آبکی با حجم زیاد شدید شروع می‌شود. در گذشته اکثر بیماران بعلت حملات کم آبی شدید در چند هفته اول زندگی فوت می‌نمودند. امروزه با شناخت بیشتر از این نقص مادرزادی و شروع شیر اختصاصی می‌توان به بهبود بیماران کمک کرد. ما در این مقاله دو مورد جالب از این بیماری نادر را گزارش نموده‌ایم. هر دو این بیماران با اسهال آبکی زیاد، اختلال رشد شدید، عدم پاسخ به درمان‌های آنتی بیوتیکی ارجاع شده بودند. بر طبق اطلاعات موجود، این بیماری تاکنون در ایران گزارش نشده است.

**واژه‌های کلیدی:** سوء جذب گلوکز - گالاکتوز، اسهال، سوء رشد

### مقدمه

نقایص آنزیمی ازعلل نادر اسهال در کودکان محسوب می‌شوند. نقایص مادرزادی آنزیمی بخصوص اختلال در جذب کربوهیدرات‌ها در روزهای اول بعد از تولد با شروع تغذیه نوزادان با شیر با اسهال، دفع زیاد مدفوع اسیدی و حملات کم آبی تظاهر می‌کنند. نقص مادرزادی در جذب گلوکز و گالاکتوز ازعلل نادر اسهال با شروع در دوره نوزادی بوده که ما در این مقاله دو مورد از این بیماری را گزارش می‌نمائیم. هدف از این گزارش توجه دادن به تابلوی بالینی و درمان نسبتاً راحت این بیماری می‌باشد.

مورد اول: شیرخوار دختر ۲/۵ ماهه با شکایت تب، بیقراری، اسهال و کاهش وزن مراجعه نموده است. در سابقه قبلی شیرخوار ماحصل یک زایمان طبیعی از والدین خویشاوند درجه اول است. یک فرزند پسر اول خانواده سالم و زنده است. در روز سوم تولد

شیرخوار دچار اسهال شدید و آبکی شده که سرپائی درمان و ORS دریافت می‌کند که اسهال تشدید می‌شود. در روز دهم مجدداً بعلت اسهال شدید (۴۰ بار در روز) در بیمارستان بستری می‌شود و با تشخیص سپتی سمی ۱۰ روز تحت درمان با آمپی‌سیلین و جنتامایسین قرار گرفته و با وزن ۳۳۰۰ گرم مرخص می‌شود (وزن تولد شیرخوار ۳۷۲۰ گرم بوده است). یک هفته بعد مجدداً شیرخوار بعلت تداوم اسهال و تب به پزشک مراجعه کرده که آزمایشات سرپایی درخواست و با یک کشت ادرار استاف کوآگولاز مثبت تحت درمان قرار می‌گیرد اما مشکلات بیمار کماکان ادامه یافته تا در بخش بستری می‌شود. در این هنگام وزن شیرخوار ۳۲۰۰ گرم بود و اشتهای خوبی داشته است. دفع مدفوع زیاد و همراه با دفع گاز فراوان است. در معاینه فیزیکی درجه حرارت ۳۷ و سطح هوشیاری طبیعی بود. نکته خاص دیگری غیر از لاغری مفرط و کم آبی جلب نظر



۱- دانشیار گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی مشهد (نویسنده مسئول)

