



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Seltene Stoffwechselerkrankungen

Nikolas Boy

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg
Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin

40. Isnyer Fortbildungstage

für Pharmazeutisch-Technische
AssistentInnen

20. bis 21. November 2017

Kurhaus am Park

Unterer Grabenweg 18 · 88316 Isny im Allgäu

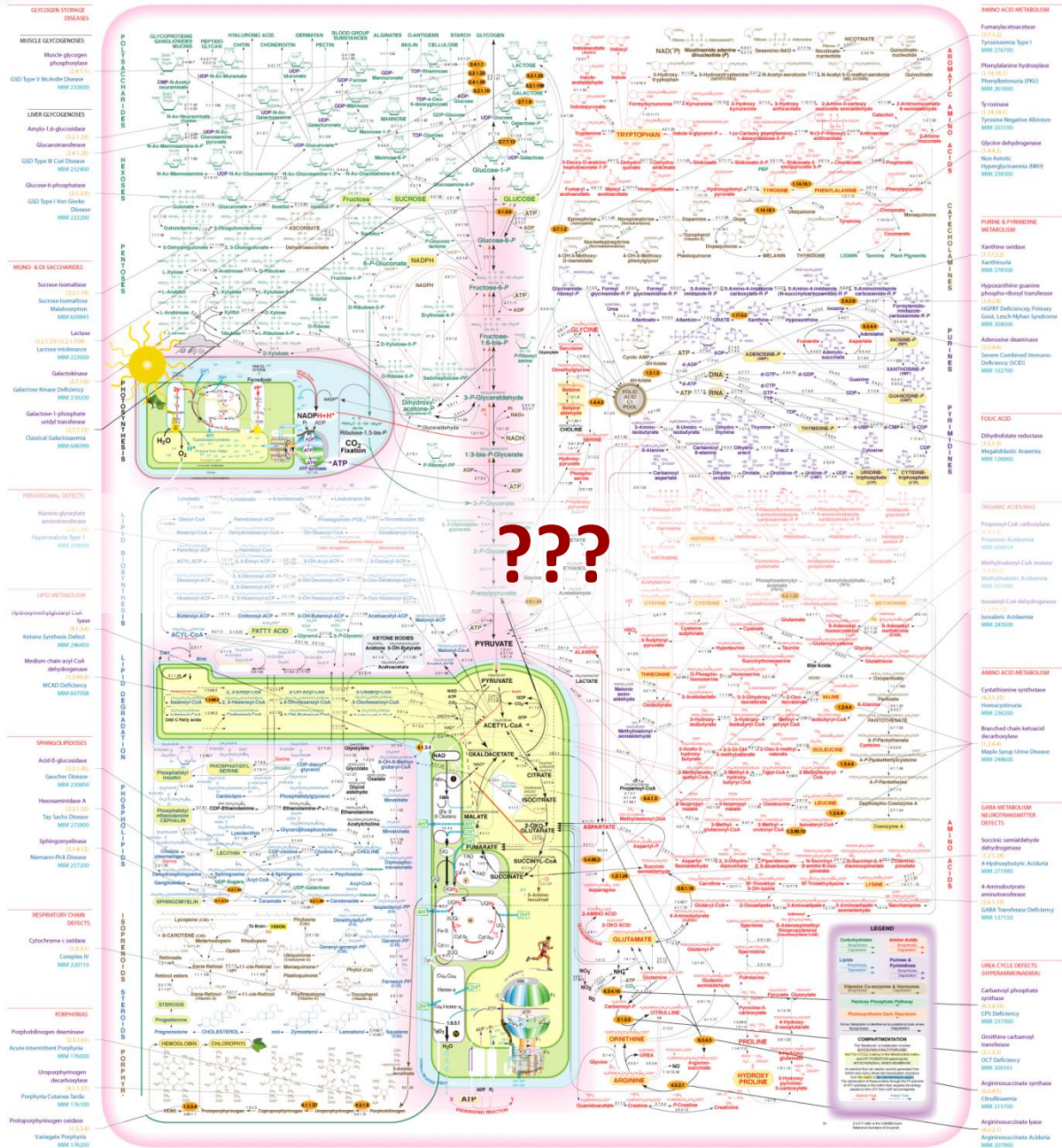


**Stoffwechsel-
Erkrankungen**



Gliederung

- 1. Stoffwechselmedizin im Vogelflug**
- 2. Klinischer Phänotyp**
- 3. Behandlungskonzepte**
- 4. Beispiele: PKU, PA und CPS1-Mangel**
- 5. Ausblick**





LSSM-CT-2004-503246

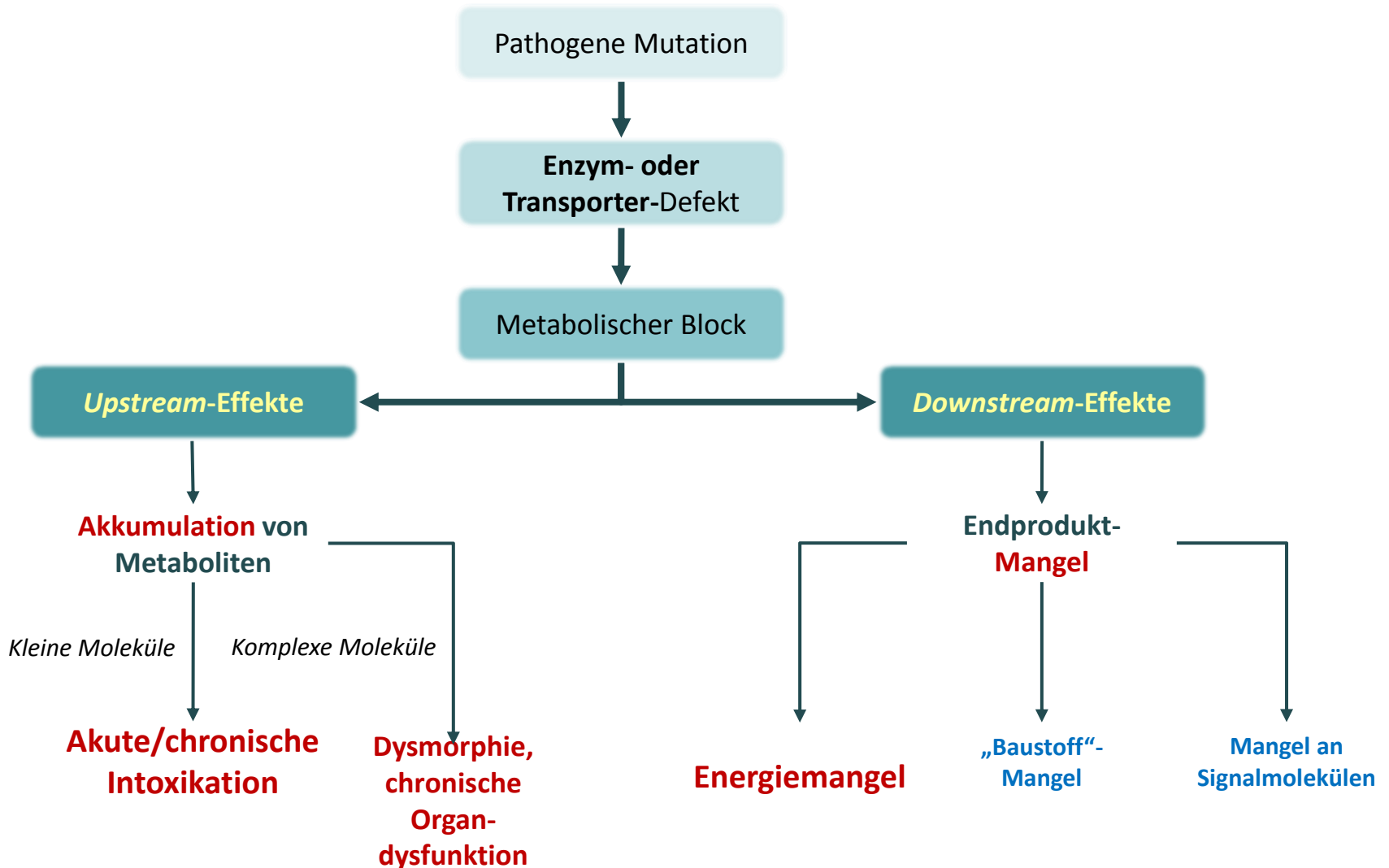
WHO Global Situation and Trend Assessment 1999 „Human Genetics and Noncommunicable Diseases“ Europäische Union Juli 2004



- Orphan Erkrankungen: <5 in 10.000
- 7,000 - 8,000 Orphan Erkrankungen
- Ca. **600** angeborene Stoffwechselstörungen
- >30 Mio Menschen in Europa betroffen, in Deutschland >5 Mio
- Ernst, chronisch, lebensbestimmend/-bedrohend
- **Drei von vier** Orphan Erkrankungen werden **im Kindesalter** manifest und verursachen schwere chronische Schäden

Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Vom Genotyp zum Phänotyp





Klassifikation der angeborenen Stoffwechselerkrankungen

Orphanet-Klassifikation (www.orpha.net)

Störung des Stoffwechsels der/des	Beispielkrankheit
• Aminosäuren und organische Säuren	Phenylketonurie
• Biogene Amine	Tyrosinhydroxylase-Mangel
• Kohlenhydrate	Galaktosämie
• Lipide	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
• Mitochondriale Energiegewinnung	Cytochrom c-Oxidase-Mangel
• Vitamine und Spurenelemente	Biotinidase-Mangel
• Porphyrine und Häm	Akut intermittierende Porphyrie
• Purine und Pyrimidine	Lesh-Nyhan-Syndrom
• Posttranslationale Proteinglykosylierung	Phosphomannomutase-Mangel (CDG Typ Ia)
• Lysosom	Mucopolysaccharidosie Typ I (M. Hurler/Scheie)
• Peroxisom	Zellweger-Syndrom

1. Intoxikationskrankheiten

Untergruppen

- **Aminoazidopathien** (z. B. **Phenylketonurie**)
- **Organoazidurien** (z. B. **Propionazidurie**)
- **Harnstoffzyklusdefekte** (z. B. **CPS1-Defekt**)
- **Galaktose- und Fruktosestoffwechseldefekte** (z. B. klassische Galaktosämie)
- **Cofaktor-Metabolismus** (z. B. Biotinidase-Mangel)
- **Fettsäurenoxiationsdefekte** (z. B. LCHAD-/mTFP-Mangel)
- **Metallopathien** (z. B. Morbus Wilson)
- **Porphyrien** (z. B. akute intermittierende P.)

