

Wann an Stoffwechselstörung denken und neue Therapien

21. Fortbildungsakademie der GNP – Basismodul III Stoffwechselstörungen

Fall 1

Notaufnahme Kinderklinik – Mittwochmorgen

3.00 Uhr

Enna, 4 Tage alt

letzte Mahlzeit am Abend

danach nicht wieder gemeldet/getrunken

müde und immer schlapper



Notaufnahme Kinderklinik – Mittwochmorgen

3.00 Uhr

Enna, 4 Tage alt

letzte Mahlzeit am Abend

danach nicht wieder gemeldet/getrunken

müde und immer schlapper

1. Kind gesunder Eltern

Geburt völlig unkompliziert

gut an der Brust getrunken

Entlassung nach Hause am 3. LT



Untersuchungsbefund

3.10 Uhr

deutlich reduzierter Allgemeinzustand

schwer erweckbar

Hypothermie (33,7°C), Bradykardie (HF 88/min)

intermittierende Desaturationen



Untersuchungsbefund

3.10 Uhr

deutlich reduzierter Allgemeinzustand

schwer erweckbar

Hypothermie (33,7°C), Bradykardie (HF 88/min)

intermittierende Desaturationen



IHRE VERDACHTSDIAGNOSE?

Untersuchungsbefund

3.10 Uhr

deutlich reduzierter Allgemeinzustand

schwer erweckbar

Hypothermie (33,7°C), Bradykardie (HF 88/min)

intermittierende Desaturationen



IHRE VERDACHTSDIAGNOSE?

AKUTES PROZEDERE?

Kinderintensivstation – Mittwochmorgen

3.25 Uhr

V.a. Neugeboreneninfektion

Intubation, Beatmung, antibiotische und antivirale Therapie

Lumbalpunktion



Kinderintensivstation – Mittwochmorgen

3.25 Uhr

V.a. Neugeboreneninfektion

Intubation, Beatmung, antibiotische und antivirale Therapie

Lumbalpunktion

4.30 Uhr

Entzündungslabor unauffällig

Liquorzellzahl normwertig

pH 7,43; Elektrolyte normwertig

Ammoniak 281 $\mu\text{mol/l}$ (30-150 $\mu\text{mol/l}$) = 477 $\mu\text{g/dl}$ (36-162 $\mu\text{g/dl}$)



Fall 1

Kinderintensivstation – Mittwochmorgen

3.25 Uhr

V.a. Neugeboreneninfektion

Intubation, Beatmung, antibiotische und antivirale Therapie

Lumbalpunktion



4.30 Uhr

Entzündungslabor unauffällig

Liquorzellzahl normwertig

pH 7,43; Elektrolyte normwertig

Ammoniak 281 $\mu\text{mol/l}$ (30-150 $\mu\text{mol/l}$) = 477 $\mu\text{g/dl}$ (36-162 $\mu\text{g/dl}$)

