



Süt Çocukluğu Döneminde Tanısal Sorun Oluşturan Kronik İshal Nedeni: Sükraz-İzomaltaz Eksikliği Klinik Tanılı Bir Olgu

Cause of Chronic Diarrhea in Infancy That Creates Diagnostic Problem: Sucrase-Isomaltase Deficiency Clinically Diagnosed Case Report

Yasemin Özdemir Şahan¹, Çiğdem Ömür Ecevit², Maşallah Baran³, Murat Sezak⁴, Sema Aydoğdu⁵

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Hepatoloji ve Beslenme Bölümü, İzmir, Türkiye

³Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Gastroenteroloji Kliniği, Hepatoloji ve Beslenme Bölümü, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Sükraz-izomaltaz eksikliği, kronik osmotik diyare ile karakterize bir emilim kusurudur. Bu yazıda kronik diyare atakları nedeniyle laktoz intoleransı düşünülen ancak klinik gözlem ve beslenme günlüğüne dayanarak sükraz-izomaltaz eksikliği tanısı alan 20 aylık kız olgu sunulmuştur. Sükraz-izomaltaz eksikliğinin sıklığı, laktaz eksikliğinden daha fazla olmasına rağmen ülkemizdeki tanısal zorluklar nedeniyle çok az tanı alan bir hastalıktır. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(1):39-42

Anahtar Kelimeler: Sükraz-izomaltaz, kronik diyare

ABSTRACT

Sucrase-isomaltase deficiency is one of the absorption defects that is characterized by chronic osmotic diarrhea. In this article, the case of a 20-month-old girl is presented. Depending on the chronic diarrhea episodes, initially the diagnosis was thought to be lactose intolerance but after clinical observation and nutrition logs, it was decided that she had sucrase-isomaltase deficiency. Although the frequency of sucrase-isomaltase deficiency is greater than the lack of lactase encountered, because of the diagnostic difficulties in our country, very few are diagnosed. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(1):39-42

Key Words: Sucrase-isomaltase, chronic diarrhea

Giriş

İshal, çocukluk çağının sık ve ölüme yol açabilen önemli semptomlarından biridir. İshalin dört haftadan uzun sürmesi durumu kronik ishal olarak tanımlanır. Süt çocukluğu döneminin kronik ishalleri çoğu kez akut başlangıçlıdır. Nedenleri çok çeşitlidir ve hastaların çoğunda

sindirim ve emilim işlevlerinde bozuklukla birlikte dir. Kronik ishal nedenleri fizyopatoloji göz önüne alınarak Tablo 1'de belirtilmiştir (1). Çocuklarda kronik ishalin ince bağırsak ile ilgili nedenleri; mukoza, lümen içeriği ve anatomi ile ilgili bozukluklar olarak üç alt grupta sınıflandırılır. İnce bağırsak mukoza bozukluklarından Çölyak hastalığı en sık görülen kronik ishal nedenlerindedir. Buğday, arpa,

Yazışma Adresi/ Address for Correspondence

Dr. Yasemin Özdemir Şahan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 390 10 01 E-posta: dr.yaseminozdemir@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 30.06.2012 Kabul tarihi/ Accepted: 06.03.2013

Tablo I. Çocuklarda kronik ishal nedenleri¹:
İnce bağırsak mukoza bozuklukları Morfolojik: Nonspesifik: Çölyak hastalığı, geçici gluten intoleransı, tropikal sprue, gardiazis, inek sütü proteinine intolerans, ağır malnutrisyon, kronik enfeksiyon, immun yetmezlik, Postgastroenterit sendromu Spesifik: Bağırsakta lenfanjektazi, Whipple hastalığı Fonksiyonel: Primer enzim veya transport defektleri: Sükraz-izomaltaz yetersizliği, primer doğumsal alaktazi, glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu, klorür diyaresi, akrodermatitis enteropatika, abetalipoproteinemi, B12 ve folat malabsorbsiyonu, enterokinaz eksikliği vb. Sekonder (Mukoza hasarı sonucu): Postenterit sendromu, disakkarid intoleransı, protein intoleransı, ağız yoluyla beslenmeye tam tahammülsüzlük (inatçı diyare)
İnce bağırsak lümen içeriği ile ilgili bozukluklar Ekzokrin pankreas salgısı eksikliği Kistik fibroz, Schwahman sendromu, amilaz-lipaz-tripsinojen yetersizliği, ağır malnutrisyon Safra tuzlarında azalma Prematürelilik, ekstra-intrahepatik bilier atrezi, karaciğer sirozu, kistik fibroz, bakteriyel aşırı çoğalma, anatomik bozukluklar vb. Bakteri florasında değişiklik Bakteriyel aşırı çoğalma, kronik enfeksiyöz ishal
İnce bağırsakta anatomik bozukluklar Kısa bağırsak sendromu Malrotasyon (subakut volvulus) İntestinal staz (Sıklıkla bakteriyel aşırı çoğalma ile birlikte): Hirschsprung hastalığı, duodenum-ileum-jejunum stenozları, anal stenoz vb.
Diğer nedenler Fonksiyonel ve psikosomatik (İrritabl kolon sendromu) Hormonal (Ganglionörinoma, hipoparatiroidizm) Böbrek yetmezliği Tekrarlayan nonspesifik solunum yolu enfeksiyonları Bağırsağın kronik iltihaplı hastalıkları