1. Intoxikationskrankheiten

Klinisch-diagnostische Synopsis

- Zumeist **unauffällige embryofetale Entwicklung**
- **Symptomfreies Intervall** nach der Geburt
- ***Early-onset* vs. *late-onset* Manifestation**
- **Metabolische Entgleisung:** häufig durch Katabolismus getriggert
- **Diagnostik:** hauptsächlich aus Plasma und Urin
- **Neugeborenenenscreening** für einige Erkrankungen
- **Zumeist behandelbar**
- **Frühe Diagnose und Behandlung verbessern das Outcome**

1. Intoxikationskrankheiten

Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings

- **Aminoazidopathien:** Phenylketonurie, Ahornsirupkrankheit
- **Organoazidurien:** Isovalerianazidurie, Glutarazidurie Typ I
- **Galaktose- und Fruktosestoffwechseldefekte:** klassische Galaktosämie
- **Cofaktor-Metabolismus:** Biotinidase-Mangel
- **Fettsäuren oxidationsdefekte:** LCHAD-/mTFP-Mangel

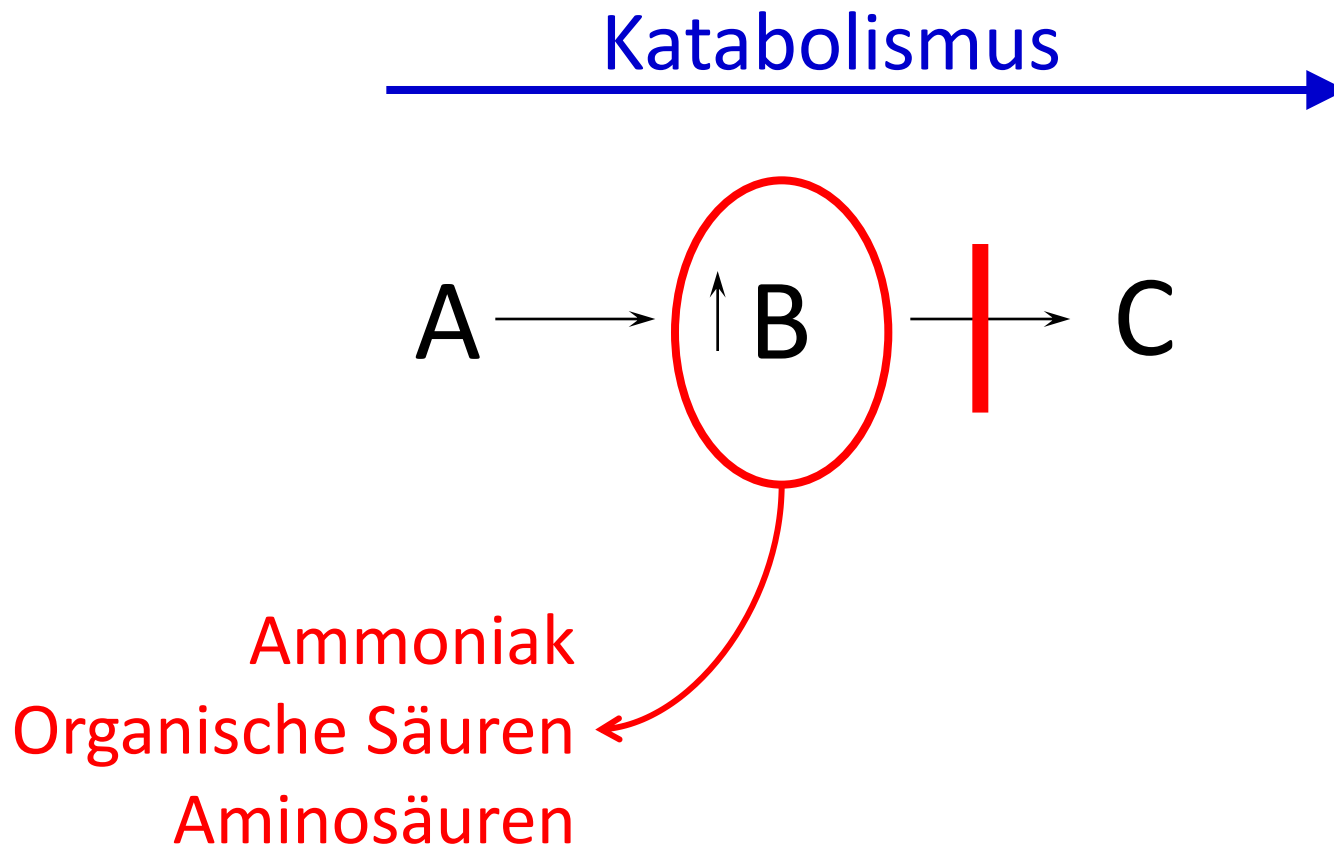
1. Intoxikationskrankheiten

Keine Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings,
aber häufig neonatale Manifestation

- **Aminoazidopathien:** Nicht-ketotische Hyperglycinämie, Tyrosinämie Typ I
- **Organoazidurien:** Propionazidurie, Methylmalonazidurie, D-2-Hydroxyglutarazidurie
- Harnstoffzyklusdefekte
- Homocystinurie
- **Cofaktor-Metabolismus:** Cobalaminstoffwechseldefekte



„Small molecules“ – Intoxikationskrankheiten





2. Erkrankungen des Energiestoffwechsels

Untergruppen

- **Kongenitale Laktatazidosen** (z. B. PDHc-Mangel)
- **Atmungskettendefekte** (z. B. Komplex I-Defekt)
- **Fettsäurenoxidationsdefekte** (z. B. MCAD-Mangel)
- **Ketogenese-/Ketolysedefekte** (z. B. HMG-CoA-Lyase-Mangel)
- **Glukoneogenese-/Glykolyse-Defekte** (z. B. Fructose-1,6-Bisphosphatase-Mangel)
- **Kreatinsynthese-Defekte** (z. B. GAMT-Mangel)

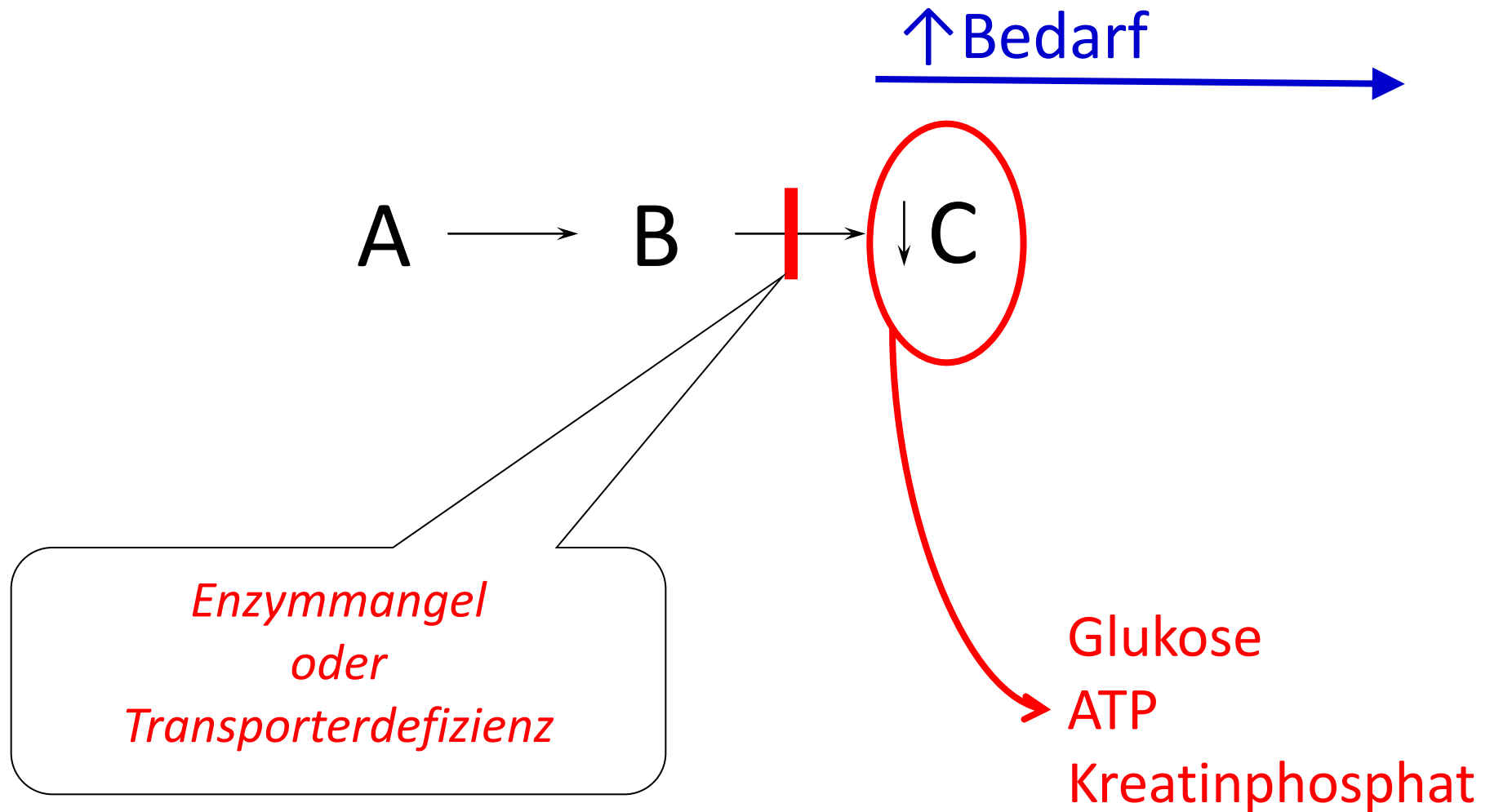
2. Erkrankungen des Energiestoffwechsels

Klinisch-diagnostische Synopsis

- **Zielorgane:** ZNS, Herz, Leber, Skelettmuskulatur
- **Embryofetale Entwicklung:** z. T. Dysmorphie, intrauterine Wachstumsretardierung, Frühgeburt
- **Dekompensation:** getriggert durch Infektionskrankheiten, Fasten, körperliche Beanspruchung
- **Diagnose** ist z. T. schwierig zu stellen: Enzymassays, Mutationsanalytik, MR-Spektroskopie
- **Neugeborenenenscreening:** MCAD, VLCAD, LCHAD
- **Therapie:** nur einige Krankheiten sind behandelbar



Energiesubstrate – Energiemangel





3. „*Complex molecule*“-Krankheiten

Klinisch-diagnostische Synopsis

- **Embryofetale Entwicklung:** häufig Dysmorphie, Hydrops fetalis
- **Dekompensation:** keine
- **Klinische Manifestation:** permanent, progredient
- **Betroffene Organellen:** Lysosomen (Speichersubstanzen), Golgi/ER (fehlerhafte Glykosylierung), Peroxisomen
- **Diagnostik:** Spezifische diagnostische Tests
- **Neugeborenenenscreening:** nicht im NBS erfasst
- **Therapie:** z. T. Behandlungsmöglichkeiten (Enzymersatz, Substratreduktion, Stammzelltransplantation)

Diagnostik von Stoffwechselstörungen

- Massenscreening der Neugeborenen
- **Anamnese und klinische Untersuchung**
- Spezialisierte biochemische Untersuchungen
- Enzymatische und molekulare Diagnostik



Klinischer Phänotyp



Der klinische Phänotyp

- altgr., φαίνω *phaíno* „ich erscheine“ und τύπος *týpos* „**Gestalt**“
- Phänotyp = **Erscheinungsbild**
- Erscheinungsbild = **Menge aller Merkmale** eines Organismus
- Zusammenwirken von **Erbanlagen** und **Umweltfaktoren**
- Phänotypische Plastizität = Variationsbreite
- **Der Phänotyp**
 - ... entwickelt sich zeitlebens
 - ... zeigt eine Variationsbreite
 - ... wird therapeutisch moduliert

