

Aino Peltola

GALAKTOSEMIA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Aino Peltola

GALAKTOSEMIA

TYKS Lasten ja nuorten klinikka

Kevätlukukausi 2021

Vastuuohjaaja: Harri Niinikoski

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

PELTOLA, AINO: Galaktosemia

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 23 s.

Lastentautioppi

Huhtikuu 2021

Galaktosemia on synnynnäinen galaktoosiaineenvaihdunnan häiriö.

Se ei ole kuitenkaan yksi sairaus vaan ryhmä galaktoosiaineenvaihdunnan häiriöitä, joille yhteistä on galaktoosin ja sen metaboliittien kertyminen elimistöön.

Galaktosemian vaikeusaste vaihtelee lievästä erittäin vaikeaan henkeä uhkaavaan tautimuotoon.

Galaktosemiaan on olemassa hyvä hoito eli täysin laktoositon ruokavalio. Taudin varhainen diagnostiikka ja hoidon aloitus on välttämätöntä, ja useissa maissa galaktosemia kuuluukin vastasyntyneiltä seulottaviin sairauksiin. Suomessa galaktosemia on erittäin harvinainen eikä se kuulu meillä seulottaviin sairauksiin.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tehdä suomenkielinen katsaus galaktosemiasta. Katsauksessa käsitellään galaktosemian syitä ja sen eri muotojen yhteneväisyyksiä ja eroja. Katsauksessa perehdytään näiden eri tautimuotojen genetiikkaan ja klinisiin ilmentymiin. Lisäksi käsitellään galaktosemian diagnostiikkaa ja sen haasteita.

Avainsanat: synnynnäiset aineenvaihduntasairaudet, galaktosemia, laktoosi, galaktoosi

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	4
1.1 Galaktoosin metabolia	4
1.2 Galaktoosin ja sen metaboliittien vaikutukset kudoksiin	6
2 GALAKTOOSI-1-FOSFAATTIURIDYYLITRANSFERAASIN PUUTOS (GALT)	8
2.1 Klassinen galaktosemia	8
2.2 Kliininen kuva ja löydökset	8
2.3 Diagnostiikka ja seulonta	9
2.4 Ruokavaliohoito	11
2.5 Pitkäaikaiskomplikaatiot	12
2.5.1 Yleiset pitkäaikaiskomplikaatiot	12
2.5.2 Munasarjojen vajaatoiminta (POI) naisilla	13
2.6 Clinical variant galactosemia, Duarte variant galactosemia	14
3 GALAKTOKINAASIN PUUTOS (GALK)	16
3.1 Tyypin II galaktosemia	16
3.2 Genetiikka	16
4 URIDIINIDIFOSFAATTI-GALAKTOOSI-4-EPIMERAASIN PUUTOS (GALE)	18
5 GALAKTOMUTAROTAASIN PUUTOS (GALM)	19
6 POTILASTAPAUS	21
LÄHTEET	23

1 JOHDANTO

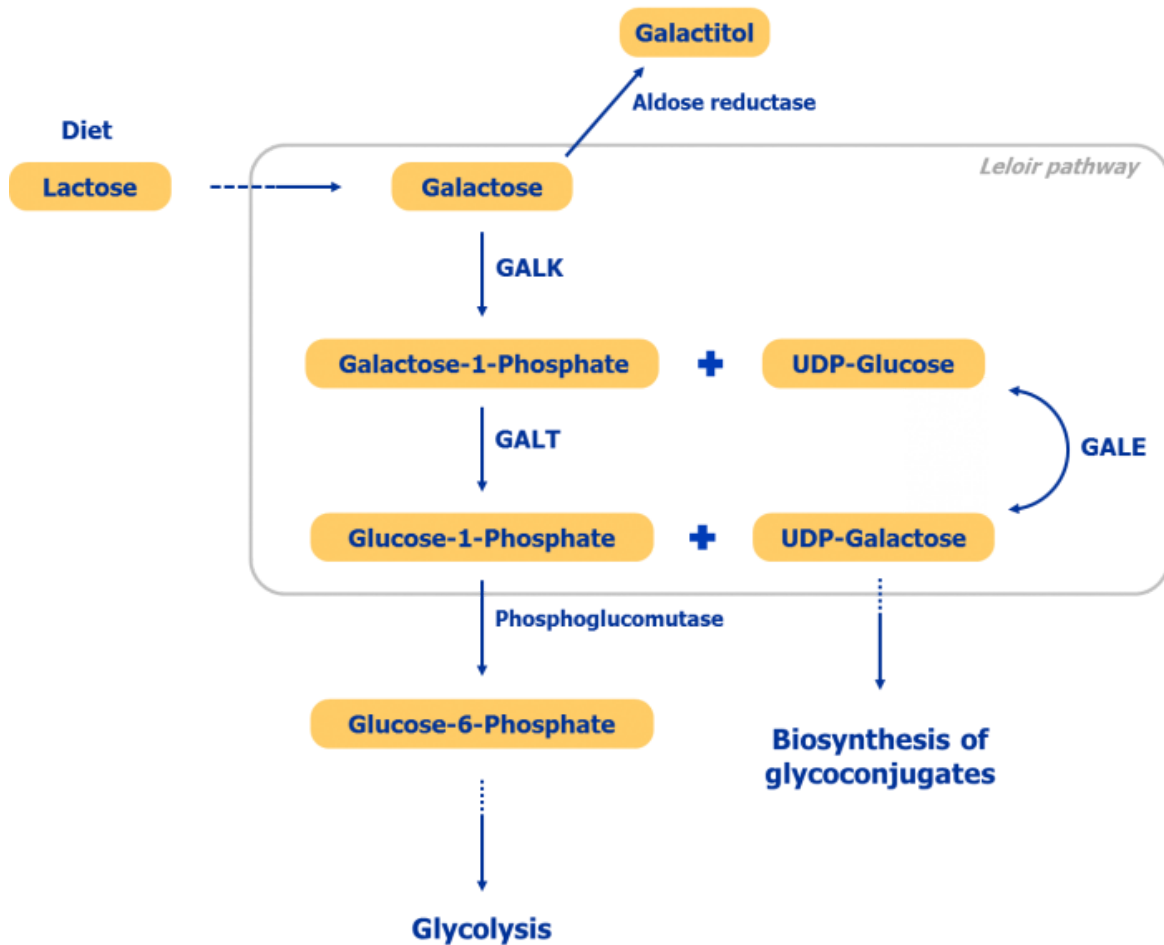
1.1 Galaktoosin metabolia

Galaktoosin pääasiallisena eksogeenisena lähteenä ovat maito ja maitotuotteet. Galaktoosi on osa disakkaridia, laktoosia, jonka laktaasi-entsyymi hydrolysoi galaktoosiksi ja glukoosiksi. Galaktoosi absorboidaan natrium-transportterin (SGLT1) ja glukoosinkuljettaja 2 (GLUT2) avulla. Jonkin verran galaktoosia saadaan myös elimistön omasta synteesistä.

