

Klinik und Genetik der Fructoseintoleranz und Galaktosämie

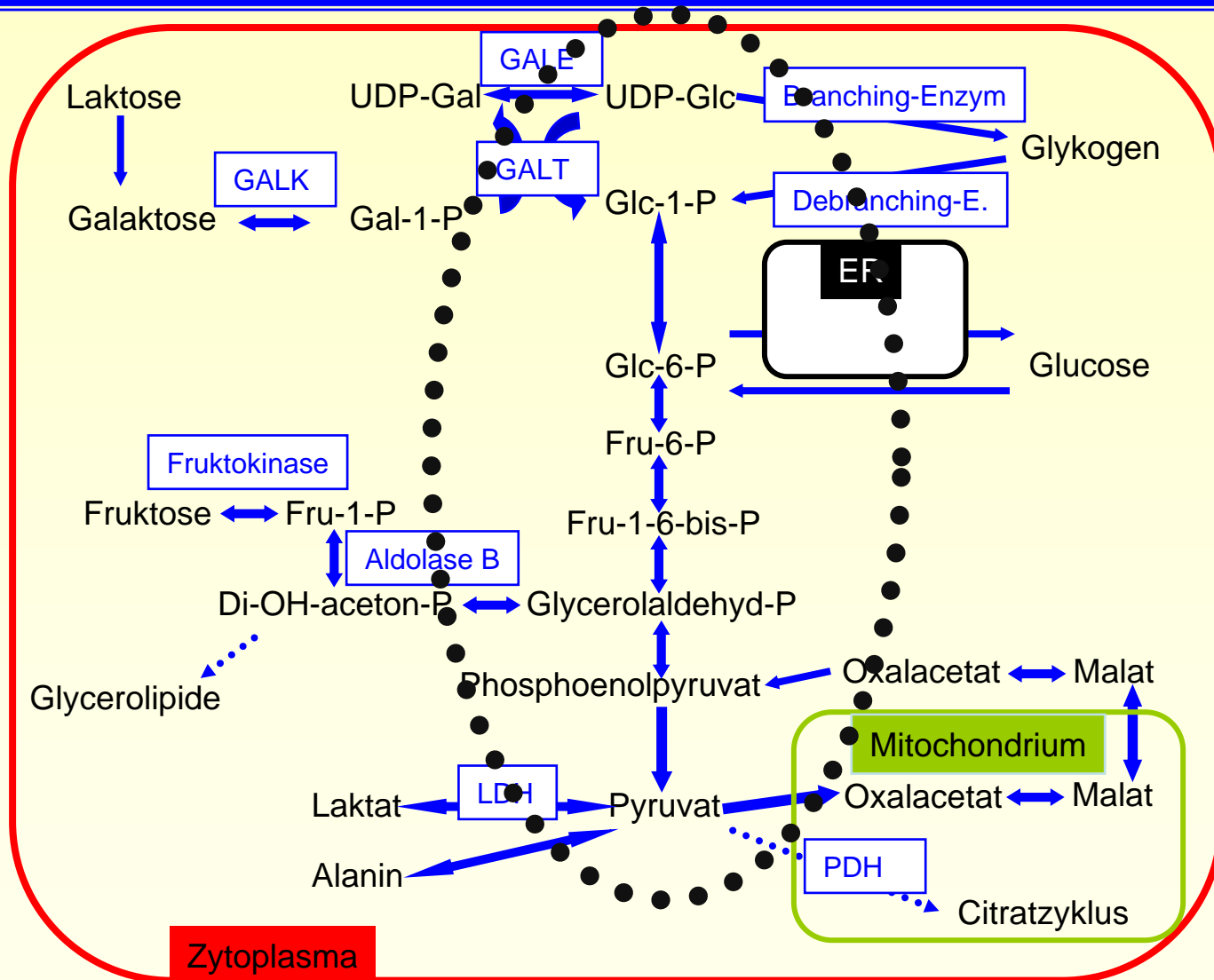
MOLEKULARE DIAGNOSTIK 2009
Weiter- und Fortbildungssymposium Zürich
5. März 2009

