

Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-022-01611-8>
 Eingegangen: 25. April 2022
 Angenommen: 19. Juli 2022

© Der/die Autor(en) 2022

Redaktion

Berthold Koletzko, München
 Thomas Lücke, Bochum
 Ertan Mayatepek, Düsseldorf
 Norbert Wagner, Aachen
 Stefan Wirth, Wuppertal
 Fred Zepp, Mainz



„Clinical variant“-Galaktosämie: Andere Länder, andere Phänotypen ...

Sarah Catharina Grünert¹ · Anke Schumann¹ · Anton Härtling² · Friederike Hörster³ ·
 Ute Spiekerkoetter¹ · Martin Pohl¹

¹ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin und Neonatologie,
 Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Freiburg, Deutschland

² Kinderklinik, St. Josefskrankenhaus Freiburg, Freiburg, Deutschland

³ Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
 Universitätsklinikum, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung

Ein 2 Monate altes afrikanisches Mädchen wurde mit Gedeihstörung, Exsikkose und renalem Fanconi-Syndrom vorgestellt. Eine Hepatopathie bestand nicht, und das Neugeborenencreening war unauffällig. Die genetische Abklärung aufgrund des Fanconi-Syndroms ergab eine „Clinical-variant“-Galaktosämie. Diese Form der Galaktosämie, die typischerweise in der afrikanischen Bevölkerung vorkommt, ist mit einer hohen Restaktivität in der Leber und somit niedrigen Galaktosemetaboliten im Blut assoziiert, sodass die Diagnose im Neugeborenencreening verpasst werden kann. Unser Fall zeigt, dass bei Kindern mit anderem ethnischen Hintergrund andere Phänotypen genetischer Erkrankungen vorliegen können, die den etablierten Screeningmethoden entgehen können und daher bei differenzialdiagnostischen Überlegungen Beachtung finden müssen.

Schlüsselwörter

Galaktosämie · „Clinical-variant“-Galaktosämie · Neugeborenencreening · Fanconi-Syndrom · Gedeihstörung

Anamnese

Ein 2 Monate altes Mädchen wurde vom Kinderarzt aufgrund einer ausgeprägten Gedeihstörung eingewiesen. Zu diesem Zeitpunkt hatte das voll gestillte Kind gerade erst sein Geburtsgewicht wieder erreicht (Abb. 1). Das Trinkverhalten war unauffällig, ebenso der Stuhlgang (2- bis 3-mal/Tag). Das Mädchen ist das 4. Kind nichtverwandter Eltern aus Togo; die Familienanamnese war unauffällig.

Untersuchung

Bei der Untersuchung zeigten sich bis auf eine milde Exsikkose keine wesentlichen Auffälligkeiten; die Leber war 1 cm unterhalb des Rippenbogens palpabel; eine Splenomegalie bestand nicht.

Diagnostik

Bei Aufnahme bestand eine teilkompensierte metabolische Azidose mit einem pH von 7,33, pCO₂ 31 mmHg, Base Excess -8,6 mmol/l. Blutbild: Leukozyten 18 Gpt/l, Hb 9,9 g/dl, Thrombozyten 234 G/l. Klinische Chemie: CRP 2 mg/l, Glucose 86 mg/dl, Chlorid 118 mmol/l, sonstige Elektrolyte ausgeglichen, Bilirubin gesamt 1,23 mg/dl, Bilirubin direkt 0,93 mg/dl, GOT 103 U/l, GPT 46 U/l.

Das Neugeborenencreening wurde entblindet und als unauffällig beurteilt (Aktivität der Galaktose-1-phosphat-Uridyltransferase (GALT) mit 1,9 U/g Hb (Norm 5,3–40 U/g Hb) leicht erniedrigt bei unauffälliger Gesamtgalaktosekonzentration von 4,3 mg/dl (Norm < 20 mg/dl)).