Galaktoosin metaboliareittiä kutsutaan Leloirin reitiksi. Se sisältää kolme entsyymiä, jotka kukin osallistuvat tiettyyn reaktioon. Puutos näissä entsyymeissä häiritsee galaktoosin normaalia metaboliaa aiheuttaen galaktosemian. Galaktosemian tyyppi ja vaikeusaste riippuu siitä, mistä entsyymistä on puutetta. Lisäksi taudin ilmentymä riippuu siitä, onko entsyymien puutos täydellinen vai osittainen.

Leloirin reitin entsyymit ovat galaktokinaasi (GALK), galaktoosi-1-fosfaattiuridyylitransferaasi (GALT) ja UDP-galaktoosi-4-epimeraasi (GALE). Galaktokinaasi fosforyloi galaktoosin galaktoosi-1-fosfaatiksi, GALT muuntaa UDP-glukoosin ja galaktoosi-1-fosfaatin glukoosi-1-fosfaatiksi ja UDP-galaktoosiksi ja GALE muuntaa UDP-galaktoosia UDP-glukoosiksi ja toisinpäin.

Näiden kolmen pääreaktion lisäksi galaktoosin metabolian sivureaktioihin lukeutuvat galaktoosin pelkistyminen galaktitoliksi aldoosireduktaasin avulla sekä galaktoosin hapettuminen galaktonaatiksi galaktoosidehydrogenaasin avulla. Leloirin reitin häiriintyessä nämä sivureitit voivat korostua.



Kuva 1. Galaktoosiaineenvaihdunta

(GalNet, <https://www.galactosemianetwork.org/galactosemia>)

1.2 Galaktoosin ja sen metaboliittien vaikutukset kudoksiin

Galaktosemian patofysiologia on monimutkainen ja toistaiseksi osittain tuntematon. Aineenvaihduntataudille tyypillisesti oireet aiheutuvat galaktoosin ja sen aineenvaihduntatuotteiden kertymisestä. Galaktosemian eri tyypeissä painottuvat eri aineenvaihduntatuotteet riippuen siitä, mistä entsyymistä on puutetta ja kyseisen entsyymin sijainnista aineenvaihduntaketjussa.

Kaikille galaktosemiatyypeille yhteistä on galaktoosin kertyminen. Tällöin galaktoosin metabolia ohjautuu sivureaktioihin ja siitä muodostuu galaktitolia ja galaktonaattia.

Galaktitoli on kudoksille suurina pitoisuuksina hyvin toksista. Galaktonaatin toksisuudesta ei ole varmuutta. **(1, 2)**

Korkeiden galaktitoli-pitoisuuksien on esitetty liittyvän harmaakaihin sekä akuuttien komplikaatioiden kuten idiopaattisen intrakraniaalisen hypertension (pseudotumor cerebri) patogeenisiin. Galaktitolin on havaittu kertyvän silmän linssiin ja aiheuttavan linssin turpoamista, mikä johtaa linssin solujen apoptoosiin ja edelleen harmaakaihiin. **(3, 4)** Samalla mekanismilla on esitetty galaktitolin kertymisen aivosoluihin aiheuttavan aivosolujen turpoamista ja edelleen pseudotumor cerebrin. **(3, 4, 5)**

Galaktoosi-1-fosfaattia kertyy GALT-puutoksessa ja voi kertyä GALE-puutoksessa, mutta ei GALK-puutoksessa. Galaktoosi-1-fosfaatin tarkka vaikutus galaktosemian patogeenissä on edelleen epäselvä, mutta sen on arveltu olevan suurina pitoisuuksina toksista ja aiheuttavan häiriöitä soluaineenvaihduntaan. **(2, 6)** Sen on muun muassa esitetty inhiboivan inositolimonofosfaasia sekä monia hiilihydraattiaineenvaihdunnan entsyymejä kuten glukoosi-6-fosfaasia, UDP-glukoosipyrofosforylaasia, glykogeenifosforylaasia ja fosfoglukomutaasia. **(3)** Esimerkiksi maksassa fosfoglukomutaasin ja glykogeenifosforylaasin inhiboitumisen on arveltu johtavan glykogeenin kertymiseen ja edelleen hepatomegaliaan. **(4)** Lisäksi galaktoosi-1-fosfaatin on todettu inhiboivan galaktosyyli transferaaseja ja siten aiheuttavan glykosylaation häiriöitä. **(3)**

2 GALAKTOOSI-1-FOSFAATTIURIDYLLITRANSFERAASIN PUUTOS (GALT)

2.1 Klassinen galaktosemia

Galaktoosi-1-fosfaattiuridyylitransferaasin (GALT) puutos on galaktosemian muodoista vakavin ja yleisin. GALT-puutos on myös tutkituin sekä kliinisesti tunnetuin galaktosemia. Taudista onkin vakiintunut nimitys klassinen galaktosemia.