۲- استادیار گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نمی‌کند. در آزمایشات اورژانس انجام شده سدیم ۱۵۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر، پتاسیم ۳/۴ میلی‌اکی‌والان در لیتر و اوره ۷۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و کرایتینین ۱/۲ میلی در دسی‌لیتر در آزمایش گازهای خونی وریدی اسیدوز متا بولیک و شمارش گلبول طبیعی بوده است. بعد از مایع درمانی تزریقی کرایتینین بیمار به ۰/۶ رسیده ولی سدیم بیمار مجدداً ۱۵۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر و پتاسیم ۳/۶ میلی‌اکی‌والان در لیتر گزارش می‌شود. سایر آزمایشات بیوشیمیایی طبیعی بوده است. پونکسیون کمری از نظر سیتولوژی و کشت طبیعی بوده و تمام کشتهای مدفوع، خونی و ادرار منفی گزارش می‌شود. اسمیر مدفوع در یک نوبت حاوی لکوسیت بود. بیمار در ابتدا تحت درمان سفوتاکسیم و جنتامایسین قرار گرفته ولی هیچ‌گونه بهبود در دفعات اسهال بیمار حاصل نشد. یونوگرام بیمار در روزهای بعد پتاسیم طبیعی ولی سدیم‌های ۱۵۰، ۱۶۴، ۱۶۱ میلی‌اکی‌والان در لیتر نشان داد. وزن مخصوص ادرار ۱۰۱۳، قند +۱ در ادرار و pH مدفوع ۶ گزارش گردید. باتوجه به بالابودن سدیم فشارخون بیمار بررسی شد که فشارخون سیستولیک ۸۵ میلی‌متر جیوه بود. بررسی سونوگرافی شکم و غدد آدرنال طبیعی بود. بیمار تحت درمان با شیر فاقد لاکتوز AL-110 قرار گرفت که هیچ‌گونه بهبود در علائم بالینی مشاهده نشد. با ارزیابی مجدد بیمار و مراجعه به متون احتمال سوء جذب گلوکز-گالاکتوز داده شد و برای بیمار شیر اختصاصی گالاکتومین ۱۹ شروع شد که پاسخ درمانی عالی بود. سرعت رشد و وزن‌گیری بیمار، طبیعی شدن اجابت مزاج برای خانواده شورانگیز بود. (شکل ۱)

مورد دوم- یک شیرخوار پسر با وزن ۳۲۰۰ گرم در شهرستان طبس بصورت طبیعی متولد شده است. بیمار فرزند اول و والدین خویشاوند درجه اول می‌باشند. در روز دوم نوزاد دچار اسهال شده و بعلت شدت آن به مدت ۵ روز بستری می‌شود و با بهبود نسبی مرخص می‌شود بعد از ترخیص از بیمارستان مجدداً دچار اسهال و بیحالی شده و نیاز به بستری پیدا می‌کند. در این نوبت به مدت ۱۸ روز در بیمارستان بستری می‌شود که اقدامات درمانی متعددی صورت می‌گیرد ولی پاسخ

خوبی حاصل نشده است. برای بیمار تغذیه مصنوعی شروع شده که علائم بدتر شده است. در ۴۰ روزه‌گی با حال عمومی بد و علائم مسمومیت با تریاک شیرخوار به بیمارستان دانشگاهی ارجاع داده می‌شود. در معاینه فیزیکی شیرخوار رنگ پریده، شدیداً لاغر و وزن ۲۶۰۰ گرم داشته است. درجه حرارت رکتال ۳۷ درجه بوده است. در آزمایشات اورژانس pH=۶/۹۶ و بیکرینات ۳/۹ میلی‌مول در لیتر، سدیم ۱۶۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر، پتاسیم ۳/۵ میلی‌اکی‌والان در لیتر، اوره ۱۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده است. فرمول شمارش گلبولی، اندازه بیلی‌روبین و آنزیم‌های کبدی طبیعی بوده‌اند. بعد از مایع درمانی تزریقی اوره و کرایتینین طبیعی شد، ولی بیمار کماکان اسیدوز متابولیک خفیف (pH=۷/۲۹) داشته و سدیم‌های بعدی ۱۵۷، ۱۵۰ و ۱۶۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر گزارش می‌شود. بیمار تحت درمان با سفتریاکسون قرار گرفته ولی با استریل بودن کشت‌ها آنتی‌بیوتیک قطع می‌شود. وزن مخصوص ادرار ۱۰۲۰ گزارش گردید. رادیوگرافی قفسه صدری و سونوگرام شکم طبیعی بود. به احتمال کمبود لاکتاز ۴۸ ساعت تحت درمان با AL 110 قرار گرفت که هیچ‌گونه پاسخ بالینی حاصل نشد. برای بیمار به احتمال سوء جذب گلوکز-گالاکتوز فرمولای اختصاصی گالاکتومین ۱۹ شروع گردید که بلافاصله تمام علائم بالینی برطرف و اسهال شیرخوار قطع شد و در ماه اول بعد از درمان ۱۲۰۰ گرم افزایش وزن داشت.