Johannes Häberle
Kinderspital Zürich

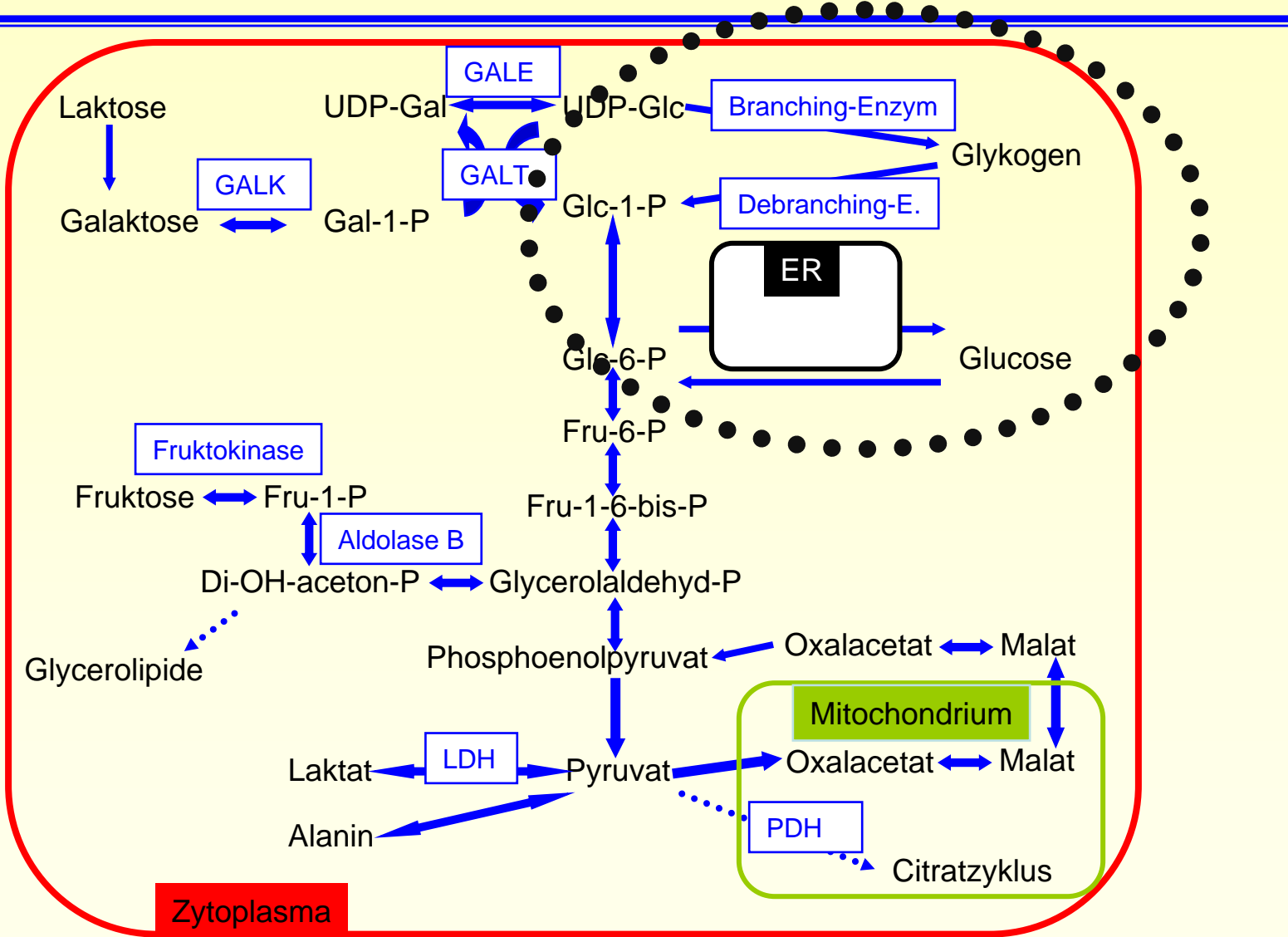
Überblick

- Biochemie
- Fruktose-Stoffwechsel
 - Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI)
- Galaktose-Stoffwechsel
 - Galaktokinase-Mangel (GALK)
 - Klassische Galaktosämie (GALT)
 - Epimerase-Mangel (GALE)