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

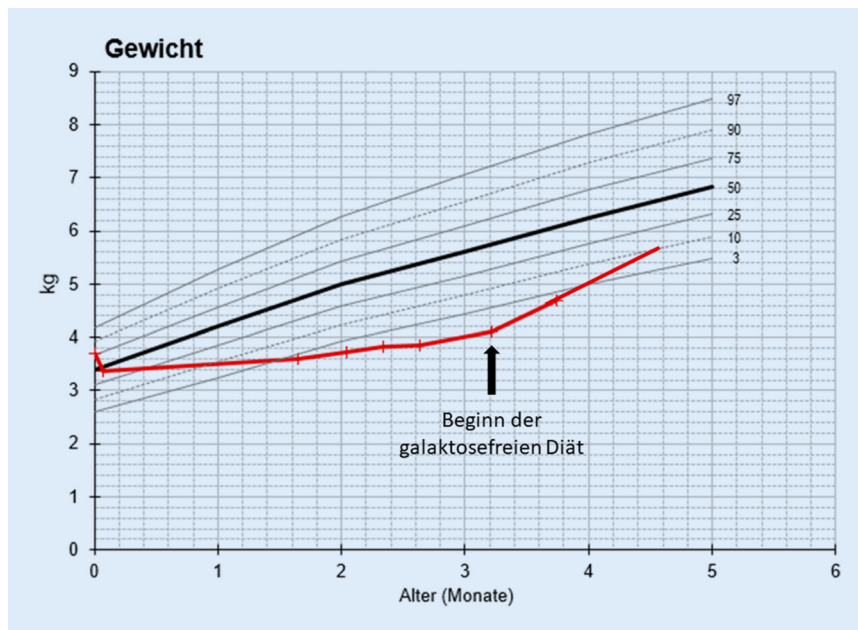


Abb. 1 ▲ Gewichtsverlauf seit Geburt. Nach Beginn einer galaktosefreien Diät zeigt sich eine rasche Gewichtszunahme

Therapie und Verlauf

Trotz i.v.-Volumensubstitution und zwischenzeitlicher Ernährung über eine Magensonde zeigte sich über die folgenden Tage eine persistierende metabolische Azidose mit Hyperchlorämie (pH min. 7,19, BE max. $-14,2$ mmol/l, Cl max. 124 mmol/l). In der Urindiagnostik zeigte sich eine milde tubuläre Proteinurie bei fehlender Glucosurie, der Urin-pH lag bei 7,0. Die erweiterte Stoffwechseldiagnostik, einschließlich der Aminosäurenanalyse im Urin, ergab eine generalisierte Hyperaminoazidurie. Es wurde eine Therapie mit Natriumbicarbonat (bis 10 mmol/kg/Tag) sowie Sholscher Lösung (Mischung aus Natriumcitrat und Kaliumcitrat, 6-mal täglich 10 ml) begonnen. Hierunter stabilisierte sich der Säuren-Basen-Haushalt. Im Alter von 10 Wochen zeigte sich bei der augenärztlichen Untersuchung eine feine Trübung des hinteren Linsenstromas und der hinteren Linsenkapsel.

Bei V.a. ein renales Fanconi-Syndrom wurde eine Whole-Exom-Analyse durchgeführt. Diese ergab den Nachweis einer homozygoten pathogenen Variante im *GALT*-Gen (c.404C>T; p.Ser135Leu) und somit die Diagnose einer Galaktosämie. Im Trockenblut zeigte sich eine leicht erhöhte Konzentration der Gesamtgalaktose

(26 mg/dl, Norm < 20 mg/dl) bei normwertigem Galaktose-1-phosphat (2,6 mg/dl, Norm < 10 mg/dl). Die *GALT*-Aktivität in Erythrozyten war mit $1,0$ μ mol/g Hb und h (Norm 20–35 μ mol/g Hb) stark erniedrigt. Nach Beginn einer galaktosefreien Ernährung mit Neocate zeigten sich eine rasche Besserung der Tubulopathie sowie eine gute Gewichtszunahme. Die Supplementation mit Natriumbicarbonat und Sholscher Lösung konnte ausgeschlossen werden. Die augenärztliche Kontrolle ergab einen stabilen Befund ohne Interventionsbedarf.