Alarmsignale

Neugeborene – Säuglinge

- **Akute „sepsisartige“ klinische Verschlechterung:**
 - Unauffällige Schwangerschaft und Geburt
 - Symptomfreies Intervall (Tage bis Monate)
 - Infektparameter negativ
- (Epileptische) **Enzephalopathie**
- **Akutes Organversagen (Herz, Leber) unklare Genese**
- Persistierende/rezidivierende **Hypoglykämien**
- **Auffälliger Körpergeruch** (z.B. "Maggi", "Schweißfuß")
- **Auffällige Familienanamnese:** gleiche klinische Präsentation bei anderen Familienangehörigen



Alarmsignale

Kleinkind – Schulkind

- **Rezidivierende, krisenhafte klinische Verschlechterung ohne erkennbaren Auslöser, Beteiligung von:**
 - *ZNS:* Enzephalopathie, Bewusstseinsstörungen, psychiatrische Symptome, Tremor, Ataxie, Dysarthrie
 - *Leber:* Hepatopathie, Hepatomegalie
 - *Herzmuskel:* Kardiomyopathie
 - *Skelettmuskel:* Rhabdomyolyse, Belastungsintoleranz
- **Entwicklungsstörung „PLUS“ zusätzliche Symptome**
- **Triggerfaktoren:**
 - Katabolismus
 - Erhöhte Nahrungszufuhr potenzieller Präkursoren toxischer Metaboliten (z.B. Protein, Laktose, Fruktose)
- **Aversion gegenüber bestimmten Lebensmitteln („Selbsttherapie“)**



Alarmsignale

Möglicher Verlauf einer Stoffwechselkrise

Symptome einer Infektkrankheit (fakultativ)

Inappetenz, Nahrungsverweigerung

Rezidivierendes Erbrechen

Körpergeruch (fakultativ)

Somnolenz

Muskuläre Hyper- oder Hypotonie

Bewegungsstörung, Krampfanfälle

Koma

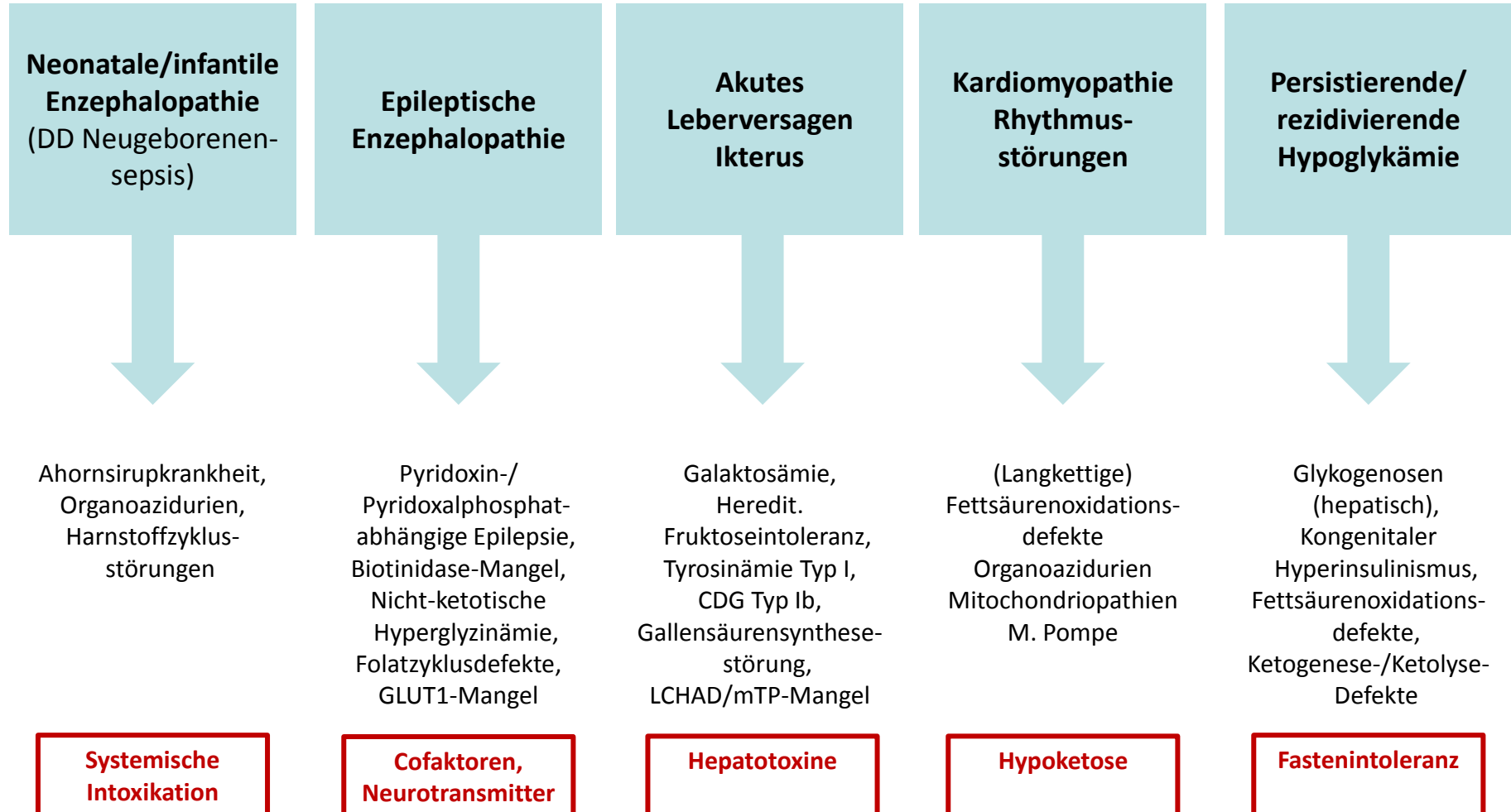
(Multi-)Organversagen

Tod



Phänotypische Variabilität

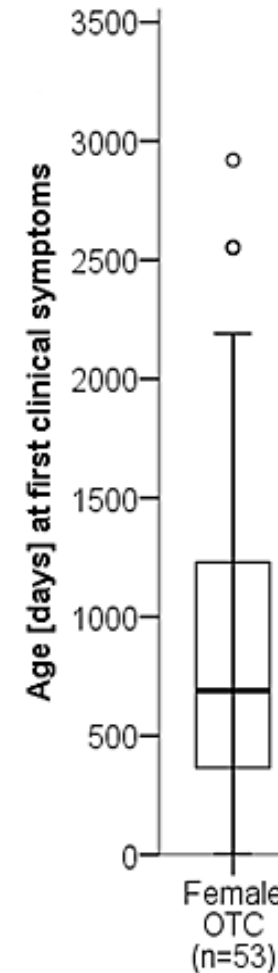
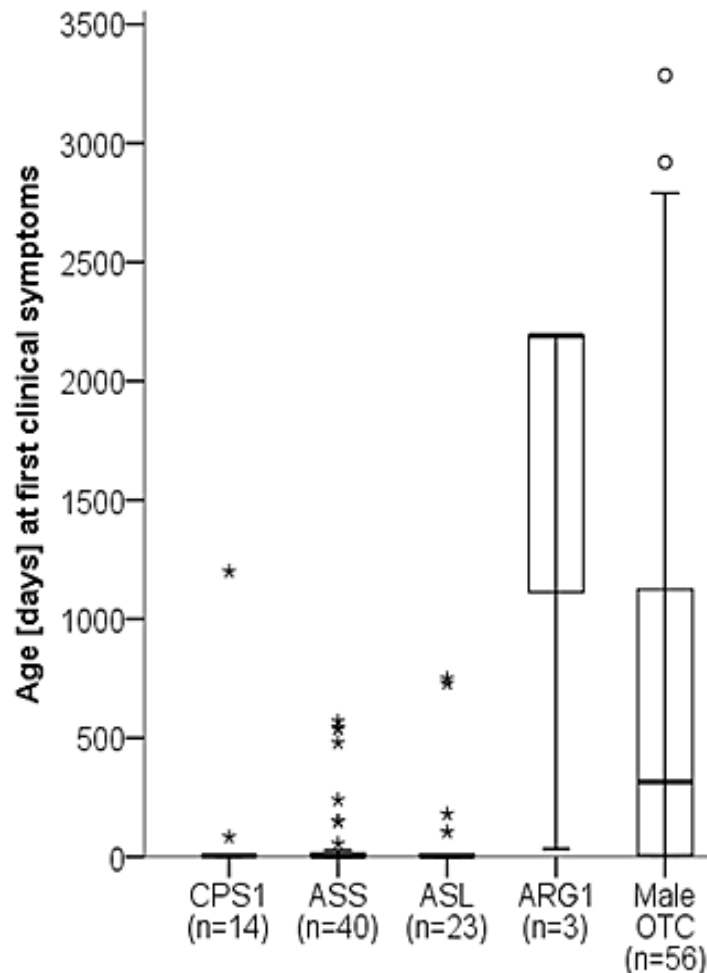
Mustersuche nach Leitsymptomen





Erstmanifestationsalter: Variationsbreite

Beispiel: Harnstoffzyklusstörungen



Altersmedian (Tage)

4

3

3

2190

315

690

Klinische Erstmanifestation: Variationsbreite

Beispiel: Mukopolysaccharidose Typ I

α -L-Iduronidase-Aktivität

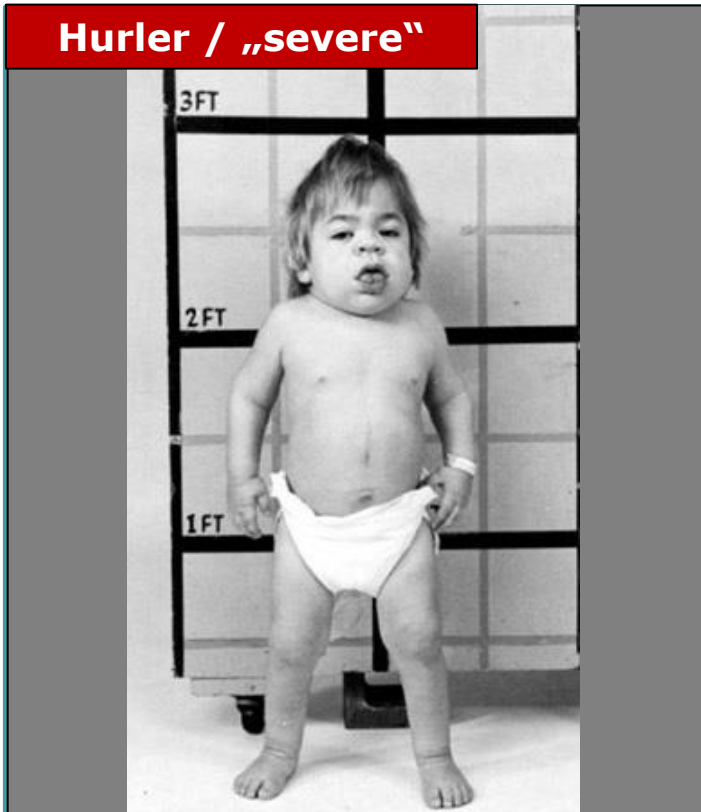
Klinischer Schweregrad

Diagnosestellung: 1. Lbj.

