

Klasik galaktozemili bir yenidoğanda *Candida albicans* menenjitisi

Candida albicans menenjitisi in a newborn with classical galactosemia

Hüseyin Altunhan¹, Ali Annagür², Murat Konak³, Sabahattin Ertuğrul³,
Hasan Ali Yüksekaya⁴, Rahmi Örs³

ÖZET

Klasik galaktozemi nadir görülen bir karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Galaktozemili hastalarda sepsis sıklığı belirgin derecede artmıştır. En sık görülen sepsis etkeni *E. coli*'dir. Mantar sepsisi galaktozemili hastalarında nadiren bildirilmiştir. *Candida* sepsisi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde özellikle prematürite ve düşük doğum ağırlığı gibi altta yatan bir risk faktörü olan bebeklerde önemli bir sepsis nedenidir. Galaktozemi hastalarında en sık sepsis etkeni *E. coli* olmasına rağmen altta yatan bir risk faktörü olmasa da kandidiyazisin de bu hastalarda bir sepsis ve menenjit etkeni olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca kandidiyaziste klinik ve laboratuvar bulgular siliik olabilir. Bu nedenle özellikle neonatal *Candida* menenjitinde erken tanı ve tedavi için şüphe indeksini yüksek tutmak gerekir. Böyle hastalarda BOS analizi, kültürü ve beyin görüntülenmesi mutlaka yapılmalıdır. Çünkü erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcı olacaktır. Bu yazıda yatışının dördüncü gününde alınan kan kültüründe *Candida albicans* üreyen ve menenjit tanısı konan bir klasik galaktozemi olgusu sunuldu.

Anahtar kelimeler: Galaktozemi, *Candida albicans*, menenjit, sepsis, yenidoğan

GİRİŞ

Klasik galaktozemi (KG) nadir görülen, otozomal resesif geçişli bir karbonhidrat metabolizma bozukluğudur (OMİM 230400). Klasik galaktozemi, galaktozun metabolize edilmesi yolağında rol alan galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) enziminin eksikliği sonucu ortaya çıkar.¹⁻⁴ KG'nin Batı Avrupadaki sıklığının 1/23000-1/44000 arasında olduğu tahmin edilmektedir.^{1,2} Ülkemizdeki sıklığı

ABSTRACT

Classical galactosemia is a rarely seen carbohydrate metabolism disorder. The frequency of sepsis significantly increases in patients with galactosemia. The most common agent causing sepsis is *E. coli*. Sepsis due to fungus in patients with galactosemia is rarely reported. *Candida* is an important cause of sepsis in newborn intensive care units especially in newborns with underlying risk factors such as prematurity and low birth weight. Although the most common etiologic agent of sepsis is *E. coli* in cases with galactosemia, it should be kept in mind that *Candida* may also be causative agent of sepsis and meningitis in these patients even though there is no underlying risk factor. Also the clinical and laboratory findings of candidiasis may be obscure. For this reason, especially in newborn *Candida* meningitis, the index of suspicion should be kept high for early diagnosis and treatment. In such patients cerebrospinal fluid analysis, culture and brain imaging should be done necessarily, because early diagnosis and treatment will be life saving. In this article we reported a galactosemia case with the diagnosis of meningitis and *Candida albicans* grown in his blood culture derived on the fourth day of admission to clinic.

Key words: *Candida albicans*, galactosemia, meningitis, newborn, sepsis

1/23775'dir.⁵ Hastalık doğumdan sonra galaktoz içeren gıdaların (anne sütü, inek sütü, laktoz içeren formül mamalar) alımını takiben klinik belirtiler ortaya çıkar. Genellikle hayatın ilk haftasından sonra; sarılık, kusma, hipoglisemi, hepatomegali, katarakt, beslenme bozukluğu, irritabilite, konvülsiyon, kilo alamama, sepsis ve karaciğer yetmezliği gibi bulgularla ortaya çıkar.^{3,4} Galaktoz alımının sıkı bir şekilde kısıtlanması hayat kurtarıcıdır.

