

GALT 基因突变致半乳糖血症 1 例并文献复习

徐凌燕^{1,2}, 王天骄², 杨茹莱¹, 赵正言¹

1. 浙江大学医学院附属儿童医院遗传代谢科, 浙江 杭州 310052; 2. 嘉兴市第二医院儿科

关键词: GALT 基因突变; 半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶缺陷; 半乳糖血症**中图分类号:** R589 **文献标识码:** C **文章编号:** 1008-6579(2024)01-0113-04 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2022-1325

半乳糖血症(galactosemia)是一种罕见的常染色体隐性遗传代谢病,是由于半乳糖代谢途径中 4 种酶的任一种发生缺陷,导致代谢产物在体内蓄积而致病。半乳糖血症最常见的类型为半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶(galactose-1-phosphate uridyl-transferase, GALT)缺陷,又称为半乳糖血症 I 型或经典半乳糖血症。该型患者大多在新生儿期出现症状,摄入半乳糖后出现黄疸、肝脾肿大、肝功能不全、喂养困难、低血糖、败血症和白内障甚至死亡^[1]。欧美国家普遍将半乳糖血症纳入新生儿筛查,但国内尚未对该病开展广泛筛查,对该病的相关报道亦有限,基因检测结果的病例数极少,缺乏临床特征及基因突变特点等资料。现回顾性分析本中心 1 例 GALT 基因突变导致的经典半乳糖血症患儿的临床资料并复习相关文献,总结半乳糖血症在国内的临床特征及基因突变的特点。

1 病例与文献资料

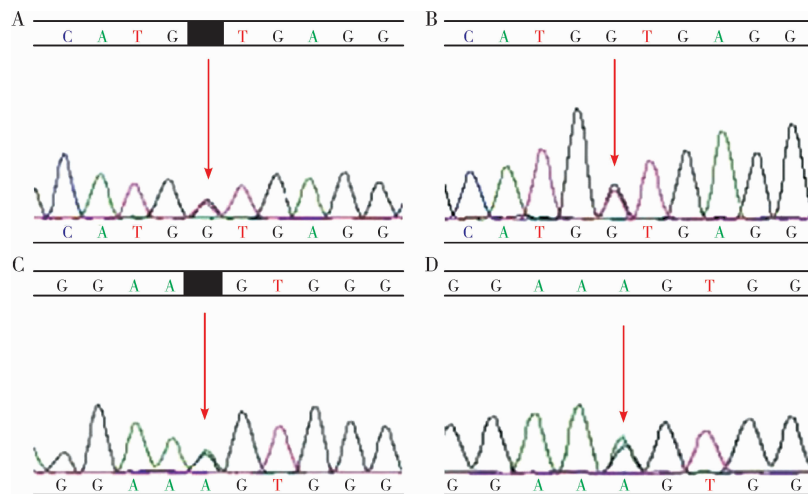
1.1 病例资料 患儿,女,因“新生儿筛查发现半乳糖(包括半乳糖和 1-磷酸半乳糖)增高”召回。出生第 3 天,充分哺乳 6 次以上予足跟采血行半乳糖血症筛查,血半乳糖浓度 622mg/L(正常<100mg/L),出生 7d 召回时患儿已出现高胆红素血症并在当地住院治疗,嘱无乳糖奶粉喂养,7d 后黄疸消退。20d 复查血半乳糖浓度 278mg/L。患儿系 G2P1,孕 39 周自然分娩出生,出生体重 3 400g,Aparg 评分 10 分,否认窒息抢救史,母孕期体健。父母非近亲婚配,其他家庭成员无类似病史。查体:神清,精神可,外观正常,双肺呼吸音清,心律齐,未闻及明显杂音,神经系统检查未见明显异常。辅助检查:血生化发现总胆红素 61.9 μ mol/L(参考值 5.0~21.0 μ mol/L)、直接胆红素 33.7 μ mol/L(参考值 0.0~5.1 μ mol/L)、间接胆红素 28.2 μ mol/L(参考值 1.0~20.0 μ mol/L)、