Klassinen galaktosemia periytyy autosomaalisesti resessiivisesti. GALT-geeni sijaitsee kromosomissa 9 (lokus 9p13.3). **(3)** Tällä hetkellä geenistä tunnetaan yli 340 erilaista variaatiota. (https://arup.utah.edu/database/GALT/GALT_display.php) Yleisin patogeeninen mutaatio kaukaasialaisilla on Q188R (c.563A>G). Muita tavallisimpia mutaatioita ovat K285N ja L195P. **(3, 5)**

Klassisen galaktosemian ilmaantuvuudeksi on arvioitu noin 1/16 000–1/60 000 Euroopassa ja Yhdysvalloissa. **(1, 7)** Korkein ilmaantuvuus on Irlannissa, jossa sen on arvioitu olevan 1/16 000, ja Irlannissa galaktosemia kuuluukin vastasyntyneiltä seulottaviin sairauksiin. Erityisen yleinen tauti on Irlannin kiertolaisilla, joiden joukossa ilmaantuvuus on noin 1/430. **(7, 8)** Suomessa galaktosemia on erittäin harvinainen, eikä sitä täällä seulota. Toisaalta vaikka Ruotsissa galaktosemian esiintyvyys on pienempi kuin keskimäärin muualla maailmassa, 1/100 000, kuuluu galaktosemia siellä seulottaviin sairauksiin. Galaktosemiaa seulotaan myös muun muassa Yhdysvalloissa, Saksassa ja Alankomaissa. **(3)**

2.2 Kliininen kuva ja löydökset

Syntyessään galaktosemiaa sairastava lapsi on täysin oireeton. Akuutit oireet ilmenevät kuitenkin jo muutaman päivän kuluttua syntymästä ja rintamaidon tai

äidinmaidonkorvikkeen saannin aloituksesta. Ensimmäisiä oireita ovat vastasyntyneen heikko syöminen, oksentelu, ripuli ja näiden seurauksena voimakas painonmenetyks ja heikko kasvu. Muita varhaisia oireita ja löydöksiä ovat velttous, hypotonia, keltaisuus sekä harmaakaihi. Hepatomegaliaa, vuototaipumusta ja mustelmaherkkyttä voi esiintyä. Jos taudin diagnoosi ja hoidon aloitus viivästyy, voi tila nopeasti kehittyä ja johtaa maksan petteämiseen, sepsikseen ja kuolemaan. **(3, 4, 8)**

Virtsanäytteissä voi ilmetä aminoasiduriaa, galaktosuriaa ja glukosuriaa. Tilaan voi liittyä metabolinen asidoosi. Aina galaktoosia tai sen metaboliitteja ei havaita virtsasta. **(3, 8)** Verikokeissa voi ilmetä kasvua tiettyjen aminohappojen, erityisesti fenyylialaniinin, tyrosiinin ja metioniinin pitoisuuksissa maksan toimintahäiriön takia. Maksan transaminaasiarvot voivat olla koholla. Lisäksi voidaan havaita hyperbilirubinemiaa ja hypoglykemiaa. **(8)**

2.3 Diagnostiikka ja seulonta

Galaktosemian diagnosoinnin ja seulonnan kulmakivenä on punasoluista mitattava GALT-aktiivisuus. Klassista galaktosemiaa sairastavilla tämä aktiivisuus on alle 1% kontrollista tai sitä ei havaita lainkaan. **(3)** Punasolujen GALT-aktiivisuutta ei voida käyttää luotettavana diagnostisena testinä mikäli testattava on vastaanottanut verta viimeisten kahden-kolmen kuukauden aikana, sillä tällöin luovuttajan punasolujen GALT-aktiivisuus voi johtaa väärään negatiiviseen testitulokseen. **(2, 3)** Punasolujen GALT-aktiivisuuden lisäksi voidaan mitata veren kokonaisgalaktoosipitoisuus. Joissain seulontaohjelmissa mitataan vielä erikseen galaktoosi-1-fosfaattipitoisuus. **(8)**

Galaktosemian diagnosointiin on myös kehitetty geenitestejä, jotka kattavat yleisimmät patogeeniset variaatiot. Geenitestejä voidaan hyödyntää diagnoosin varmentamiseen ja niiden avulla seurataankin muun muassa seulontaohjelmien

tarkkuutta. **(3)** DNA-analyysiä voidaan hyödyntää myös sikiödiagnostiikassa, mikäli vanhemmat on todettu patogeenisen variantin kantajiksi esimerkiksi sairastuneen sisaruksen perusteella. DNA-genotyypitys voidaan toteuttaa lapsivesipunktion tai istukkabiopsian avulla otetuista näytteistä. Mikäli patogeeninen variantti ei ole tiedossa, voidaan lapsivesi- ja istukkanäytteiden avulla mitata GALT-aktiivisuutta jo ennen syntymää. **(5, 8)** Lapsivedestä voidaan tarvittaessa mitata myös galaktitolin pitoisuutta. **(8)**

Diagnosoinnin apuna voidaan käyttää virtsanäytteistä mitattavia pelkistäviä sokereita. Tällöin virtsaan erittyvä galaktoosi aiheuttaa positiivisen testituloksen. **(1)** Testi ei kuitenkaan ole spesifinen eikä sensitiivinen, sillä vääriä positiivisia ja vääriä negatiivisia tuloksia ilmenee. Myös monet muut tilat tai metaboliset sairaudet voivat aiheuttaa pelkistävien sokereiden erittymisen virtsaan ja näin johtaa positiiviseen testitulokseen. Toisaalta galaktoosia ei aina havaita virtsasta, vaikka potilaalla olisikin galaktosemia ja tällöin testi johtaa väärään negatiiviseen tulokseen. Tällainen tilanne voi syntyä esimerkiksi silloin, kun potilas saa suonensisäistä ravitsemusta. **(1, 3)** Virtsanäytteistä voidaan mitata myös galaktoosin metaboliittien, tavallisimmin galaktitolin, pitoisuuksia.