¹ İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, Bolu, Türkiye

² Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, Konya, Türkiye

³ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, Konya, Türkiye

⁴ Necmettin Erbakan Üniv. Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Gastroenteroloji BD, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Ali Annagür,

Selçuk Üniv. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD, Konya, Türkiye E-mail: aliannagur@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 27.07.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 20.10.2012

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2012, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

Yenidoğan döneminde mortalite ve morbidite-nin önemli nedenlerinden olan mantar sepsisi genellikle altta yatan bir risk faktörü (prematüre, düşük doğum ağırlığı, kateter yerleştirilmesi, steroid kullanılması gibi) olan bebeklerde görülür.⁶⁻¹² Yenidoğan döneminde en sık sepsis ve menenjit yapan mantar *Candida albicans*'tir.⁷⁻¹¹

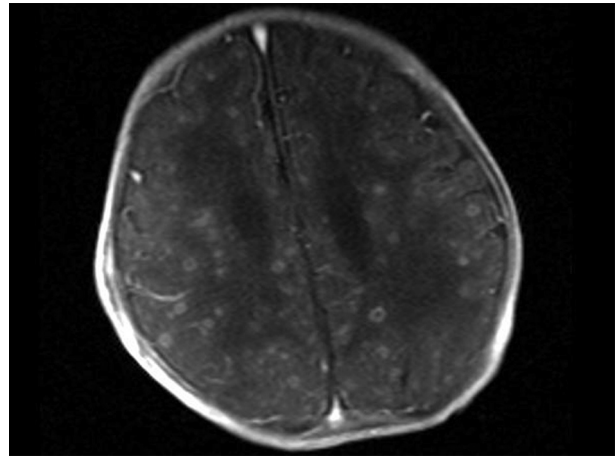
Galaktozemi hastalarında *Escherichia coli* (*E. coli*)'ye bağlı neonatal sepsis riski artmıştır. Hatta sıklıkla sepsisin başlangıcı galaktozemi tanısının konmasından öncedir.^{1,2,13} Ancak mantar sepsisi nadiren rapor edilmiştir. Bu yazıda zamanında ve normal doğum ağırlığında doğan, hastaneye yatışın dördüncü günü alınan kan kültüründe *Candida albicans* üreyen ve kandida menenjit tanısı konan bir galaktozemili yenidoğan bebek nadir görülen bir klinik olgu olarak sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Sarılık ve emmesinde azalma şikâyeti ile hastanemize başvuran 11 günlük kız bebeğin, 22 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden, zamanında, vajinal yolla, 2980 gram olarak doğduğu öğrenildi. Annebaba amca çocukları idi. Hastanın fizik muayenesinde; ağırlığı 2730 gram (%10-25 persantil), boyu 49 cm (%25-50 persantil), baş çevresi 33 cm (%25-50 persantil) idi. Bebek ikterik görünümde ve karaciğer midklavikular hatta 3 cm ele geliyordu. Emmesi azalmış, hipotonik ve yenidoğan refleksleri zayıflamıştı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Göz muayenesinde katarakt saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; total bilirubin 29.5 mg/dl, direk bilirubin 6 mg/dl, SGOT 310 U/L, SGPT 150 U/L, albümin 4,1 gr/dl, GGT 62 U/L, ALP 747 U/L, PT(INR) 30.11 sn, aPTT 116.3 sn, kan şekeri 33 mg/dl idi. Akut faz reaktanları (CRP, prokalsitonin), hemogram, retikülosit, amonyak, tam idrar tetkiki analizleri normaldi. Hasta metabolik hastalık ve sepsis ön tanısı ile yatırıldı. Kan şekeri takibi yapılarak intravenöz mayi glikoz konsantrasyonu ayarlandı, koagülopati nedeniyle taze dondurulmuş plazma desteği yapıldı ve kan kültürü alındıktan sonra ampirik olarak ampisilin ve gentamisin başlandı. Bu sırada hastadan alınan idrarda benedict (indirgen madde arama testi) eser olarak saptandı. Tedavi başladıktan bir gün sonra hastanın PT, aPTT değerleri normale geldi ve kan şekeri değerleri normal sınırlarda izlendi. Ağızdan beslenmesi düzeldi. Hastadan ileri tetkik için metabolik tarama testleri, ferritin, alfa-1

antitripsin, alfa-fetoprotein ve TORCH analizi gönderildi. İlk gönderilen kan kültürü negatifti. Metabolik hastalık tarama testleri (Tandem-MS, idrarda organik asitler) normal bulundu. Yatışının üçüncü günü idrarda tekrar bakılan benedict testinin 3+ gelmesi üzerine idrar şeker kromatografisi gönderildi. İdrar şeker kromatografisinde geniş galaktoz bandı görülmesi üzerine anne sütü ile besleme kesilerek galaktozdan yoksun mama (Galaktomin 19) başlandı. Yatışının dördüncü gününde ateşi çıkan (38.5°C) hastadan alınan kan kültüründe *Candida albicans* üredi. Üreyen Candida amfoterisin B, flukanazol, flusitozin, itrakonazol ve varikonazol'a duyarlıydı. Kandida sepsisi tanısı konan hastanın lomber ponksiyonunda hücre yoktu. Ancak, beyin-omurilik sıvısı (BOS) proteini 321 mg/dl, BOS şekeri 57 mg/dl, BOS kloru 85 mEq/L, eşzamanlı kan şekeri:84 mg/dl idi. Hasta *Candida albicans* menenjit kabul edilerek amfoterisin B başlandı.