谷草转氨酶 50U/L(参考值 5.0~55.0U/L)、谷丙转氨酶 36U/L(参考值 5.0~55.0U/L)、谷氨酰转肽酶 49U/L(参考值 5.0~55.0U/L)、总胆汁酸 158 μ mol/L(参考值 0.0~12.0 μ mol/L)、乳酸脱氢酶 418U/L(参考值 110~295U/L)、肌酸激酶 72U/L(参考值 39~308U/L)。血串联质谱:瓜氨酸 46.93 μ mol/L(参考值 7.14~37.00 μ mol/L)、苯丙氨酸 633.94 μ mol/L(参考值 23.3~100.0 μ mol/L)、蛋氨酸 124.87 μ mol/L(参考值 7.18~41.35 μ mol/L)、酪氨酸 559.54 μ mol/L(参考值 34.5~280.0 μ mol/L)、鸟氨酸 389.45 μ mol/L(参考值 52.09~386.00 μ mol/L)、精氨酸 27.26(参考值 2.54~50.00 μ mol/L)。红细胞 GALT 酶活性为正常对照的 56.4%。基因检测:在获得患儿父母知情同意及本院伦理委员会批准(2014116)后抽取患儿及其父母外周静脉血各 3mL 送深圳华大基因公司检测 GAL 基因,送检 GALT、半乳糖激酶(galactokinase, GALK)、尿苷二磷酸-4-表异构酶(uridine diphosphate galactose-4'-epimerase, GALE)。发现患儿 GALT 基因存在复合杂合变异,见图 1。c. 687G>A (p. K229K)为同义突变,临床意义未明,来源于患儿母亲;c. 904+1G>T 为剪接突变,可能致病,来源于父亲。治疗及随访情况:召回时嘱患儿无乳糖奶粉喂养,7d 后黄疸消退。血半乳糖:出生 20d 278mg/L,1.5 月龄 3.70mg/L,后多次随访均在正常范围。眼裂隙灯检查:阴性。血生化指标:1.5 月龄恢复正常。血串联质谱:1.5 月龄时瓜氨酸 62.27 μ mol/L,苯丙氨酸 357.91 μ mol/L,蛋氨酸 208.26 μ mol/L,酪氨酸 762 μ mol/L,精氨酸 69.95 μ mol/L。3 月龄时瓜氨酸 11.66 μ mol/L,苯丙氨酸 37.86 μ mol/L,蛋氨酸 20.56 μ mol/L,酪氨酸 35.00 μ mol/L,精氨酸 21.98 μ mol/L,均已恢复正常。发育筛查:2 岁 5 月龄查 ASQ 量表显示正常;言语交流 60 分,粗大运动

基金项目:国家重点研发计划:生殖健康及重大出生缺陷防控研究重点专项 2018 年度定向项目(2018YFC1002700)**作者简介:**徐凌燕(1987-),女,浙江人,主治医师,本科学历,主要研究方向为儿童发育行为疾病。**通信作者:**赵正言, E-mail: zhaozy@zju.edu.cn

50 分,精细运动 60 分,操作能力 55 分,个人-社会 50 分。体格发育评价:11 月龄身高 74cm,体重 9.4kg,23 月龄身高 92.5cm,体重 12.8kg,7 岁 3 月

龄身高 108cm,体重 17.7kg,参照 2005 年九省/市儿童体格发育调查数据发现患儿 2 周岁前生长发育良好,2 周岁后身高、体重增长不足。



注:A:先证者为 c. 904+1G>T;B:先证者父亲为 c. 904+1G>T;C:先证者为 c. 687G>A(p. K229K);D:先证者母亲为 c. 687G>A(p. K229K)。

图 1 先证者及其父母 GALT 基因测序图

Fig. 1 GALT gene sequencing results of the proband and her parents

1.2 文献复习资料 以“GALT”“galactosemia”或“半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶”“半乳糖血症”作为检索词在中文数据库(中国知网数据库、万方数据库)和 PubMed 数据库(建库至 2022 年 12 月)中检索,检索到有基因报告的国内报道共 7 篇,其中英文文献 1 篇,中文文献 6 篇,共报道了 13 例因 GALT 基因突变导致半乳糖血症的患者^[2-8],结合本例患者,现总结 14 例患者临床特征及基因突变特点如下:1)性别:男 5 例,女 9 例。2)12 例患者的临床特征从多到少依次为:黄疸(12 例)、肝功能异常(10 例)、肝脏肿大(8 例)、凝血功能异常(7 例)、生长发育落后(6 例)、胃肠道症状(5 例)、贫血(5 例)、低血糖(5 例)、低蛋白血症(5 例)、纳差(3 例)、脓毒症(3 例)、抽搐(2 例)、智力及运动发育落后(2 例)、语言发育落后(2 例)、蛋白尿(1 例)、肾结石(1 例)、新生儿脑病(1 例)、新生儿化脓性脑膜炎(1 例)、白内障(1 例)、心肌损害(1 例)。所有病例均未涉及成年后的随访结果。3)血串联质谱结果:6 例出现多种氨基酸增高,以瓜氨酸增高最多见,故需与希特林蛋白缺乏症相鉴别。4)基因检测结果:14 例患者中 4 例患者为 GALT 基因纯合变异,分别为 c. 203T>G、c. 377+2dupT、c. 367C>T、c. 974C>T;复合杂合变异 8 例,分别为 c. 558C>G 及 c. 958G>A、c. 691G>A 及 c. 983G>A、c. 982C>T 及 c. 1064C>T、c. 116A>T 及 c. 564G>C、c. 904+1G>T 及

