

Stoffwechselkrankheiten

Hereditäre Fruktoseintoleranz: nur eine harmlose Stoffwechselanomalie?

AXEL DOST, WILHELM WÖSSMANN, HARTMUT KOCH, HELMUT WOLF

Für Kinderärzte ist die hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI) eine durchaus geläufige, wenn auch seltene Stoffwechselanomalie. Etwa ein Kind von 20.000 Geburten ist betroffen. Die Erkrankung macht sich oft schon früh bemerkbar, gewöhnlich nach dem Abstillen. Selten bleibt sie jedoch bis in das Erwachsenenalter unbemerkt.

Durch das Füttern einiger Fertignahrungen nach dem Abstillen wird dem Kind Saccharose zugeführt, vor allem aber nach der Zugabe von Obstbreien oder -säften, aber auch einigen Gemüsesorten und Karottensaft, in denen Fruktose und/oder Saccharose enthalten sind (vgl. Kasten unten). Leidet ein Kind an hereditärer Fruktoseintoleranz (HFI), treten nach der Nahrungsaufnahme Unruhe, Schwitzen, Zittern, Erbrechen, Nahrungsverweigerung, Apathie, mitunter auch zerebrale Krampfanfälle auf. Im

Saccharosehaltige Säuglingsnahrungen

Die so genannten „adaptierten“ Säuglingsnahrungen waren bekanntlich saccharosefrei. Eine Anfrage beim Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin wurde von Frau Prof. Dr. H. Przyrembel (Kinderärztin) wie folgt beantwortet: „Die EU-Richtlinie 91/321 über Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung vom 14. Mai 1991 [...] erlaubt den Zusatz von Saccharose. Die meisten Anfangsnahrungen sind aber nach wie vor saccharosefrei (**Ausnahmen:** Aponti 1, überdies die Heilnahrungen Humana HN, Milupa HN sowie möglicherweise Multival Plus). Ebenso sind viele Folgenahrungen saccharosefrei (**Ausnahmen:** Aletemil 2 plus, Aponti 2, Humana babyfit 2 und Milumil 2).“

Tabelle 1
Symptome bei HFI [4]

akute Exposition	chronische Exposition
— Schwitzen	— Nahrungsverweigerung
— Zittern	— Gedeihstörungen
— Übelkeit	— Unruhe -> Schreien
— Schwindel	— Schläfrigkeit -> Apathie
— Erbrechen	— Gelbsucht
— Benommenheit	— vorgewölbtes Abdomen
— Apathie -> Lethargie -> Koma	— Hepatomegalie (Steatose, Fibrose)
— Krämpfe	— Gerinnungsstörung
— Gerinnungsstörung	— mitunter Diarrhö
	— Ödeme, Aszites
	— Kleinwuchs (selten)

Nach der Einnahme von Obst können Patienten mit HFI mit den unterschiedlichsten Symptomen reagieren.

weiteren Verlauf entwickeln sich Hepatomegalie und Zeichen zunehmender Leberinsuffizienz (Tabelle 1). Alle Symptome der Akutphase verschwinden, sobald Fruktose bzw. Saccharose weggelassen werden.

Viele Mütter finden durch sorgfältige Beobachtung beim „Experimentieren“ mit der Beikost heraus, dass süße Nahrung nicht vertragen wird und ihre Kinder einen Widerwillen vor allem gegenüber Süßem entwickeln, den sie zeitlebens beibehalten. Professor Cox, Cambridge, schrieb 1998 an Frau Weis, Gründerin einer HFI-Selbsthilfegruppe: „Die unerkannten HFI-Säuglinge haben ihr Leben ihren Müttern zu verdanken!“

Instinktive Ablehnung von Süßem

Die Ursache für das Auftreten der Symptome nach akuter Exposition ist eine extreme Hypoglykämie, bedingt durch die mangelnde Aktivität des Enzyms Fruktose-bisphosphat-Aldolase B. In Abwesenheit dieses Enzyms verläuft der Abbau von Fruktose unreguliert, es kommt zu einer Ansammlung von Fruktose-1-phosphat. Der Akkumulation dieses Metaboliten werden die toxischen Auswirkungen auf Leberzellen und proximale Nierentubuli zugeschrieben. Fruktose-1-phosphat hemmt auch Enzyme der Glykolyse, so dass als Folgeerscheinung die oben erwähnte Hypoglykämie eintritt.

