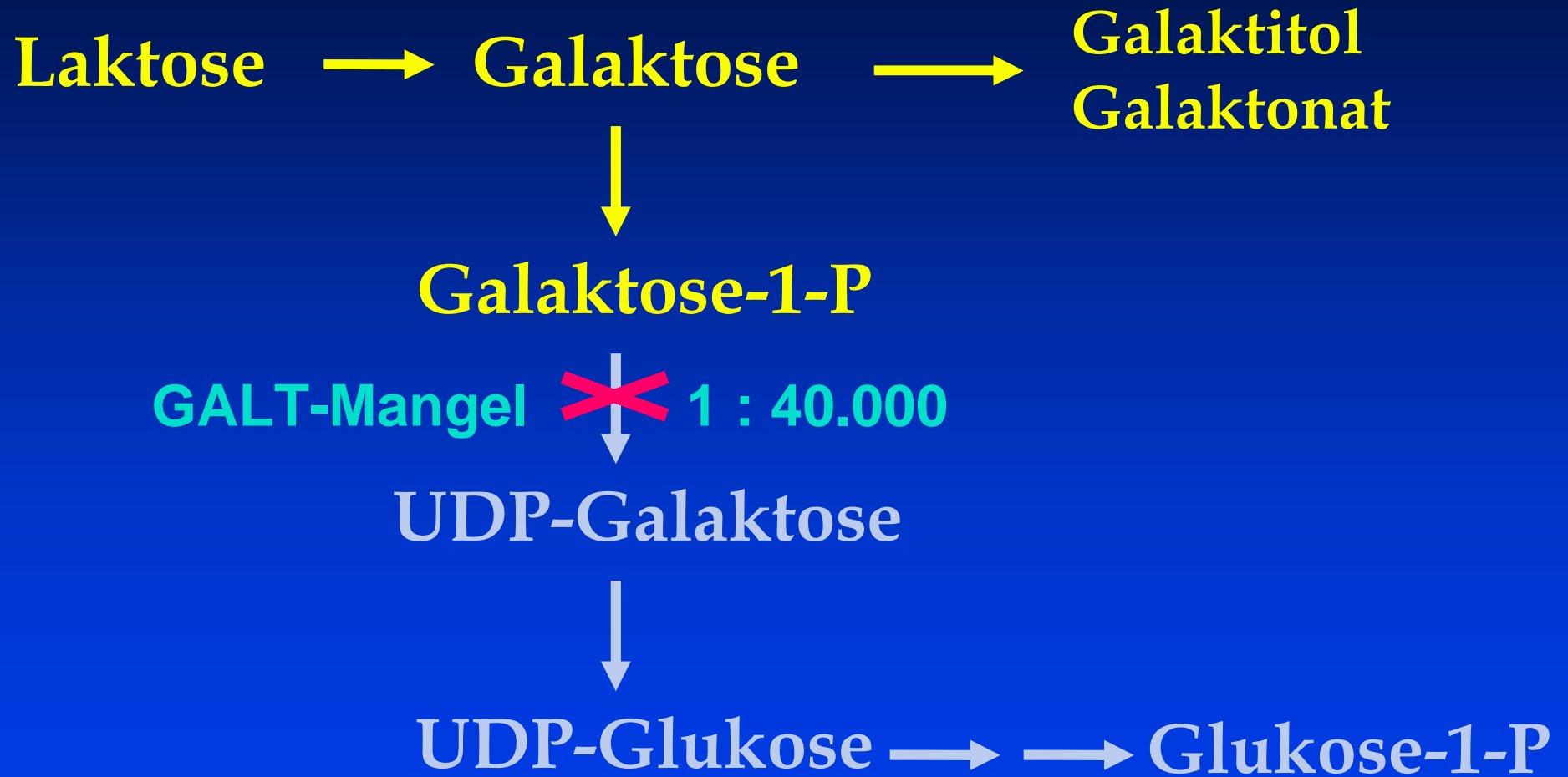


# **Aktuelle Befunde zur Klassischen Galaktosämie**

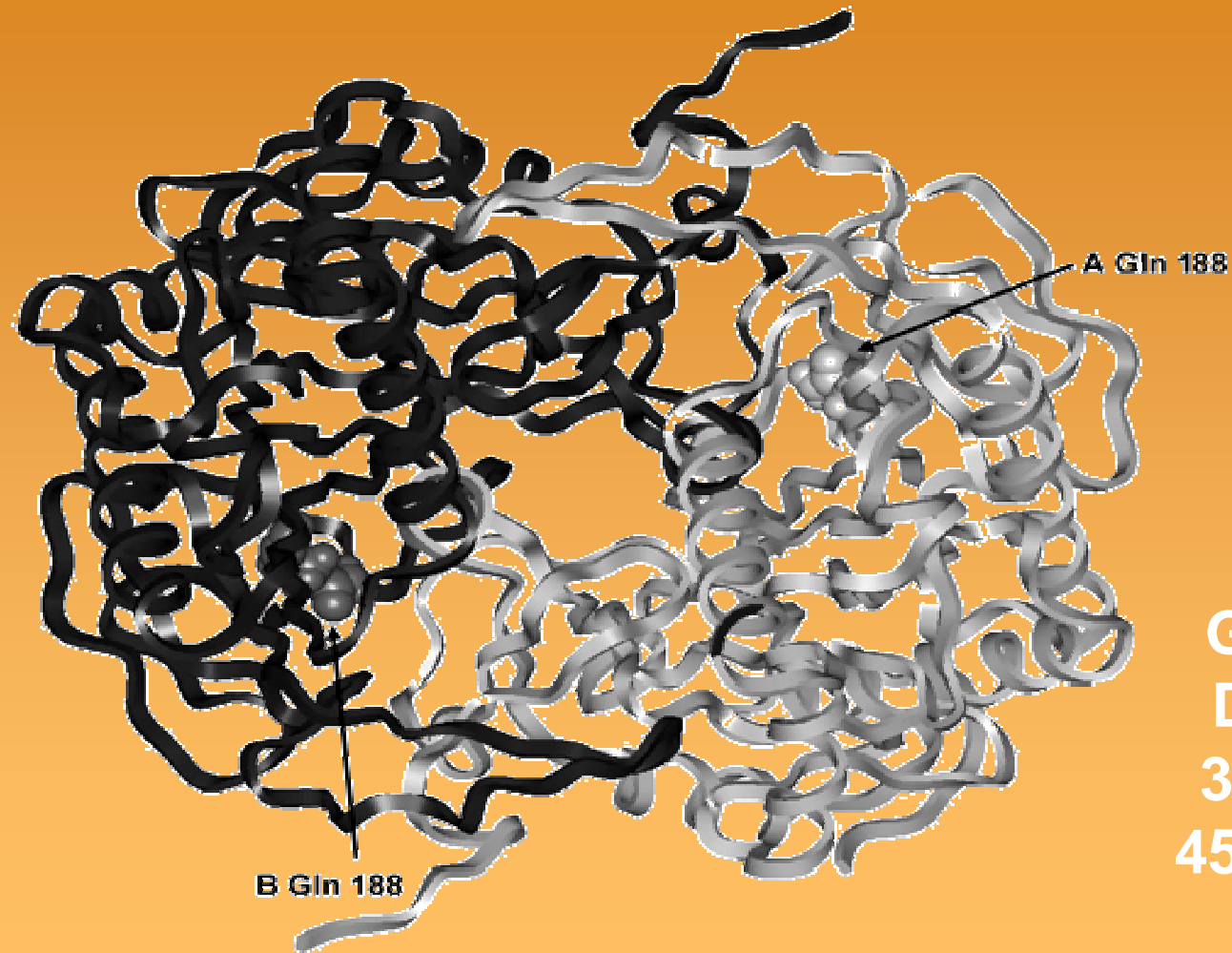
Peter Schadewaldt

- **Biochemische Grundlagen**
- Schwangerschaft & Stillen
- Kognitive Entwicklung
- Galaktosetoleranz