STOFFWECHSELNOTFALL – V.a. HARNSTOFFZYKLUSDEFEKT

Grundlagen

Besonderheiten der Anamnese, Klinik, Diagnostik

Therapieverfahren

Klinische Beispiele

Zusammenfassung

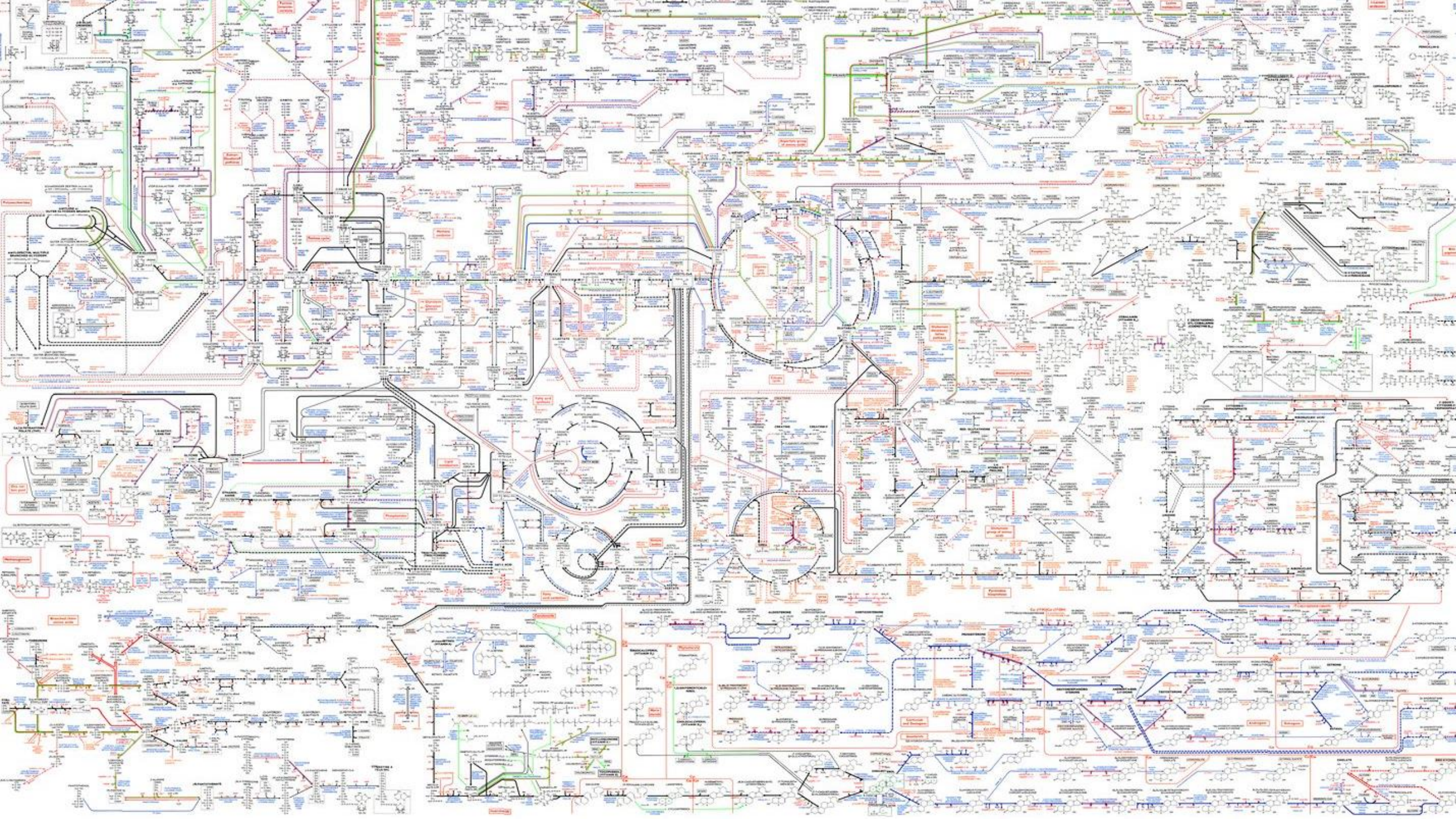
Grundlagen

Besonderheiten der Anamnese, Klinik, Diagnostik

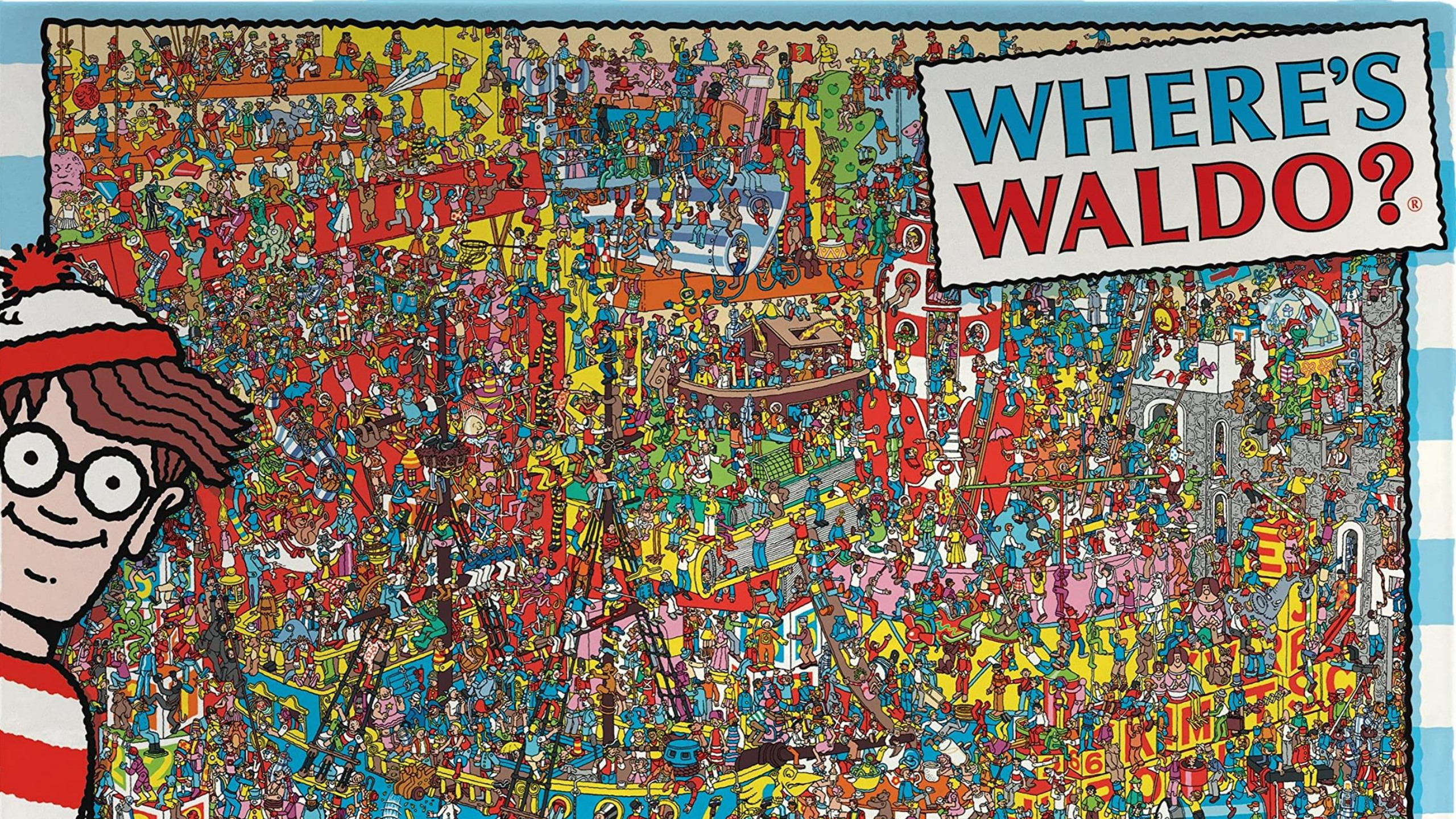
Therapieverfahren

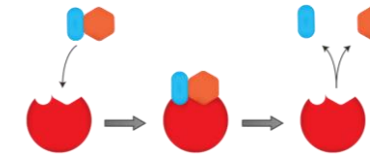
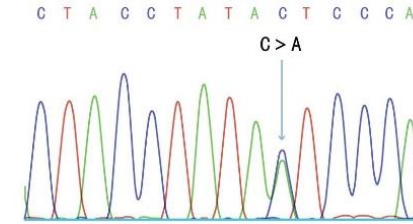
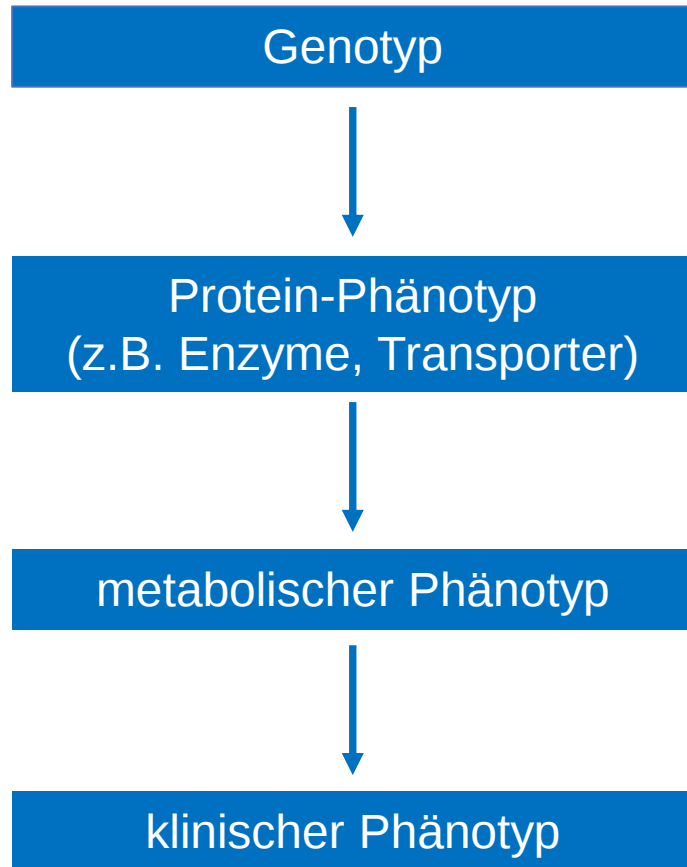
Klinische Beispiele

Zusammenfassung



WHERE'S WALDO?®





RADIOMETER ABL700 SERIE

ABL735 Test-Labor 725
PATIENTENBERICHT Kapillare - K 95µL 18:25 2007-06-10
Probe Nr. 151175

Blutgas Ergebnis	
pH	7,158
pCO ₂	50,7 mmHg
pO ₂	39,2 mmHg
Temperatur Korrektur	
pH (T)	7,158
pCO ₂ (T)	50,7 mmHg
pO ₂ (T)	39,2 mmHg
sHCO ₃ (P) _e	17,3 mmol/L
sBase(Ecf) _e	-9,9 mmol/L
sHCO ₃ (P) _{at}	14,9 mmol/L
ctHb	18,5 g/dL
sO ₂	78,4 %



Zucker (Kohlenhydrate)

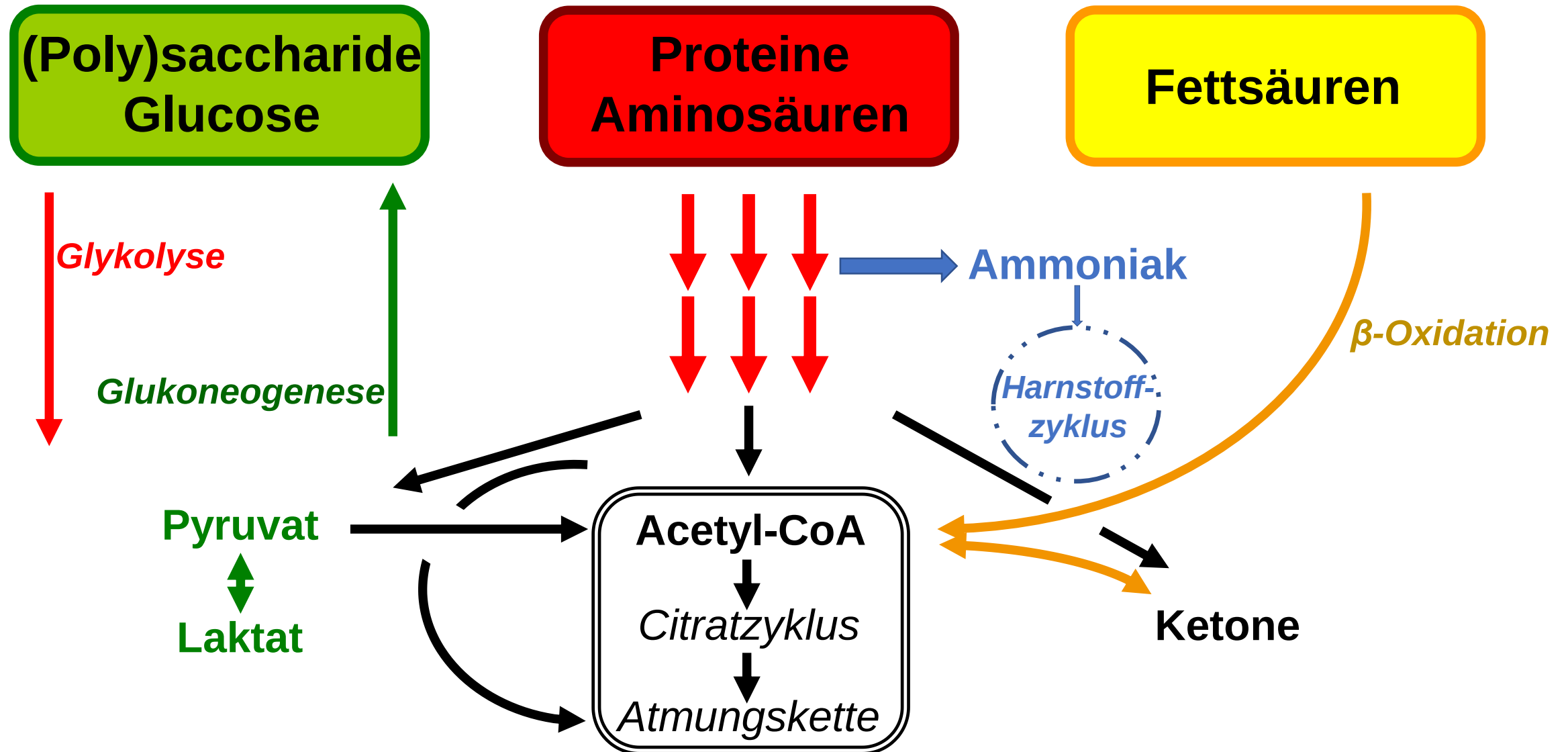


Eiweiß (Protein)



Fette





gesund



krank



Metabolit wirkt toxisch (Zellgift)