c. 754C>T、c. 378-2A>T 及 c. 1018G>A、c. 396C>G 及 c. 974C>T、c. 904+1G>T 及 c. 687G>A;杂合突变 2 例,分别为 c. 1006A>G、c. 779A>T,详见表 1。5)转归:6 例患者在新生儿期确诊,5 例患者在 1~4 月龄确诊,1 例在 4~6 月龄确诊,2 例在 1 岁以上确诊。1 例在出生 2 个月后死于严重肝功能衰竭,其余患者确诊后予以无乳糖奶粉喂养。在 4 月龄内确诊并干预的 11 例患者,1 例死亡,其余患者急性症状明显改善,1 例存在轻度语言发育落后,其余均预后良好。4~6 月龄确诊的 1 例出现了智力及运动发育迟滞。1 岁以上确诊的 2 例均有神经系统受累症状,1 例存在轻度语言发育落后,经康复训练后改善,1 例遗留有智力及运动发育迟滞。

2 讨论

半乳糖血症是一种罕见的常染色体隐性遗传代谢病,是由于半乳糖代谢途径中半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶、半乳糖激酶、尿苷二磷酸半乳糖-4-表异构酶、半乳糖变旋酶的先天性缺陷,导致半乳糖及其代谢产物在体内蓄积而致病。目前已知有 4 种酶缺陷可导致该病,分别为 GALT、GALK、GALE 和半乳糖变旋酶(galactose mutarotase, GALM)。GALT 基因位于染色体 9p13,全长约 4.0kb,由 11 个外显子组成,编码半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶蛋白^[9]。半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶属于组氨酸三联体(HIT)

表 1 GALT 基因检测结果
Tab. 1 Results of GALT genetic testing

病例	基因突变类型	基因突变位点
1	纯合突变	c. 203T>G
2	纯合突变	c. 377+2dupT
3	纯合突变	c. 367C>T
4	纯合突变	c. 974C>T
5	复合杂合突变	c. 558C>G c. 958G>A
6	复合杂合突变	c. 691G>A c. 983G>A
7	复合杂合突变	c. 982C>T c. 1064C>T
8	复合杂合突变	c. 116A>T c. 564G>C
9	复合杂合突变	c. 904+1G>T c. 754C>T
10	复合杂合突变	c. 378-2A>T c. 1018G>A
11	复合杂合突变	c. 396C>G c. 974C>T
12	复合杂合突变	c. 904+1G>T c. 687G>A
13	杂合突变	c. 1006A>G
14	杂合突变	c. 779A>T

酶家族的成员,是由两个 43-kDa 亚基组成的同源二聚体蛋白,有两个活性位点,每个活性位点由属于两个亚基的残基形成,在半乳糖代谢途径中将尿苷二磷酸葡萄糖转变为尿苷二磷酸半乳糖及葡萄糖 1 磷酸,一旦 GALT 基因突变,将使该酶活性严重降低,导致半乳糖血症 I 型(OMIM 230400)(galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency, GALTD)^[10]。该型是最常见的一种类型,但在国内发病率低,有明确基因诊断报道的病例仅 13 例。

经典半乳糖血症发病率在不同种族间存在明显差异,欧美的发病率高于亚洲,英国为 1:23 500~1:44 000,立陶宛为 1:42 000,美国为 1:50 000,日本为 1:700 000^[11],本中心筛查新生儿 759 428 例,经基因检测联合酶活性测定确诊 GAL I 型 1 例,发病率 1/759 428,与日本相近。经典半乳糖血症的临床表型相对其他三型,重患者常在出生后两周内发病,摄入半乳糖后出现喂养困难、呕吐、腹泻、黄疸、肝脏肿大、肝功能异常、低血糖、嗜睡、败血症、白内障等症状。如不及时干预,症状将进行性加重,最终死于肝功能衰竭或感染。国内报道的 13 例及本文的 1 例患者存在黄疸、肝功能异常、肝脏肿大、凝血功能异常、生长发育落后、胃肠道症状、贫血、低血糖、低蛋白血症的突出表现。此外纳差、脓毒症、抽搐、智力及运动发育落后、语言发育落后、蛋白尿、肾结石、新生儿脑病、新生儿化脓性脑膜炎、白内障及心肌损害表现存在于部分 GALTD 患者。4 月龄内