### بحث

نقص مادرزادی سوء جذب گلوکز - گالاکتوز اولین بار در سال ۱۹۶۲ در فرانسه شرح داده شد. تخمین زده می‌شود در حال حاضر حدود ۱۰۰ بیمار مبتلا وجود داشته باشد. این بیماری بعلت نقص در انتقال گلوکز- گالاکتوز از مخاط روده ایجاد می‌شود. بصورت طبیعی لاکتوز بوسیله لاکتاز به گلوکز و گالاکتوز تجزیه می‌شود و این هگزوزها بوسیله انتقال‌دهنده سدیم-گلوکز SGLT1 (cotransporte Na<sup>+</sup>/Glucose) برخلاف غلظت به درون آنتروسیت‌ها انتقال می‌یابند. گلوکز و گالاکتوز بوسیله همین مکانیسم واحد به درون سلول

انتقال می‌یابند اما فروکتوز روش انتقال مستقلی دارد [۵]. موتاسیون‌های متعدد که سبب بروز این اختلال می‌شود گزارش شده است [۱۰]، علایم بالینی بیماری در تمام مواردی که تاکنون گزارش شده است یکسان بوده است. تمام نوزادان مبتلا به این بیماری نقص مادرزادی در حدود روز چهارم بعد از تولد با اسهال آبکی و فراوان تظاهر می‌کنند. اسهال بیماران شدید بوده و منجر به کم آبی قابل ملاحظه می‌شود. در یک گزارش از ۸ بیمار نوزادان کاهش وزن ۱۷ تا ۲۴ درصد گزارش شده است. همزمان بیماران اسیدوز داشته و هیپراسمولاریته و افزایش سدیم تا حداکثر ۱۷۳ میلی‌اکی‌والان در لیتر پیدا می‌کنند. علایم و نشانه‌های گوارشی دیگر شایع نیستند. دیستانسیون شکم و استفراغ ممکن است مشاهده شود. بی‌اشتهایی غیر معمول است. غیر از علایم مربوط به کم آبی و کاهش وزن شدید معاینه فیزیکی طبیعی خواهد بود. گلیکوزوری متناوب و یا دائمی بعد از گرسنگی یا بعد از تجویز گلوکز یافته شایعی است. بنابراین توأم بودن گلیکوزوری علی‌رغم سطح پایین قندخون همزمان با مثبت بودن قند احواء شده در مدفوع می‌تواند یک نکته تشخیصی باشد. در هر دو بیمار مورد بررسی ما گلیکوزوری در حد +۱ وجود داشت. در مورد دوم قندخون ابتدایی ۵۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در مورد اول ۱۲۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. هر چند دفع مدفوع اسیدی می‌تواند یکی از مشخصات این سوء جذب باشد ولی تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند با از بین بردن باکتریهای روده‌ای سبب اسیدیته طبیعی مدفوع شود [۴]. در بیماران مورد بررسی ما با توجه به تجویز مکرر آنتی‌بیوتیک فقط در مورد اول یک نوبت pH مدفوع ۶ گزارش شده بود. اسهال بیماران ممکن است با قطع شیر و شروع سرم درمانی بهبود یابد ولی به محض شروع رژیم‌های فاقد گلوکز و گالاکتوز اسهال فوراً قطع می‌شود [۷]. یک نکته حایز اهمیت بالابودن سدیم علی‌رغم اسهال فراوان و سوء رشد بیماران است. در علل شایع اسهال در دوران شیرخوارگی و هم‌چنین نارسایی قبل

از کلیوی ایجاد شده به دنبال اسهال، انتظار این است که سدیم پایین باشد، ولی سدیم بالا می‌تواند یک راهنمای تشخیصی برای مطرح کردن نقائص مادرزادی در جذب مونوساکاریدها باشد. برای تشخیص بیماری معمولاً از تابلوی بالینی و قطع اسهال با شیرهای رژیمی اختصاصی و شروع مجدد اسهال به دنبال تجویز شیر معمولی استفاده می‌شود ولی بررسی‌های تکمیلی می‌تواند آزمایشات invitro و بیوپسی روده باشد. بیولوژی مولکولی ارزش محدودی در تشخیص بیماری دارد [۸].

تاسیک<sup>۱</sup> و همکاران یک مورد از سوء جذب گلوکز - گالاکتوز را شرح داده‌اند که هماتوری و نفروکلسینوز منتشر داشته است. آنها اسهال شدید و کم‌آبی مداوم را که منجر به دفع ادرار غلیظ شده است را به عنوان عامل نفروکلسینوز محسوب کرده‌اند [۹].