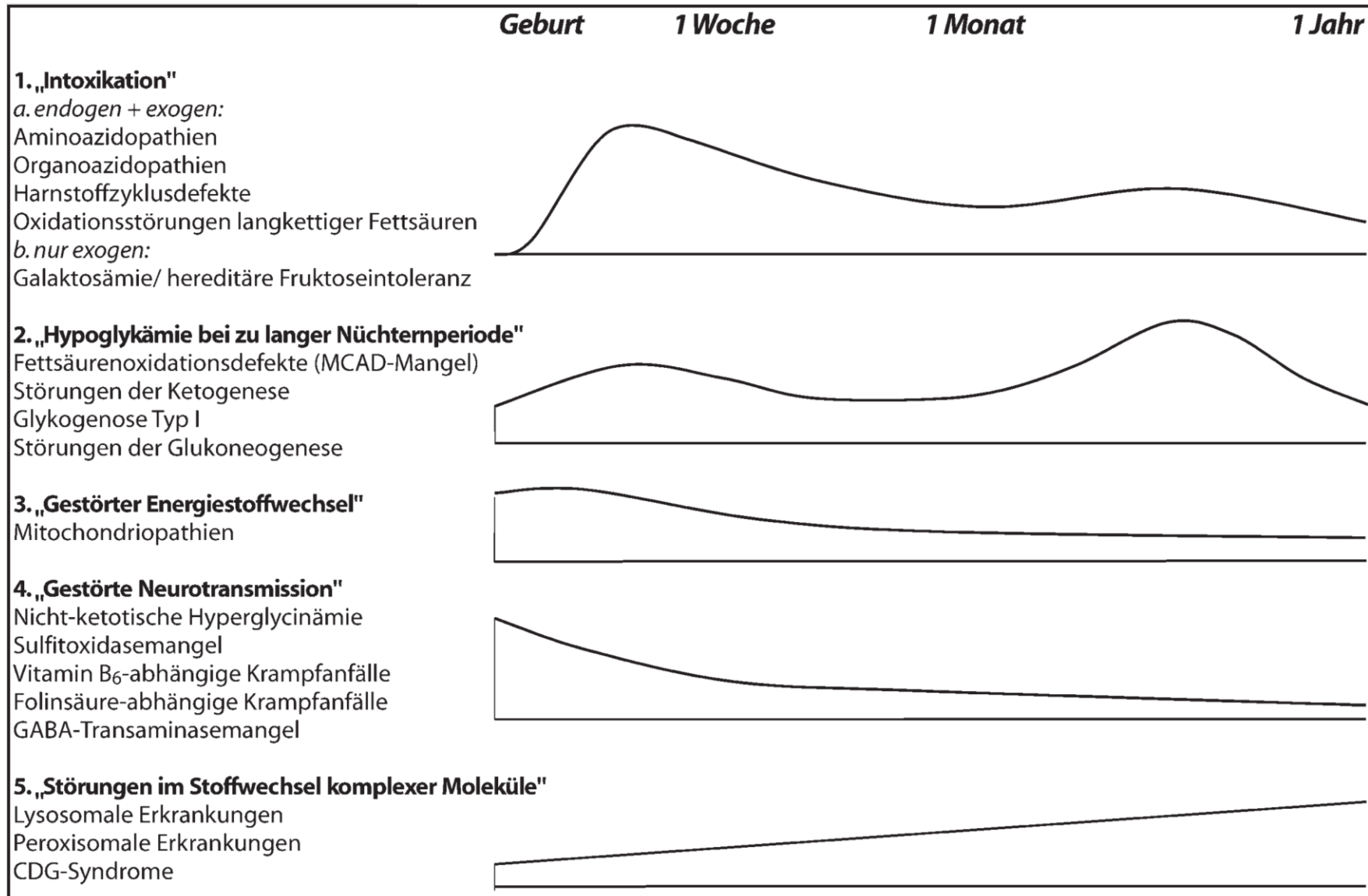
- Beispiel: Ammoniak

Hyperammonämie

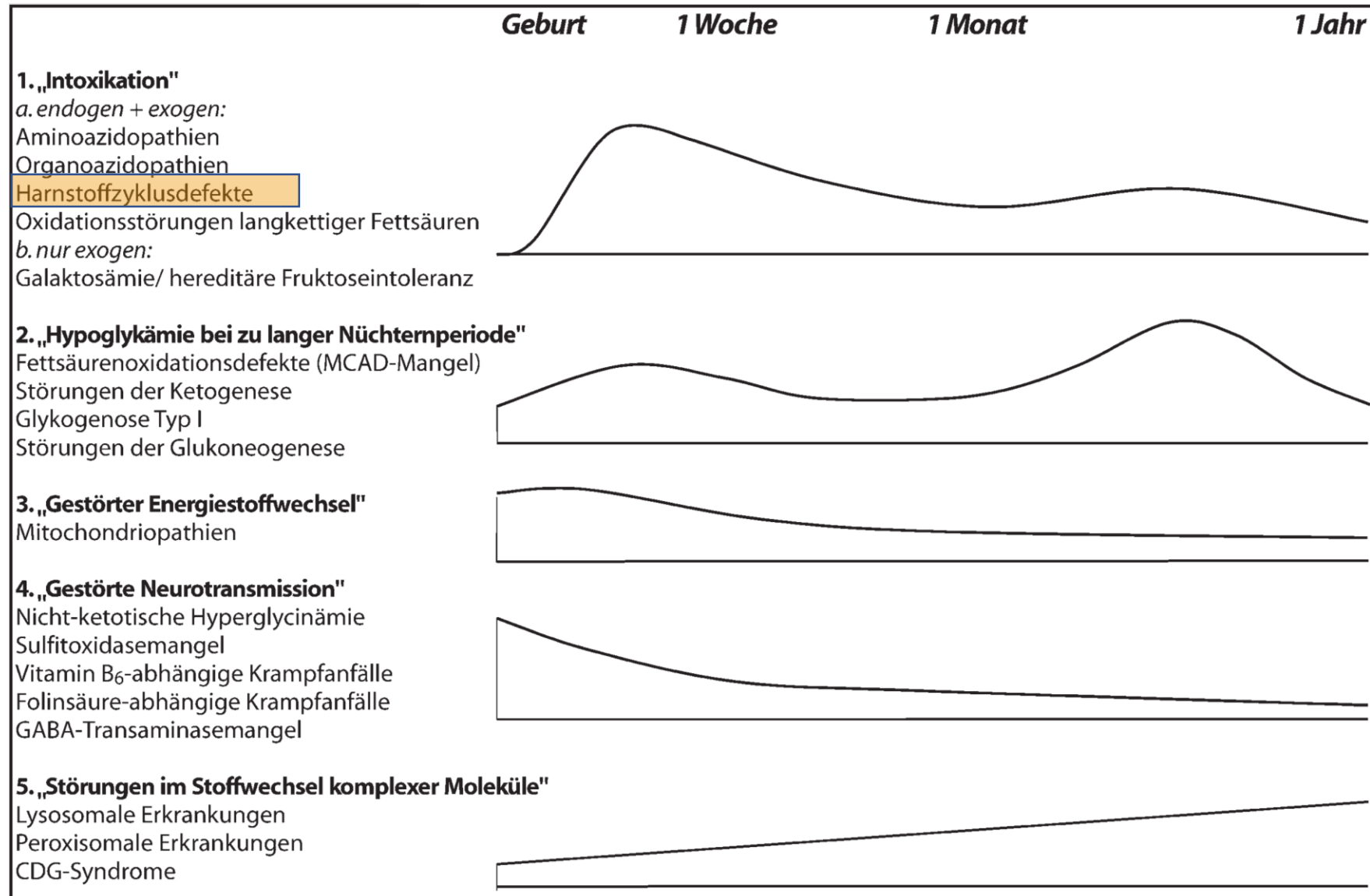
Produktmangel (Energiemangel):