# Klassische Galaktosämie

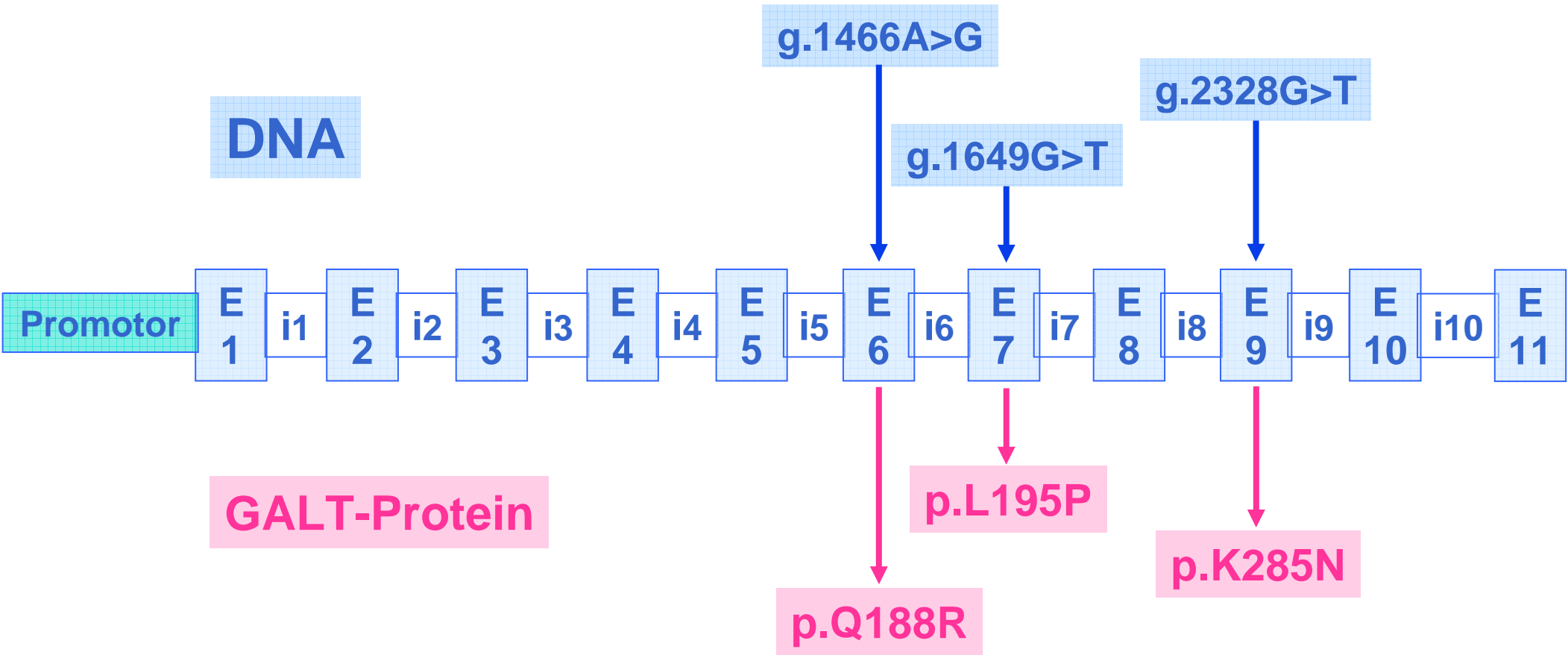


# Galaktose-1-phosphat Uridyl-Transferase

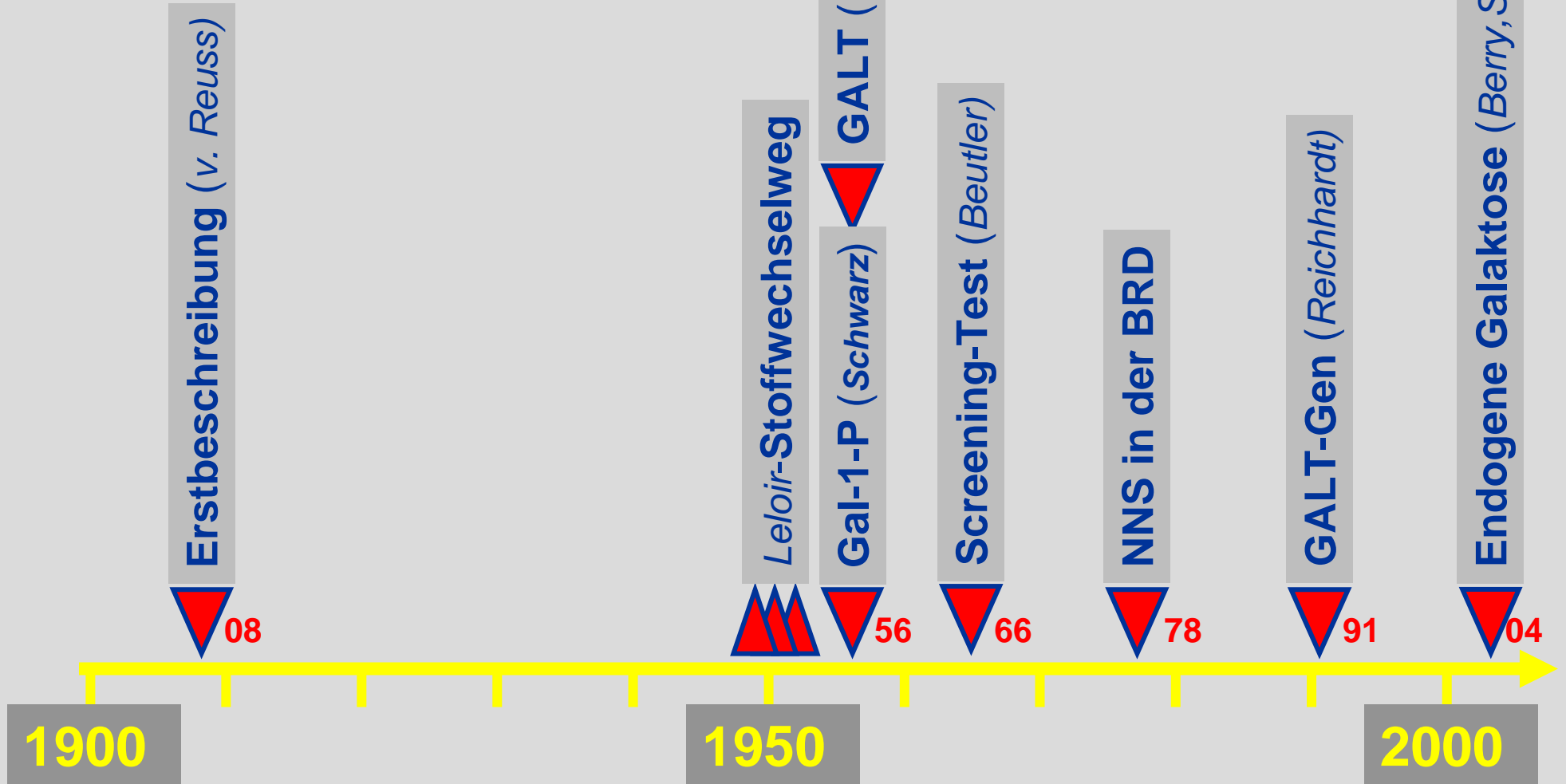


**GALT:**  
Dimer  
379 As  
45.000 D

# Mutationen im GALT-Gen

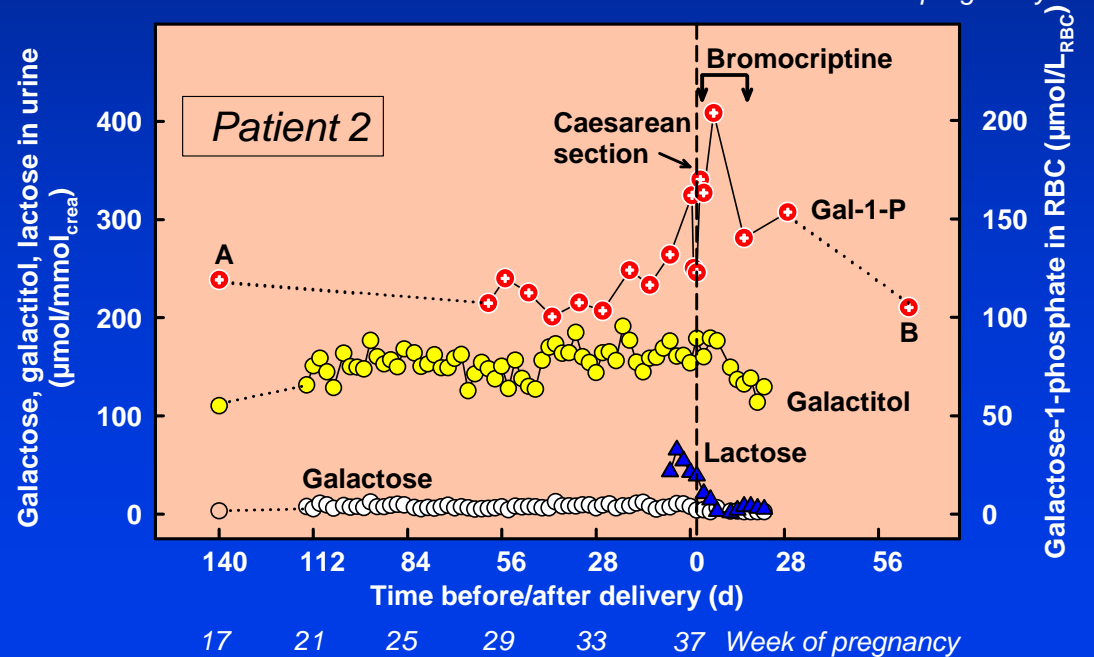