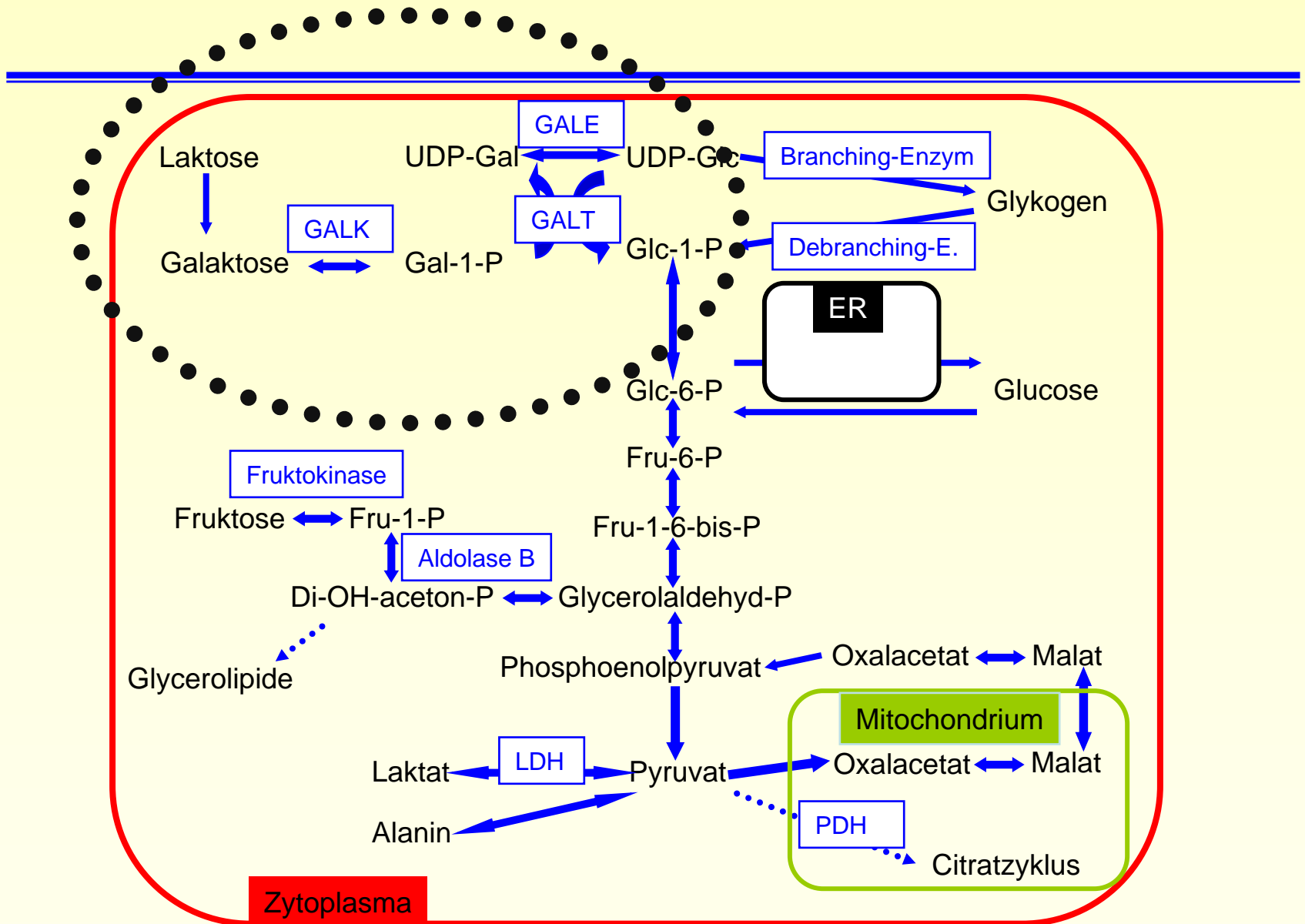
Glykogenolyse und Gluconeogenese



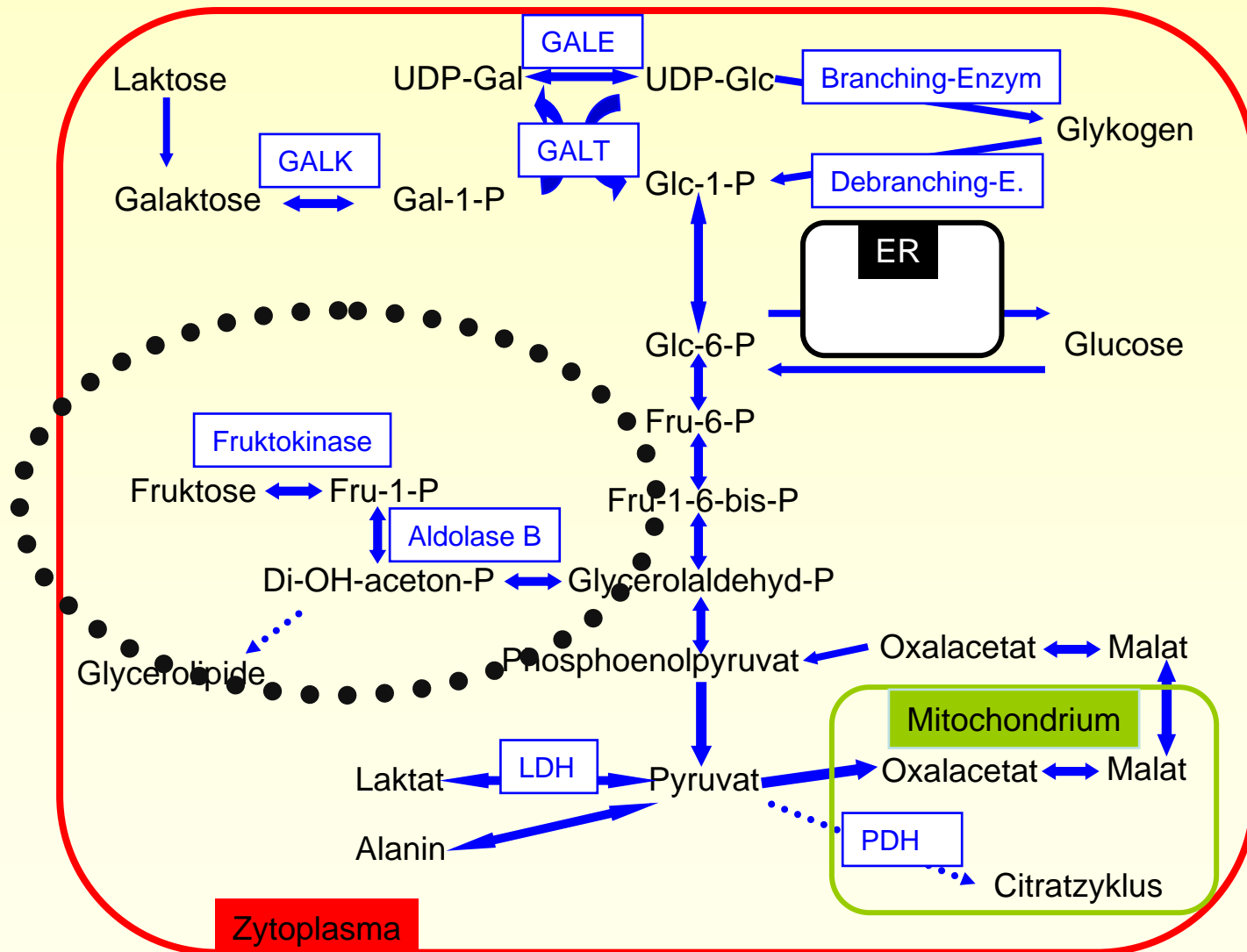