- Beispiel: Glucose

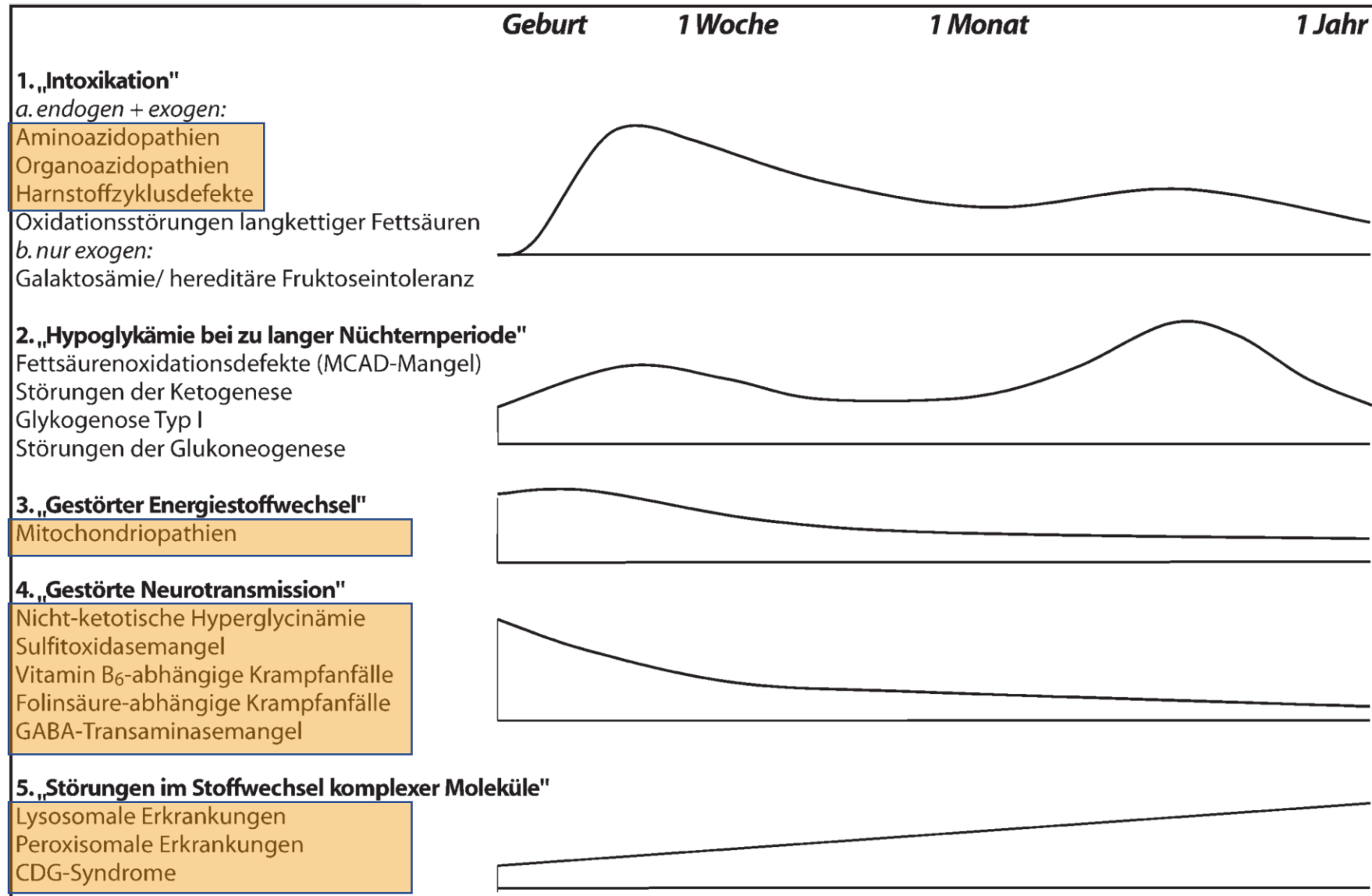
Hypoglykämie



Fall 1



Fall 1



Lokalisation des zugrundeliegenden Stoffwechseldefekts

Zellmembran

Zytoplasma

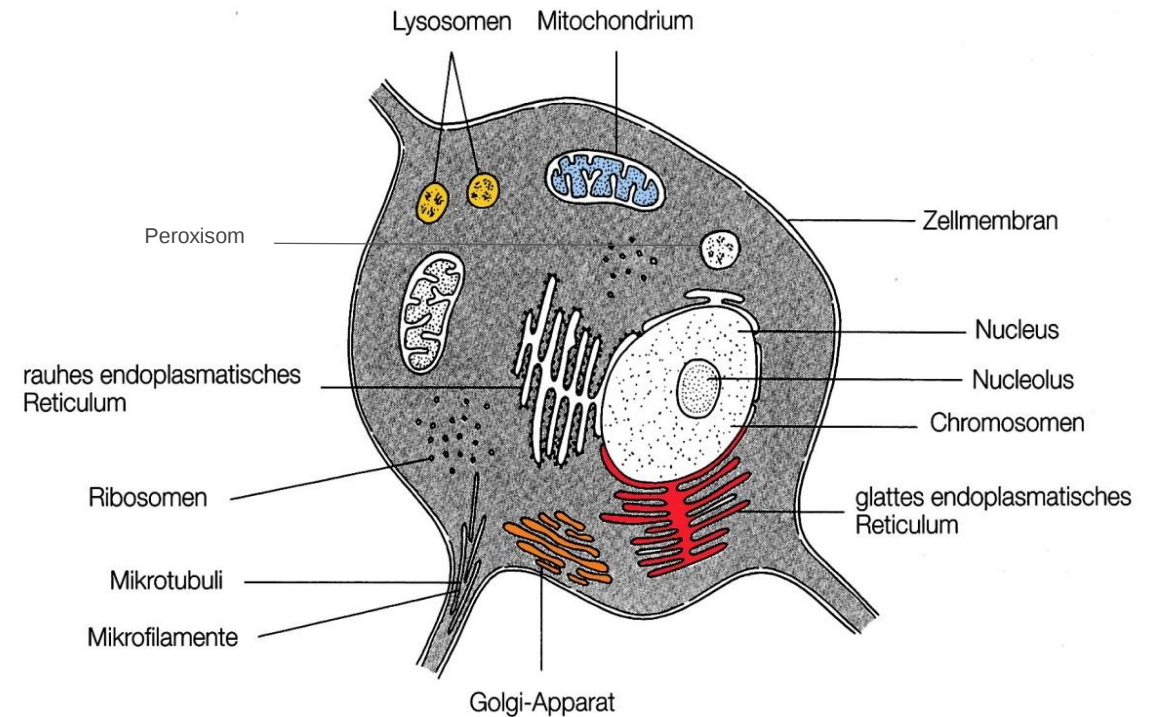
Organellen

Lysosom

Mitochondrium

Peroxisom

ER, Golgi, Vesikel



Neurometabolische Erkrankungen

Zellmembran

Zytoplasma

Lysosom

Mitochondrium

Peroxisom

ER, Golgi, Vesikel

Neurometabolische Erkrankungen

Zellmembran	Zytoplasma	Lysosom	Mitochondrium	Peroxisom	ER, Golgi, Vesikel
Glucose-transporter-defizienz I (GLUT 1) Cerebrale Folatrezeptor-defizienz	Vitamin B6 abhängige Epilepsien M. Canavan	Sphingo-lipidosen Zeroidlipo-fuszinosen	Atmungs-kettendefekte Glutarazidurien	Adrenoleuko-dystrophie Zellweger-erkrankungen	Congenital Disorders of Glycosylation Menkes-Syndrom

Grundlagen

Besonderheiten der Anamnese, Klinik, Diagnostik

Therapieverfahren

Klinische Beispiele

Zusammenfassung

Anamnese

symptomfreies Intervall

Diätänderungen, Fastenperioden, Infekte, Stress

unklare Todesfälle im Kindesalter

Krisen

Entwicklung

Anfälle

Bewegungsauffälligkeiten

...



Besonderheiten der Anamnese, Klinik, Diagnostik

Symptome Neugeborene

Somnolenz, Apathie, Koma

Cerebrale Anfälle

Muskuläre Hypotonie

Trinkschwäche

Bewegungsstörung

Atemstörungen

Dysmorphien

...



Besonderheiten der Anamnese, Klinik, Diagnostik

Symptome Säuglinge und Kleinkinder

Somnolenz, Apathie, Koma

Cerebrale Anfälle

Entwicklungsstörungen

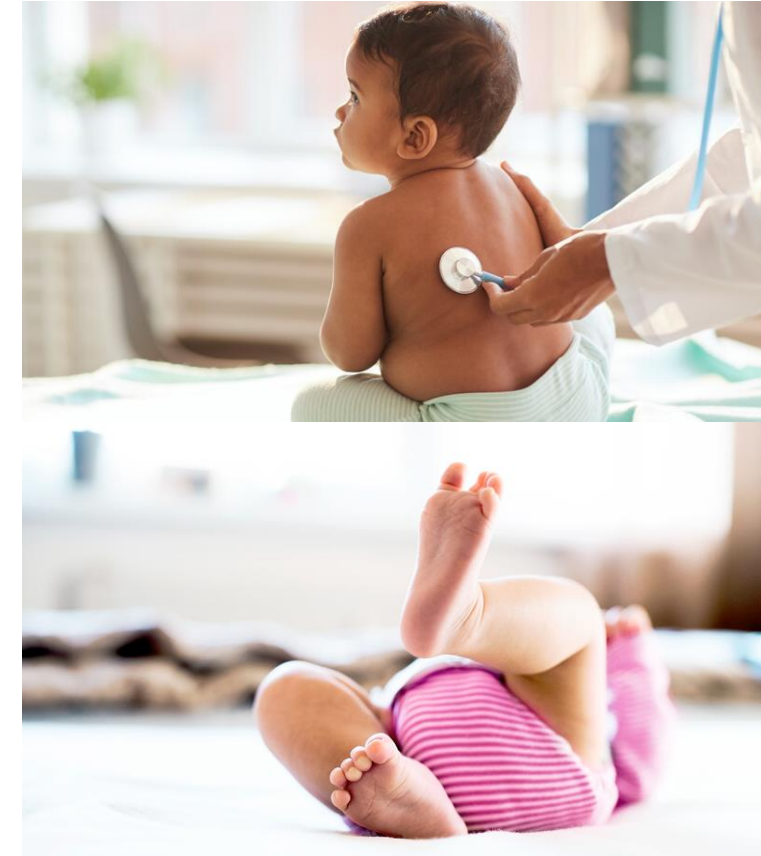
Bewegungsstörungen

Muskeltonusstörungen

Hepatosplenomegalie

Dysmorphien

...



Symptome ältere Kinder und Jugendliche

Cerebrale Anfälle

Bewegungsstörungen

Muskeltonusstörungen

Wachstumsstörungen

Schulschwierigkeiten

Seh-, Hörstörungen

Aufmerksamkeitsstörungen, Psychosen

...



Akut

Glucose

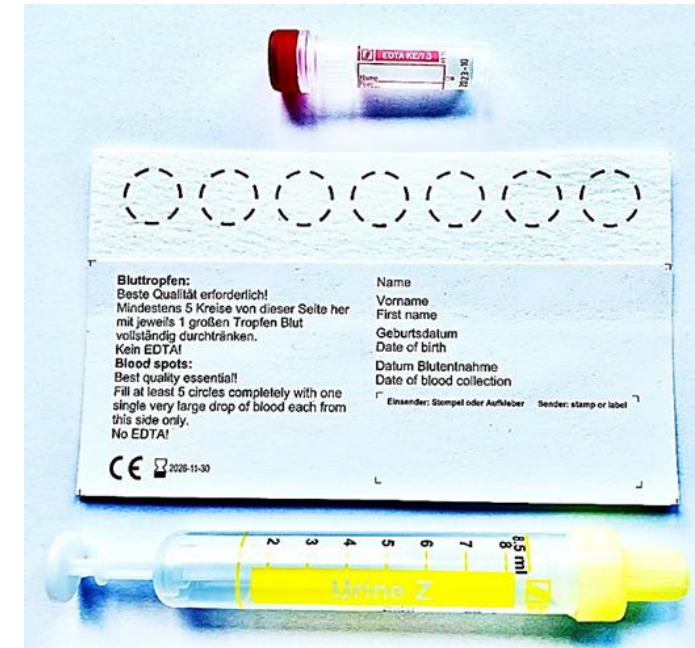
pH

Ammoniak

Anionenlücke: $[\text{Na}+\text{K}]-[\text{Cl}+\text{HCO}_3] \leq 16 \text{ mmol/l}$

Laktat

Ketone



Cave: Diagnostische Blutabnahme (Critical sample) vor Intervention!