Selbsthilfegruppe hereditäre Fructoseintoleranz

Die 1993 gegründete Selbsthilfegruppe HFI gibt in dritter Auflage eine Broschüre mit Tipps für Betroffene, wie z. B. Back- und Kochrezepten, heraus. Sie ist erhältlich bei:

Selbsthilfegruppe HFI

Dürerstr. 88

47447 Moers

Fax: (0 28 41) 9 98 17 51

E-mail: fructoseintoleranz@gmx.de

Internet: www.fructoseintoleranz.de

Kleinkinder werden meist wegen Hepatopathie vorgestellt, gelegentlich auch wegen schlechten Gedeihens und Kleinwuchs. Die Eltern geben an, dass ihre Kinder Obst und süße Speisen meiden. Die Lebervergrößerung beruht auf Fetteinlagerung und Fibrosierung als toxische Wirkung von Fructose-1-Phosphat. Eine vollständige Elimination von Fructose (ohne genaue Diätanweisung)

ist nicht möglich, da in zahlreichen Gemüsesorten und Salaten Fructose oder Saccharose in geringen Mengen enthalten ist.

Bei Kindern und Erwachsenen mit HFI fällt das exzellente, meist völlig kariesfreie Gebiss auf. Bereits 1940 beschrieb Davidenkov bei 6 von 12 Kindern aus zwei Familien „Aglycophagie“ und stellte „wunderbar gesunde und intakte Zähne“ fest [2]. Dies traf auch für die von uns beobachteten Kinder und Erwachsenen zu [5].

Vier Patienten – vier Erscheinungsbilder

Anlass für unsere jetzige Zusammenstellung von vier Patienten unterschiedlichen Alters mit einer hereditären Fructoseintoleranz war die Aufforderung zu einem Gutachten über eine fast 50-jährige Frau aus der rheumatologischen Abteilung eines Universitätsklinikums. Die seit Jahren an einer Fibromyalgie leidende Frau war im Rahmen einer umfang-

reichen Diagnostik auch mehrfach Zuckerresorptionstests (Xylose, Laktose, Fructose) ausgesetzt worden, die einmal (nach Fructose) zu einem hypoglykämischen Schock geführt hatten. Molekulargenetisch wurde dann erst eine HFI nachgewiesen mit einer Homozygotie für die in Nordeuropa häufigste Mutation 149A>P. Die Patientin hatte wegen massiver Verschlechterung ihres Allgemeinzustands nach angeblich mehreren Schockzuständen Klage gegen die behandelnden Ärzte eingereicht.

In Tabelle 2 berichten wir über zwei Säuglinge, ein Kleinkind und einen jungen Erwachsenen mit HFI. Bei letzterem war erst die Musterung bei der Bundeswehr Anstoß für die Entdeckung seiner Erkrankung. Dort gab er an, eine „Zuckerallergie“ zu haben und wurde daraufhin zunächst zum Allergietest in die Universitätsklinik und anschließend in die Stoffwechsellambulanz der Universitätskinderklinik Gießen überwiesen [5].

