

# 8

Das beim Abbau der Erythrozyten in der Milz entstehende schwer lösliche (indirekte) Bilirubin wird in der Leber durch Glukuronidierung in das gut lösliche (direkte) Bilirubin umgewandelt. Eine Erhöhung des indirekten Bilirubins ist in der Regel Ausdruck einer gesteigerten Hämolyse, während die Erhöhung des direkten Bilirubins auf eine Behinderung des Gallenabflusses oder auf eine Leberzellschädigung hinweist.

## Fall 8

### ▷ Anamnese

Ein kleines Mädchen wird an seinem achten Lebenstag wegen eines massiven Gewichtsverlustes von 500 g in die Kinderklinik eingewiesen. Die Schwangerschaft und die Geburt zum Termin bei einem Geburtsgewicht von 3500 g waren normal verlaufen. Im Laufe der ersten Lebenswoche trat jedoch beim Stillen eine deutliche und zunehmende Trinkschwäche auf. Das Kind begann, die Nahrung zu verweigern, nach jeder Mahlzeit zu erbrechen und jämmerlich zu schreien. Es wurde zunehmend apathisch und nahm rasch an Gewicht ab.

### ▷ Aufnahmebefund

Bei der Aufnahme fällt neben dem reduzierten Allgemeinzustand mit einem verminderten Muskeltonus ein deutlicher Haut- und Sklerenikterus (= gelbliche Verfärbung der Skleren der Augen) auf. Die Leber war 3 cm unter dem Rippenbogen tastbar. Eine Splenomegalie (Vergrößerung der Milz) bestand nicht. An der rechten Ferse fand sich eine entzündete Einstichstelle.

### ▷ Laborbefunde

Bei den Laborbefunden fällt neben einem erhöhten Bilirubinwert (Gesamtbilirubin 17,6 mg/dl [normal: 1–2 mg/dl], direktes Bilirubin 4,6 mg/dl [normal: < 1 mg/dl], ein erniedrigter Quick-Wert (14 %) und eine deutlich erhöhte Galaktosekonzentration im Blut von 1,6 mg/dl [normal: < 0,1 mg/dl] auf. Die übrigen Laborbefunde waren im Normbereich.

### Welche erste Diagnose lässt sich aufgrund dieser Anamnese und Befunde stellen?

Das sehr frühe Auftreten der Symptome weist auf einen angeborenen Stoffwechseldefekt hin, der offensichtlich zu einer Nahrungsunverträglichkeit führt. Dieser Verdacht wird durch die erhöhte Galaktosekonzentration im Blut bestätigt, die zeigt, dass dieser Zucker nicht verwertet werden kann. Die erste **Verdachtsdiagnose** lautet demnach **angeborene Galaktoseverwertungsstörung (Galaktosämie)**.

### Woher stammt die Galaktose im Blut des Kindes?

Das Monosaccharid Galaktose ist Bestandteil des Milchzuckers Lactose, der im Dünndarm durch die im Bürstensaum der Enterozyten lokalisierte Disaccharidase Lactase zu Glukose und Galaktose hydrolysiert wird. Galaktose ist damit eine wesentliche Energiequelle für Säuglinge, sie muss jedoch zunächst in Glukose umgewandelt werden.

### Wie wird Galaktose normalerweise verwertet?

Der Hauptweg des Galaktosestoffwechsels umfasst drei spezifische Enzyme: Galaktokinase, Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (Uridyltransferase) und UDP-Galaktose-4'-Epimerase (Epimerase) (Abb. 8.1), die in vielen Geweben vorhanden sind. Der Galaktoseabbau findet jedoch vorwiegend in der Leber statt, in die der Zucker über die Pfortader zunächst gelangt.

## ▷ Diagnose

### Welche Enzymdefekte könnten zu einer Galaktosämie führen?

Für jedes der drei spezifischen Enzyme des Galaktosestoffwechsels sind genetisch bedingte Defekte bekannt, die alle zum Krankheitsbild der Galaktosämie führen. Die einzelnen Enzymdefekte können zu unterschiedlich schweren Verlaufsformen führen. Die biochemischen Folgen bei allen Störungen des Galaktosestoffwechsels sind abnorm hohe Konzentrationen von Galaktose und ihren Stoffwechselprodukten im Blut und in den Körpergeweben mit zum Teil lebensbedrohlichen klinischen Konsequenzen. Toxische Leber- und Gehirnschädigungen sind besonders gefährlich. Als Ursache werden die Bildung toxischer Nebenprodukte (Gal-1-Phosphat, Galaktitol, Galaktensäure, Galaktosamin), die bedingt durch die hohe Galaktose-Konzentration durch normalerweise nur in geringem Umfang genutzte Nebenreaktionen entstehen, und ein ATP-Mangel (Erschöpfung der intrazellulären ATP-Konzentration durch Bildung des zu seiner Regeneration nicht weiter verwertbaren Gal-1-P) diskutiert. Der genaue Toxizitätsmechanismus ist jedoch nicht klar. Im geschilderten Fall konnte die Diagnose Galaktosämie bereits durch den Nachweis der erhöhten Galaktose-Konzentration im Blut gestellt werden. Die erhöhte Konzentration des direkten Bilirubins (→ **Ikterus**) sowie die Blutgerinnungsstörung (→ **erniedrigter Quick-Wert**) zeigen, dass bereits ein Leberschaden vorliegt. Die neurologischen Symptome (→ **Apathie, Trinkschwäche, verminderter Muskeltonus**) könnten auf eine beginnende ZNS-Schädigung hinweisen.