Glykogenosen



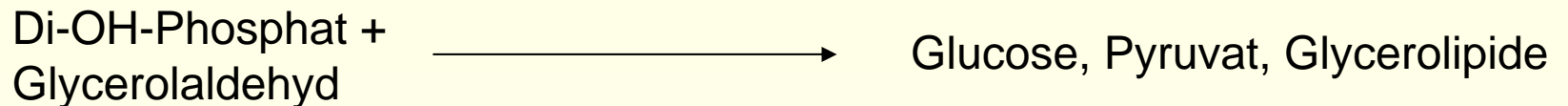
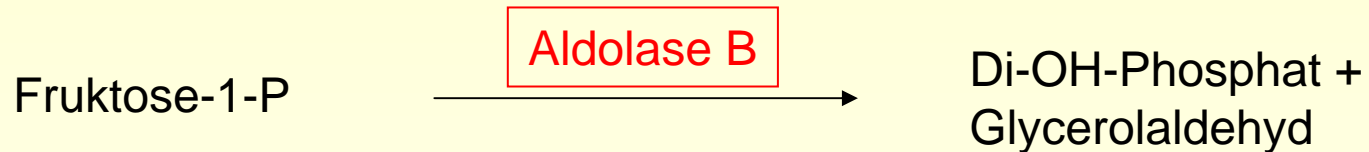
Galaktose Stoffwechsel