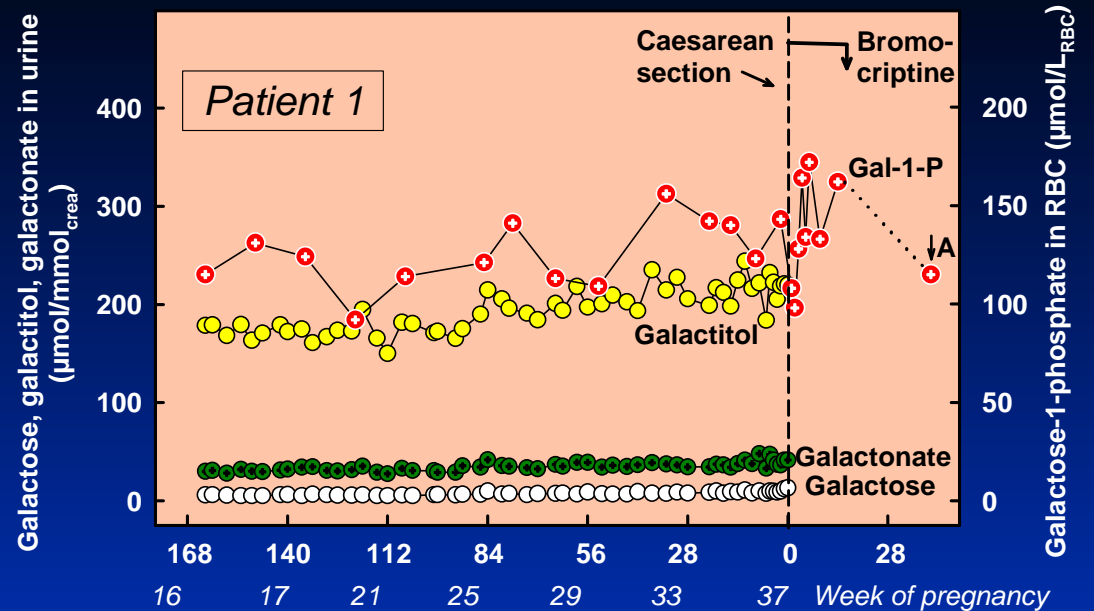


# Klass. Galaktosämie 'milestones'

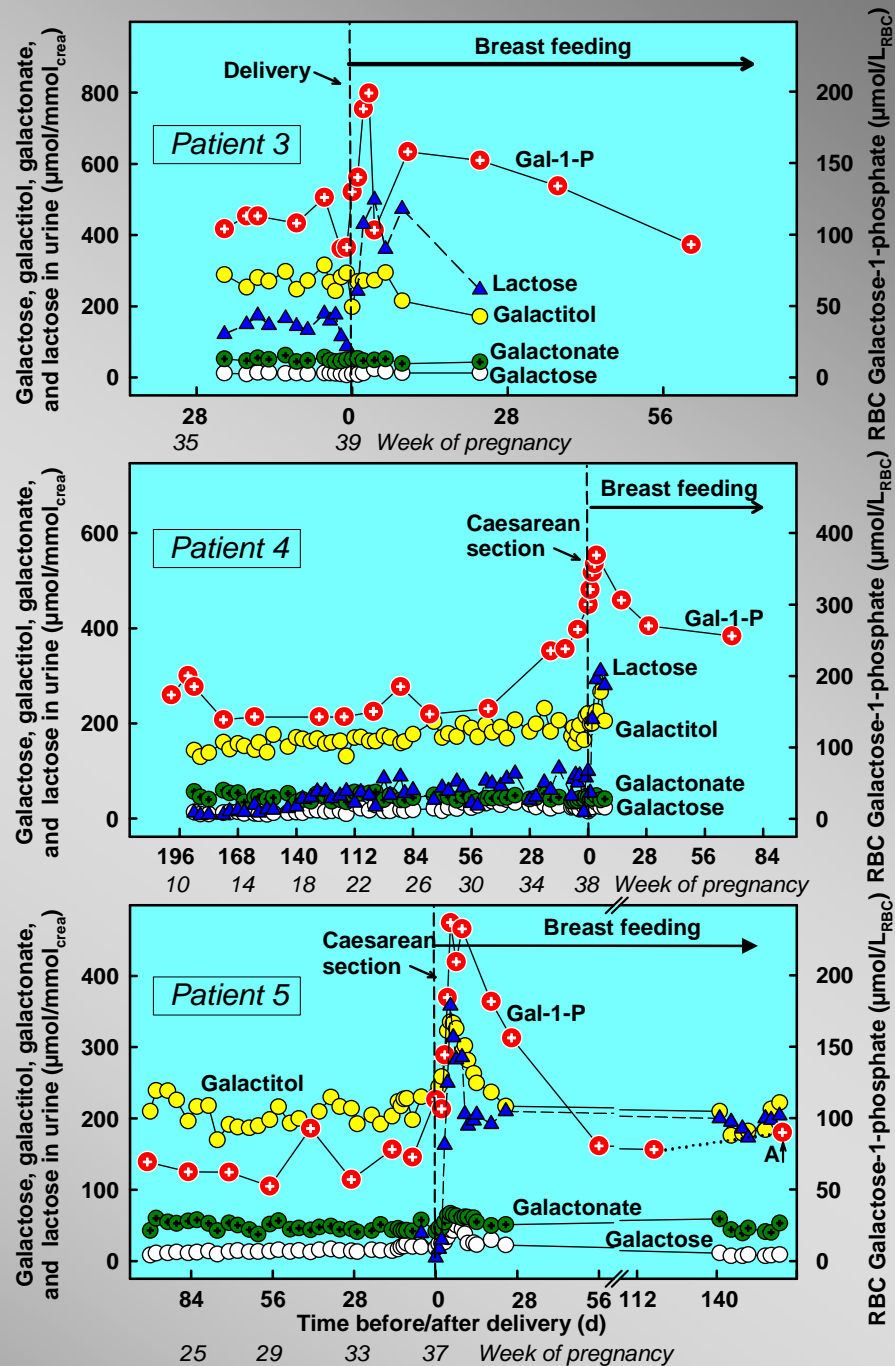


- Biochemische Grundlagen
- **Schwangerschaft & Stillen**
- Kognitive Entwicklung
- Galaktosetoleranz