Tablo II. Süt çocuğunun en sık kronik ishal nedenleri²:
Kronik ishalin sık nedenleri Süt çocuğu: ▲ Postgastroenterit malabsorbsiyon sendromu ▲ İnek sütü-soya proteini intoleransı ▲ Sekonder disakkaridaz eksiklikleri ▲ Kistik fibrozis

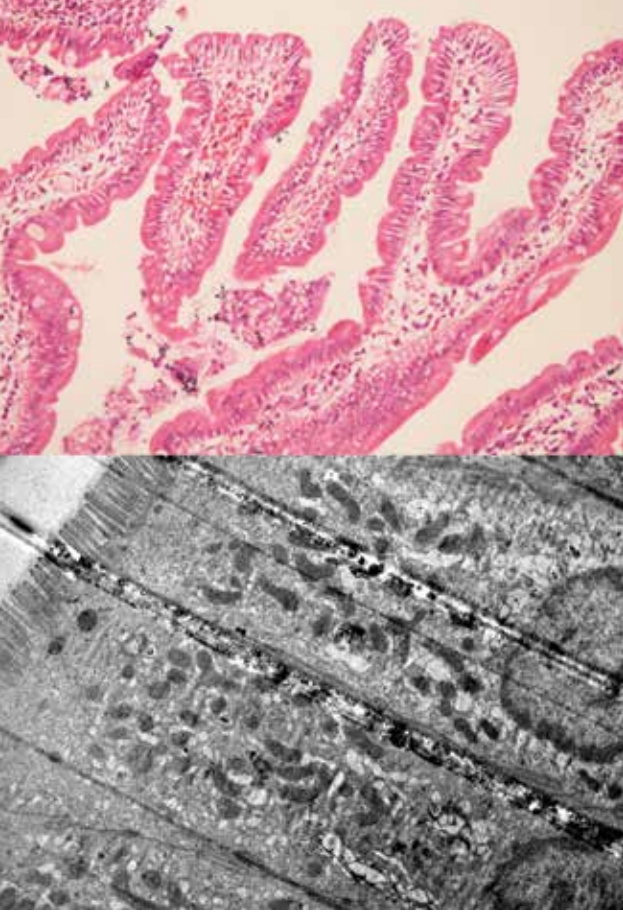
çavdar, yulaf glutenine karşı intolerans sonucu gelişir. CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) gen mutasyonu ile karakterize kistik fibrozis ise ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması nedeni ile sık görülen lümen ile ilişkili kronik ishal örneğidir. Epitelial yüzeyi bulunan tüm organ sistemlerini, öncelikle de bağırsaklarda mukus salgılayan bezleri etkileyerek ishale neden olan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.