Edellämainittuja biokemiallisia testejä hyödynnetään paitsi diagnosoinnissa ja seulonnassa, myös pitkäaikaisseurannassa. Tavallisimmin seurataan punasolujen galaktoosi-1-fosfaattipitoisuutta. Sitä hyödynnetään muun muassa ruokavaliohoidon tehoa seurattaessa. **(5, 8)** Ennen hoidon aloitusta vastasyntyneen galaktoosi-1-fosfaattipitoisuudet voivat olla reilusti koholla, niiden ollessa usein yli 10mg/dl mutta jopa yli 100mg/dl. Tavallisesti galaktoosi-1-fosfaattipitoisuudet laskevat tasaisesti ruokavaliohoidon aloittamisen jälkeen. **(5)** Pitoisuus voi ruokavaliohoidosta huolimatta pysyä normaalin viitearvon (<1mg/dl) yläpuolella. **(5, 8)** Galaktoosi-1-fosfaattipitoisuuden seurannan tarpeellisuus on kuitenkin kiisteltyä, sillä pitoisuuksien ja ennusteen välillä ei ole havaittu yhteyttä. **(2, 8)** Tästä huolimatta galaktoosi-1-fosfaattipitoisuutta suositellaan seurattavaksi säännöllisesti: ensimmäisen vuoden aikana kolmen kuukauden välein, toisen vuoden aikana puolen vuoden välein ja siitä eteenpäin vuosittain. **(5)**

Galaktosemian seulonta toteutetaan ihopistona kantapäästä tavallisesti kahden vuorokauden kuluessa syntymästä, kun lapsen oma aineenvaihdunta on käynnistynyt. Aineenvaihduntataudin seulonta on perusteltua silloin, kun tautiin on olemassa tehokas hoito ja taudin varhaisella diagnoosilla on merkittävä vaikutus potilaan ennusteeseen. Galaktosemian seulonnan tarpeellisuus on ollut kiisteltyä, ja se on jätetty pois joistakin seulontaohjelmista sillä perusteella, että diagnoosi voidaan tehdä myös kliinisen kuvan perusteella, ja varhaisesta ruokavaliohoidosta huolimatta potilailla voi ilmetä pitkäaikaiskomplikaatioita. **(3)** Galaktosemian muodoista klassinen galaktosemia kuitenkin aiheuttaa hoitamattomana akuutin hengenvaarallisen tilan, joka varhaisella diagnoosilla ja seulonnalla voidaan välttää. Galaktosemian seulonta käytännössä kohdistuukin nimenomaan klassiseen galaktosemiaan. Seulonta perustuu punasolujen GALT-aktiivisuuteen sekä galaktoosi- ja galaktoosi-1-fosfaattipitoisuuksiin. Koholla olevat galaktoosi- ja galaktoosi-1-fosfaattipitoisuudet ja puuttuva GALT-aktiivisuus viittaavat klassiseen galaktosemiaan. Seulonnan avulla voidaan kuitenkin epäillä myös muita galaktosemian muotoja, sillä mahdollinen normaali GALT-aktiivisuus ja koholla olevat galaktoosiarvot voivat viitata GALK- tai GALE-puutoksiin, ja vaatia jatkotutkimuksia. **(1)**

2.4 Ruokavaliohoito

Galaktosemian hoito perustuu galaktoosin saannin rajoittamiseen ja edelleen galaktoosimetaboliittien muodostumisen ja kertymisen ehkäisyyn. Mikäli epäily galaktosemiasta syntyy akuuttien oireiden perusteella, tulee ruokavaliohoito aloittaa välittömästi. Maailmalla soijapohjainen äidinmaidonkorvike on usein ensisijainen vaihtoehto, mutta mikäli se ei sovi, voidaan siirtyä aminohappopohjaisiin korvikkeisiin. **(3, 8)** Suomessa pääsääntöisesti aloitetaan aminohappopohjaisella korvikkeella.

Laktoositon ruokavalio on tehokas hoito galaktosemian akuuttiin vaiheeseen, ja vastasyntyneen tila kohenee tavallisesti nopeasti laktoosittoman ruokavalion aloituksen seurauksena. Mikäli tautia osataan epäillä sukuhistorian perusteella riittävän varhain tai galaktosemia ilmenee seulonnan tuloksena, voidaan akuutin vaiheen oireet välttää kokonaisuudessaan varhaisen ruokavaliohoidon ansiosta. **(3)**

Akuutin vaiheen jälkeen hoito jatkuu elämänmittaisena laktoosittoman ruokavalion noudattamisella. Suurin osa eksogeenisestä galaktoosista saadaan laktoosina maitotuotteista. Maitotuotteiden lisäksi palkokasvit ja tietyt hedelmät ja vihannekset sisältävät galaktoosia, kuitenkin merkittävästi pienempiä määriä. Onkin kiisteltyä, kuinka rajoitettu ruokavalion tulisi olla siirryttäessä kiinteään ruokaan. **(3, 5, 9)** Suhteutettuna elimistön omaan endogeeniseen galaktoosin tuotantoon, muista kuin maitotuotteista saatavan galaktoosin määrä onkin käytännössä merkityksetön. Näiden tuotteiden rajoittaminen ei vaikuttaisi johtavan parempiin tuloksiin pitkäaikaiskomplikaatioiden ilmaantumisen ja vaikeusasteen suhteen. **(8, 9)** Käytännössä galaktosemian ruokavaliohoito tarkoittaakin täysin laktoositonta ja mahdollisimman vähägalaktoosista ruokavaliota.

Laktoosi on myös tavallinen lääketablettien täyteaine. Laktoosia ja galaktoosia voivat sisältää myös esimerkiksi hammastahnat, mausteet sekä makeutusaineet. Galaktosemiaa sairastavan lapsen vanhempia onkin tarpeellista perehdyttää näiden piilolähteiden havaitsemiseen.

2.5 Pitkäaikaiskomplikaatiot

2.5.1 Yleiset pitkäaikaiskomplikaatiot

Vaikka ruokavalio on tehokas akuutin vaiheen hoito, erilaisia pitkäaikaiskomplikaatioita ilmenee elämänmittaisesta ruokavaliohoidosta huolimatta.