# Schwangerschaft und Stoffwechseleinstellung



# Schwangerschaft, Geburt & Stillen und Stoffwechsel- einstellung



# **Schlussfolgerung für Schwangerschaft & Stillen**

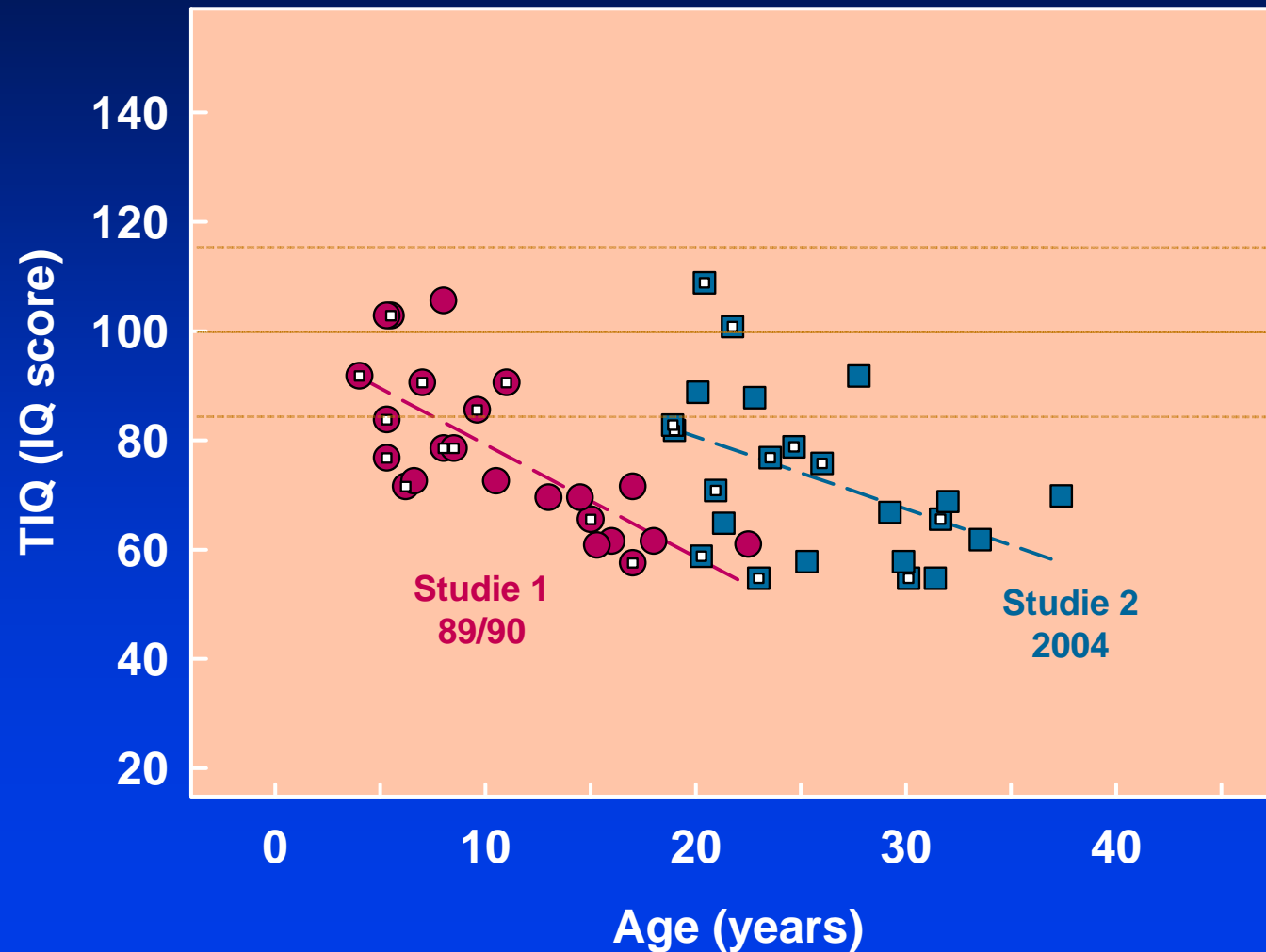
**Schwangerschaft und Stillen haben keinerlei  
klinisch relevanten Auswirkungen auf die  
Stoffwechseleinstellung bei Frauen mit  
klassischer Galaktosämie**

- Biochemische Grundlagen
- Schwangerschaft & Stillen
- **Kognitive Entwicklung**
- Galaktosetoleranz

## Patienten der IQ-Studie

- **11 w, 12 m**
- **mittleres Alter 11 bzw. 26**
- **GALT <2% der Norm**
- **charakteristischer Genotyp**
- **strikte Diät**