Blut

AST, ALT, GGT, CK, Kreatinin, TSH, T3, T4, Homozystein

Vitamine, Spurenelemente, Eisenparameter

VLCFA und Plasmalogene

Acylcarnitine

Aminosäuren im Plasma

Transferrinelektropherese

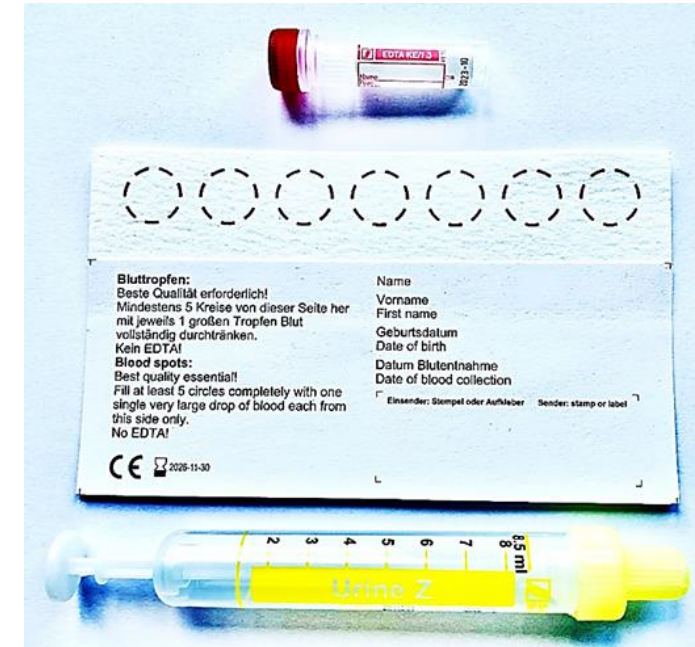
Liquor

Glucose, Protein, Laktat

Biogene Amine und Neurotransmitter

Aminosäuren

Non-reducing-end Glykosaminoglykane



Urin

Ketone

Organische Säuren

Kreatin/Guanidinoazetat

Purin/Pyrimidine

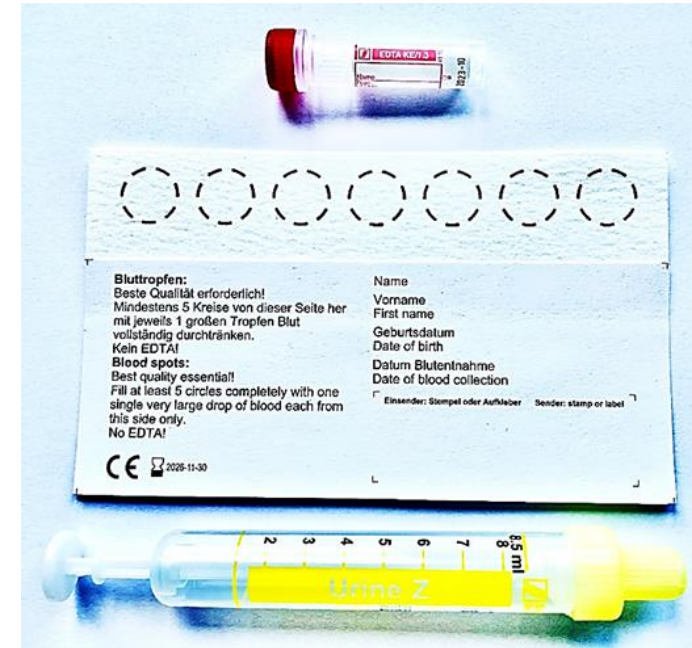
Sulfitest

Andere

Muskel-, Hautbiopsien

Enzymaktivitätsassays

Genetische Untersuchungen



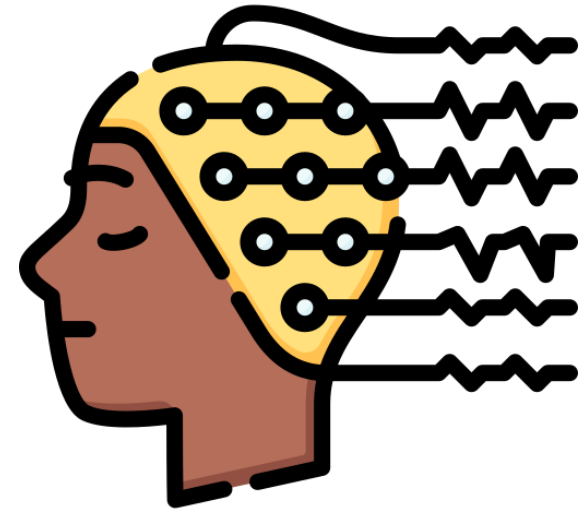
Apparative Diagnostik

cMRT, MRS

EEG

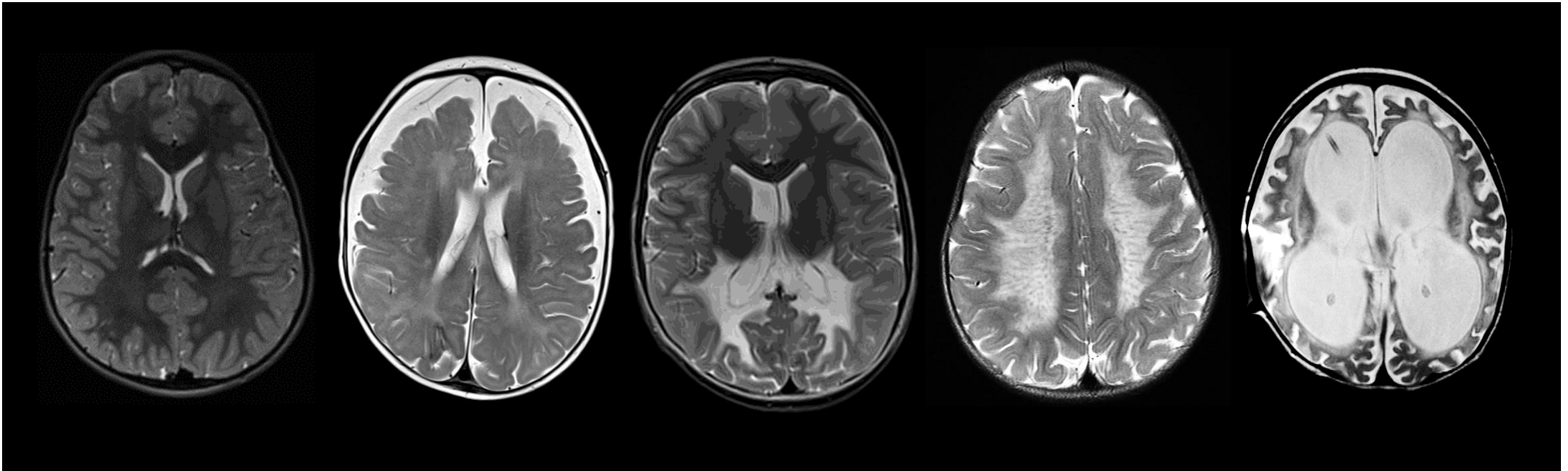
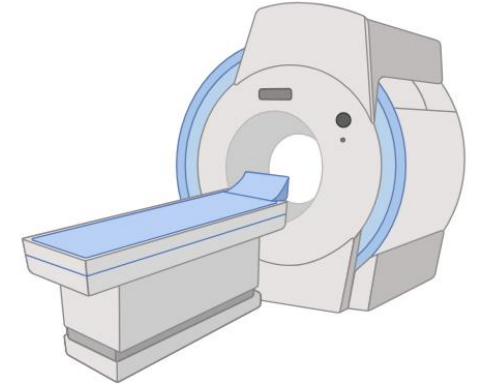
Röntgen

Sonografie



Apparative Diagnostik

cMRT



Grundlagen

Besonderheiten der Anamnese, Klinik, Diagnostik

Therapieverfahren

Klinische Beispiele

Zusammenfassung

Grundlegende Prinzipien

Substrat-/Produktebene: Supplementierung

Reduktion

Inhibition

Enzymebene: Ersatztherapie

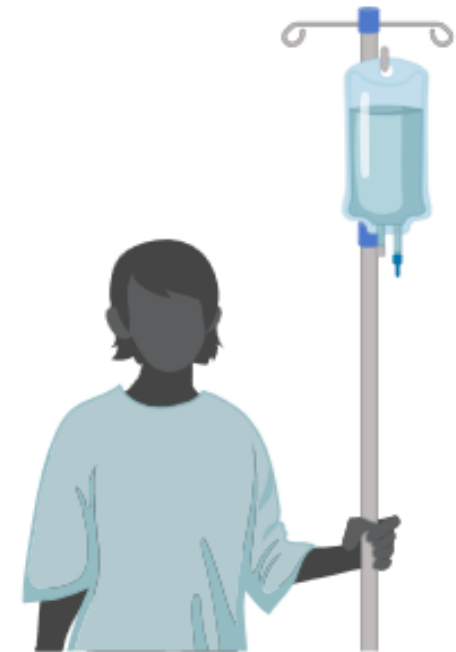
Chaperone

Genebene: Gentherapie

Genediting

HSCT

Organersatz



Grundlagen

Besonderheiten der Anamnese, Klinik, Diagnostik

Therapieverfahren

Klinische Beispiele

Zusammenfassung



Anamnese und Klinik

3. Kind nicht konsanguiner Eltern

wenig Kindsbewegungen intrauterin

Haut nach der Geburt schlaff, schuppig

Psychomotorische Entwicklung:

mit 5 Monaten kein Greifen, kein Hand-Mund-Kontakt

mit 12 Monaten kein Greifen, keine Kopfkontrolle, kein Unterarmstütz



Stationäre Aufnahme mit 12 Monaten

cerebrale Anfälle

Muskelhypotonie

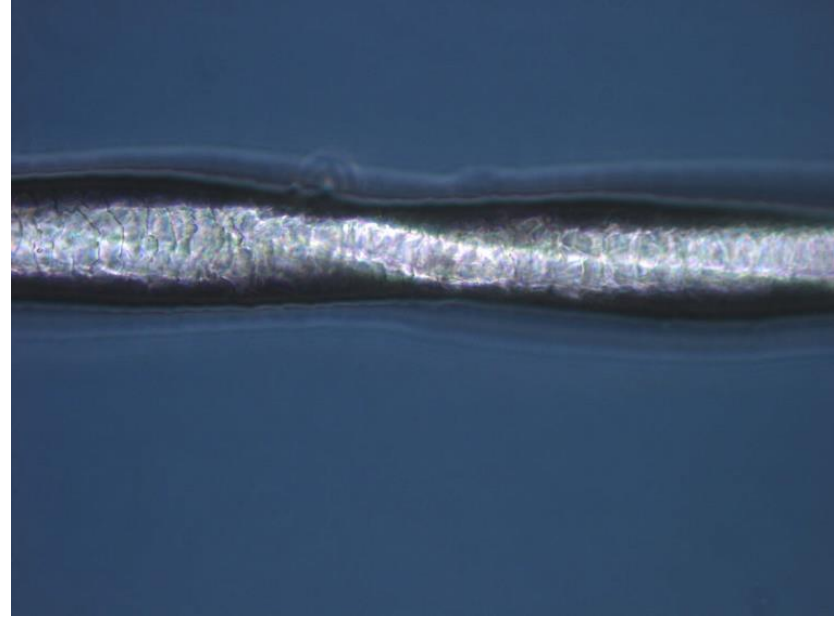
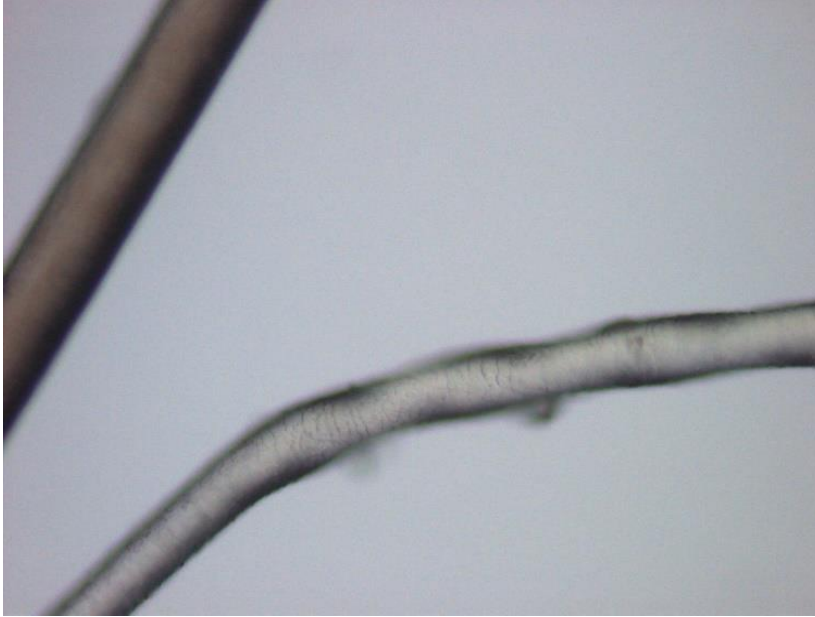
Dysmorphe Stigmata

keine Augenbrauen

wenig Haupthaar (kurz, gekräuselt, brüchig)



Fall 2



Diagnostik

Haarmikroskopie:

Pili torti

Kinky-Hair-Syndrome

Laborparameter:

Serum-Kupfer erniedrigt

Serum-Coeruloplasmin erniedrigt

Molekulargenetik:

Mutation im ATP7A-Gen (Deletion Exon 6-17)

Diagnose

Menkes-Syndrom



Diagnostik

Haarmikroskopie:

Pili torti

Kinky-Hair-Syndrom

Laborparameter:

Serum-Kupfer erniedrigt

Serum-Coeruloplasmin erniedrigt

Molekulargenetik:

Mutation im ATP7A-Gen (Deletion Exon 6-17)

Diagnose

Menkes-Syndrom



Kupferstoffwechselstörung

Defekt der kupfertransportierenden ATPase7A

gestörter intrazellulärer Kupfertransport insbesondere in Enterozyten

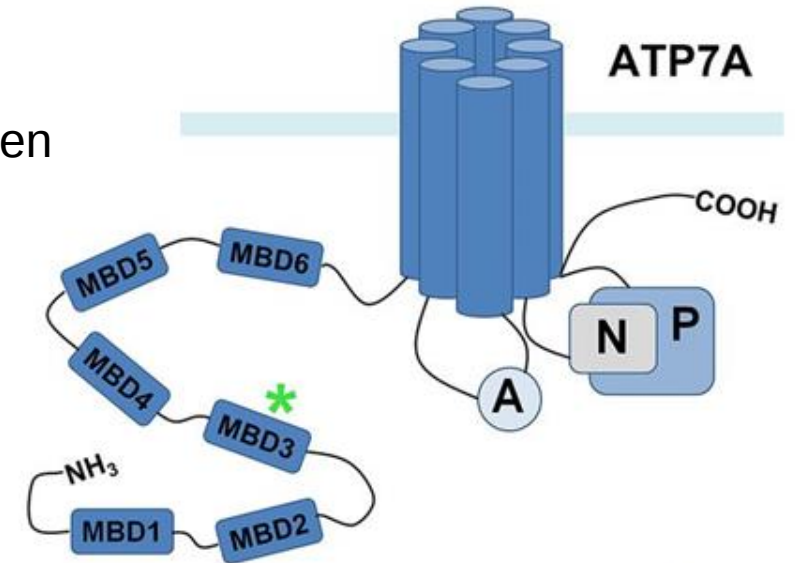
Symptome:

- Entwicklungsstörung
- zerebrale Degeneration
- Epilepsie
- Cutis laxa
- Pili torti

zuerst bekannt in Schafen, identischer biochemischer Defekt

Therapie

Kupfersubstitution s.c.



Kupferstoffwechselstörung

Defekt der kupfertransportierenden ATPase7A

gestörter intrazellulärer Kupfertransport insbesondere in Enterozyten

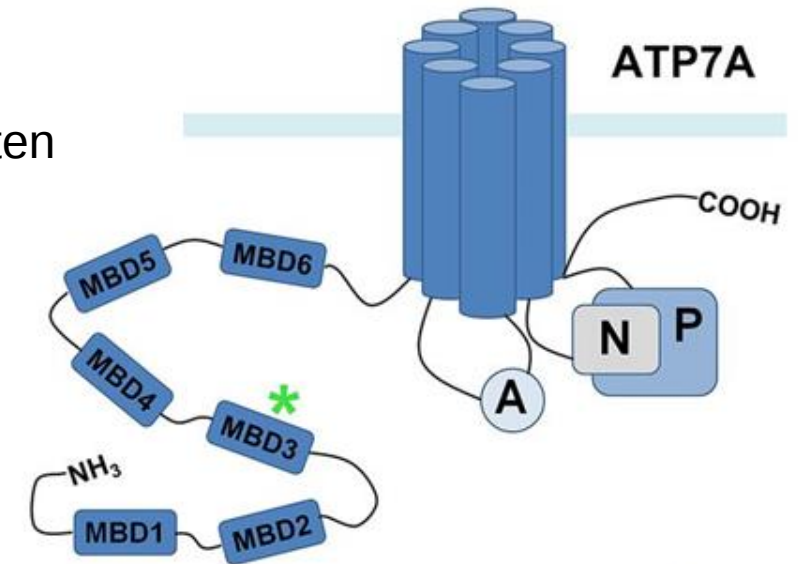
Symptome:

- Entwicklungsstörung
- zerebrale Degeneration
- Epilepsie
- Cutis laxa
- Pili torti

zuerst bekannt in Schafen, identischer biochemischer Defekt

Therapie

Kupfersubstitution s.c.