3.-8. Lbj.

Erwachsenenalter

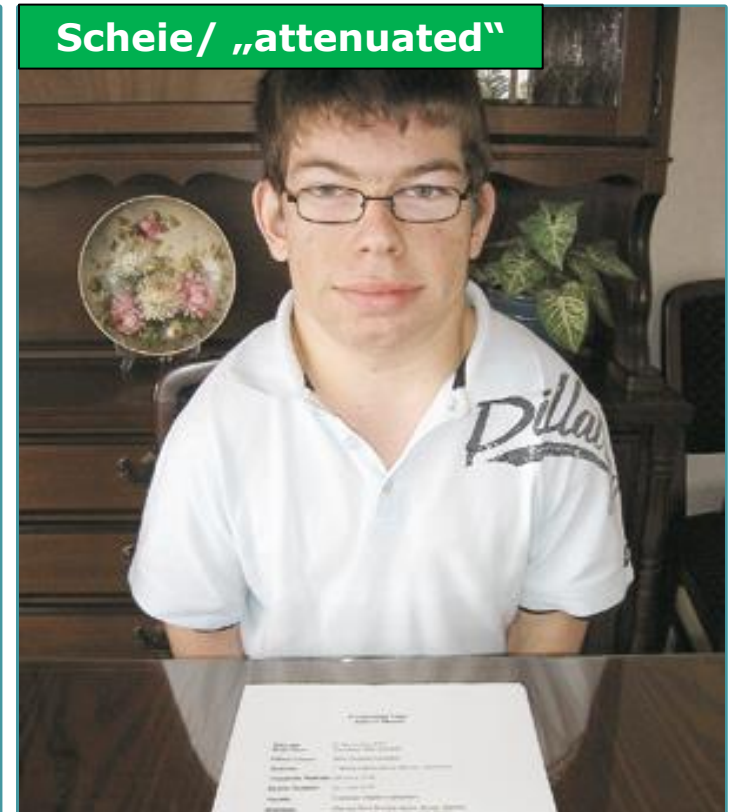
Hurler / „severe“



MPS I H-S

- Intermediär

Scheie / „attenuated“



Diagnostik von Stoffwechselstörungen

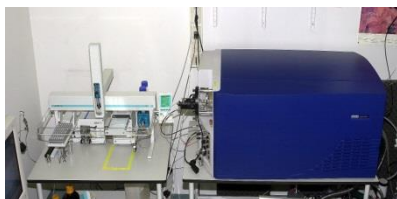
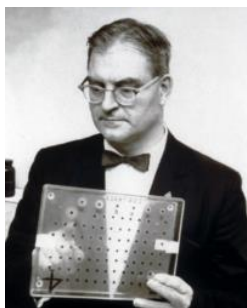
- **Massenscreening der Neugeborenen**
- Anamnese und klinische Untersuchung
- Spezialisierte biochemische Untersuchungen
- Enzymatische und molekulare Diagnostik

Neugeborenenenscreening

Früherkennung in **präsymptomatischer Phase** erlaubt präventive Behandlung

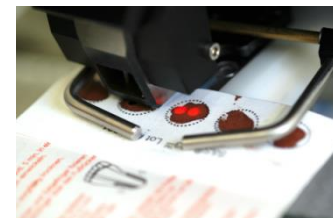


Entwicklung des Neugeborenen Screenings



**Flächendeckendes
„erweitertes
Neugeborenen Screening“**

**Tandem-
Massenspektrometrie
Pilotphase**



**Biotinidasemangel
Galaktosämie**

**Hypothyreose
Adrenogenitales Syndrom**

Phenylketonurie

1970 1980 1990 2000 2005 2010



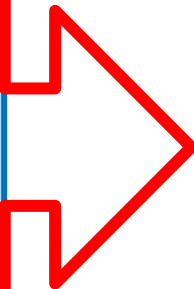
Aktuelles deutsches Neugeborenenenscreening-Panel

1. Konnatale Hypothyreose (1:3.500)
2. Adrenogenitales Syndrom

2 Endokrinopathien

3. Biotinidase-Mangel
4. Klassische Galaktosämie
5. Phenylketonurie / Hyperphenylalaninämie (1:5.000)
6. Ahornsirupkrankheit
7. Glutarazidurie Typ I
8. Isovalerianazidurie
9. MCAD-Mangel (1:10.000)
10. VLCAD-Mangel
11. LCHAD-Mangel
12. Carnitinpalmitoyltransferase I-Mangel
13. Carnitinpalmitoyltransferase II-Mangel
14. Carnitin:Acylcarnitin-Translocase-Mangel

12 Stoffwechselerkrankungen



**Tandem-Massen-
spektrometrie
(MS/MS)**

15. Cystic fibrosis (Start: 2016)

1 Kanalopathie

Diagnostik von Stoffwechselstörungen

- Massenscreening der Neugeborenen
- Anamnese und klinische Untersuchung
- **Spezialisierte biochemische Untersuchungen**
- Enzymatische und molekulare Diagnostik



Selektive Stoffwechseldiagnostik

Orientierende Laboruntersuchungen

- Blutgasanalyse (kapillär, arteriell)
- Blutzucker, Laktat, Ammoniak
- Ketone im Urin (Stix)
- GOT, GPT, GGT
- CK
- Kreatinin
- Na, K, Ca, P
- Plasmatische Gerinnung

Wichtig! Asservierung von zusätzlichem Material (Plasma, Serum, Trockenblut, Urin) aus der Akutphase für zusätzliche Untersuchungen



Immer der Nase nach...

Geruch	Substanz	Krankheit
Mäuseurin	Phenylacetat	Phenylketonurie
Ahornsirup, Maggi	Sotolon	Ahornsirupkrankheit
Schweißfüße	Isovaleriansäure	Isovalerianazidurie, Glutarazidurie Typ II
Katzenurin	3-Hydroxyisovaleriansäure	3-Methylcrotonylglycinurie, Multipler Carboxylase-Mangel
Kohl	2-Hydroxybuttersäure	Tyrosinämie Typ I Methioninmalabsorption
Ranzige Butter	2-Keto-4-Methiolbuttersäure	Tyrosinämie Typ I
Säure	Methylmalonsäure	Methylmalonazidurie
Schwefel	Hydrosulfid	Cystinurie
Alter Fisch	Trimethylamin, Dimethylglycin	Trimethylaminurie, Dimethylglycinurie



Mustersuche

Verdachtsdiagnose	Blutgase	Laktat	Glukose	Ketone	Ammoniak	ALAT, ASAT	Dysmorphie	Symptomfreies Intervall
Harnstoffzyklusstörungen	pH ↓ or ↑	N or ↑	N	N	↑↑ - ↑↑↑	N to ↑↑	N	Tage - Wochen
Ahornsirupkrankheit	N	N to ↑	N to ↓	↑↑	N	N	N	Tage - Wochen
Klassische Organoazidurien	pH ↓ - ↓↓↓	N to ↑↑↑	N to ↓	↑↑	N to ↑↑↑	N to ↑↑	Optional	Tage - Wochen
Zerebrale Organoazidurien	N	N to ↑	N	N	N	N to ↑	Makrocephalie	Wochen - Monate
Galaktosämie, Tyrosinämie Typ I	pH N to ↓	N to ↑	N to ↓	N to ↑	N to ↑	↑↑↑	N	Tage - Monate



Behandlungsstrategien

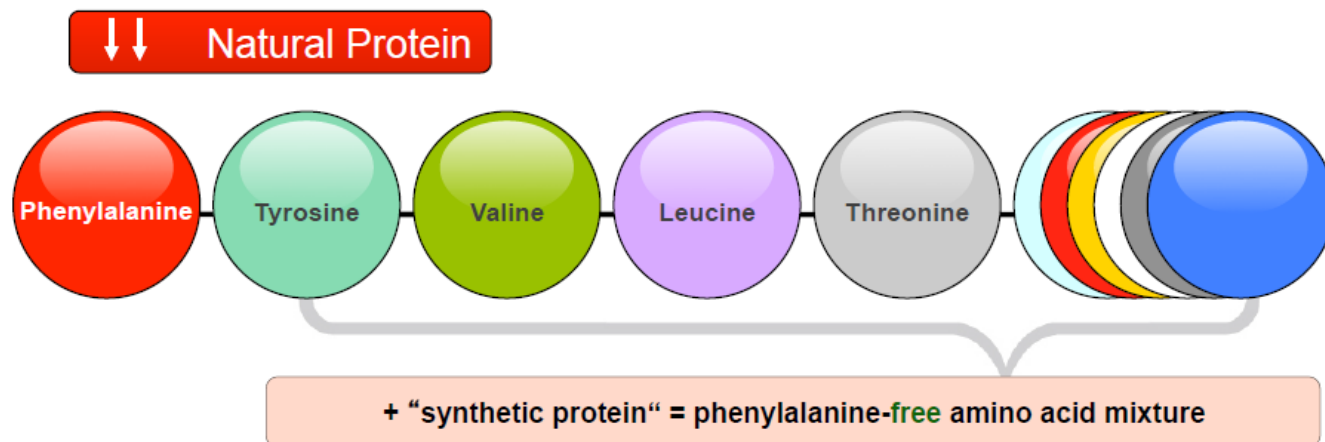
Therapeutische Strategien

Störung des Stoffwechsels der/des	Therapie						
• Aminosäuren und organische Säuren	Notfall therapie	Diät	Cofactor	Orphan drugs	Transplan- tation	Extrakorp. Detoxif.	Support. Therapie
• Biogene Amine			Cofactor	Orphan drugs			Support. Therapie
• Kohlenhydrate	Notfall therapie	Diät			Transplan- tation		Support. Therapie
• Lipide	Notfall therapie	Diät				Extrakorp. Detoxif.	Support. Therapie
• Mitochondriale Energiegewinnung	Notfall therapie	Diät	Cofactor				Support. Therapie
• Vitamine und Spurenelemente	Notfall therapie	Diät	Cofactor			Extrakorp. Detoxif.	Support. Therapie
• Porphyrine und Häm				Orphan drugs			Support. Therapie
• Purine und Pyrimidine					Transplan- tation		Support. Therapie
• Posttranslationale Proteinglykosylierung							Support. Therapie
• Lysosom				Orphan drugs	Transplan- tation		Support. Therapie
• Peroxisom					Transplan- tation		Support. Therapie