Näistä tavallisimpia ovat alentunut luuntiheys, erilaiset kognitiiviset vaikeudet sekä naisilla gonaditoiminnan häiriöt. **(3)**

Alentunut luuntiheys on tavallinen galaktosemian pitkäaikaiskomplikaatio. **(8)**

Galaktosemiapotilailla eräs selkeä altistava tekijä on ruokavaliohoito. Tiukan galaktoosittoman ruokavalion ja maitotuotteiden välttämisen vuoksi galaktosemiapotilaiden tuleekin kiinnittää erityistä huomiota riittävän kalsiumin ja D-vitamiinin saannin turvaamiseen. **(10)** Alentunut luuntiheys voi edetessään johtaa osteoporoosiin ja näin ollen lisääntyneeseen murtuma-alttiuteen. Säännöllisten DXA-mittauksien avulla voidaan seurata luuntiheyttä ja tarvittaessa ryhtyä toimiin osteoporoosin ehkäisemiseksi. **(8, 10)**

Myös erilaisia kognitiivisia ja kielellisiä vaikeuksia voi ilmetä. Kognitiiviset ja kielelliset vaikeudet vaikuttavat uusien asioiden oppimisen lisäksi puheeseen, lukemiseen sekä kykyyn ymmärtää tietoa. Galaktosemiapotilailla on raportoitu olevan vaikeuksia muun muassa visuaalisessa ja avaruudellisessa hahmottamiskyvyssä. **(8)** Oppimis- ja keskittymisvaikeuksia sekä muistin ja erityisesti työmuistin ongelmia on havaittu. **(11)** Puheen ja kielen kehityksen häiriöitä sekä verbaalista dyspraksiaa voi esiintyä. **(8)** Koska kognitiiviset ja kielelliset vaikeudet vaihtelevat runsaasti vaikeusasteeltaan ja aiheesta on rajallisesti tutkimustuloksia, ei tarkkoja arvioita näiden pitkäaikaiskomplikaatioiden yleisyydestä ole. **(11)** Tulee myös ottaa huomioon, että yksilöllisyys näiden komplikaatioiden suhteen on merkittävää. **(12)** Pitkäaikaiskomplikaatioiden ilmaantuminen ja niiden vaikeusaste eivät täysin vaikuta riippuvan diagnoosin ajankohdasta tai siitä, kuinka tarkkaan ruokavaliohoitoa noudatetaan. **(8, 12)**

2.5.2 Munasarjojen vajaatoiminta (POI) naisilla

Galaktosemiaa sairastavilla naisilla esiintyy viivästynyttä puberteettia ja menarkea sekä oligomenorreaa ja amenorreaa. Lähes kaikilla (>80–90 %) naispotilailla galaktosemia johtaaakin munasarjojen toiminnan ennenaikaiseen hiipumiseen

(primary ovarian insufficiency, POI). **(13)** Patofysiologia on toistaiseksi tuntematon, mutta mahdollisia mekanismeja tilan kehittymiseen on esitetty. Näihin lukeutuvat muun muassa galaktoosin ja sen metaboliittien mahdollinen toksisuus munasarjoille sekä häiriöt gonadotropiinien ja/tai niiden reseptorien toiminnassa johtuen glykosylaation ongelmista. **(7, 13)**

POI voi olla seurausta kiihtyneestä primordiaalifollikkeleiden menetyksestä tai alunperin keskimääräistä pienemmästä follikkelireservistä. Galaktosemiapotilailla on havaittu näitä molempia. **(14)** Lisäksi potilailla on havaittu tavallista korkeampia follitropiini-pitoisuuksia ja tavallista matalampia Anti-Müller-hormonipitoisuuksia. Anti-Müller-hormonia (AMH) voidaan käyttää munasarjareservin arviointiin, sillä seerumin AMH-pitoisuus pienenee reservin pienentyessä. Osalla galaktosemiapotilaista AMH-pitoisuuden on havaittu jo muutaman kuukauden iässä viittaavan merkittävästi vähäisempään munasarjareserviin kuin verrokkitapauksilla. **(15)**

POI ilmenee kuitenkin hyvin yksilöllisesti ja vaihtelevin astein. Spontaaneja raskauksia esiintyy POI:sta huolimatta. **(13, 14)**

2.6 Clinical variant galactosemia, Duarte variant galactosemia

Klassista galaktosemiaa sairastavalla punasolujen GALT-aktiivisuus on tyypillisesti alle prosentin normaalista. GALT-geenistä tunnetaan myös alleeleja, joilla on havaittu olevan jonkin verran residuaalientsyymiaktiivisuutta. Tyypillisesti residuaaliaktiivisuutta on yhdestä kymmeneen prosenttiin punasoluissa ja/tai maksassa. **(8, 16)** Esimerkiksi S135L (c.404C>T) on yleisin mutaatio afrikkalaistaustaisilla galaktosemiaa sairastavilla potilailla, ja siihen liittyy 8-12% residuaalientsyymiaktiivisuutta maksassa ja suoliston epiteelissä. **(16)** Tilasta käytetään yleisesti nimitystä clinical variant galactosemia. Vastasyntyneelle voi klassisen galaktosemian tapaan kehittyä vakavia akuutteja komplikaatioita ja

ruokavaliohoito on välttämätön. Mikäli ruokavaliohoito aloitetaan varhain ja siinä pysytään, on ennuste parempi kuin klassista galaktosemiaa sairastavilla ja pitkäaikaiskomplikaatioita ei tavallisesti ilmene. **(5)**

Toinen residuaalientsyymiaktiivisuutta omaava alleeli tunnetaan nimellä Duarte-alleeli. Homotsygoottina Duarte-alleeliin liittyvä punasolujen residuaalientsyymiaktiivisuus on noin 50% normaalista. **(3, 5)** Duarte variant galactosemia on galaktosemian muoto, jossa potilaalla on jokin GALT-geenin patogeeninen alleeli, johon liittyy lähes täydellinen GALT-puutos, sekä toisena alleelina Duarte-alleeli. **(8)** Tällöin näiden alleelien yhdistelmänä potilaan punasolujen GALT-aktiivisuus on noin 25% normaalista. Tilaa pidetään yleisesti hyvälaatuisena ja Duarten galaktosemiaa sairastava on yleensä täysin oireeton. **(16)** Ruokavaliohoidon tarpeellisuus onkin kiisteltyä. **(17)**

3 GALAKTOKINAASIN PUUTOS (GALK)

3.1 Tyypin II galaktosemia

Tyypin II galaktosemia aiheutuu galaktokinaasin (GALK) puutteesta. Tällöin galaktoosin fosforyloituminen galaktoosi-1-fosfaatiksi häiriintyy, jonka seurauksena galaktoosia ja edelleen galaktitolia kertyy. Galaktitolin kertyminen silmän linssiin aiheuttaa GALK-puutoksen tavallisimman ilmentymän eli harmaakaihin. **(8)**