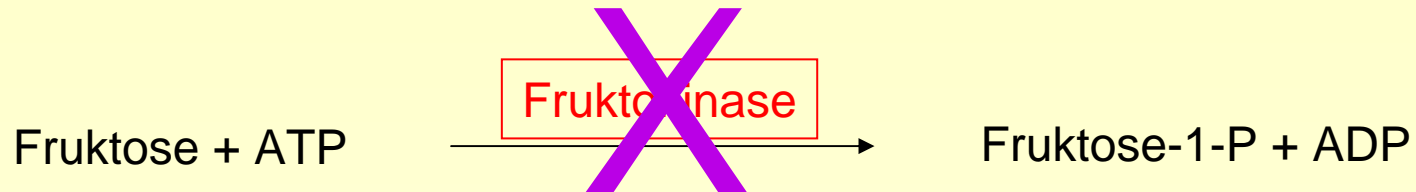
Fruktose Stoffwechsel



Stoffwechsel der Fruktose



Essentielle Fruktosurie

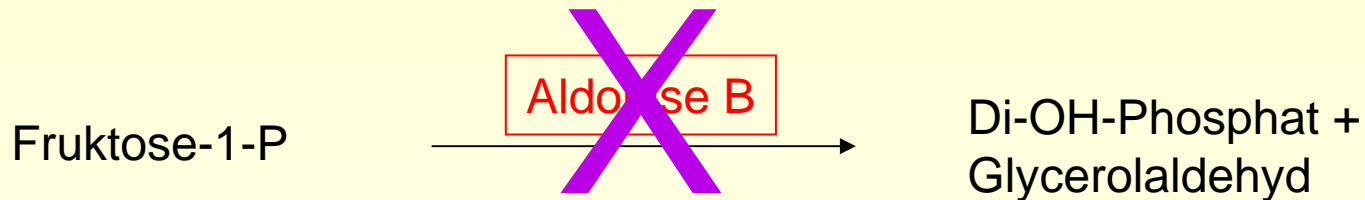
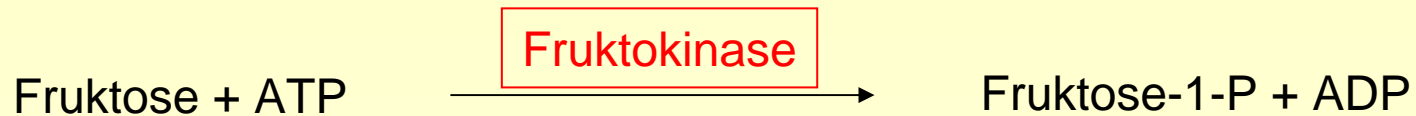


Inzidenz : 1 per 130.000

Klinik: unauffälliger Zufallsbefund
alternative Fruktose-Metabolisierung

Genetik : Kethexokinase (*KHK*)-Gen
Chrom. 2p23.3

Stoffwechsel der Fruktose



→ Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI)

Inzidenz : 1 per 20.000

Vorkommen von Fruktose

- als **Monosaccharid** in Früchten, Gemüse, Honig
- als **Disaccharid** in Form von **Saccharose** (= Glukose + Fruktose)
- als Stoffwechselprodukt von **Sorbit**
- Aufnahme pro Tag : ca. 100 g (Erwachsener)

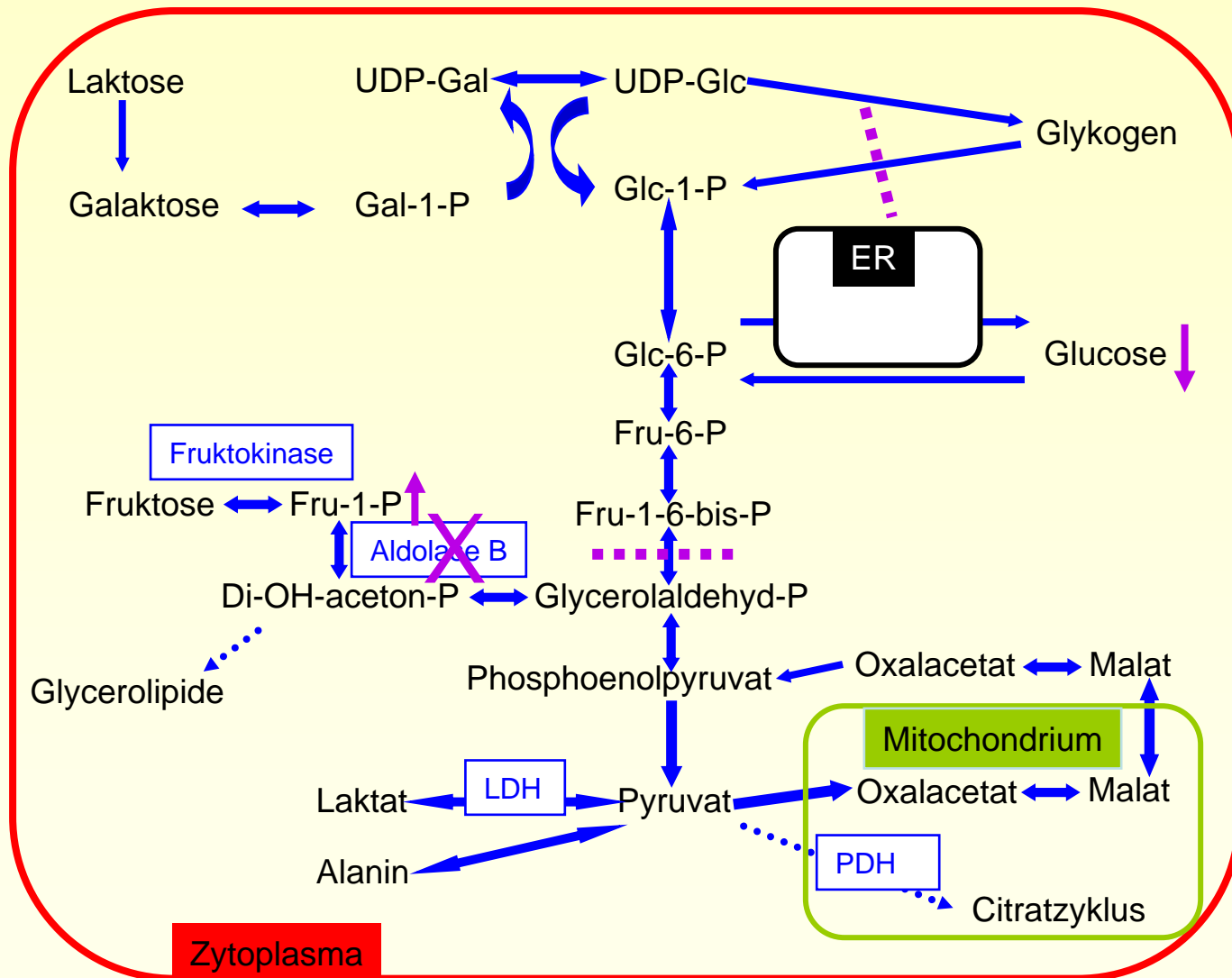
Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI)