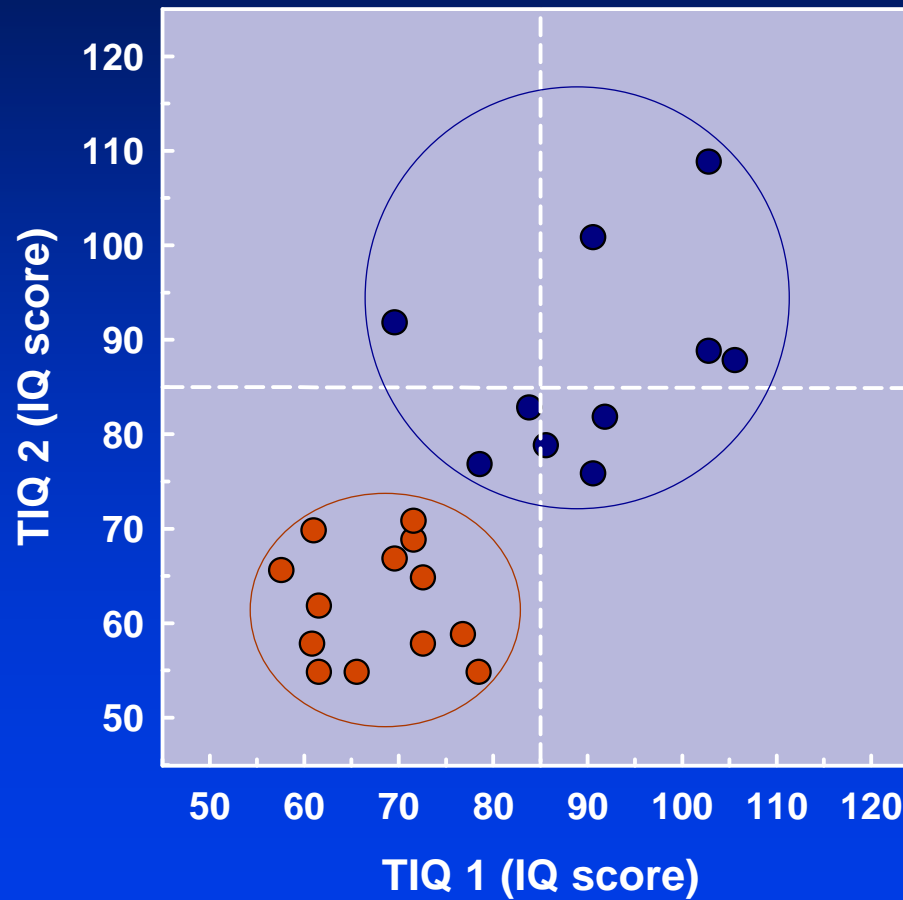
# IQ-Studie: Korrelation IQ und Alter



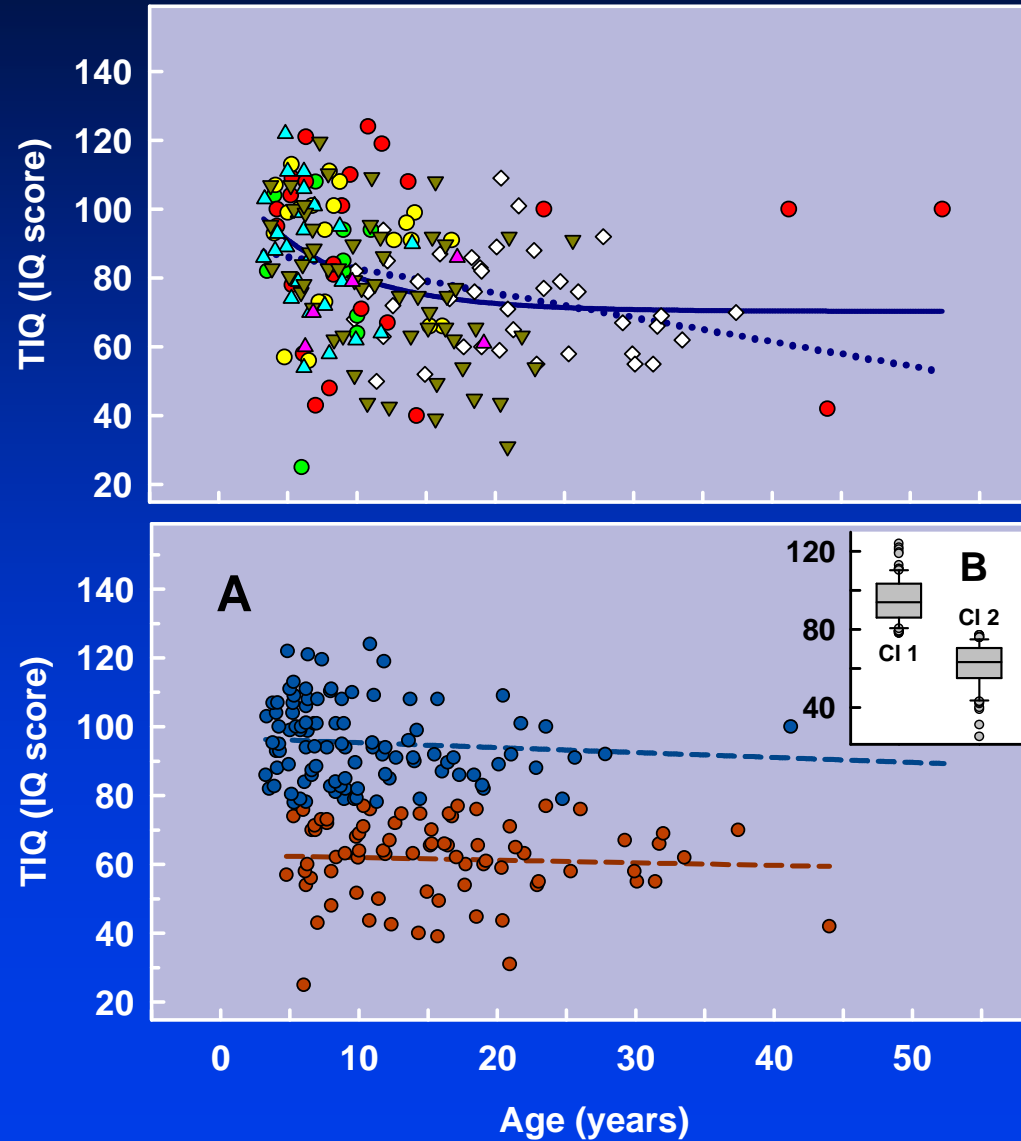


# IQ-Studie

## IQ-Cluster-Analyse



# IQ-Studie: Synopsis Literaturdaten



# Schlussfolgerung aus der IQ-Studie

- Bei GALT-Mangel ist die kognitive Leistung im Mittel gegenüber der Norm etwas beeinträchtigt
- Das Alter hat keinen wesentlichen Einfluss auf den IQ
- Eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit dürfte bereits sehr früh erfolgen (möglicherweise pränatal angelegt)

- Biochemische Grundlagen
- Schwangerschaft & Stillen
- Kognitive Entwicklung
- **Galaktosetoleranz**

# Sporadische Berichte über unbehandelte Galaktosämie

CASE REPORT

## Case report

### A woman with untreated galactosaemia

Philip J Lee, Margaret Lilburn, Udo Wendel, Peter Schadewaldt

A 38-year-old Caucasian female presented in July, 2002, after her new-born niece was diagnosed with classical galactosaemia; an autosomal recessive trait caused by the absence of the enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT). As an infant, our patient had also been diagnosed with galactosaemia, after she developed anorexia and jaundice at 6 days of age. She was prescribed a galactose-free diet and her symptoms resolved. She had a mild speech delay, but all other developmental milestones were normal. At the age of 2 years, her diet was relaxed and galactose restriction was discontinued altogether at 3 years of age. She attended school, obtained continuous full-time clerical work, and lives independently. She had primary amenorrhoea, and started hormone replacement therapy at 15 years of age, but has not had other medical complaints.

On examination, we found no signs of liver disease or cataracts. Full secondary sexual characteristics were present. There was a fine resting tremor, but deep tendon

	Patient result	Reference range
<b>Metabolite</b>		
Red cell galactose-1-phosphate ( $\mu\text{mol/L}_{\text{RBC}}$ )	124	<190*
Plasma galactose ( $\mu\text{mol/l}$ )	3.1	<0.3
Plasma galactitol ( $\mu\text{mol/l}$ )	11.5	<0.3
Urinary galactose ( $\mu\text{mol/kg body wt/hr}$ )	0.09	<0.05
Urinary galactitol ( $\mu\text{mol/kg body wt/hr}$ )	1.07	<0.05
Galactose production ( $\mu\text{mol/kg body wt/hr}$ )	2.39	<0.3

\*Treated galactosaemics

#### Biochemical measures of galactosaemia

The patient reported here had an outcome no worse than that seen in many treated individuals. She has classical galactosaemia; biochemically, enzymatically and genetically and her endogenous galactose production does not differ from treated patients. Despite absence of dietary galactose restriction for 35 years, her medical problems are limited to ovarian failure, and a low IQ.

# Abschätzung: Maximale Galaktose-Toleranz (Erwachsene)

<b>Proband</b> (70 kg)	<b>GALT</b> ( $\mu\text{mol/h/g}_{\text{Hb}}$ )	<b>Gal-EC</b> (mg/min/kg)	<b>Toleranz</b> (g/d)
Gesunde Kontrolle	25	7 *	(700)
<b>Klassische Galaktosämie</b>	<b>0.25</b>	<b>0.14</b>	<b>14</b> (200 mg/kg/d)

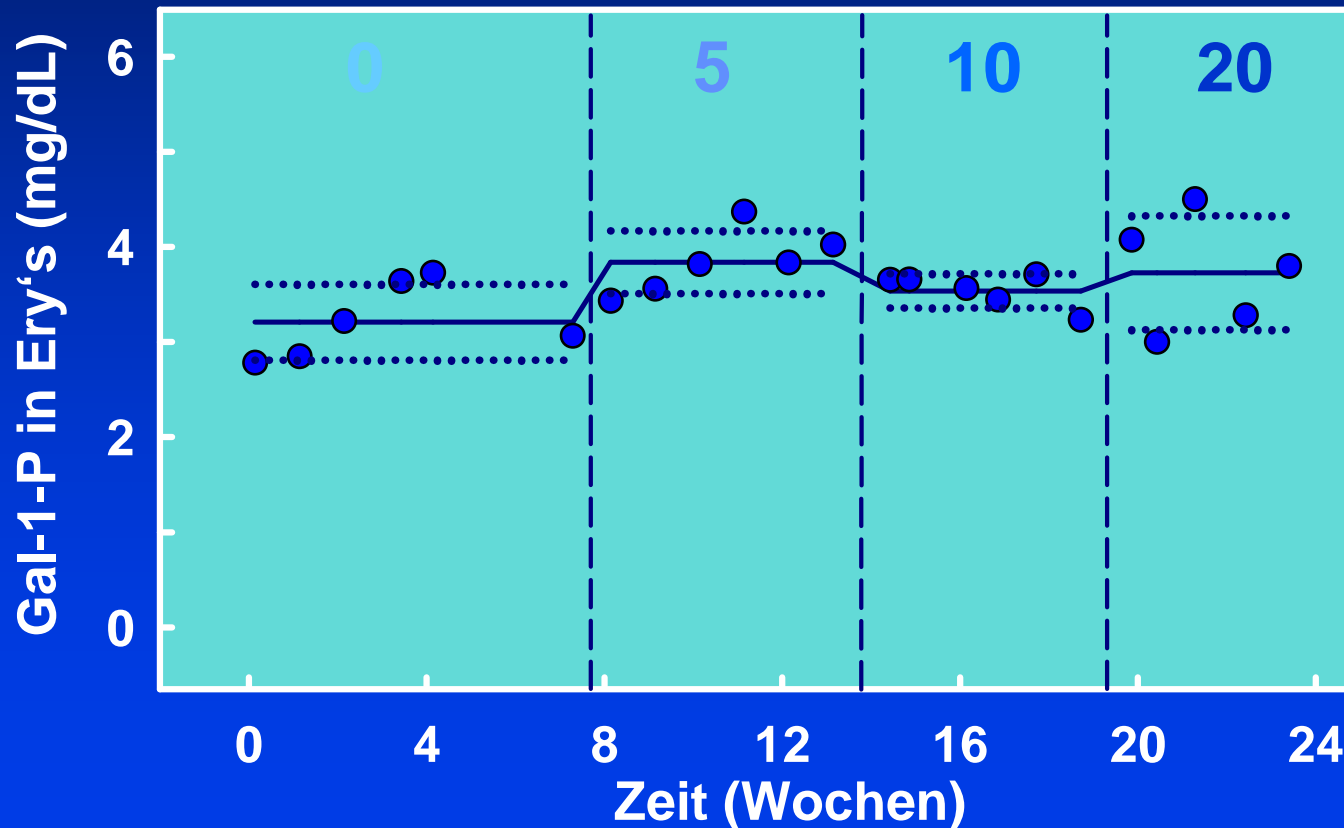
\* nach Tygstrup 1963 Acta Physiol Scand 58, 62