GALK-puutosta pidetään yleisesti hyvälaatuisena, ja tyypillisesti potilaalle ei syntymän jälkeen kehity akuutteja oireita kuten klassisessa galaktosemiassa. Harvinainen komplikaatio on pseudotumor cerebri. **(8, 18)** Varhaisella diagnoosilla ja ruokavaliohoidon aloituksella myös harmaakaihin muodostuminen voidaan saada ehkäistyä. Jo muodostunut harmaakaihi voi hävitä, jos ruokavaliohoito aloitetaan heti ensimmäisten elinviikkojen aikana. Mikäli ruokavaliohoidon aloitus viivästyy tai sitä ei noudateta, voi harmaakaihi edetessään vaatia kirurgista hoitoa. **(8, 19, 20)**

3.2 Genetiikka

Galaktokinaasia koodaavia geenejä tunnetaan kaksi. GALK1 sijaitsee kromosomissa 17 (lokus 17q25.1) ja GALK2 kromosomissa 15 (lokus 15q21.1-q21.2). Tyypin II galaktosemiaa aiheuttaa kuitenkin vain mutaatiot GALK1-geenissä. Tämän arvellaan johtuvan siitä, että GALK2-geenin tuote toimii pääasiassa N-asetyyliagalaktosamiinikinaasina, eikä sen puutos siis johda samalla tavalla Leloirin reitin ja galaktoosiaineenvaihdunnan häiriintymiseen. **(8)**

GALK-puutos periytyy autosomaalisesti resessiivisesti. Tauti on erittäin harvinainen ja arviot ilmaantuvuudesta vaihtelevat runsaasti. Maailmanlaajuisen ilmaantuvuuden

arviot vaihtelevat välillä 1/150 000–1/1 000 000. **(8, 18, 19)** Taudin on arvioitu olevan tätä yleisempi Balkanin alueella. Erityisen yleinen se on romaneilla, joilla ilmaantuvuuden on arvioitu olevan noin 1/2500. **(8)**

Useita mutaatioita tunnetaan. **(18)** Yleisin patogeeninen mutaatio on P28T (c.82C>A), joka on tunnistettu perustajamutaatioksi romaneilla. **(8)**

4 URIDIINIDIFOSFAATTI-GALAKTOOSI-4-EPIMERAASIN PUUTOS (GALE)

Tyypin III galaktosemia aiheutuu uridiinidifosfaatti-galaktosi-4-epimeraasin (GALE) puutoksesta. GALE-puutos esiintyy jatkumona, mutta yleinen tapa on erotella siitä kolme alamuotoa. Mikäli entsyymipuutos rajoittuu puna- ja valkosoluihin, on kyseessä perifeerinen GALE-puutos. Muissa kudoksissa GALE-aktiivisuus on normaali tai lähes normaali. Tilaa pidetään yleisesti hyvälaatuisena. Perifeerisessä muodossa potilas on usein oireeton ja galaktosemia havaitaan lähinnä seulonnan tuloksena kohonneiden galaktoosipitoisuuksien vuoksi. **(21)**

Välimuotoisessa (intermittent GALE deficiency) GALE-puutoksessa entsyymiaktiivisuus on puutteellista punasoluissa ja valkosoluissa ja alle 50% normaalitasosta muissa kudoksissa. **(21)** Taudinkuva on vaihteleva. Kuten perifeerisessä muodossa, vastasyntynyt on usein oireeton ja galaktosemia havaitaan tavallisesti seulonnan tuloksena. Osalla potilaista voi kuitenkin ilmetä oksentelua, hypoglykemiaa, katarakteja ja pitkäaikaiskomplikaationa kognitiivisen kehityksen viivästyistä. **(8, 21)** Tämän vuoksi ruokavaliohoidon varhainen aloittaminen on suositeltua, vaikkakaan sen hyödyistä varhaislapsuuden jälkeen ja pitkäaikaiskomplikaatioiden suhteen ei ole varmuutta. **(21)**

Vakavassa yleistyneessä GALE-puutoksessa (generalized GALE deficiency) GALE-aktiivisuus on heikentynyt kaikissa kudoksissa. **(8, 21)**. Tällöin taudinkuva muistuttaa klassista galaktosemiaa ja vastasyntyneen tila voi syntymän jälkeen heiketä hyvinkin nopeasti. Varhainen diagnoosi ja ruokavaliohoito on välttämätöntä. Kuten klassisessa galaktosemiassa, ruokavaliohoidosta huolimatta voi ilmetä pitkäaikaiskomplikaatioita. POI:ta ei ole kuitenkaan havaittu naispotilailla. **(21)**

5 GALAKTOMUTAROTAASIN PUUTOS (GALM)

Galaktosemiasta on jo pitkään tunnettu kolme muotoa. Syksyllä 2018 julkaistiin tutkimus, joka toi esiin mahdollisen neljännen muodon olemassaolon. Tämä tyyppin IV galaktosemiaksi nimetty tila aiheutuu galaktoosimutarotaasin puutteesta. **(22)**

Galaktoosimutarotaasi on toiselta nimeltään aldoosi-1-epimeraasi. Se osallistuu galaktoosin metaboliaan Leloirin reitin alkupäässä. Laktoosin hajotessa galaktoosiksi ja glukoosiksi, galaktoosi on β -D-konfiguraatiossa. Galaktoosi tulee muuntaa α -D-galaktoosiksi, jotta Leloirin reitti voi edetä, ja galaktokinaasi fosforyloida galaktoosin. **(3, 23)** Aldoosi-1-epimeraasi katalysoi tätä reaktiota samoin kuin monien muiden aldoosien muuntaa niiden β - ja α -muotojen välillä.