reaktive Hypoglykämie nach Fruktose durch

- Hemmung der Glykogenolyse
- Hemmung der Glukoneogenese

als direkter Effekt der Akkumulation von F-1-P

Hereditäre Fruktoseintoleranz



Klinik der hereditären Fruktoseintoleranz

- Beginn der Symptomatik mit dem **Abstillen**
- Trinkschwäche, Erbrechen, Gedeihstörung
- aufgetriebener Bauch, Hepatomegalie
- Apathie
- Hypoglykämie, Gerinnungsstörung
- Leberversagen, Tod

akute hereditäre Fruktoseintoleranz

Organ	Symptome	Pathogenese
Darm	Speien, Erbrechen	
Leber	Schwitzen, Zittern Lethargie, Krämpfe	Hypoglykämie
	Ikterus Aszites Ödeme Blutungen	Proteinsynthese ↓
Nieren	Oligurie	

chronische hereditäre Fruktoseintoleranz

- schlechte Esser
- Aversion gegen Süßes
- grosser Bauch
- langsames Wachstum

Verdächtig ...

- Bei auffälligen Ernährungsgewohnheiten an Fruktoseintoleranz denken !
- Bei Erwachsenen ohne Karies an Fruktoseintoleranz denken !

Diagnostik

- Aminoazidurie, Harnsäure und Laktat erhöht
- Besserung nach Ausschluss von Fruktose, Saccharose und Sorbit aus der Diät
- Fruktosebelastung (200 mg/kg i.v.) : heute obsolet !
- Enzymmessung in einer Leberbiopsie
- Genetik

Genetik bei hereditärer Fruktoseintoleranz

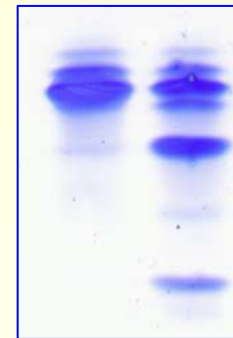
- autosomal-rezessive Vererbung
- *Aldolase-B*-Gen auf Chromosom 9q22.3
- 9 Exone
- V.a. Missense-Mutationen
- häufige Mutationen : p.A149P, p.A174D
- Praxis am Kispi : 5 häufigste Mutationen

Therapie

- Fruktose-, Saccharose- und Sorbit-freie Diät
- Vitamin C-Substitution

Überwachung

- Wachstum
- Transaminasen, Urin auf Aminosäuren, Sialotransferrin-Elektrophorese
- F-1-P inhibiert Phosphomannose Isomerase



Kontr Pat

Prognose der HFI

- unter Behandlung gut
- Hepatomegalie

Galaktosämie

Ist nicht gleich Laktoseintoleranz !!