3

Neurometabolische Erkrankungen

Zellmembran

Zytoplasma

Lysosom

Mitochondrium

Peroxisom

ER, Golgi, Vesikel

Sphingolipidosen

**Neuronale
Zeroidlipofus-
zinosen**

Fall 3

1. Sohn gesunder, nicht konsanguiner Eltern

unauffällige frühkindliche Entwicklung

erste Symptome:

Sprachentwicklungsverzögerung

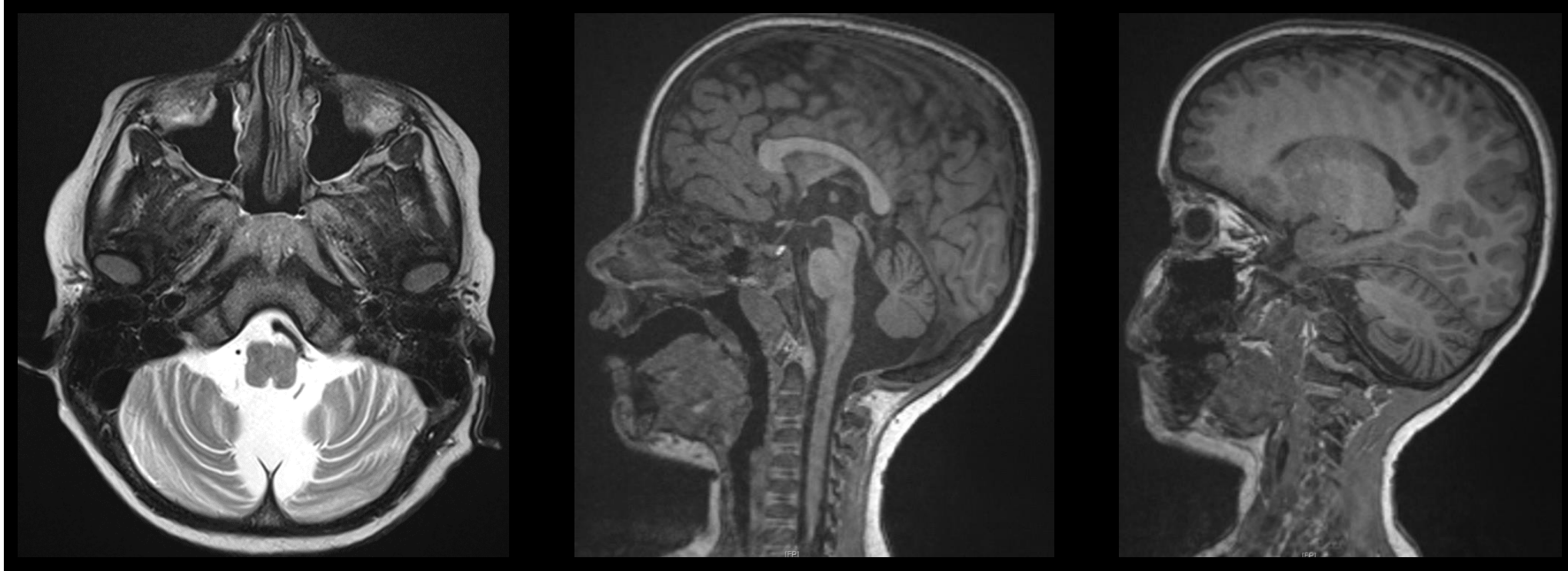
im Verlauf:

fiebergebundene zerebrale Anfälle

Anfälle ohne Fieber



cMRT



→ **Kleinhirnatrophie**

Fall 3 - Labordiagnostik

Exomsequenzierung:

homozygote Mutation im TPP1-Gen

Aktivitätsmessung lysosomaler Enzyme in Trockenblut:

fehlende Aktivität der Tripeptidylpeptidase I

Diagnose:

Neuronale Zeroidlipofuszinose Typ 2 (CLN2-Defekt)



Fall 3 - Labordiagnostik

Exomsequenzierung:

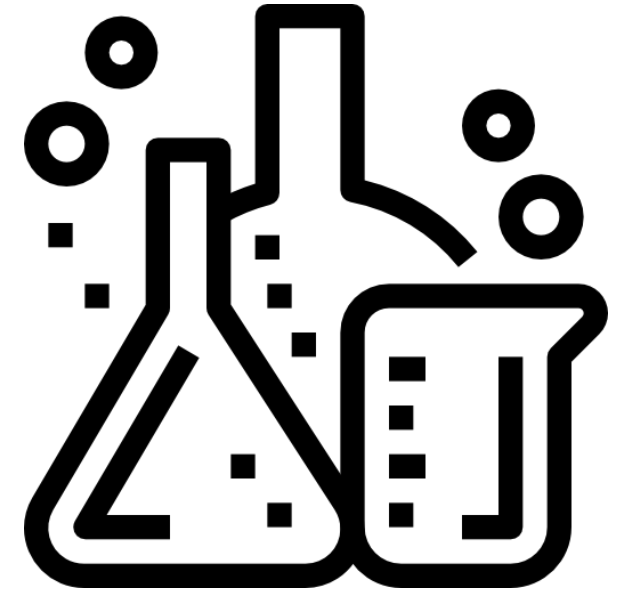
homozygote Mutation im TPP1-Gen

Aktivitätsmessung lysosomaler Enzyme in Trockenblut:

fehlende Aktivität der Tripeptidylpeptidase I

Diagnose:

Neuronale Zeroidlipofuszinose Typ 2 (CLN2-Defekt)



CLN2-Erkrankung

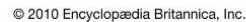
Inzidenz 0.5:100.000, autosomal-rezessiv

Gruppe der Neuronalen Zeroidlipofuszinosen

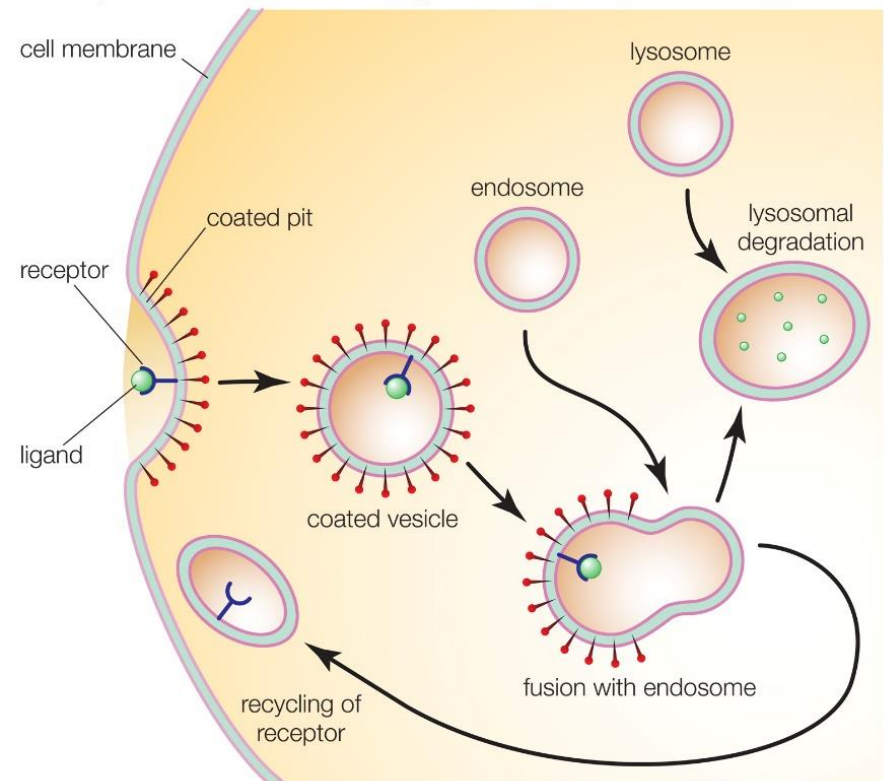
Leitsymptome:

- zunächst normale Entwicklung
- Sprachstörungen
- Zerebrale Anfälle
- Kleinhirnatrophie
- Rapider Verlust von Fähigkeiten
- Blindheit

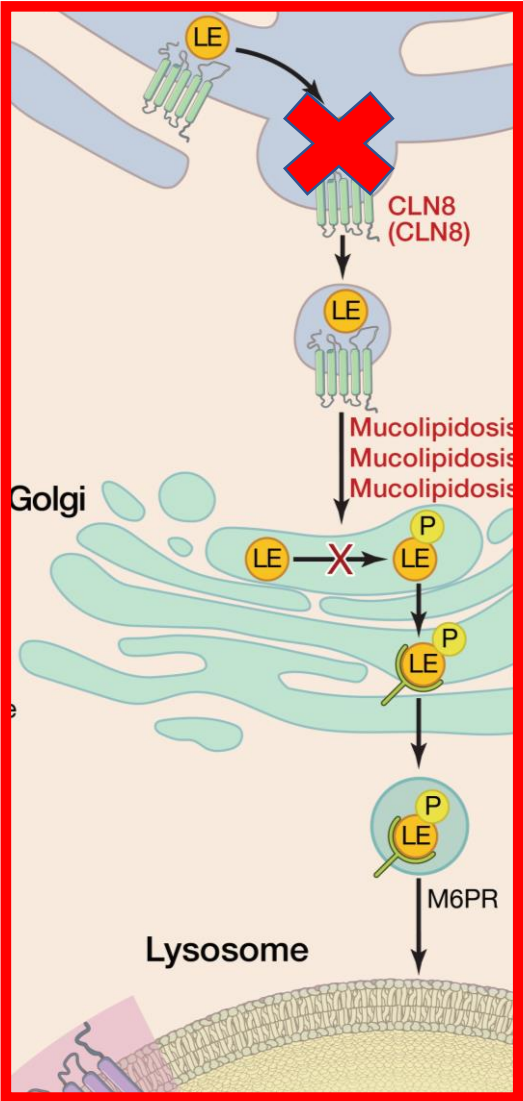
UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**