Çekilen beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kandida menenjit ile uyumlu çok sayıda küçük apse lezyonları saptandı (Resim 1). Fungus topu açısından yapılan diğer sistem görüntülemelerinde (ekokardiyografi, üriner sistem ultrasonografisi) patolojik bulguya rastlanmadı. BOS kültüründe üreme olmadı. Hastanın tekrarlanan göz muayenesinde katarakt geliştiği saptandı. Hastanın klinik durumu amfoterisin B'ye rağmen düzelmeyince tedavinin 10 gününde vorikonazole geçildi. Ancak hastanın genel durumu gittikçe bozuldu, karaciğer yetersizliği arttı ve mekanik ventilatöre bağlanan hasta yatışının 20. gününde kaybedildi. Hastadan gönderilen GALT enzim düzeyinin normalden düşük gelmesi [7,01 U/g Hb (normal:15.00-35.00)] ile tanı kesinleştirildi.



Resim 1. Kandida menenjitli olan hastanın yaygın mikroapselerle karakterize beyin magnetik rezonans görüntüsü.

TARTIŞMA

Klasik galaktozemi tanısı konan yenidoğanlarda karaciğer ve böbrek yetmezliğinin yanı sıra neonatal sepsis de erken dönemde görülen ölümlerin en önemli sebeplerinden biridir.^{1,2,13} Galaktozemide sepsisin sık görülmesinin nedeni; galaktoz veya onun metabolitlerinin lökositlerin antibakteriyel aktivitesini inhibe etmesinden dolayıdır.^{2,13} Bu hastalarda en sık görülen sepsis etkenleri bakterilerdir. *E. coli* bakteriyel etkenler içinde en sık görülen ve en iyi bilinen patojendir. *E. coli* dışında klebsiella, stafilokok ve streptokoklarda bilinen diğer sık sepsis etkenleridir.^{1,2,13} Galaktozemide yukarıda bahsedilen nedenden dolayı *E. coli* sepsisine bir eğilim olmasına rağmen mantar sepsisi nadiren bildirilmiştir ve bu hastalarda mutlak bir sepsis nedeni değildir.¹³

Bilindiği gibi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mantarlar en önemli sepsis nedenlerinden biridir.^{7,10-12} Bunlar içinde *Candida albicans* en sık ve en önemli ajandır.^{7,8,10,12} Yenidoğanlarda invaziv kandida enfeksiyonları bilhassa hastanede yatan ve bazı risk faktörleri taşıyan bebeklerde görülmektedir. Gebelik yaşının <32 hafta, 5. dakika APGAR skorunun <5, doğum ağırlığının <1500 gram olması, uzun süreli umbilikal veya santral venöz katater kullanılması, total parenteral beslenme (özellikle lipid), mekanik ventilatöre bağlı olmak, uzun süreli antibiyotik kullanılması (bilhassa sefalosporinler), kortikosteroid ve H₂ reseptör blokerleri kullanılması, fungal kolonizasyon ve uzun süreli hastanede yatış invaziv neonatal kandidiyazis için başlıca risk faktörleridir.^{6-8,10-13} Neonatal kandida menenjit genellikle bakteriyemi sonrası, nadiren de direkt inokülasyon ile (ventriküler şant gibi) meydana gelmektedir.^{6,7} Bizim burada sunmuş olduğumuz olgu zamanında doğmuş ve yukarıda bahsedilen risk faktörlerine sahip değildi. Hastaneye yatışının 4. gününde alınan kan kültüründe kandida üredi. Bundan dolayı kandidiyazis için altta yatan risk faktörleri olmasa da galaktozemi hastalarında sepsis ajanları arasında mantar enfeksiyonlarının da düşünülmesi gerekir. Aslında yukarıda bahsedilen nedenden dolayı galaktozemi invaziv mantar enfeksiyonları için bir risk faktörü olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte galaktozemide invaziv kandidiyazis literatürde pek bildirilmemiştir.¹⁴ Galaktozemide kandaki yüksek galaktoz veya metabolitlerinin lökositlerin antibakteriyel aktivitesini inhibe ettiği bilindiği için^{2,13} erken tanı ile gerek sepsis sıklığı gerekse sepsisin

erken tedavisi ile ölüm ve sekel oranı azalmaktadır. Ayrıca erken tanı ile galaktozeminin klinik bulguları hızla düzelebilir.^{1-4,7}