Vorkommen von Galaktose

- Hauptquelle für Galaktose :
Laktose (= Glukose + Galaktose)

Galaktokinase-Mangel



Galaktokinase-Mangel



Inzidenz : 1 per ca. 500.000

Klinik : Katarakt (oft)
Pseudotumor cerebri (selten)

Therapie : laktosefreie Diät

Galaktose Uridyltransferase (GALT)



Klassische Galaktosämie

Klinik der Galaktosämie

- Beginn der Symptomatik in den ersten Lebenstagen bei Milchfütterung
- **Sepsis-ähnlich !**
 - Trinkschwäche, Erbrechen, Gewichtsstillstand
 - Ikterus
 - Hepatomegalie, Gerinnungsstörung
- häufig bakterielle Sepsis
- Leberversagen, Tod

Klinik der Galaktosämie

- weitere Befunde :
 - Katarakte der Linse (reversibel in ersten 3 Monaten)
 - mentale Retardierung
 - Fanconi-Syndrom

Screening der Galaktosämie

- colorimetrisch (Gal + Gal-1-P)
- bakteriologisch (Guthrie)
- Enzymaktivität (Beutler)

Falls Transfusion : Kontrolle nach 3-4 Monate

Diagnostik

- Galaktose-1-Phosphat in Erythrozyten
- Galaktose im Plasma
- GALT-Aktivität in Trockenblut
- Genetik

Genetik bei Galaktosämie

- autosomal-rezessive Vererbung
- *GALT*-Gen auf Chromosom 9p13
- 11 Exone
- V.a. Missense-Mutationen
- 80% der kaukasischen Allele : p.Q188R, p.K285N
- Institut für Humangenetik, Bern

Duarte Varianten

- entdeckt i.R. von Screening-Programmen
- Duarte 1-Allel : N314D + L218L = ↑ Aktivität
- Duarte 2-Allel : N314D + Deletion in 5'UTR
= 50% Aktivität
10 x häufiger als klassische Form

Häufigkeit

- 1 : 23.000 – 1 : 44.000
=> ca. 2-3 Neugeborene / Jahr
- Duarte 2 Allel: 1 : 5.000 !

Therapie

- Lebenslang !
- Galaktose-freie Diät (Sojamilch)
- Problem : endogene Galaktoseproduktion