即接受无乳糖奶粉喂养的患者,除 1 例死于严重的肝功能衰竭外,其余大多预后良好,4 月龄后才接受干预的患者存在不同程度的智力及运动发育迟滞,干预越晚,后遗症相对越严重。

迄今为止,已经有 300 多种 GALT 基因突变被描述,包括无义、错义、移码、剪接位点变异和大缺失,其中大多数是错义突变(>60%)^[12],与最严重表型相关的最常见突变是 p. Gln188Arg 突变^[13]。基因突变具有明显的种族差异,如 c. 563A>G (p. Q188R) 是白种人最常见的突变,而几乎只在黑人群体中发现 c. 404C>T (p. S135L) 突变^[10,14-16]。西方国家常见的 8 种用于靶向突变分析的 GALT 突变,包括 p. Gln188Arg、p. Ser135Leu、p. Lys285Asn、p. Leu195Pro、p. Tyr209Cys、p. Phe171Ser、c. 253-2A>G 和一个 5kb 的缺失^[17-19],均未在亚洲人群中被报道过。文献报道的 13 例经典半乳糖血症中 GALT 基因型包括 4 例纯合突变,2 例杂合突变及 7 例复合杂合突变,涉及 19 个突变位点,3 个为剪接突变,16 个为错义突变;本文报道的病例为经过父母基因验证的 GALT 复合杂合变异,为 c. 904+1G>T 剪接突变,c. 687G>A (p. K229K)同义突变。总体突变类型与国外报道^[17-19]一致,以错义突变为主。

半乳糖血症的治疗主要以饮食治疗为主。限制半乳糖饮食可以有效改善新生儿期的急性表现,却不能预防远期并发症,如认知缺陷、语言或言语障碍、运动障碍、骨密度/代谢异常、女性卵巢功能不全等^[20-22]。尽管如此,本病的治疗指南仍建议对怀疑经典半乳糖血症的婴儿,一旦发现,立即开始限制半乳糖饮食而无需等待确诊。一经确诊后建议终生限制半乳糖饮食,但仅限制乳制品中的乳糖和半乳糖来源,允许任何数量和类型的水果、蔬菜、豆类、未发酵的大豆制品、成熟奶酪(半乳糖含量<25mg/100g)以及食品添加剂酪蛋白酸钠或酪蛋白酸钙,且所有发酵大豆制品都可以少量使用^[23]。国内报道的 14 例患者除 1 例死亡外,其余均在无乳糖奶粉喂养后症状改善,饮食干预越早,预后越好。

综上所述,临床医师对于不明原因黄疸反复不退、肝功能异常、凝血功能异常、低血糖、呕吐、腹泻的患儿需警惕半乳糖血症,可行血半乳糖测定、酶活性检测、基因检测协助诊断。鉴于目前该病在国内的报道有限,其临床特征和基因型还需进一步研究,需要积累更多病例以丰富其临床表型、发病机制及预后。鉴于半乳糖血症的低发病率,是否纳入新生儿筛查,尚需在筛查的利益和损失之间寻找最佳的平衡状态。