Kronik ishallerin en az üçte ikisi ilk bir yaşta tanı alır. Süt çocukluğu döneminin en sık kronik ishal nedenleri Tablo II'de sıralanmıştır (2). Bu hastalıklar arasında ince bağırsak fırçamsı

kenar epitel hücresi enzimlerinden disakkaridaz eksiklikleri de önemli bir yer tutmaktadır. Doğumsal genetik kökenli bu hastalık grubu içinde en sık laktaz ve sükraz-izomaltaz eksikliği (SİE) görülmektedir. Primer laktaz eksikliği çok nadir bir hastalık olmakla beraber sıklıkla Çölyak hastalığı veya viral gastroenteritler sonrasında sekonder laktaz intoleransı şeklinde klinikte görülür. Sükraz-izomaltaz eksikliği, ince bağırsağın fırçamsı epitelinin bir disakkaridazı olan sükraz-izomaltaz enziminin eksikliğine bağlı gelişen, kronik osmotik diyare ile karakterize otozomal resesif geçişli bir emilim kusurudur (1-3). Sükraz-izomaltaz eksikliği, primer laktaz eksikliğinden çok daha sık görülmesine rağmen ülkemiz koşullarındaki tanılabilirlikler nedeni ile ön planda düşünülmemekte ve gerçek sorun çözüme kavuşmamaktadır.

Olgu Sunumu

Yirmi aylık kız olgu, yenidoğan döneminden itibaren, aralıklı olarak, günde 3-15 keze varan, karın ağrısının eşlik ettiği, ekşi kokulu, bol, sulu ishal yakınmasıyla başvurdu. Doğumunun 15. gününde anne sütünün kesilmesinin ardından adapte



Resim 1. Hastaya ait normal saptanan ince bağırsağın histopatolojik ve elektron mikroskopik görüntüleri



Resim 2. Enzim desteği sonrası hastanın görüntüsü

formüla ile beslenmeye başlanmış. Beş aylıkken, günde 3-7 kez olan kusmaları nedeni ile gastroözofageal reflü (GÖR) tanısı almış ve antireflü formüluya (maltodekstrin ilaveli-keçi boynuzu lifi katkılı) geçilmesinin ardından günde 4-5 kez, bol, sulu, pişik yapan diyare tablosu gelişmiş. Laktoz intoleransı düşünülerek laktozsuz formüla başlanmış. Ancak ishal tablosunda tam bir düzelme sağlanmamış. Bir yaş dolayında (100 ml'de 7,3 gr maltoz+maltodektrin içeren) laktozsuz formüla ile beslenirken ağır ishal ve dehidratasyon tablosunda hastaneye yatırıldı. Kusma ve ishal etyolojisine yönelik olarak çekilen özofagogastroduodenal grafi ve yapılan üst GİS endoskopisi makroskopik ve histopatolojik olarak normal bulundu. Kistik fibrozis gen mutasyonu negatif, gıda alerjilerine yönelik total IgE normal, food paneli negatif bulundu. Dışkının parazitler, virolojik ve bakteriyolojik araştırmalarında bir etken saptanmadı. Ek besinlere geçişle aralıklı olarak ishal atakları olan, özellikle patates, çorba, pilav, dolma gibi nişastadan zengin gıdalarla beslenme sonrası günde 20 keze varan sulu ishali gözlenen olguda intestinal pasajı yavaşlatıcı opiyat türevi ilaçlar da etkisiz kalmıştı. On sekiz ayağa ulaştığında malnutrisyona yönelik enteral ürün (çözünbilir/çözünemeyen lif oranı 3/2, karbonhidrat içeriği 100 ml'de 8,4 gr maltoz ve 6 gr sükroz olan) tedaviye eklendi. Diyet ve medikal tedaviye dirençli kronik ishal tablosunun devam etmesi üzerine yeniden hastaneye yatırılarak incelemeye alındı.

Hastanın özgeçmişinde miadında, 2600 gr (3-10 p) olarak sezaryen ile doğduğu, soygeçmişinde ise annenin teyzesinin oğlunun, kronik ishal nedeniyle bebeklikte ex olduğu öğrenildi. Hastanın üç günlük beslenme günlükleri incelendi ve sorumlu olabilecek gıdalar araştırıldı. Ancak bir yaşın üzerinde olması, karışık sofraya diyeti alması ve ishalinin sürekli olması nedeni ile sorumlu bir gıda saptanamadı.

