



Akutes Leberversagen bei einem Kleinkind mit Wolcott-Rallison Syndrom

Bianca Hegen¹, Denisa Pilic¹, Peter F. Hoyer¹, Simone Kathemann¹, Elke Lainka¹, Eva Tschiede²

¹ Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Kinderklinik II, Universitätsklinikum Essen

² Pädiatrische Intensivmedizin, Kinderklinik I, Universitätsklinikum Essen

Einleitung

Das Wolcott-Rallison Syndrom ist eine sehr seltene autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch die das Auftreten eines insulinabhängigen neonatalen Diabetes mellitus, einer Skelettdysplasie mit Wachstumsretardierung und einer Hepatopathie gekennzeichnet ist.

Fallbericht

Wir berichten über ein 4 jähriges Mädchen mit akutem Leberversagen, bei dem seit dem 3. Lebensmonat ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, eine exokrine Pankreasinsuffizienz, eine Dystrophie und Syndaktylien der Zehen bekannt waren. Anamnestisch bestanden rezidivierend Transaminasenerhöhungen und 9 Monate zuvor eine akute Non A-E Hepatitis mit passager eingeschränkter Lebersyntheseleistung. Das Kind wurde mit Fieber und Erbrechen in einer peripheren Klinik stationär aufgenommen. Am Folgetag kam es zu einer Bewusstseinsstrübung; laborchemisch zeigten sich massiv erhöhte Transaminasen, eine pathologische Gerinnung und eine Hyperammonämie.

In einer Routinekontrolle wenige Tage zuvor waren die Leberwerte unauffällig gewesen. In den folgenden zwei Tagen entwickelte sich ein Multiorganversagen mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, Beatmung- und Katecholaminpflichtigkeit, einer Laktatazidose, einer progredienten Enzephalopathie, die zusätzlich Plasmapheresen notwendig machte und mit einem fallenden Quick-Wert trotz kontinuierlicher Frischplasma-substitution. Es erfolgte die Listung zur high-urgency Lebertransplantation. Am Morgen des dritten Tages kam es zu einem plötzlichen Herzkreislaufversagen und das Kind verstarb nach mehrfacher kardiopulmonaler Reanimation

Diskussion

Differentialdiagnostisch wurde ein Wolcott-Rallison Syndrom (WRS) vermutet; molekulargenetisch bestätigte sich eine pathogene homozygote Mutation des EIF2AK3-Gens. Das Genprodukt ist ein Schlüsselenzym zur regulativen Kontrolle der Translation ungefalteter Proteine und wird sehr früh in den β -Zellen des fetalen Pankreas, im exokrinen Pankreasgewebe, im wachsenden Knochen sowie in Leber und Niere exprimiert (1). Entsprechend ist das WRS gekennzeichnet durch einen persistierenden neonatalen Diabetes mellitus mit schweren Hypoglykämien und Skelettdysplasien; in variabler Ausprägung können - wie auch bei unserer Patientin - u. a. eine Hepatopathie mit infektgetriggerten rezidivierenden Episoden eines akuten Leberversagens, eine exokrine Pankreasinsuffizienz und Nierenfunktionsstörungen auftreten (2). In der Literatur finden sich Einzelfallberichte in denen infolge eines akuten Leberversagens eine Lebertransplantation durchgeführt wurde, in zwei Fällen gelang eine erfolgreiche kombinierte Leber-Pankreas-Nieren-Transplantation (2, 3).

Fazit

Bei Manifestation eines persistierenden neonatalen Diabetes mellitus, sollte insbesondere bei zusätzlich bestehenden Skelettdysplasien und/oder unklarer Hepatopathie an ein WRS gedacht werden. Die molekulargenetische Diagnosesicherung ermöglicht ein frühzeitiges Erkennen von lebensbedrohlichen Komplikationen wie einem akuten Leberversagen, das im Rahmen von banalen Infekten auftreten kann.

Persistierender neonataler Diabetes mellitus (PNDM)

- Erstmanifestation meist bis 6. Lebensmonat
- Negative diabetesspezifische Autoantikörper
- Von Beginn an insulinabhängig

Skelettdysplasie


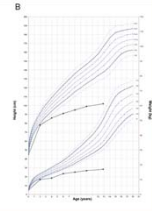
- Epiphysäre und metaphysäre Dysplasien von Röhrenknochen, Becken, Wirbelkörpern
- Wachstumsretardierung

Hepatopathie

- Variable Ausprägung von infektgetriggelter Non A-E-Hepatitis mit passagerer Transaminasenerhöhung, Ikterus und Hepatomegalie bis rezidivierende Episoden von akutem Leberversagen mit hoher Mortalität

Andere

- Niereninsuffizienz
- Exokrine Pankreasinsuffizienz
- Psychomotorische Retardierung
- Neutropenie, Infektionsneigung

A  **B** 

Skelettdysplasie und Wachstumsretardierung bei einem 13 jährigen Patienten: disproportionierter kurzer Rumpf und Genua Valga (Abb aus Julier C., Nicolino M. (1))

Leberbiopsie: ballonierte Hepatozyten mit Steatosis (A) und Nekrose mit Akkumulation hyperazidophiler intrazytoplasmatischem Material (B) (Abb aus Julier C., Nicolino M. (1))

Literatur:

- 1) Julier C., Nicolino M.: Wolcott-Rallison syndrome. *Orphanet Journal of rare diseases* 2010
- 2) Habeb A. M. et al: Liver disease and other comorbidities in Wolcott-Rallison Syndrome: different Phenotype and variable association in a large cohort. *Horm Res Pediatr* 2015
- 3) Rivera E. et al: En bloc multiorgan transplant (liver, pancreas, and kidney) for acute liver and renal failure in a patient with wolcott-rallison syndrome. *Liver Transplantation* 2016

Abb. Klinische Manifestation des WRS