Tabelle 2

Kasuistiken von vier Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz

	Säugling, 2,5 Monate	Säugling, 5 Monate	Junge, 5 Jahre [6]	Mann, 20 Jahre [5]
Anamnese	Vorstellung wegen Unruhe, Schläffheit	Vorstellung wegen vorgewölbten Abdomens	seit dem 6. Lebensmonat Beikost, Bananen -> Erbrechen, Exsikkose U9: Lebervergrößerung	ab Säuglingszeit Erbrechen nach Obst und Süßigkeiten
Ernährung	am Vortag der Aufnahme erstmals Gläschen Aprikose in Apfel erhalten	am Ende des 4. Monats erstmals Früchtebrei		
Gewicht Größe	5.300 g	5.400 g	19,5 kg 114,5 cm	82 kg 182 cm
klinischer Befund	Unruhe, muskuläre Hypotonie, Atemstillstand Leber 3 cm unter dem Rippenbogen	grotesk vorgewölbtes Abdomen durch Aszites, Ödem der unteren Extremität	Leber 2 cm unter dem Rippenbogen	Leber 2 cm unter dem Rippenbogen, feste Konsistenz
Auffällige Laborwerte	GOT 139 U/L, GPT 69 U/L, Quick 19%, PTT 71 sec, BZ 5 mg/dl	GOT 54 U/L, GPT 69 U/L, Quick 54%, PTT 102 sec, BZ 40 mg/dl	GOT 23 U/L, GPT 54 U/L, γ -GT 31 U/L	γ -GT 40 U/L
Abdomensonographie	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt	Leber vergrößert, deutlich gesteigerte Echogenität	Hepatosplenomegalie, gesteigerte Echogenität
Leberbiopsie/ Histologie			5%ige Leberverfettung, keine Fibrose (Prof. Schulz, Gießen)	herdförmige Verfettung, toxische Läsion (Prof. Klinge, Kassel)
Enzymaktivitäten	Fruktaldolase 7,62 U/g Prot. (Dünndarmbiopsie Prof. Bender, Frankfurt/M.)	Fruktaldolase 11,1 U/g Prot. (Dünndarmbiopsie Prof. Bender, Frankfurt/M.)	Fruktose-1,6-diphosphat-Aldolase (a) 0,28 U/g Leber, Fruktose-1-phosphat-Aldolase (b) 0,18 U/g Leber (Prof. Steinmann, Zürich)	Fruktose-1,6-diphosphat-Aldolase 0,24 U/g Leber, Fruktose-1-phosphat-Aldolase 0,24 U/g Leber (Prof. Gitzelmann, Zürich)
Molekulargenetik	nicht untersucht	homozygote Mutation am HFI-Gen (Prof. Cox, Cambridge)	Compound Heterozygotie für 149A>P und 174A>D	nicht untersucht
Verlauf	Tod mit 92 Tagen, 11 Tage nach stationärer Aufnahme wegen eines malignen Hirnödems	unter fruktosefreier Kost normale körperliche und geistige Entwicklung	beschwerdefrei unter fruktosefreier Kost	Abscheu vor Obst und Süßigkeiten, isst kleine Mengen; Verfettung und Fibrosierung der Leber

HFI bleibt häufig unerkannt

Es gibt sicher bei Kindern wie bei Erwachsenen eine große Zahl unentdeckter Träger der Anomalie. Das wurde besonders offensichtlich in der Zeit zwischen 1968/69 und 1992/93, als von Chirurgen und Anästhesisten, Pädiatern und Internisten sorbitol- bzw. fruktosehaltige Infusionslösungen eingesetzt wurden, die bei Personen mit unerkannter HFI nicht selten zum Tod führten.

Auf Betreiben der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft kam es zu einer Anhörung im Bundesgesundheitsamt. Im weiteren Verlauf der Bemühungen um ein generelles Verbot von fruktose- und sorbitolhaltigen Infusionslösungen wurde die Standardzulassung

für fruktosehaltige Infusionslösungen gestrichen (6. Oktober 1993 – BGBl I, S. 1675). Diese Arzneimittel durften von pharmazeutischen Unternehmen nur noch bis zum 31. Dezember 1994 in den Verkehr gebracht werden. Sorbitolhaltige Infusionslösungen sind für die Osmotherapie noch zugelassen, laut „Roter Liste“ 2004 Tutofusin S 40 und Sorbitol-Infusionslösung 40.

Auch Erwachsene betroffen

Die ganz überwiegende Mehrzahl der HFI-Säuglinge und -Kinder erreicht das Erwachsenenalter ohne wesentliche gesundheitliche Einschränkungen dank ihrer „instinktiven“ – eigentlich erlernten! – Ablehnung von allem Süßen. Es ist im-

mer wieder erstaunlich, dass nur wenige Internisten die HFI kennen. Die ersten Fallberichte haben bereits klar gezeigt, dass auch Erwachsene betroffen sind. Chambers und Pratt beschrieben 1956 eine 24-jährige Frau mit „Zuckeridiosynkrasie“, die sich noch mit 70 Jahren bei guter Gesundheit befand [1]. Die älteste Frau mit HFI, geboren 1886, starb im Alter von 86 Jahren. Post mortem war die HFI enzymatisch gesichert worden. In den Familien von Froesch et al. [3] und Wolf et al. [7] gab es Erwachsene mit HFI, die durch ihre Erkrankung nicht beeinträchtigt waren.