# Galaktose-Belastung bei Galaktosämie

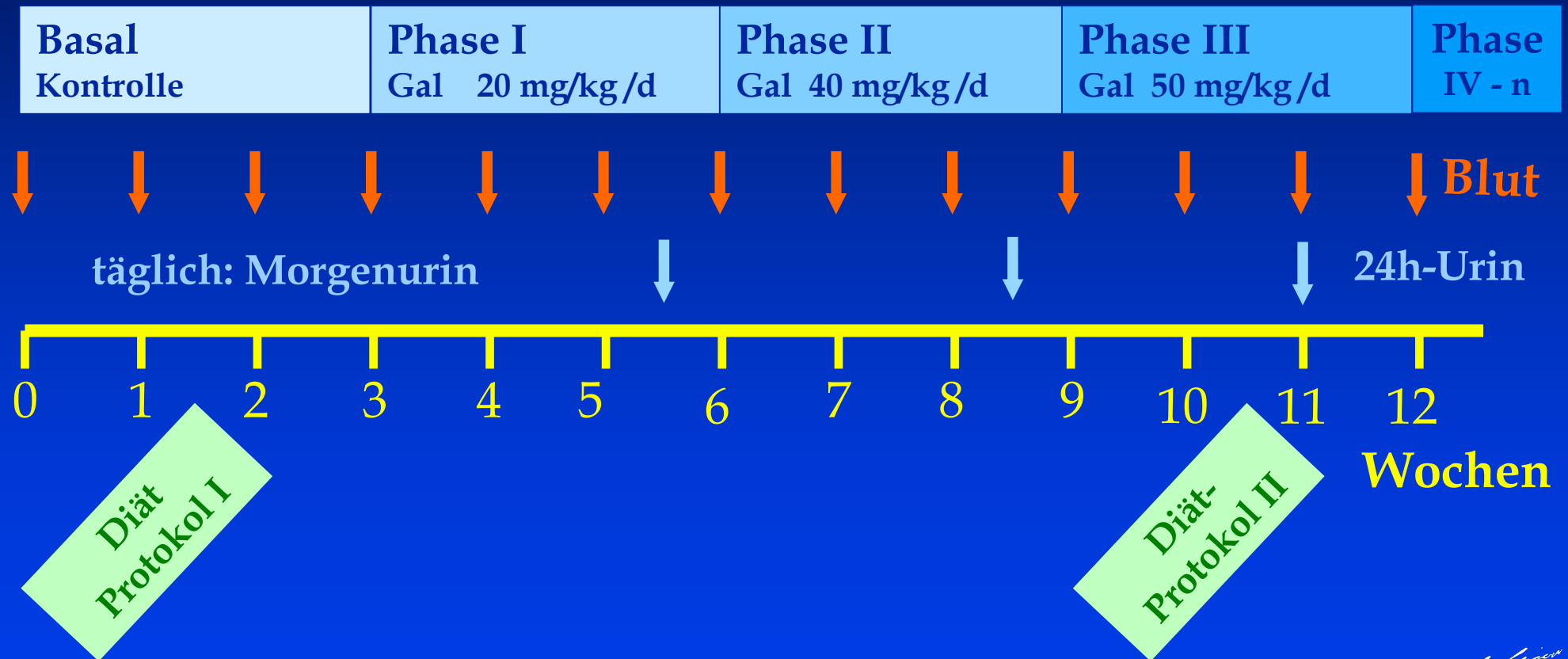
## Wirkung auf Gal-1-P in Ery's

Patient UW

Galaktose-Belastung (mg/kg/d)



# Galaktose-Toleranz *in vivo*: Sizze der Fortsetzungsstudie



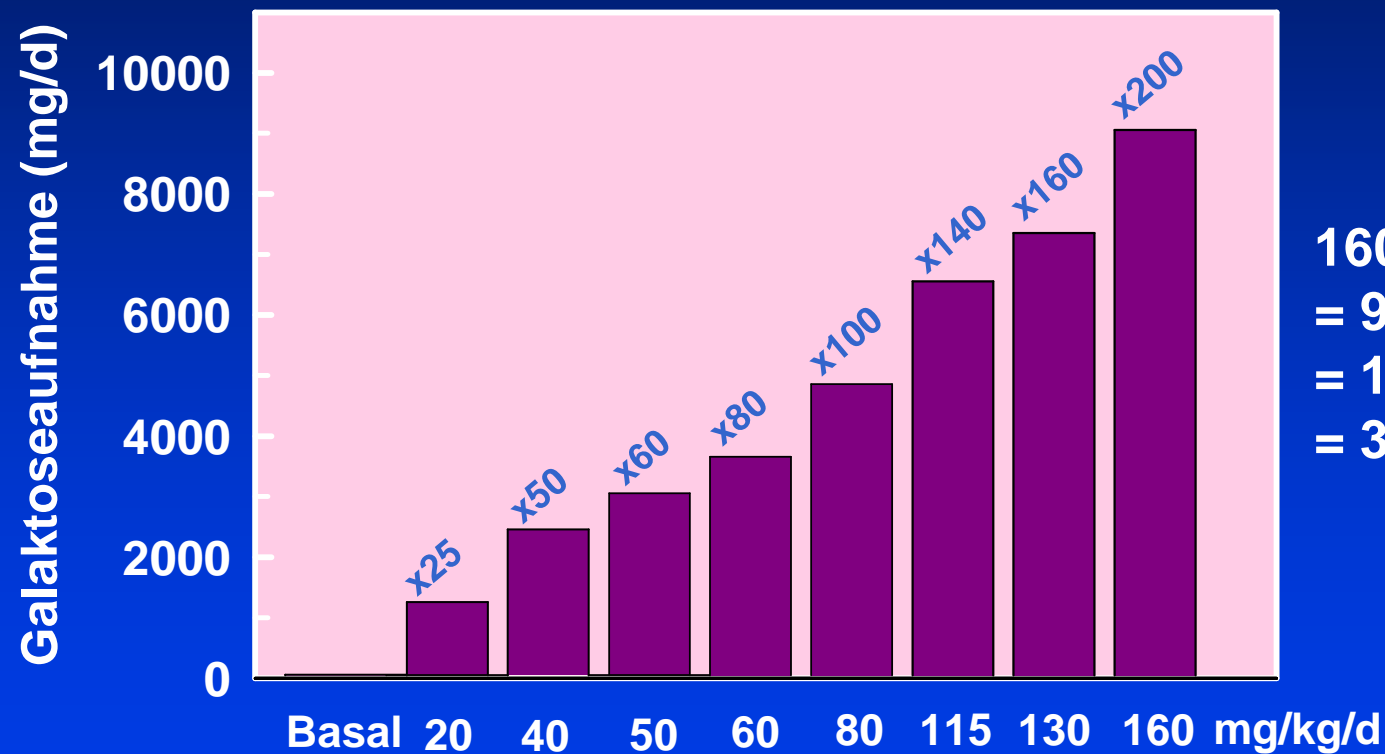
# Abbruchkriterien

- **Leberwerte**  
**>3 x Normobergrenze**
- **Gal-1-P i.Ery.**  
**mehrfach > 15 mg/dL**