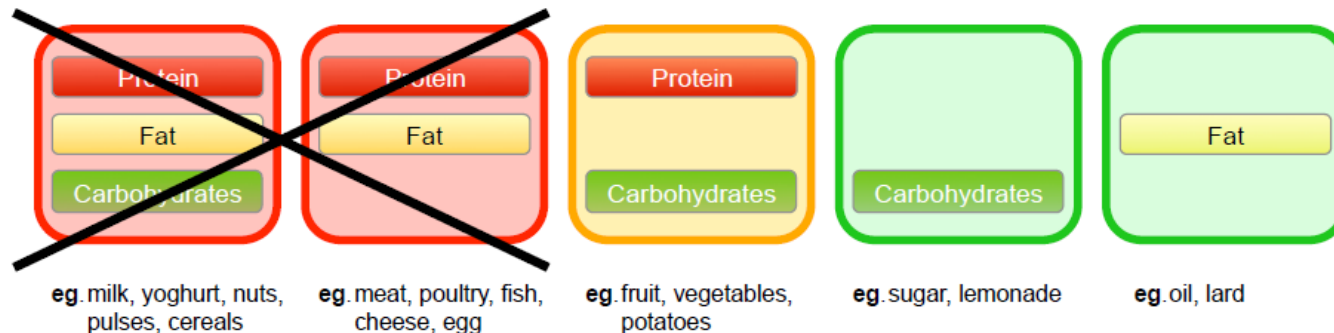
Diagnoseeröffnung und Elternschulung

Principles of treatment

Diet with very low protein + supplement of a phenylalanine-free amino acid mixture



Natural Food





Leitlinienentwicklung

S3-Leitlinie Glutarazidurie Typ 1

AWMF Nr. 027/018 (www.awmf.org)

Leitlinien



RSS

Leitlinien-Detailansicht

Glutarazidurie Typ I, Diagnostik, Therapie und Management

Registernummer 027 - 018

Klassifikation **S3**

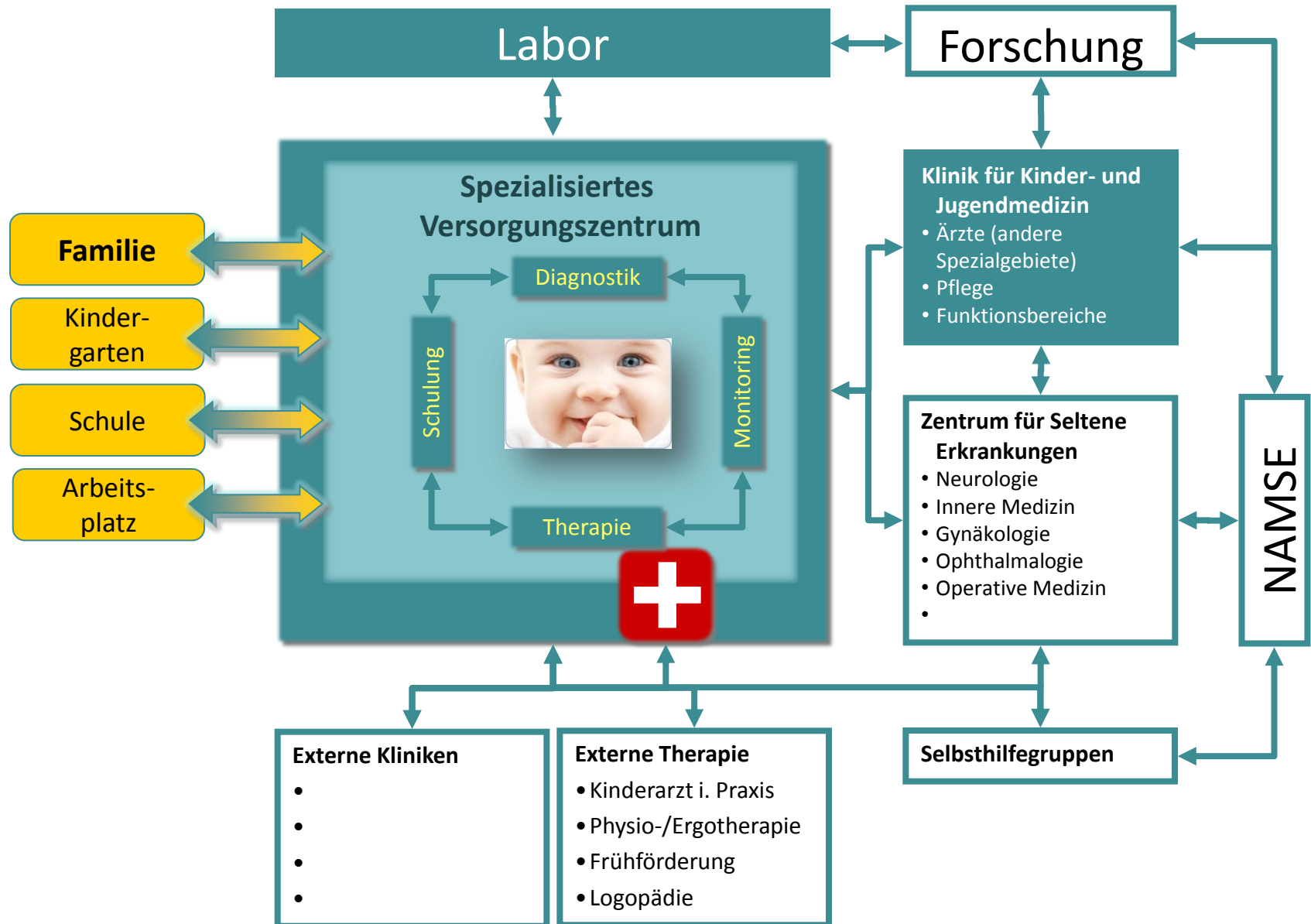
Stand: 01.06.2016 , gültig bis 31.05.2021

Basisdaten Anwender- & Patientenzielgruppe Herausgeber & Autoren Inhalte

Verfügbare Dokumente

Langfassung der Leitlinie "Glutarazidurie Typ I, Diagnostik, Therapie und Management"	→ Download PDF 0,79 MB
Leitlinienreport	→ Download PDF 0,79 MB
Evidenzbericht	→ Download PDF 0,59 MB

Integratives Versorgungskonzept – Teamarbeit!





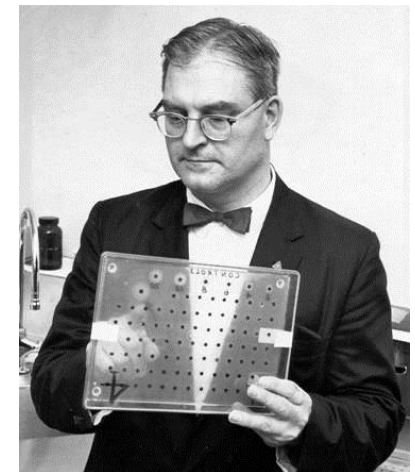
Stoffwechselerkrankungen mit **früher** Erstmanifestation

Beispiel: Phenylketonurie

- Inzidenz **1:7000 – 1:10.000**
- **häufigste** genetische Krankheit des Aminosäurenstoffwechsels
- **Seit 1968** erfolgt das **Neugeborenenenscreening auf PKU**, erste Zielkrankheit des NGS

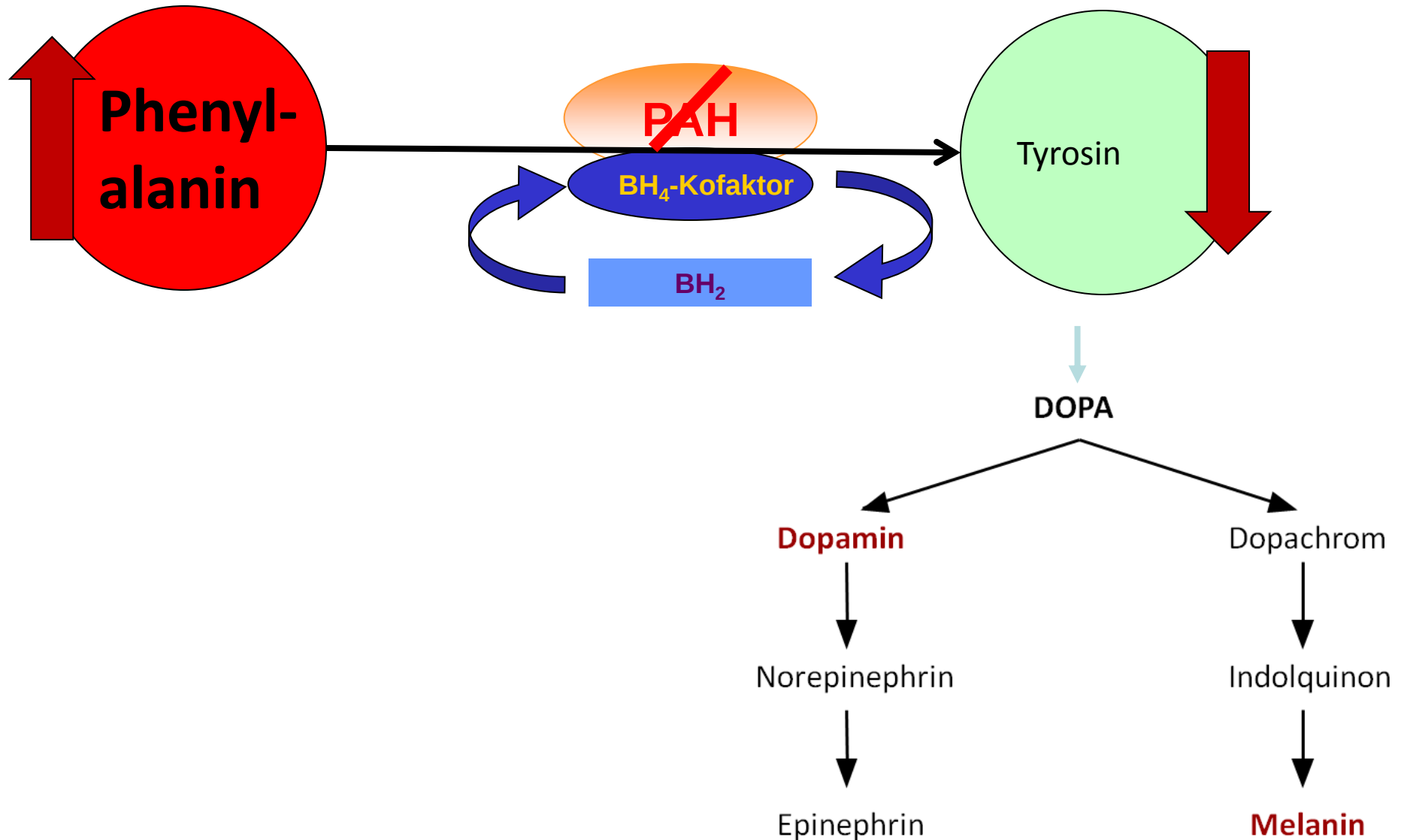


Horst Bickel (1918-2000)