Überwachung

Galaktose-1-Phosphat in den Erythrozyten

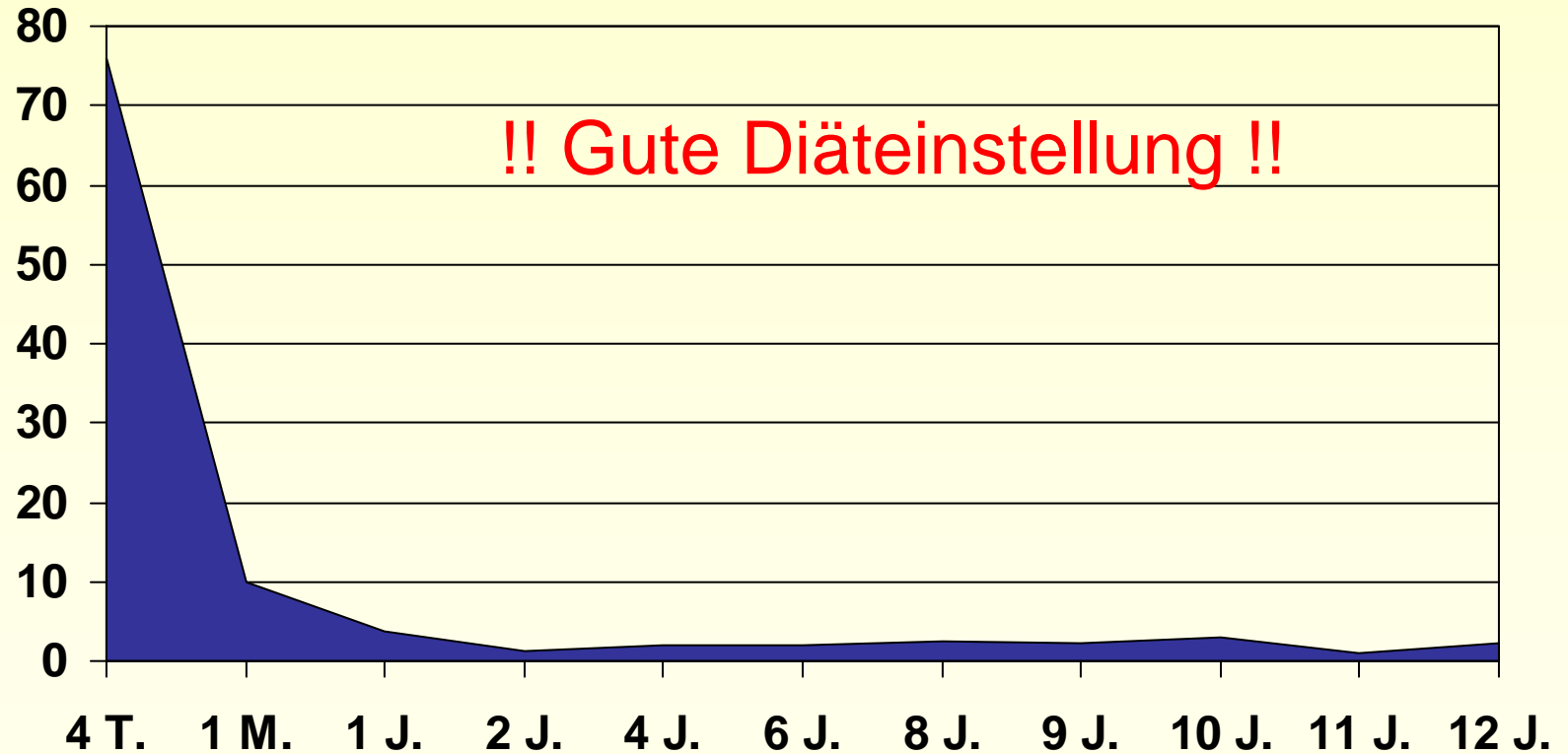
Normal : 0 - 0.3 mg/dl

Soll : 2 - 3 mg/dl

Überwachung

Gal-1-P

(mg / 100ml Ec)



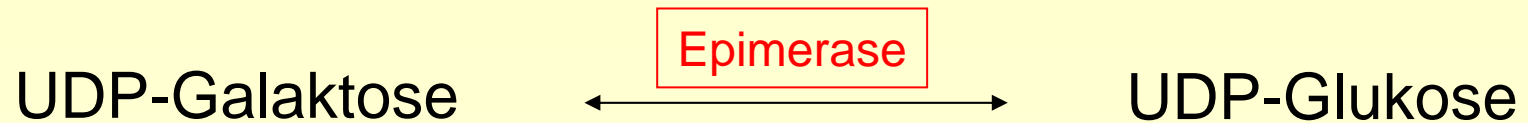
Prognose

- IQ normal bis leicht reduziert
- Sprachentwicklung verzögert, verbale Dyspraxie (60%)
- Ataxie, Tremor, extrapyramidale Symptome
- hypergonadotroper Hypogonadismus bei Frauen :
 - erhöhte FSH-Werte (80%, 1-12 jährige)
 - primäre Amenorrhoe (24%, > 17-jährige)
 - männliche Individuen nicht betroffen

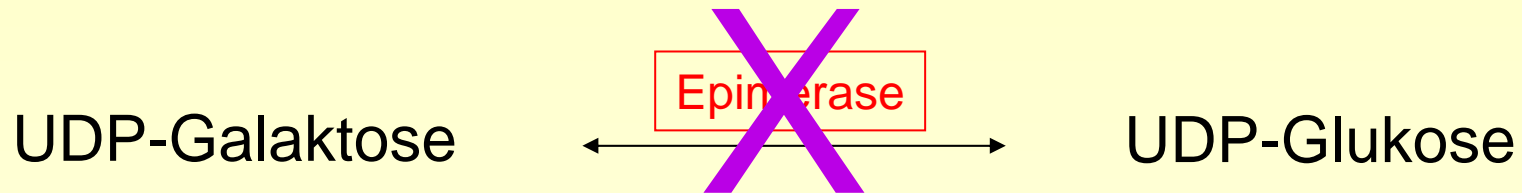
Ursache für Komplikationen

- endogene Galaktose-Metabolite
- Mangel an galaktose-haltigen Glykoproteinen

Galaktose-Epimerase



Epimerase-Mangel



- UDP-Galaktose-4-Epimerase-Mangel (generalisiert)
 - unbehandelt ähnlich wie klassische Galaktosämie
 - Retardierung, Taubheit

cave : KEINE Galaktose-freie Diät, da die endogene Synthese von UDP-Gal nicht funktioniert !
- Nicht generalisierte Form : keine Therapie

Zusammenfassung

- HFI : nicht so selten
 potentiell lebensbedrohlich
 gut behandelbar
- Galaktosämie : selten
 potentiell lebensbedrohlich
 Therapieerfolg enttäuschend
- Molekulargenetik nur eingeschränkt relevant