参考文献

- [1] Bosch AM. Classical galactosaemia revisited[J]. J Inherit Metab Dis, 2006, 29(4): 516-525.
- [2] Li L, Ma L, Sun M, et al. High-throughput sequencing reveals the loss-of-function mutations in GALT cause recessive classical galactosemia[J]. Front Pediatr, 2020, 8:443.
- [3] 孙婧, 孟群, 刘小荣. 以大量蛋白尿起病的半乳糖血症 1 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(17): 1355-1357.
Sun Q, Meng Q, Liu XR. Case report of galactosemia with heavy proteinuria[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2020, 35(17): 1355-1357. (in Chinese)
- [4] 刘攀, 陆怡, 谢新宝, 等. 经典型半乳糖血症 4 例[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(1): 77-79.
Liu P, Lu Y, Xie XB, et al. Classical form of galactosemia: 4 cases[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28(1): 77-79. (in Chinese)
- [5] 郭红梅, 郑必霞, 金玉. 以慢性腹泻为首发的 GALT 基因新突变经典半乳糖血症 1 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(7): 546-547.
Guo HM, Zheng BX, Jin Y. One case of classic galactosemia with a novel GALT mutation and chronic diarrhea as initial clinical manifestation[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2018, 33(7): 546-547. (in Chinese)
- [6] 张海燕, 陈栋, 刘晨, 等. 两例新生儿经典型半乳糖血症的基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(2): 248-252.
Zhang HY, Chen D, Liu C, et al. Diagnosis of two neonates with galactosemia by using next generation sequencing[J]. Chin J Med Genet, 2018, 35(2): 248-252. (in Chinese)
- [7] 王宇阳, 刘哲伟, 常会波, 等. 半乳糖血症患儿半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶基因突变的鉴定与分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(8): 603-605.
Wang YY, Liu ZW, Chang HB, et al. phosphate uridyl-transferase gene mutations in children with galactosemia[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2013, 28(8): 603-605. (in Chinese)
- [8] 李晋蓉, 虞瑞欣, 胡若兰, 等. 经典半乳糖血症伴语言发育落后一例[J]. 华西医学, 2021, 36(6): 838-840.
Li JR, Yu RX, Hu RL, et al. One case of classical galactosemia with delayed language development[J]. West China Medical Journal, 2021, 36(6): 838-840. (in Chinese)
- [9] Waisbren SE, Tran C, Demirbas D, et al. Transient developmental delays in infants with Duarte-2 variant galactosemia[J]. Mol Genet Metab, 2021, 134(1-2): 132-138.
- [10] Succio M, Sacchetti R, Rossi A, et al. Galactosemia: Biochemistry, molecular genetics, newborn screening, and treatment[J]. Biomolecules, 2022, 12(7): 968.
- [11] Rokaitė R, Traberg R, Dženkaitis M, et al. Two lithuanian cases of classical galactosemia with a literature review: A novel GALT gene mutation identified [J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(11): 559.
- [12] Nguyen TT, Le QT, Hoang DT, et al. Massively parallel sequencing uncovered disease-associated variant spectra of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, phenylketonuria and galactosemia in Vietnamese pregnant women [J]. Mol Genet Genomic Med, 2022, 10(7): e1959.
- [13] Verdino A, D'Urso G, Tammone C, et al. Analysis of the structure-function-dynamics relationships of GALT enzyme and of its pathogenic mutant p. Q188R: A molecular dynamics simulation study in different experimental conditions [J]. Molecules, 2021, 26(19): 5941.
- [14] Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, et al. Sweet and sour: An update on classic galactosemia[J]. J Inherit Metab Dis, 2017, 40(3): 325-342.
- [15] Ohlsson A, Hunt M, Wedell A, et al. Heterogeneity of disease-causing variants in the Swedish galactosemia population: Identification of 16 novel GALT variants[J]. J Inherit Metab Dis, 2019, 42(5): 1008-1018.
- [16] Jezela-Stanek A, Bauer A, Wertheim-Tysarowska K, et al. The genetic basis of classical galactosaemia in Polish patients[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 239.
- [17] Suzuki M, West C, Beutler E. Large-scale molecular screening for galactosemia alleles in a pan-ethnic population[J]. Hum Genet, 2001, 109(2): 210-215.
- [18] Kumar SU, Kumar DT, Siva R, et al. An extensive computational approach to analyze and characterize the functional mutations in the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) protein responsible for classical galactosemia[J]. Comput Biol Med, 2020, 117: 103583.
- [19] Choi R, Jo KI, Ko DH, et al. Novel GALT variations and mutation spectrum in the Korean population with decreased galactose-1-phosphate uridyltransferase activity [J]. BMC Med Genet, 2014, 15: 94.
- [20] Coss KP, Doran PP, Owioye C, et al. Classical galactosemia in Ireland: Incidence, complications and outcomes of treatment[J]. J Inherit Metab Dis, 2013, 36(1): 21-27.
- [21] Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, et al. The natural history of classic galactosemia: Lessons from the GalNet registry[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 86.
- [22] Delnoy B, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME. Current and future treatments for classic galactosemia[J]. J Pers Med, 2021, 11(2): 75.
- [23] Welling L, Bernstein LE, Berry GT, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: Diagnosis, treatment, and follow-up [J]. J Inherit Metab Dis, 2017, 40(2): 171-176.

收稿日期: 2022-11-08 修回日期: 2023-04-23 本文编辑: 杨媛媛