Hastanın fizik bakışında vücut ağırlığı 9860 gr (3-10 p), boy 84 cm (50 p), tüm sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemelerinde hemogram, kan iyonları, üre-kreatinin, transaminazlar, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda bulundu. Akut faz reaktan yüksekliği saptanmadı. Hastanın dışkı mikroskopisinde hücresel eleman görülmedi. Dışkı pH'ı 5,5, indirgen madde (++) , yağ (+) saptandı. Dışkı şekere kromatografisi teknik yetersizlik nedeni ile yapılamadı. İshalli dönemde kalsiyum (11,2 mg/dl) ve fosfor (5,8 mg/dl) değerleri üst sınırdaki bulundu. Daha önceki hastaneye yatışları sırasında da ılımlı serum kalsiyum (11,5 mg/dl) ve fosfor (5,5 mg/dl) yüksekliklerinin bulunduğu görüldü. Çölyak hastalığına yönelik bakılan anti gliadin IgA (<2 RU/ml) ve anti tissue transglutaminase (<2 RU/ml) negatif saptandı. İkinci kez tekrarlanan total IgE: 3 kU/L(normal), spesifik IgE ve gıda paneli negatif bulundu. İnce bağırsaktan elektron mikroskopik örnekler almak amacı ile ikinci kez üst GİS endoskopisi yapıldı ve incelemeye alt GİS endoskopisi de eklendi. Ancak enterositlerde morfolojik ve histopatolojik değişiklik saptanmadı (Resim 1). Bu arada gelişen malnutrisyon nedeni ile diyetteki kalori miktarını arttırmak amacıyla almakta olduğu çözünür lif oranı ve maltoz oranı yüksek enteral ürüne, maltodekstrin içeren konsantre karbonhidrat ürünü eklendi.

Ardından hastada acil sıvı tedavisi gerektirecek düzeyde, bol, kötü kokulu, sulu ishal gözlemlendi. Bu deneyim sonucunda diyetindeki enteral ürün ile maltoz ve sükroz alan, ardından yoğun maltodekstrin katkısı ile osmotik tipte diyare gözlenen olguda karbonhidrat emilim bozukluklarından sükraz-izomaltaz eksikliği düşünüldü. Karbonhidratsız formüla başlanması ve diyetten sükrozun çıkarılması ile ishal tamamen geriledi ve ön taniyi destekleyen bir veri elde edilmiş oldu.

Disakkaridaz eksiklikleri tanısında altın standart ince bağırsak biyopsi materyalinde disakkaridaz düzeyinin ölçülmesidir. Ancak ülkemizde bu ölçüm yapılamadığından kesin tanıya klinik izlem ve diyetle yanıt ile varılmıştır. Yine ülkemizde bulunmayan ve ailenin kendi imkanları ile yurt dışından temin edilen sükrosidaz enzim tedavisi ile hızla kilo alımı sağlandı. Tedavinin 3. ayında vücut ağırlığı 11 kg (10-25 p), boyu 86 cm (50-75 p) saptandı (Resim 2).

Tartışma

Bu makalede 20 aylıkken sükraz-izomaltaz eksikliği tanısı alan bir kız çocuk sunulmuştur. Sükraz-izomaltaz eksikliği, en sık rastlanan doğumsal disakkaridaz yetersizliğidir (1). İnce bağırsak fırçamsı epitel disakkaridazlarından sükraz-izomaltaz enzim eksikliğine bağlı kronik diyare, karın ağrısı ve meteorizm ile karakterize otozomal resesif geçişli bir emilim kusurudur. Sükraz, bir disakkarid olan sükrozu, fruktoz ve glukozu; izomaltaz ise maltozu 2 glukozu dönüştürür. Eksikliği osmotik-fermentatif ishalle sonuçlanır. Sükraz-izomaltaz eksikliği ekspresyonun derecesine göre farklı dekatlarda semptom verebilir. Kişinin enzim rezervine göre alevlenmelerle giden kronik ishal tablosuna neden olur (1-5). Bu subklinik seyir tanıda gecikmeye yol açar. Sükraz-izomaltaz eksikliğinin Avrupa ülkelerinde prevalansı 1/5000 olarak bildirilmesine karşın Grönland, Alaska ve Kanada'da 1/20 sıklığa ulaşır. Enzim, 3q25-q26 gen loküsünde kodlanır. Sükrozdan (çay şekeri) fakir beslenme ve "Sükrosidaz" enzim desteği ile ishaller kontrol edilir (2,6,7). Besinler arasında en yüksek sükroz, şeker pancarı (çay şekeri elde edilir), kuru kayısı, badem, şeftali, ananas, bezelye, bal, soya, un ve soğanda bulunmaktadır. Sükraz-izomaltaz eksikliği kronik ishal ayırıcı tanısında yer alan ancak sık tanı almayan bir hastalıktır. Literatür verilerine göre dünya ülkelerinde sükraz-izomaltaz eksikliği, primer laktaz eksikliğinden daha sık olmasına rağmen sıklıkla laktaz intoleransı olarak tanı almaktadır. Hastamız, formüla ve ek besinlere geçiş ile başlayan ishalleri nedeniyle laktaz intoleransı olarak takip edilmiş ve laktosuz, maltodekstrin bazlı diyet ürünleri ile beslenmiş, birçok kez diyet günlükleri tutularak sorumlu besinler bulunmaya çalışılmış ancak diyetle konsantre maltodekstrin eklenmesi sonrası semptomlarda akut alevlenme ile klinik olarak tanıya gidilmiştir. Ishalli dönemde saptanan hiperkalsemi, hiperfosfatemi bu hastalığın seyirinde görülebilen önemli ancak spesifik olmayan bir özelliktir. Mekanizması tam olarak