## Patient der Pilotstudie

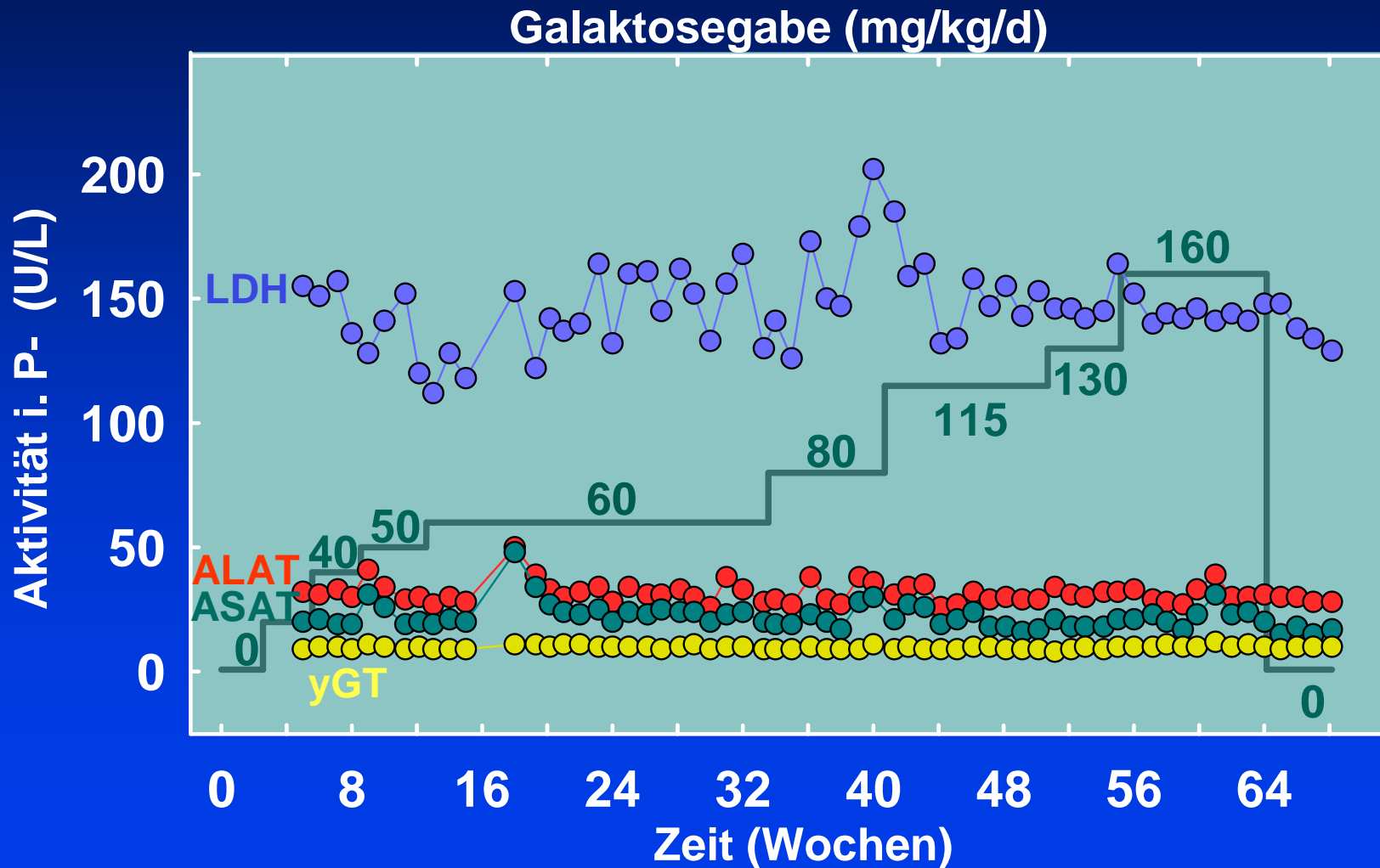
- **männlich, geboren 1971**
- **Landschaftspfleger**
- **GALT <2% der Norm**
- **Genotyp Q188R/K285N**