Diskussion

Unsere Patientin leidet an einer klinischen Variante der Galaktosämie, die typischerweise bei Afroamerikanern und Personen aus Südafrika vorkommt [1]. Es ist beschrieben, dass diese Variante der Galaktosämie im Neugeborenen-Screening nicht sicher detektiert werden kann, da die Galaktose- und Galaktose-1-phosphat-Konzentrationen sehr viel weniger erhöht sind als bei der klassischen Galaktosämie [2, 3]. Während die *GALT*-Aktivität in Erythrozyten typischerweise stark erniedrigt ist, findet sich bei dieser Variante eine höhere Restaktivität des Enzyms in Leber und Darm, die den milderen Phänotyp erklärt [2]. Nichtsdes-

trotz kann die Erkrankung im Neugeborenen- und im Säuglingsalter zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen, darunter Gedeihstörungen, eine Hepatopathie bis hin zur Zirrhose und Blutungskomplikationen aufgrund einer beeinträchtigten Lebersynthese.

Unsere Patientin zeigte zwar ein renales Fanconi-Syndrom, daneben aber keine Symptome einer klassischen Galaktosämie. Insbesondere bestand keine relevante Leberbeteiligung, sodass die Galaktosämie differenzialdiagnostisch zunächst als unwahrscheinlich erachtet wurde und die Diagnose letztlich genetisch erfolgte.

Nach Beginn einer galaktosefreien Ernährung besserte sich die klinische Symptomatik rasch, und die Patientin zeigte eine gute Gewichtszunahme (Abb. 1). Die Prognose bei Einhaltung einer laktosefreien und galaktosearmen Diät ist hervorragend [2].

Fazit für die Praxis

Unser Fall zeigt, dass bei Kindern mit unterschiedlichem ethnischen Hintergrund andere Phänotypen genetischer Erkrankungen vorliegen können, die den etablierten Screeningmethoden entgehen können und daher weiter in differenzialdiagnostische Überlegungen miteinbezogen werden müssen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Sarah Catharina Grünert

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin und Neonatologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät Mathildenstraße 1, 79106 Freiburg, Deutschland
sarah.gruenert@uniklinik-freiburg.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S.C. Grünert, A. Schumann, A. Härtling, F. Hörster, U. Spiekerkoetter und M. Pohl erklären, dass im Zusammenhang mit dem Manuskript keinerlei finanzielle oder nichtfinanzielle Interessenkonflikte bestehen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Lai K, Langley SD, Singh RH, Dembure PP, Hjelm LN, Elsas LJ (1996) A prevalent mutation for galactosemia among black Americans. *J Pediatr* 128:89–95
2. Berry GT (1993) Classic galactosemia and clinical variant galactosemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW et al (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle
3. Welsink-Karssies MM, Ferdinandusse S, Geurtsen GJ, Hollak CEM, Huidekoper HH, Janssen MCH et al (2020) Deep phenotyping classical galactosemia: clinical outcomes and biochemical markers. *Brain Commun* 2:fcaa6

Clinical variant galactosemia: Other countries, other phenotypes ...

We report on a 2-month-old girl from Togo with failure to thrive, mild exsiccosis and renal Fanconi's syndrome. There were no signs of hepatopathy, and the neonatal screening result was unremarkable. Exome analysis yielded a homozygous variant in the *GALT* gene, c.404C > T; p.Ser135Leu, confirming a clinical variant galactosemia. This type of galactosemia is common in persons of African origin and associated with a relatively high residual activity of galactose-1-phosphate uridylyltransferase in the liver. Therefore, concentrations of galactose metabolites in blood are often low, and the diagnosis can be missed by neonatal screening. Our case shows that in children with different ethnic backgrounds other phenotypes of genetic disorders can be present that may be missed by established screening methods and, thus, should be considered in the differential diagnosis.

Keywords

Galactosemia · Clinical variant galactosemia · Neonatal screening · Fanconi's syndrome · Failure to thrive