Tutkimuksessa oli kahdeksan japanilaista potilasta, joiden veren galaktoosipitoisuudet olivat koholla. Kahdella potilaalla oli molemminpuolinen kaihi. Pitkään koholla pysyviä korkeita galaktoosipitoisuuksia eivät selittäneet tunnetut galaktosemian muodot tai muut korkea veren galaktoosipitoisuutta aiheuttavat tekijät kuten Fanconi-Bickelin oireyhtymä ja portosysteeminen suntti. **(22)**

Kliinisesti GALM-puutos vaikuttaa muistuttavan eniten jo tunnetuista galaktosemian muodoista tyyppin II galaktosemiaa eli galaktokinaasin puutosta. Nämä entsyymit, galaktoosimutarotaasi ja galaktokinaasi, toimivat peräkkäisissä vaiheissa Leloirin reitissä, ja molempien entsyymien puutos aiheuttaa galaktoosin kertymistä. Molemmissa muodoissa galaktoosipitoisuudet ovat kohonneet, mutta galaktoosi-1-fosfaattia ei kerry toisin kuin klassisessa galaktosemiassa. Korkeiden galaktoosipitoisuuksien lisäksi kaihi on molempien muotojen löydös. **(22, 23)** Tyyppin IV galaktosemian mahdollisista pitkäaikaisvaikutuksista ei toistaiseksi ole varmuutta. **(22)**

Galaktoosimutarotaasia koodaa GALM-geeni. Galaktoosimutarotaasin puutos periytyy muiden galaktosemian muotojen tapaan peittyvästi. Kaikilta kahdeksalta potilaalta löydettiin bialleeliset patogeeniset variantit GALM-geenissä. **(22)** Näistä

tunnistettiin viisi erilaista patogeenista varianttia, jotka johtivat puutteelliseen GALM-entsyymiaktiivisuuteen ja edelleen veren korkeisiin galaktoosipitoisuuksiin. Näiden viiden variantin lisäksi toisessa tutkimuksessa selvitettiin muita mahdollisia patogeenisia variantteja ja niiden esiintyvyyttä eri etnieteettien joukossa käyttäen hyväksi ExAC-geenitietokantaa (The Exome Aggregation Consortium). Tutkimuksessa tutkittiin kokonaisuudessaan 67 varianttia, joista 30 luokiteltiin patogeenisiksi.

ExAC-geenitietokannan avulla arvioitiin myös tyypin IV galaktosemian ilmaantuvuutta. Koko populaation ilmaantuvuudeksi arvioitiin 1/228 411. Eurooppalaisten ei-suomalaisten ilmaantuvuudeksi arvioitiin 1/1 716 145, kun taas suomalaisten ilmaantuvuudeksi arvioitiin 1/47 228. Vastaavasti kantajuutta arvioitaessa eurooppalaisten ei-suomalaisten kantajuuden arvioitiin olevan 1/655 kun suomalaisilla se oli 1/109.

Tutkimukset esittivät, että GALM-puutosta saattaa esiintyä useissa maissa, mutta rajallisten tutkimustulosten vuoksi taudin todellinen esiintyvyys on toistaiseksi epäselvä. **(24)**

6 POTILASTAPPAUS

Potilas on täysiaikaisena syntynyt lapsi, jolla viikon iässä äiti oli havainnut tavallista voimakkaampaa väsymystä ja syömisvaikeuksia. Lisäksi lapsi oli oksennellut ja paino oli laskenut normaalia enemmän eli yli 10% syntymäpainosta.

Keskussairaalassa oli aloitettu tehostettu ruokinta nenämahaletkuavusteisesti. Lapsi oli iholtaan keltainen, hänen bilirubiiniarvonsa oli noin 400 µmol/l ja sinivalohoito oli aloitettu. Pari päivää myöhemmin tajunnantaso heikentyi ja lapsi siirrettiin kirkkaille nesteille. Laboratoriokokeissa maksa-arvot (ALAT 202 U/l) ja ammonium-ioni (NH₄⁺ 134 µmol/l) olivat koholla. Aineenvaihduntasairausepäilyn sekä maksavaurion etiologian selvittelyä varten potilas siirrettiin jatkotutkimuksiin TYKSiin. Lasten teho-osastolla aloitettiin täysin laktoositon aminohappopohjainen äidinmaidonkorvike. Tämän jälkeen laboratoriokokeiden seurannassa arvot normalistuivat.

Vastasyntyneen seulontanäyte oli ollut normaali. Noin viikon iässä otetuissa laboratoriokokeissa oli havaittu nousua tyrosiinin, fenyyialaniinin ja sitrulliinin pitoisuuksissa. Virtsan orgaanisissa hapoissa oli myös epäspesifiset maksavaurioon viittaavat löydökset. Samoin TT ja prealbumiini olivat erittäin matalat heikon maksafunktion merkinä ja ferritiini oli koholla. Verenkuva ja tulehdusarvot olivat normaalit, samoin glukoosiarvot.

Galaktosemiaepäilyn vuoksi veritäplänäyte lähetettiin Ruotsiin Karoliiniseen instituuttiin, jossa seulotaan myös galaktosemiaa. Tulos vahvisti epäilyn galaktosemiasta oikeaksi. Myöhemmin diagnoosi varmistettiin geenitestillä klassiseksi galaktosemiaksi (c.404C>T ja c.997C>T).

Koska galaktosemian hoitona on elinikäinen galaktoositon ruokavalio, jatkosuunnitelmana oli täysin laktoositon ja galaktoositon aminohappopohjainen äidinmaidonkorvike. Seurannassa paino oli noussut hyvin. Kontrollissa kahden

kuukauden kuluttua ravitsemusterapeutti oli mukana perehdyttämässä vanhempia sopivien tuotteiden pariin. Lapsen vointi oli kotona ollut hyvä ja kehitys normaalia.

Vuoden päästä kontrollikäynnillä vointi ollut erinomaista. Käytössä on edelleen ollut aminohappopohjainen korvike. Ravitsemusterapeutti opasti vanhempia ravitsemuksesta ja kävi myös kauppareissulla mukana näyttämässä sopivia tuotteita. Pituus ja paino olivat kehittyneet normaalisti, ja kokonaisuudessaan potilas oli vilkas ja pirteä, yleisesti ottaen terve lapsi.

LÄHTEET

1. [Kotb MA](#), [Mansour L](#), [Shamma RA](#). Screening for galactosemia: is there a place for it? [Int J Gen Med](#). 2019; 12: 193–205.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537461/>

doi: [10.2147/IJGM.S180706](https://doi.org/10.2147/IJGM.S180706)

2. Los E, Ford GA. 2019: Galactose 1 Phosphate Uridyltransferase Deficiency (Galactosemia) StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island Florida

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441957/>

3. Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis*. 2017; 40(3): 325–342.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391384/>

doi: 10.1007/s10545-017-0029-3.