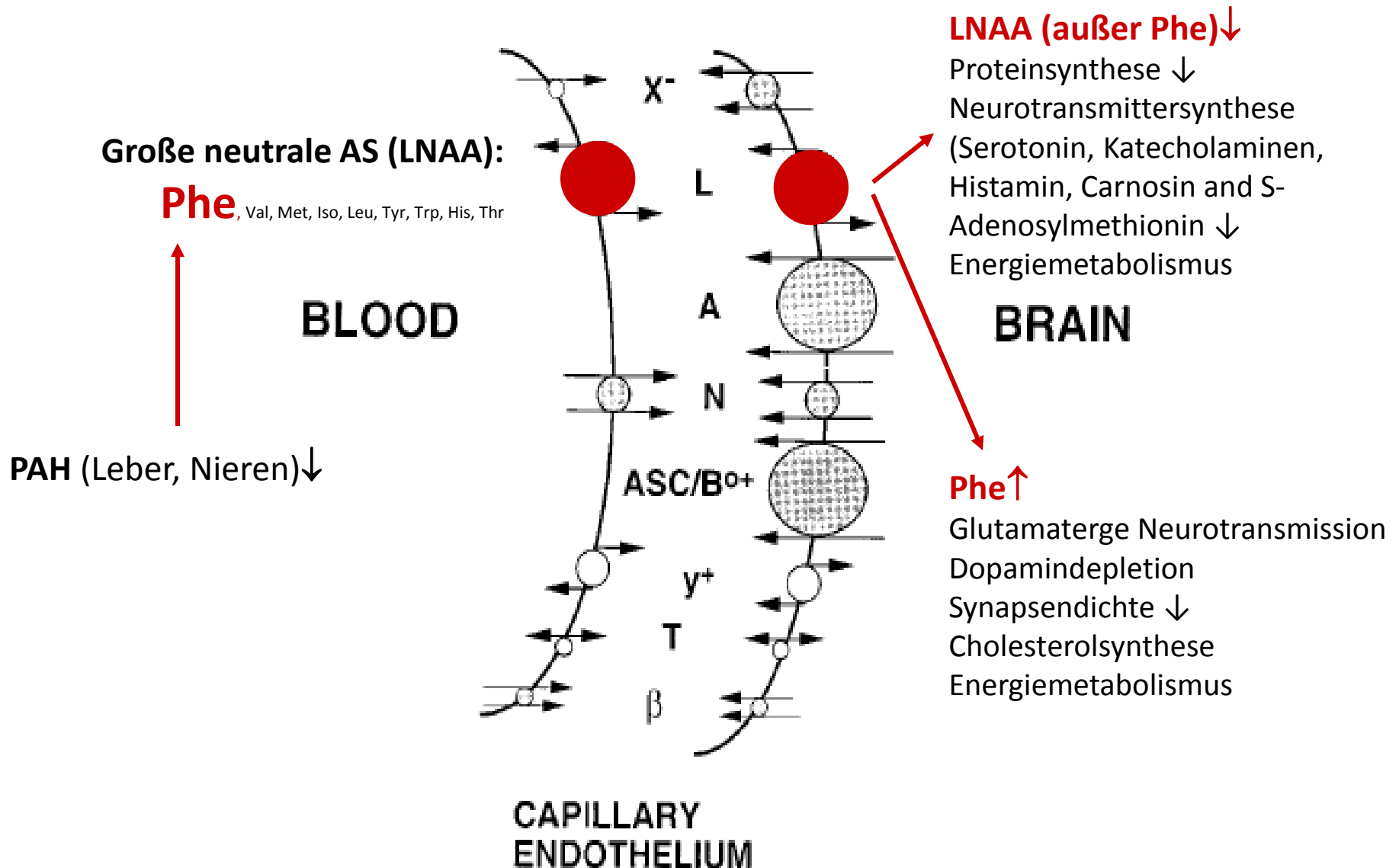
Robert Guthrie (1916-1995)

Pathobiochemie



Pathophysiologie

Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke (LNAA-Hypothese)





Spätbehandelte PKU-Patienten:

Ab dem 3. Lebensmonat Stillstand der psychomotorischen Entwicklung



Klinische Präsentation

Konstitutionelle Auffälligkeiten

- hypopigmentierte, helle Haut, blondes Haar, blaue Skleren, mäuseurin-artiger Körpergeruch (80-100%)
- Neurodermitis-artige Ekzeme (25%)

Neurologische Symptome

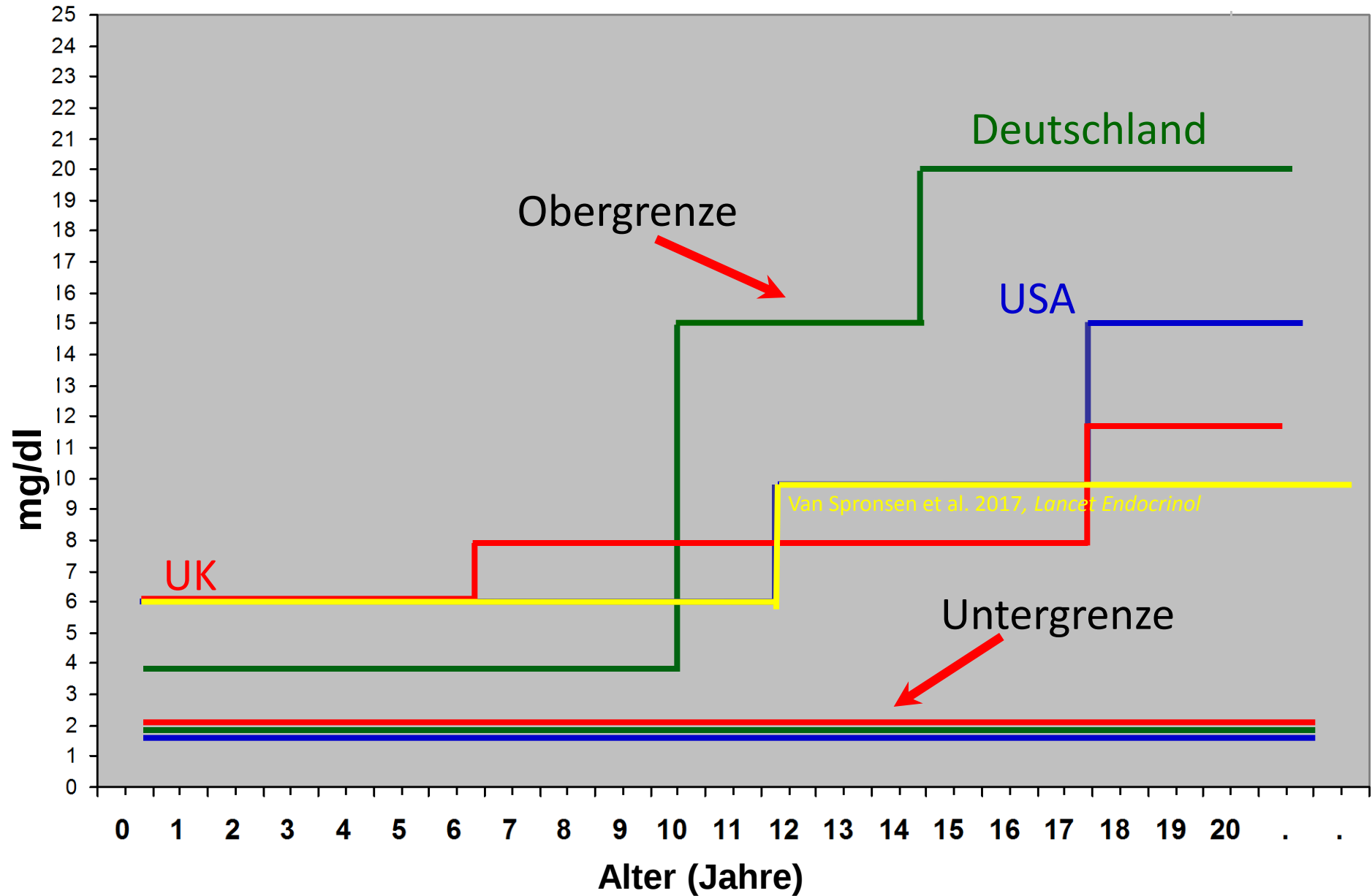
- Schwere mentale Retardierung (IQ <40) – 98%
- Schwere erethische Verhaltensstörung (50-90%)
- Mikrozephalie (70-90%)
- Gesteigerter Muskeltonus, Hyperreflexie (70%)
- Tremor (30%)
- Grand mal-Epilepsie (20%), im Säuglingsalter häufig BNS-Anfälle
- Choreiforme und hyperkinetische Bewegungsstörungen (10%)

Grundprinzipien der PKU-Diät

- **Reduktion von Phenylalanin (Phe)** auf die Menge, die den Phe-Spiegel im Zielbereich hält
- Deckung des Eiweißbedarfes mit einer **phe-freien Aminosäurenmischung** und natürlichem Protein
- Bedarfsdeckende Energiezufuhr durch **eiweißarme Spezial-/Lebensmittel**
- Regelmäßige Messung des Phe-Spiegels im Plasma



Internationale Empfehlung für Phe-Spiegel



Sonderform: **maternale** PKU

- **Phenylalanin-induzierte Embryofetopathie** durch hohe Phenylalanin-Konzentration während der Schwangerschaft
- Phenylalanin wird **diaplazentar transportiert** und ist im fetalen Kreislauf um den Faktor 1,5 höher als im mütterlichen Blutkreislauf
- Betroffene Kinder haben in aller Regel keine klassische PKU (!)

Klinische Präsentation

- Mentale Retardierung (92%)
- Mikrozephalie (73%)
- Intelligenzminderung
- Faziale Dysmorphien
- Brachydaktylie
- Intrauterine Dystrophie (40%)
- Angeborene Herzfehler (12%)
v.a. Pulmonalstenose

Ähnlichkeit mit

Alkoholembryofetopathie



Langzeitprognose

- **Phe <400** $\mu\text{mol/l}$ in früher Kindheit führt zu altersgerechter Entwicklung und **IQ nahe dem Normbereich**
- Für jede 300 $\mu\text{mol/l}$ Steigerung sinkt der IQ um 0.5 SD ab → Stoffwechseleinstellung und IQ hängen zusammen
- **Nach dem 10. LJ** bleibt der **IQ konstant** *unabhängig vom Phe-Wert*
- die meisten Kinder besuchen eine Regelschule
- Leicht erhöhte Frequenz milder psychopathologischer Symptome (Depressivität, Persönlichkeitsstörungen, Verhaltensprobleme, ca. 10-20%)



Stoffwechselerkrankungen mit **früher** Erstmanifestation

Beispiel: Propionazidurie

Initiale Präsentation

- Schwangerschaft und Geburt unauffällig
- 5. Lebenstag: **V.a. Neugeborenensepsis, Tachypnoe, schwere metabolische Azidose, Hyperammonämie** (944 $\mu\text{mol/l}$)
- Familienanamnese: Schwester verstarb am 5. LT
- Akutmanagement: **Extrakorporale und medikamentöse Entgiftung**
- Langzeitbehandlung: **Proteinarme Diät, Carnitin, Metronidazol**

Langzeitverlauf

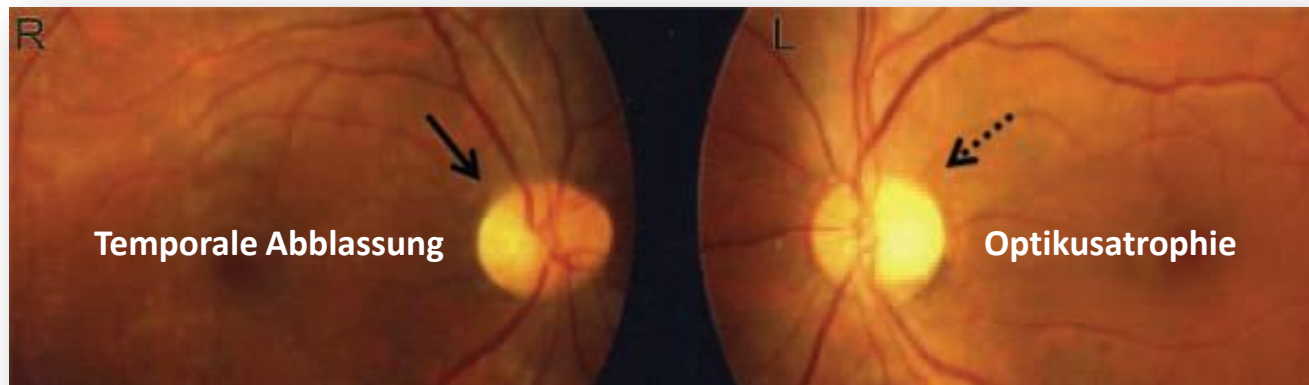
- Bis zum 5. Lebensjahr: **Rezidivierende, akute Stoffwechselkrisen**
- 6.-22. Lebensjahr: „**metabolisch stabil**“
- **Intelligenzminderung**: IQ 88 (4. Lbj.), 74 (6. Lbj.), 54 (15. Lbj.)