bilinmemekle birlikte sükraz-izomaltaz enziminin barsak epitelinde kalsiyum transporter ile moleküler etkileşime geçtiği, bu enzimlerin eksikliğinde transporterin up-regüle olduğu buna bağlı kalsiyum ve fosfor yüksekliği olduğu düşünülmektedir (8).

Sükraz-izomaltaz eksikliğinde kesin tanı bağırsak epitelinden enzim düzey analizi ile konur. Ne yazık ki, ülkemizde ince bağırsak hücreci fırçamsı kenar enzimleri kantitatif olarak çalışılmamaktadır. Ailenin sosyoekonomik durumu nedeniyle yurtdışına enzim düzeyi analizi gönderilememiştir. Bu nedenle anne ve bacıların gözlemleri ve iyi beslenme kayıtları hekimlere yol gösterici olacaktır. Olgunun ayakta takiplerinde beslenme günlüğü tutulması ile tanıya ulaşılmadı. Ancak hastanede yatışı sırasında klinik deneme ile tanı kondu.

Ülkemizde de laktaz intoleransının daha fazla görülmesi nedeni ile kronik ishal durumlarında öncelikle laktozla ilgili sorunlar düşünülmektedir. Ancak laktosuz ürün altında ishalleri devam eden çocuklarda sükraz-izomaltaz eksikliği düşünülmelidir. Diğer kronik ishal nedenleri dışlanarak enzim replasmanı veya karbonhidratsız formüllerle test edilerek tanıya ulaşılmalıdır.

Sonuç olarak sükraz-izomaltaz eksikliği, geç tanı alan, çocukların büyüme ve gelişmesini olumsuz etkileyen, tanıdan sonra diyet ve enzim replasmanı ile dramatik düzelme sağlanan bir hastalıktır. Kronik ishalleri, geriatric yaş dönemine kadar tanı alamayan sükraz-izomaltaz eksikliği olan pek çok erişkin hastanın olduğu da düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Saner G, Süoğlu Ö, Mide Bağırsak Hastalıkları, Ed: Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 3. Baskı, Ch12.5 p.771-803, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002.
2. Ghishan FK, Chonic Diarrhea, Ed: Kleigman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton B, Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition Ch338 p.1621-1626, Saunders, Philadelphia, USA, 2007.
3. Manu R. Sood, Enzyme Deficiencies, Ed: Kleigman RM, Jenson HB, Behrman RE, Stanton B, Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition Ch335.9 p.1598, Saunders, Philadelphia, USA, 2007.
4. Jacob R, Zimmer KP, Schmitz J, Naim HY. Congenital sucrose-isomaltase deficiency arising from cleavage and secretion of a mutant form of the enzyme. J Clin Invest 2000; 106: 281-7.
5. Treem WR. Clinical heterogeneity in congenital sucrose-isomaltase deficiency. J Pediatr 1996; 128: 727-9.
6. Treem WR. Congenital sucrose-isomaltase deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21:1-14.
7. Treem WR, McAdams L, Stanford L, Kastoff G, Justinich C, Hyams J. Sacrosidase therapy for congenital sucrose-isomaltase deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28: 137-42.
8. Belmont JW, Reid B, Taylor W, Baker SS, Moore WH, Morriss MC, Podrebarac SM, Glass N, Schwartz ID. Congenital sucrose isomaltase deficiency presenting with failure to thrive, hypercalcemia, and nephrocalcinosis. BMC Pediatr 2002; 2:4.