1959 berichteten Wolf et al. in der Klinischen Wochenschrift von dem Fall eines 9 1/2 Monate alten Jungen, dessen

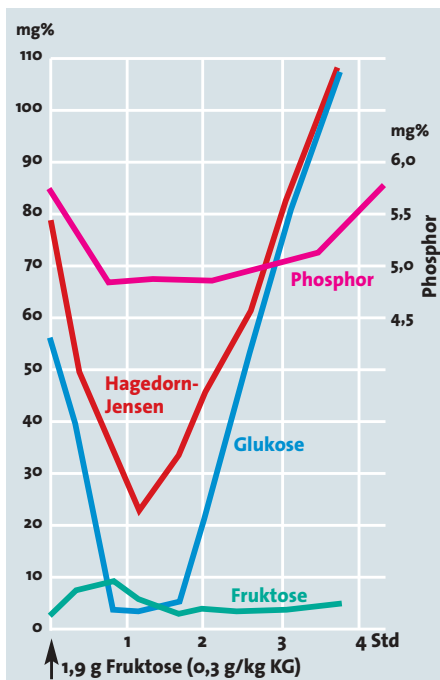


Abb. 1: Fortlaufende Bestimmung von Glukose, Fruktose, Gesamtreduktion und anorganischem Phosphat im Blut nach oraler Gabe von 0,3 g Fruktose pro Kilogramm Körpergewicht bei einem 9 1/2 Monate alten Kind mit HFI [7]

Vater im Laufe der Untersuchungen wie der Säugling einer oralen Fruktosebelastung unterzogen wurde. Er reagierte ebenso, wenn auch nicht so exzessiv wie sein Sohn (Abb. 1) mit Glukose- und Phosphatabfall. Beim Auftreten klinischer Symptome wurde der Versuch an Vater und Sohn mit einer Glukose-Injektion i. v. abgebrochen. Der niedrigste Glukosewert, der gemessen wurde, betrug 40 mg/dl beim Vater und 5 mg/dl beim Sohn. Bei dem rezessiv autosomalen Erbgang der HFI muss die Mutter des kleinen Patienten heterozygot gewesen sein. Das Ehepaar bekam wenig später einen zweiten Sohn, ebenfalls mit HFI.

Fazit

Die hereditäre Fruktoseintoleranz ist eine nicht allzu seltene Stoffwechselerkrankung. Bei unklaren Zuständen im Säuglingsalter mit Hepatopathie, Erbrechen, Zittern und anderen Erscheinungen von Hypoglykämie sollte an eine HFI gedacht werden, insbesondere, wenn die Umstellung auf obsthaltige Beikost erfolgt ist.

Häufig wird die HFI erst nach dem Säuglingsalter diagnostiziert. Die Kinder vermeiden Süßigkeiten, Obst usw. Das Gebiss bei älteren Kindern ist völlig kariesfrei. Zur Diagnostik sind Fruktose-Belastungstests obsolet, Leberbiopsien zur Feststellung des Enzymdefektes und zur Beurteilung der Steatose sind indiziert; gesichert wird die Diagnose molekulargenetisch.

Dieser Beitrag ist Frau Dr. Ursula Wachtel, Bad Homburg, gewidmet, in dankbarer Anerkennung ihrer Verdienste um die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS).

Literatur bei den Verfassern oder unter www.paediatric-hautnah.de

Dr. med. Axel Dost
Universitäts-Kinderklinik
Feulgenstr. 12, 35385 Gießen

Literatur

1. Chambers RA, Pratt RTC: Idiosyncrasy to fructose. *Lancet* 2 (1956) 340
2. Davidenkov SN: Inherited inability to eat sugar. *J Hered* 31(1940) 5
3. Froesch ER, Prader A, Labhart A, Stuber HW, Wolf HP: Die hereditäre Fruktoseintoleranz, eine bisher nicht bekannte kongenitale Stoffwechselstörung. *Schweiz Med Wochenschr* 87 (1957) 1168
4. Steinmann B, Gitzelmann R, van den Berghe G: Disorders of fructose metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Edit.) *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Mc Graw-Hill, New York 2001 Bd. 1, Kap. 70, p 1489ff
5. Wetzel WE: Zahnmedizinische Aspekte bei der hereditären Fruktoseintoleranz. *pädiatrie pädiatrie* 7 (1995) 475
6. Wößmann W, Wiemann J, Körber F, Gortner L: Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI) als Ursache einer isolierten gGT-Erhöhung bei einem 5-jährigen Jungen mit Hepatomegalie. *Klin Pädiatr* 212 (2000) 108
7. Wolf H, Zschocke D, Wedemeyer FW, Hübner W: Angeborene hereditäre Fructose-Intoleranz. *Klin Wochenschr* 37 (1959) 693