Stoffwechselerkrankungen mit **früher** Erstmanifestation

Beispiel: Propionazidurie

22. Lebensjahr

- **Beidseitige Sehstörung**



- VEP-Amplitude erniedrigt
- ERG normal

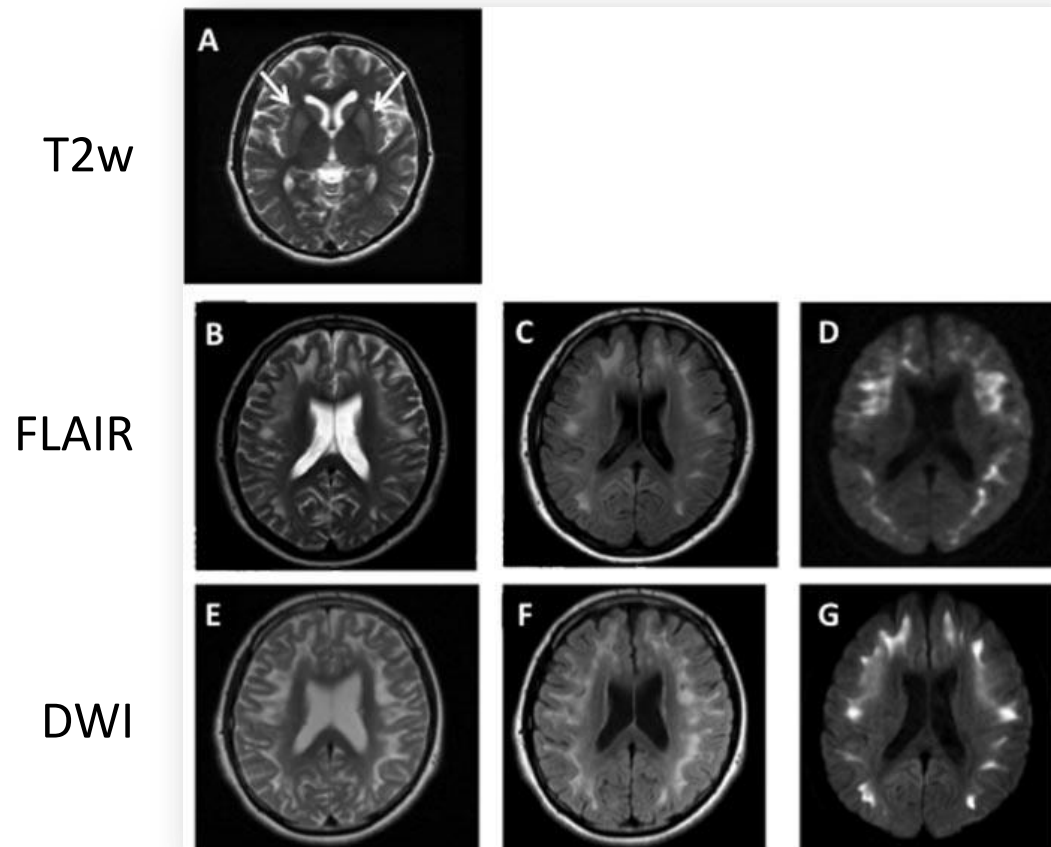
→ **Optikusatrophy**

Stoffwechselerkrankungen mit **früher** Erstmanifestation

Beispiel: Propionazidurie

24. Lebensjahr

- Muskuläre Hypotonie, Dysarthrie, MRT-Veränderungen



Stoffwechselerkrankungen mit **früher** Erstmanifestation

Beispiel: Propionazidurie

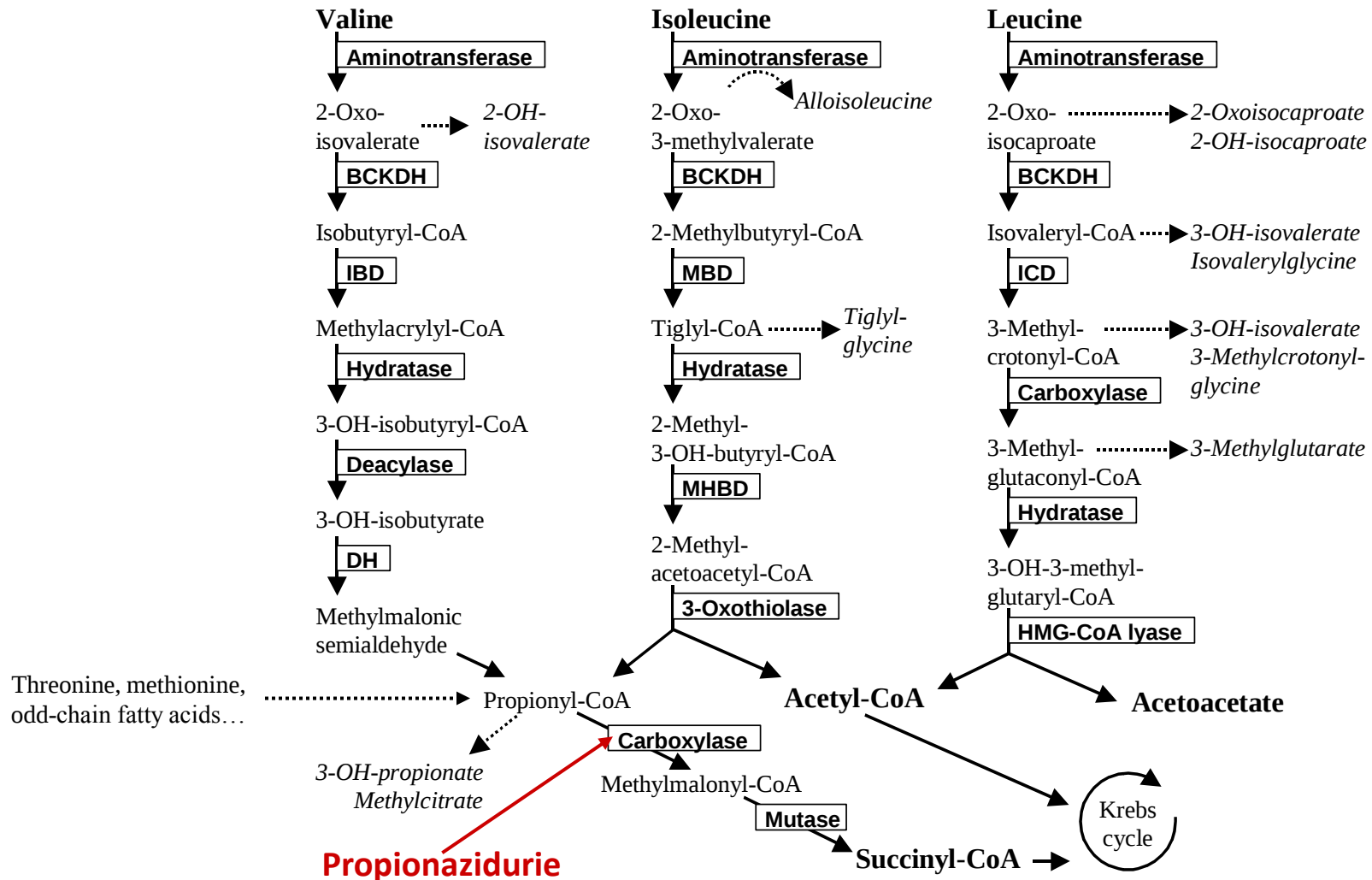
25. Lebensjahr

- Röntgen-Thorax: **kardiothorakale Ratio $\uparrow$, Lungenödem**
- Echokardiographie: **dilatierter hypokinetischer LV**

→ **Dilatative Kardiomyopathie**



Abbauweg verzweigtkettiger Aminosäuren





Krankheitsverlauf PA: Synopsis

Neugeborenen- bis Kleinkindalter

Neonatale Erstmanifestation

Rezidivierende Stoffwechselkrisen

Entwicklungsverzögerung

Mentale Retardierung

*Kindes- bis junges
Erwachsenenalter*

**Keine Stoffwechselkrisen
(„metabolisch stabil“)**



Erwachsenenalter

Optikusatrophy

Progrediente MRT-Veränderung, Bewegungsstörung

Dilatative Kardiomyopathie



Langzeitverlauf von Stoffwechselerkrankungen

Krankheit	Komplikation im Jugendlichen-/Erwachsenenalter
Propion-/Methylmalonazidurie	Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie, Pankreatitis
Phenylketonurie	Demenz, Osteoporose
Tyrosinämie Typ 1	Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom
Argininosuccinatlyase-Mangel	Leberfibrose/-zirrhose, arterielle Hypertonie
Triple H-Syndrom	Spastische Diplegie
Klassische Homocystinurie	Linsenluxation, Thrombembolien
Galaktosämie	Prämatüre Ovarialinsuffizienz, Ataxie, Dysarthrie, Angststörung
Glutarazidurie Typ 1	Periphere Neuropathie, Demenz, Nierenfunktionsstörung
L-2-Hydroxyglutarazidurie	Astroglione, sekundäre Glioblastome
Glykogenose Typ 1a	Leberadenome, Niereninsuffizienz
LCHAD-Mangel	Kardiomyopathie, periphere Neuropathie, Retinopathie, metabolische Myopathie



Stoffwechselerkrankungen mit **später** Erstmanifestation

Beispiel: Carbamylphosphat-Synthetase (CPS) 1-Mangel

Erstmanifestation

- 35jährige Frau, Journalistin, Mutter von drei gesunden Kindern
- **3 Episoden einer „postpartalen Psychose“**: jeweils Beginn am 3. Tag p.p.
- Perakute Manifestation: **Verwirrtheit, Agitiertheit, Fremdaggressivität**
- 1. und 2. Episode: Restitutio ad integrum innerhalb von 4-6 Wochen
- 3. Episode: **Inkomplette Erholung, partielles Ansprechen auf Neuroleptika**

Familienanamnese (!!)