پاهاری<sup>۲</sup> و همکارانش نیز یک مورد سوء جذب گلوکز - گالاکتوز را که با اختلال رشد، پلی‌اوری، اسهال آبکی شدید شرح داده‌اند که نفروکلسینوز و هیپرکلسمی داشته است [۶]. هم‌چنین در یک مطالعه‌ای که در ریاض بر روی ۸ شیرخوار مبتلا به سوء جذب گلوکز - گالاکتوز انجام شده است یک مورد در هنگام مراجعه و مورد دیگر در سیر بیماری نفروکلسینوز پیدا نموده است. یکی از این بیماران نیاز به سنگ‌شکنی پیدا نموده است [۱،۲].

در نهایت این بیماری مادرزادی اتوزوم مغلوب خیلی نادر است و در صورت تشخیص داده نشدن بیماری ممکن است منجر به مرگ شود [۳]. بر طبق اطلاعات ما این بیماری تاکنون از ایران گزارش نشده است و ما توصیه می‌کنیم در تشخیص افتراقی علل اسهال شدید و آبکی در دوره نوزادی و ماههای اول تولد این بیماری مطرح گردد.

## منابع

- [1] Abdullah AM, el- Mouzan MI, Sheikh Ok , al Mazyad A: Congenital glucose-galactose malabsorption in Arab children. *J Pediatr Gastroentrol Nutr.* 1996; 23(5):561-4.
- [2] Abdullah AM, Abdulah MA, Abdurrahman MB, al Husain MA: Glucose – galactose malabsorption with renal stones in a Saudi child *Ann Trop paediatr.* 1992;12(3): 327-9.
- [3] Boisen KA, Hjelt K: Glucose – galactose malabsorption .The first reported case in Denmark *Ugeskr Laeger.* 1999; 161(26):4008-90.
- [4] Desjeux JF, Turk E, Wright: Congenital selective Na<sup>+</sup> D-Glucose cotransport defect leading to renal glycosuria and congenital selective intestinal malabsorption of glucos and galactose. in: Scriver CR , Beudet AL, Sly WS, Vslle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease . 7 th ed* 1995, MC Graw-Hill: 3563 –77
- [5] Kasahara M, Maeda M, Hayashi S, Mori Y, Abe T: A missense mutation in the Na (+) / glucose cotransporter (SGLT1) in a patient with congenital glucose-galactose malabsorption. *Biochim biophys Acta.* 2001; 1536(2-3): 141-70.
- [6] Pahari A, Milla PJ, Vun't Hof WG: Neonatal Nephrocalcinosis in association with glucose – galactose malabsorption. *Pediatr Nephro .* 2003; 18 (7): 700-2.
- [7] Roy CC, Silverman A, Alggille D: pediatric clinical Gastroenterology. 4th ed 1995, Mosby. 557-8
- [8] Schmitz J Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, et al. Maldigestion and malabsorption in: (eds) *pediatric Gastrointestinal Disease.* 3th ed 2000. B.C. Decker Inc: 55
- [9] Tasic V, Slaveska N, Blau N, Santer R: Nephrolitiasis in a child with glucose – galactose malabsorption. *Pediatr Nephro.* 2004;19(2):244-6.
- [10] Wrigh EM: Genetic disorders of memberane transport: Glucose- galactose malabsorption. *A J P - Gastrointestinal and liver physiology.* 1998; 275 (5): 879 - 82.

## Congenital Glucose- Galactose Malabsorption a Rare Cause of Diarrhea in Infancy Period: Report of Two Cases

R. Vakili<sup>1</sup>\*MD, SH. Rasouli<sup>2</sup> MD

1- Associate Professor of Pediatrics, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad Iran

2- Assistant Professor of Pediatrics, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad Iran

Glucose galactose malabsorption is a rare genetic disorder caused by a defect in glucose and galactose transport across the intestinal brush border. It is characterized by the neonatal onset of severe, watery, acidic diarrhea.

In the past, it usually resulted in death within the first weeks of life. Nowadays the disease has been identified, and children recover if glucose and galactose are withdrawn from their diet. We report two interesting cases of disease in this article. Both of them presented with severe water diarrhea, severe FTT, and the sign and symptom of dehydration. According to our knowledge this is the first case report of this rare autosomal recessive disease in Iran.

**Key words:** Glucose - Galactose malabsorption, Diarrhea, failure to thrive

\* Corresponding author tel: (0511) 8543031-9

*Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2002, 2(2): 119-124.*