İnvaziv neonatal kandidiyazis sistemik bir hastalık olduğu için, invaziv kandidiyazis şüphesi olan veya steril vücut kültürlerinde (kan, BOS, eklem içi sıvısı gibi) kandida üreyen bütün yenidoğanların ciddi bir incelemeye tabi tutulmaları gerekir. Her hastada mutlaka lomber ponksiyon yapılarak BOS incelenmelidir. Ayrıca göz, kalp, akciğer, böbrekler ve mesane, karaciğer ve dalağın fungus topu açısından görüntülemesi yapılmalıdır.^{6-8,11} Yenidoğanlarda (özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde) kandida menenjitinde BOS bulgularının normal olması menenjit olasılığını ekarte ettirmez. Çünkü bağışıklık sistemi baskılandığı için BOS bulguları normal olabilir. Bu nedenle mutlaka kültür alınmalıdır.^{6-8,11} Kandida menenjit tanısı konulan hastaların %25-35'inde BOS kültürü negatif olabilir.⁷ Bundan dolayı kandida menenjit düşünülen olgularda BOS bulguları ve/veya BOS kültürü normal olsa da beyin görüntülenmesi yapılmalıdır.⁷ Beyin MR veya tomografisinde kandida menenjitinin tipik görüntüsü serebral mikro veya makro apseler ve bazen de hidrosefalidir. Bizim olgumuzda da BOS incelemesinde hücre yoktu, ancak protein miktarı yüksekti ve çekilen beyin MR'ında kandida menenjit ile uyumlu olan çok sayıda tipik mikro apse lezyonları vardı.

Galaktozemi tanısı konan yenidoğanlarda karaciğer ve böbrek yetmezliği ile birlikte sepsis önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Her ne kadar bu bebeklerde en sık görülen sepsis etkenleri bakteriler ve bilhassa *E. coli* olmasına rağmen mantarların ve özellikle *Candida albicans*'nda nadiren sepsis etkeni olabileceği akıldan bulundurulmalıdır. Kandida türleri yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde önemli bir ajan patojen olmalarına rağmen genellikle bazı risk faktörleri olan bebeklerde sepsis etkenidirler. Ancak bizim olgumuzda olduğu gibi galaktozemi hastalarında bilinen klasik risk faktörleri olmadan da sepsis etkeni olabilmektedirler. Kandidiyaziste klinik bulgular ve hatta laboratuvar bulguları da silik olabilir. Bu nedenle özellikle neonatal kandida menenjitinde erken tanı ve tedavi için şüphe indeksini yüksek tutmak gerekir. Böyle hastalarda BOS analizi, kültürü ve beyin görüntülenmesi mutlaka yapılmalıdır. Çünkü erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(4):516-25.
2. Boonyawat B, Kamolsilp M, Phavichitr N. Galactosemia in Thai patient at Phramongkutklo Hospital: a case report. *J Med Assoc Thai* 2005;88(3):275-80.
3. Timmers I, van den Hurk J, Di Salle F, Rubio-Gozalbo ME, Jansma BM. Language production and working memory in classic galactosemia from a cognitive neuroscience perspective: future research directions. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(2):367-76.
4. Hughes J, Ryan S, Lambert D, et al. Outcomes of siblings with classical galactosemia. *J Pediatr* 2009;154(5):721-6.
5. Tokatlı A. Galaktozemi taraması. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000;21(2):214-23.
6. İnce E. Çocuklarda invaziv mantar enfeksiyonlarının klinik belirtileri. *Çocuk Enf Derg* 2007;1(1): 23-8.
7. Moylett EH. Neonatal Candida meningitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14(2):115-22.
8. Kaufman D. Fungal infection in the very low birthweight infant. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(3):253-9.
9. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Ozdemir O, Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses* 2008;51(3):248-57.
10. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *J Postgrad Med* 2005;51:27-9.
11. Chapman RL. Prevention and treatment of Candida infections in neonates. *Semin Perinatol* 2007;31(1):39-46.
12. Chang MR, Correia FP, Costa LC, et al. Candida bloodstream infection: data from a teaching hospital in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008;50(5):265-8.
13. Özbek E, Tekay F, Pirinçcioğlu HÇ. Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen Candida izolatlarında antifungal direnç. *Dicle Tip Derg* 2012;39(2):207-12.
14. Verma S, Bharti B, Inusha P. Association of fungal sepsis and galactosemia. *Indian J Pediatr* 2010;77(6):695-6.