Die definitive Diagnose einer **Galaktosämie bei Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Mangel** lässt sich durch eine Enzymbestimmung in den Erythrozyten, die normalerweise sämtliche Enzyme des Galaktosestoffwechsels enthalten, stellen. Im geschilderten Fall wurde dabei ein vollständiges Fehlen der Uridyltransferase-Aktivität festgestellt, während die Aktivitäten von Galaktokinase und Epimerase im Normbereich lagen.

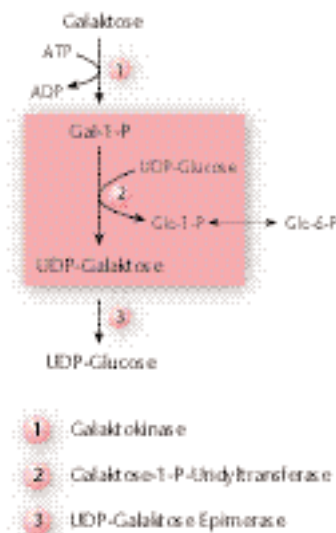


Abb. 8.1: Galaktosestoffwechsel [3]

Als Ursache dieses Enzymdefektes sind über 150 verschiedene autosomal rezessiv vererbte Defekte im Strukturgen der Uridyltransferase (GALT-Gen) beschrieben worden.

### ▷ Therapie und Verlauf

#### Welche Therapie würden Sie vorschlagen?

Selbstverständlich muss bei dieser Diagnose durch eine galaktosefreie Diät eine weitere Belastung der Patientin vermieden werden. Dies bedeutet, dass die Patienten nicht gestillt werden können und auch jede mit Kuhmilch hergestellte Babynahrung ausgeschlossen werden muss. Die notwendige Energiezufuhr kann in der Klinik zunächst bis zur Behebung des kritischen Zustandes durch Glukose-Infusionen gewährleistet werden und später kann eine kommerziell erhältliche galaktosefreie Nahrung (auf Soja- oder Casein-Basis) gefüttert werden.

Durch Vermeidung des toxischen Effekts der Galaktose ist eine normale Entwicklung der Patienten möglich. Es ist deshalb sehr wichtig, die Diagnose möglichst früh zu stellen, damit die Therapie eingeleitet werden kann, bevor irreparable ZNS-Schäden aufgetreten sind. Gleich nach der Aufnahme wurde auf der Intensivstation eine Infusionstherapie (7,5% Glukose plus Elektrolyte) eingeleitet, unter der sich das Kind rasch erholte. Unter der weiteren Infusionstherapie besserte sich der Zustand rasch. Das Mädchen wurde zusehends reger, zeigte ein zunehmend aktives Trinkverhalten und nahm wieder zu. Nachdem die Diagnose eindeutig gesichert worden war, konnte das Mädchen nach drei Wochen in gutem Allgemeinzustand mit einem Gewicht von 3250 g nach Hause entlassen werden. Für die noch weiter notwendige galaktosearme Ernährung wurde ein kommerzielles Diätpräparat verordnet.

#### Quintessenz

Galaktose, die eine der wichtigsten Energiequellen des Säuglings darstellt, wird durch eine Sequenz von drei spezifischen Reaktionsschritten, die durch die spezifischen Enzyme Galaktokinase, Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase und UDP-Galaktose-4'-Epimerase katalysiert werden, zu Glukose-1-Phosphat umgewandelt. Genetisch bedingte Defekte in einem der drei Enzyme, die autosomal rezessiv vererbt werden, führen zum Krankheitsbild der Galaktosämie, das durch hohe Galaktose-Konzentrationen im Blut mit der Folge toxischer Schädigungen von Leber und zentralem Nervensystem charakterisiert ist. Bei rechtzeitiger Diagnose und konsequenter galaktosefreier Ernährung können diese toxischen Schädigungen vermieden und eine normale Entwicklung der betroffenen Patienten gewährleistet werden.

#### Quelle

Originalfall der Ruhr-Universität Bochum, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Rieger.

#### Weiterführende Literatur

Holton et al. (2001): „Galactosemia.“ Scriver/Beaudet/Sly/Valle (eds.): The Metabolic and Molecular Bases of inherited Disease, 8<sup>th</sup> edition. New York, McGraw Hill 2001, pp. 1553–1587.