# Regulär-diätetische Galaktosezufuhr und zusätzliche Galaktosegabe

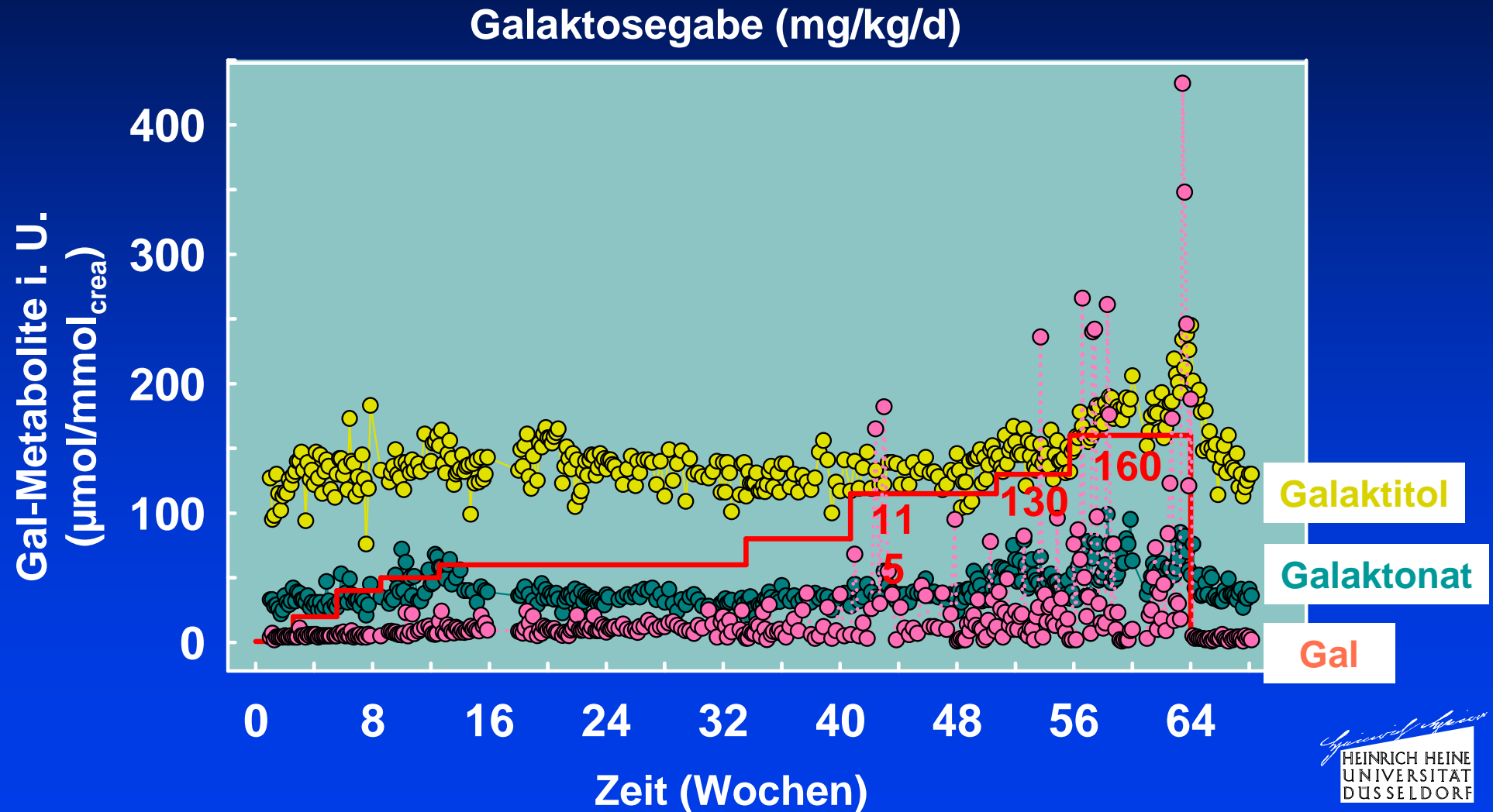


160 mg Gal/kg/d  
= 9000 mg/d  
= 17 g Lactose/d  
= 350 mL Milch/d

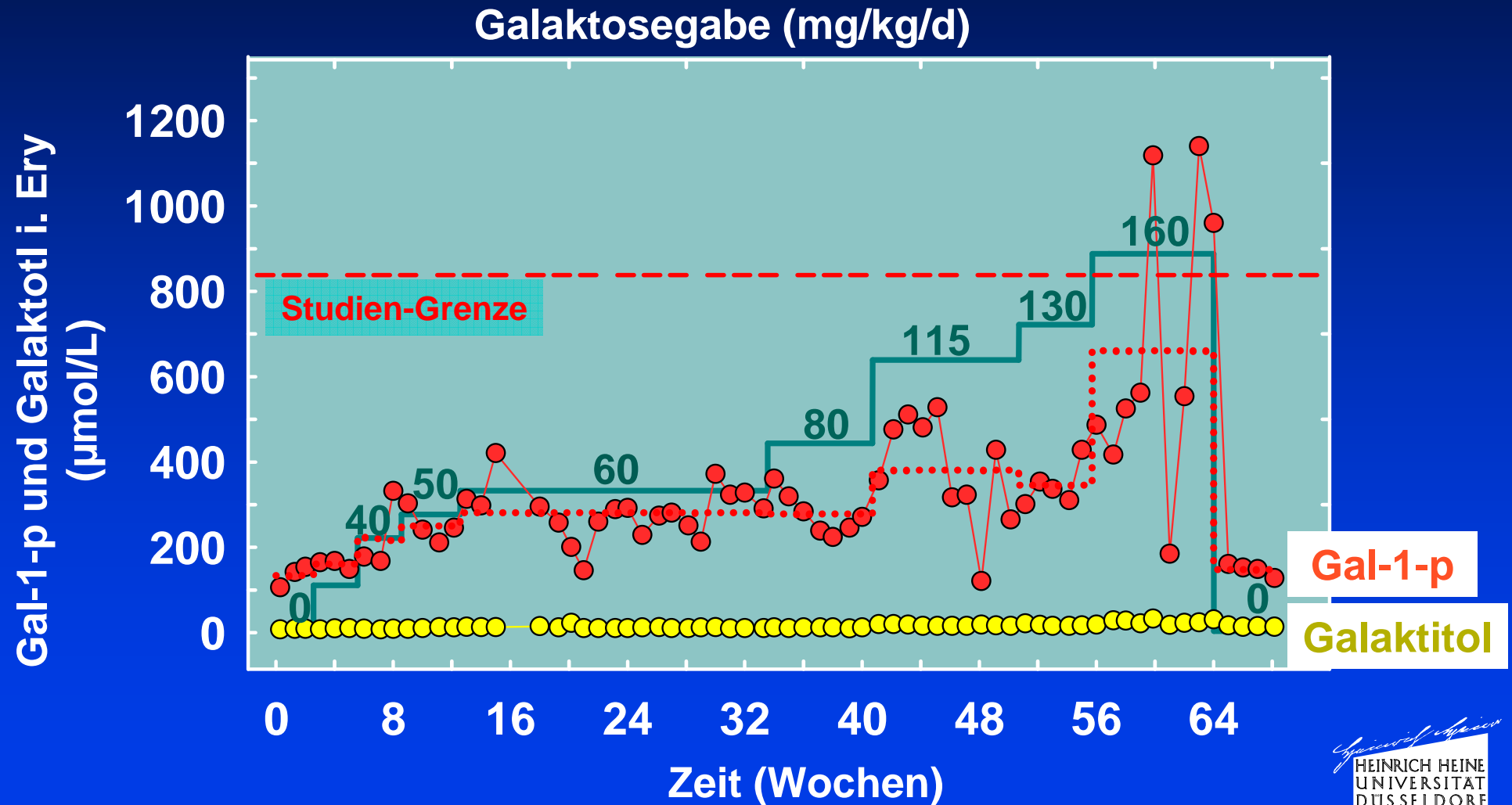
# Galaktose-Toleranz-Studie: Leberenzyme im Blutplasma



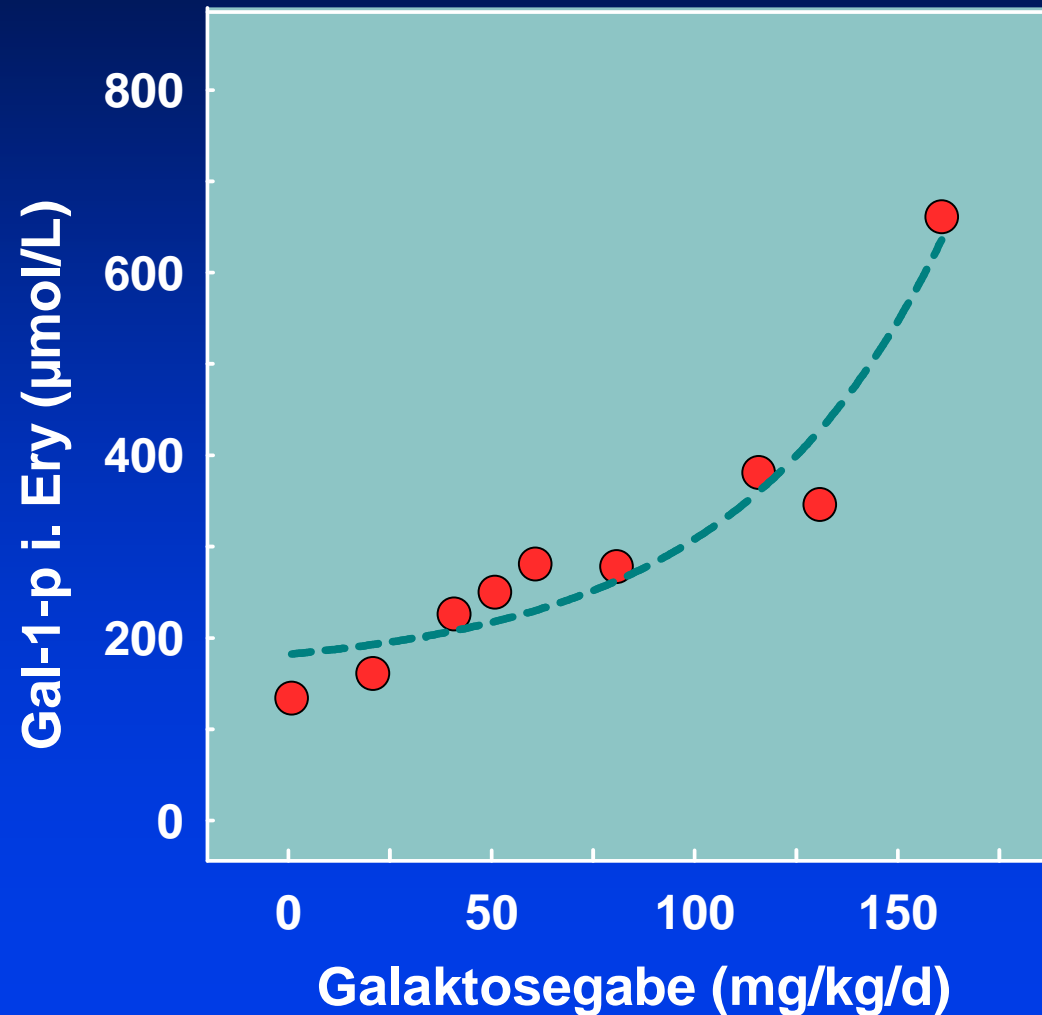
# Galaktose-Toleranz-Studie: Galaktose-Metabolite im Urin



# Galaktose-Toleranz-Studie: Gal-1-P und Galaktitol i.Ery.



# Galaktose-Toleranz-Studie: Korrelation Gal-1-P und Gal-Zufuhr



# Schlussfolgerung aus Toleranzstudie

- **Bei Patienten mit klassischer Galaktosämie ist eine erhebliche Galaktosetoleranz vorhanden**
- **Die Toleranz dürfte bei erwachsenen Patienten deutlich über 6 g Galaktose pro Tag liegen**
  - entspricht dem Gehalt in ca. 250 mL (Kuh)Milch -

**Danke !!**  
**an alle Teilnehmer,**  
**Beteiligte**  
**und Förderer**  
(Elterninitiative Galaktosämie, DFG)



## **Offene Fragen**

- **Grenze der Galaktosetoleranz ?**
- **Ist die Toleranz repräsentativ für erwachsene Patienten ?**
- **Wo liegt die Grenze bei Kindern ?**
- **Welche Toleranz haben Variante ?**