4. Viggiano E, Marabotti A, Politano L, Burlina A. Galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency: A literature review of the putative mechanisms of short and long-term complications and allelic variants. *Clin genet*. 2018;93(2):206-215.

<https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/full/10.1111/cge.13030>.

doi: 10.1111/cge.13030.

5. Berry GT. 2000 (updated 2017): Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (Eds.) GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle

<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/books/NBK1518/>

6. Oh SL, Cheng LY, J Zhou JF, Henke W, Hagen T. Galactose 1-phosphate accumulates to high levels in galactose-treated cells due to low GALT activity and absence of product inhibition of GALK. *J Inherit Metab Dis*. 2019;1-11.

<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/31774565>

doi: 10.1002/jimd.12198

7. Abidin Z, Treacy EP. Insights into the Pathophysiology of Infertility in Females with Classical Galactosaemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(20): 5236

<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/pmc/articles/PMC6834160/>

doi: 10.3390/ijms20205236

8. Berry GT, Walter J, Fridovich-Keil JL. 2016: Disorders of galactose metabolism. J.-M. Saudubray et al. (Eds.) *Inborn Metabolic Diseases*, p. 139-147.

Springer-Verlag, Berlin Heidelberg

doi: 10.1007/978-3-662-49771-5_6

9. Frederick AB, Cutler DJ, Fridovich-Keil JL. Rigor of non-dairy galactose restriction in early childhood, measured by retrospective survey, does not associate with severity of five long-term outcomes quantified in 231 children and adults with classic galactosemia. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(6):813–821.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1007/s10545-017-0067-x>

doi:10.1007/s10545-017-0067-x

10. van Erven B, Welling L, van Calcar SC, Doulgeraki A, Eyskens F, Gribben J, Treacy EP, Vos R, Waisbren SE, Rubio-Gozalbo ME, Bosch AM. Bone Health in Classic Galactosemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *JIMD Rep.* 2017; 35():87-96.

<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/27995581/>

doi: 10.1007/8904_2016_28

11. Merel E, Hermans, Mendy M, Welsink-Karssies, Annet M, Bosch, Kim J, Oostrom, Gert J, Geurtsen. Cognitive functioning in patients with classical galactosemia: a systematic review

Orphanet J Rare Dis. 2019; 14: 226

<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/pmc/articles/PMC6798502/>

doi: 10.1186/s13023-019-1215-1

12. Welsink-Karssies MM, Oostrom KJ, Hermans ME, et al. Classical galactosemia: neuropsychological and psychosocial functioning beyond intellectual abilities.

Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):42

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007688/>

doi: 10.1186/s13023-019-1277-0

13. van Erven B, Berry GT, Cassiman D, Connolly G, Forga M, Gautschi M, Gubbels CS, Hollak CEM, Janssen MC, Knerr I, Labrune P, Langendonk JG, Öunap K, Thijs A, Vos R, Wortmann SB, Rubio-Gozalbo ME. Fertility in adult women with classic galactosemia and primary ovarian insufficiency. Fertil Steril. 2017 Jul;108(1):168-174

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30370-9/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30370-9/fulltext)

doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.013.

14. van Erven et al. Fertility preservation in female classic galactosemia patients.

Orphanet Journal of Rare Diseases 2013 8:107

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.utu.fi/pmc/articles/PMC3718676/>

doi: 10.1186/1750-1172-8-107

15. Spencer JB, Badik JR, Ryan EL, Gleason TJ, Broadway KA, Epstein MP, Fridovich-Keil JL. Modifiers of Ovarian Function in Girls and Women With Classic Galactosemia. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jul;98(7):E1257-65.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701263/>

doi: 10.1210/jc.2013-1374.

16. Demirbas, Didem et al. Hereditary Galactosemia. Metabolism, clinical and experimental. 83 (2018): 188–196.

<https://www.sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0026049518300337?via%3Dihub>

doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.025

17. Fridovich-Keil JL, Gambello MJ, Singh RH, et al. Duarte Variant Galactosemia. 2014 Dec 4 [Updated 2020 Jun 25]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258640/>

18. P S, Ebrahimi EA, Ghazala SA, et al. Structural analysis of missense mutations in galactokinase (GALK1) leading to galactosemia type-2. *J Cell Biochem.* 2018;119:7585-7598.

<https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/full/10.1002/jcb.27097>

doi:10.1002/jcb.27097

19. Recommendations for newborn screening for galactokinase deficiency: A systematic review and evaluation of Dutch newborn screening data

<https://www.sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S109671>

doi:10.1016/j.ymgme.2018.03.008

20. J.B. Hennermann, P. Schadewaldt, B. Vetter, Y.S. Shin, E. Monch, J. Klein Features and outcome of galactokinase deficiency in children diagnosed by newborn screening. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 34 (2) (2011), pp. 399-407

<https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/full/10.1007/s10545-010-9270-8>

doi:10.1007/s10545-010-9270-8

21. Fridovich-Keil J, Bean L, He M, et al. 2011 (updated 2016): Epimerase Deficiency Galactosemia. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.) GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51671/>

22. Wada, Y., Kikuchi, A., Arai-Ichinoi, N. *et al.* Biallelic *GALM* pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. *Genet Med* 21, 1286–1294 (2019).

<https://www-nature-com.ezproxy.utu.fi/articles/s41436-018-0340-x>

doi: 10.1038/s41436-018-0340-x

23. Timson DJ. Type IV galactosemia. *Genet Med.* 2019;21(6):1283-1285.
<https://www-nature-com.ezproxy.utu.fi/articles/s41436-018-0359-z#citeas>
doi:10.1038/s41436-018-0359-z

24. Iwasawa S, Kikuchi A, Wada Y, et al. The prevalence of GALM mutations that cause galactosemia: A database of functionally evaluated variants. *Mol Genet Metab.* 2019;126(4):362-367.
<https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S1096719218307637>
doi:10.1016/j.ymgme.2019.01.018