- **Tod** zweier Geschwisterkinder: Bruder (2. LT), Schwester (4. Lbj., Masern)
- Schwester: ebenfalls **postpartale Psychose**
- Bruder: **Proteinaversion**, intermittierende akute **Ataxie**, intermittierende **Verhaltensauffälligkeiten**



Stoffwechselerkrankungen mit **später** Erstmanifestation

Beispiel: Carbamylphosphat-Synthetase (CPS) 1-Mangel

Stoffwechseldiagnostik

- Ammoniak: 224 $\mu\text{mol/L}$
- Glutamin (P) $\uparrow$, Citrullin (P) $\downarrow$, Orotsäure (U): negativ

Therapie und weiterer Verlauf

- Proteinarme Diät
- Orale Entgiftungstherapie (Natriumphenylbutyrat, -benzoat), Citrullin-Substitution
- **Keine weitere Entgleisung**
- **Verbaler IQ 77, reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit, eingeschränktes Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeitsdefizit**



Krankheitsverlauf: Synopsis

Neugeborenen- bis Jugendalter

**Unauffällig, keine Stoffwechselkrisen
(Suggestive Familienanamnese)**



Erwachsenenalter

Berufsausbildung, Heirat

**3 Episoden einer metabolischen Entgleisung am 3. Tag p.p.
(fehldiagnostiziert als postpartale Psychose)**

Trigger: erhöhter Proteinkatabolismus durch Uterusinvolution



Ausblick

Ungelöste Probleme der Stoffwechselmedizin

- Verzögerung bei Diagnose und Behandlung (z.B. uneinheitliche Screening-Programme, Fehlinterpretation von Symptomen)
- Definition und Behandlung „milder“ Phänotypen
- Limitierte Effektivität der Therapie; Überwindung der Blut-Hirn-Schranke (z.B. Enzyzersatztherapie)
- Langzeitverlauf und Verhinderung von Langzeitkomplikationen
- Unbehandelbare Erkrankungen (z.B. Zellweger Syndrom, Mitochondriopathien)

Studie zur Evaluation des Neugeborenen Screenings für insgesamt **26** zusätzliche Krankheiten

Krankheit	Primärvariable(n)	Sekundärvariable(n) („second tier“)
Tyrosinämie Typ I	Succinylaceton	Keine
Klassische Homocystinurie	Methionin/Phenylalanin	Homocystein
MTHFR-Mangel, Cbl-D-Hcy, Cbl E-, G-Defekte	Methionin (erniedrigt), Methionin/Phenylalanin (erniedrigt)	Homocystein
Cbl C-, D-, F-, J-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt	Propionylcarnitin	3-Hydroxypropionsäure, Methylmalonsäure, Homocystein
Isolierte Methylmalonazidurie (mut ⁰ -, mut ⁻ -, CblA-, CblB-Defekt)	Propionylcarnitin	3-Hydroxypropionsäure, Methylmalonsäure
Kong. Vitamin B ₁₂ -Mangel	Propionylcarnitin	3-Hydroxypropionsäure, Methylmalonsäure, Homocystein
Propionazidurie	Propionylcarnitin	3-Hydroxypropionsäure
Multipler Acyl-CoA Dehydrogenase-Mangel	Multiple Acylcarnitine (C4-C18)	Keine
HMG-CoA-Lyase-Mangel	3-Hydroxyisovalerylcarnitin Methylglutarylcarnitin	Keine
Carnitin-Transporter-Defekt	Freies Carnitin (C0)	Keine
Citrullinämie Typ I	Citrullin, Argininosuccinat	Keine
Argininosuccinatlase-Mangel	Argininosuccinat, Citrullin	Keine
<u>Alle weiteren Harnstoffzyklusdefekte:</u> CPS-1-Mangel, NAGS-Mangel, OTC-Mangel, Arginase-Mangel, HHH-Syndrom	Glutamin + Lysin	Glutamin

Netzwerk- und Registerbildung

Beispiel: European registry and network for intoxication type metabolic diseases (E-IMD)

Organoazidurien

- Methylmalonazidurie
- Propionazidurie
- Isovalerianazidurie
- Glutarazidurie Typ I

Harnstoffzyklusstörungen

- N-Acetylglutamatsynthase-Mangel
- Carbamylphosphatsynthetase 1-Mangel
- Ornithintranscarbamylase-Mangel
- Argininosuccinatsynthetase-Mangel
- Argininosuccinatlase-Mangel
- Arginase 1-Mangel
- Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria-Syndrom



Stoffwechselmedizin 2020

- Etablierung von neuen diagnostischen Methoden
 - Optimierung und Erweiterung des Neugeborenen Screenings
 - Optimierung und Erweiterung der selektiven Diagnostik
- Übersetzung von Forschungsergebnissen in die Anwendung
 - Neue, wirksame und sichere Medikamente
 - Optimierte Versorgungskonzepte und Leitlinien
- Langzeitbeobachtung seltener Erkrankungen
 - Grundlagenwissen zu seltenen Erkrankungen
 - Grundlage für die Forschung



Selektive Stoffwechseldiagnostik* – heute

*ohne
NGS

600 angeborene Stoffwechselerkrankungen

Metabolom = alle Stoffwechselprodukte des Menschen (ca. 45.000 Metaboliten)

Aminosäuren

Organische Säuren

Acylcarnitine

Carnitinstatus

Freie FS, Ketone

Purine, Pyrimidine

Neurotransmitter

Pterine, Folate

Sterole

Überlangkettige FS

Gallensäuren

Guanidinverbindg.

Galaktosemetaboliten

CDG-Diagnostik

Oligosaccharide

Gykosaminoglykane

Vitamine

Enzymdiagnostik

Stoffwechseldiagnostik heute = **viele** analytische Plattformen

Targeted metabolomics – morgen?

600 angeborene Stoffwechselerkrankungen



Metabolom = alle Stoffwechselprodukte des Menschen (ca. 45.000 Metaboliten)



Targeted metabolomics

1. Negative ionization, 2. positive ionization



Targeted metabolomics = eine analytische Plattform





Targeted metabolomics – morgen

Negative Ionization		Positive Ionization	
#	Compound	#	Compound
1	2-decenedioic	1	(2/3)-amino(iso)butyric acid
2	2-ethyl-3-hydroxypropionic	2	(3/5)-methylcytidine
3	2-hydroxy-3-methylvaleric	3	1,7-dimethylxanthine
4	2-hydroxyadipic	4	1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3
5	2-hydroxybutyric	5	1-methylhistidine
6	2-hydroxyglutaric	6	2-aminobutyric
7	2-hydroxyisocaproic	7	2-deoxyadenosine
8	2-hydroxyisovaleric	8	2-deoxycytidine
9	2-hydroxyphenylacetic	9	2-deoxyguanosine
10	2-hydroxysebacic	10	2-deoxyinosine
11	2-methylacetoacetic	11	2-deoxyuridine
12	2-methylbutyrylglycine	12	2-methylbutyrylcarnitine
13	2-methylcitric	13	25-hydroxyvitamin D2
14	2-octenedioic	14	25-hydroxyvitamin D3
15	2-oxoadipic	15	3-methylhistidine
16	2-oxobutyric	16	4-aminobutyric
17	2-oxoglutaric	17	4-hydroxyproline
18	2-oxoisocaproic	18	4-pyridoxic_lactone
19	2-oxoisovaleric	19	5-aminolevulinic
20	3-(3-MeO-4-OH)phenyllactic	20	5-Hydroxymethyluracil
21	3-(3-OH-phenyl)-3-OH-propionic	21	5-hydroxypipicolinic
22	3-hydroxy-2-methylbutyric	22	5-methylcytidine
23	3-hydroxy-3-methylglutaric	23	7,8-dihydrobiopterin
24	3-hydroxyadipic	24	7-methylguanine
25	3-hydroxyadipic_lactone	25	7-methylguanosine
26	3-hydroxybutyric	26	acetylcarnitine
27	3-hydroxydecanedioic	27	acetylcholine
28	3-hydroxyglutaric	28	adenine
29	3-hydroxyisobutyric	29	adenosine
30	3-hydroxyisovaleric	30	adenylosuccinic
31	3-hydroxypropionic	31	AICAR
32	3-hydroxyisubutyric	32	AICARiboside
33	3-hydroxyvaleric	33	alanine
34	3-methyladipic	34	allo+delta-Hydroxylysine
35	3-methylcrotonylglycine	35	allopurinol
36	3-methylglutaconic	36	allopurinol-riboside
37	3-methylglutaric	37	alpha-amino-gamma-guanidinobutyric
38	4-hydroxybutyric	38	alpha-aminoadipic acid
39	4-hydroxycyclohexylacetic	39	alpha-aminobutyric
40	4-hydroxyhippuric	40	alpha-CEHC (carboxyethylhydroxycholesterol)
41	4-hydroxyisovaleric	41	alpha-tocopherol
42	4-hydroxyphenylacetic	42	alpha-tocopherol_acetate
43	4-hydroxyphenyllactic	43	aminoimidazolecarboxamide (AICA)
44	4-hydroxyphenylpyruvic	44	anserine
45	4-pyridoxic		

- Eine analytische Plattform
- Reduktion des erforderlichen analytischen Geräte- und Methodenspektrums
- Zusammenfassung von charakteristischen Einzelmetaboliten zu diagnostischen Panels
- Aber: Anwendung bislang begrenzt auf wissenschaftliche Fragestellungen, keine Anwendungserfahrung in einem Hochleistungslabor



Geplante Vergleichsstudie: konventionelle Analytik *versus* Targeted metabolomics

Seltene Erkrankungen: Verbesserung der Versorgung

Pressemitteilung 2017/24 vom 23.02.2017

[zurück](#)

Klar strukturierte Behandlungswege für eine bessere Versorgung: 13,4 Millionen Euro Förderung für seltene Erkrankungen

Zentrum für Seltene Erkrankungen am Universitätsklinikum Heidelberg beteiligt sich an nationalem Verbundprojekt und erhält 2,3 Millionen Euro Förderung / Bewährte Konzepte und erfolgreiche Pilotprojekte sollen in kommenden drei Jahren in Regelversorgung überführt werden / Am 28. Februar 2017 ist internationaler "Tag der seltenen Erkrankungen"

"Wir haben inzwischen klare Vorstellungen davon, wie eine effektive Versorgung und Betreuung von Patienten mit seltenen Erkrankungen aussehen sollte. Jetzt müssen wir dieses Wissen deutschlandweit umsetzen, um die gegebenen Defizite zu beheben", sagt Professor Dr. Georg F. Hoffmann, Sprecher des Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSE) am Universitätsklinikum



Patienten mit Mukoviszidose benötigen lebenslang medizinische Betreuung. Der Wechsel in die Erwachsenenmedizin muss intensiv begleitet werden. Das erfolgreiche Heidelberger Konzept zu dieser Transition soll nun bundesweit eingeführt werden.



Vielen Dank !