Receptor-mediated endocytosis

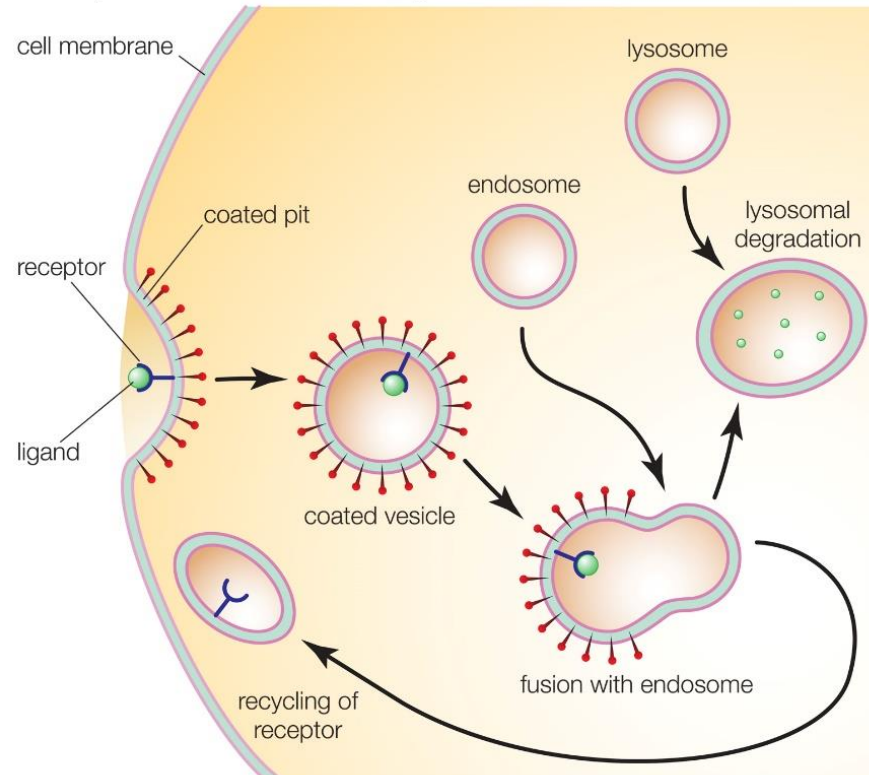


© 2010 Encyclopædia Britannica, Inc.



Enzyzersatztherapie – Prinzip

Receptor-mediated endocytosis

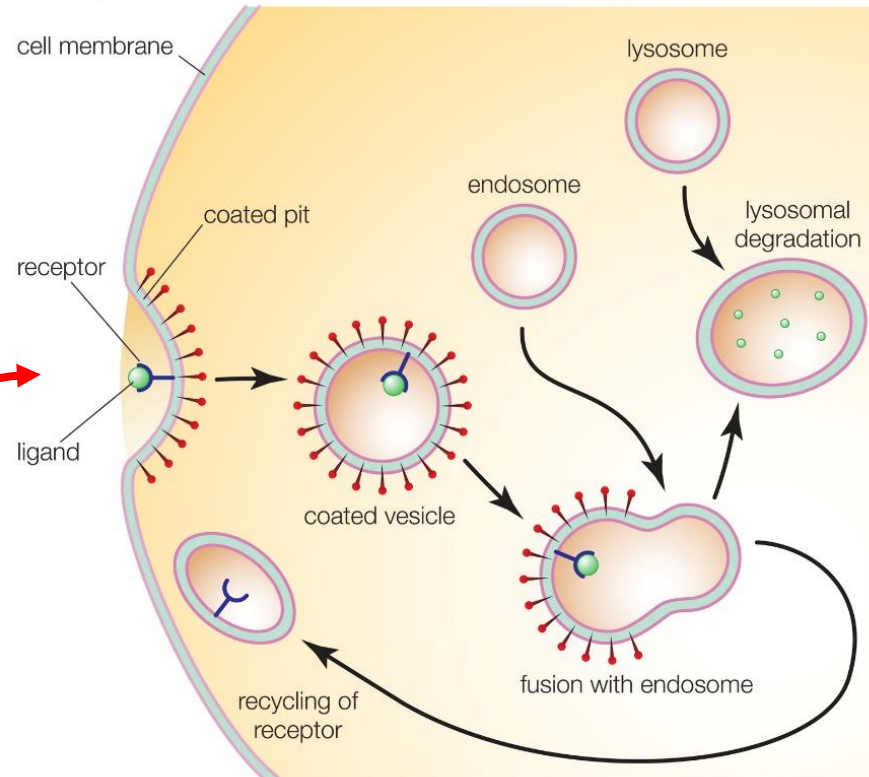


© 2010 Encyclopædia Britannica, Inc.



Enzyzersatztherapie – Prinzip

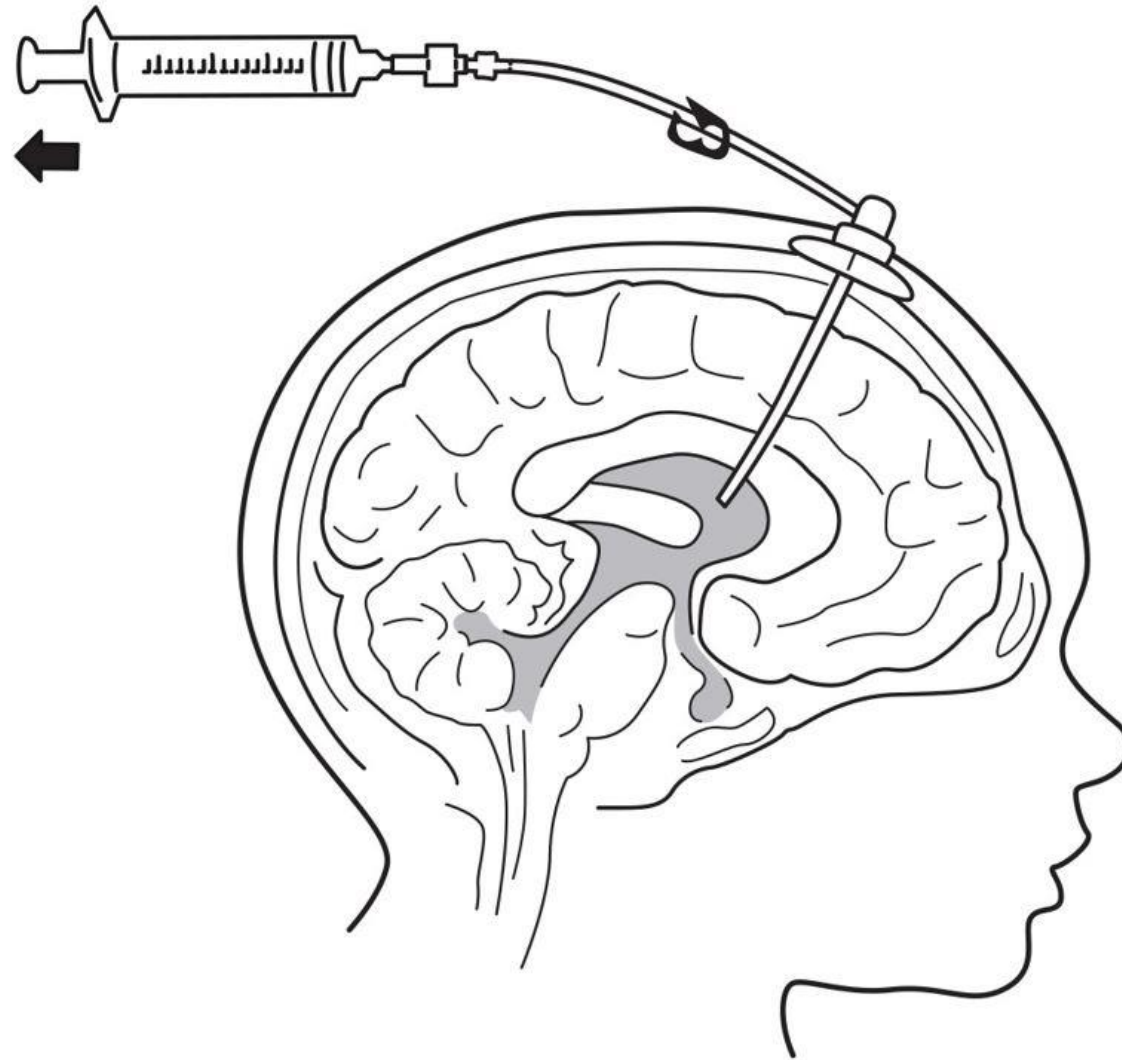
Receptor-mediated endocytosis



© 2010 Encyclopædia Britannica, Inc.



CLN2-Erkrankung – Intrathekale Enzyzersatztherapie



Zugelassene Therapien:

Morbus Gaucher

Morbus Fabry

Morbus Pompe

MPS I, II, IVa, VI, VII

Neuronale Zeroidlipofuszinose Typ II

Lysosomale saure Lipase-Defizienz



4

Neurometabolische Erkrankungen

Zellmembran

Zytoplasma

Lysosom

Mitochondrium

Peroxisom

ER, Golgi, Vesikel

**Sphingo-
lipidosen**

Neuronale
Zeroidlipofus-
zinosen

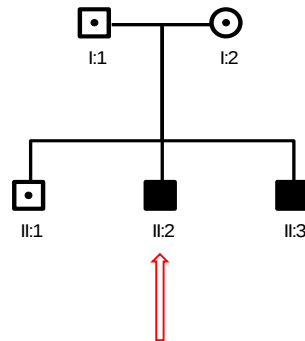
Fall 4

2. Sohn gesunder, nicht konsanguiner Eltern

unauffällige frühkindliche Entwicklung

erste Symptome im Kindergarten:

Handlungen deutlich langsamer



Fall 4

weiterer Verlauf:

Konzentrationsschwierigkeiten in der Schule

ab 6. Klasse Probleme in Mathematik

Wiederholung der 6. und 8. Klasse

Verlassen der Schule ohne Abschluss in der 9. Klasse

ab dem 17. Lebensjahr:

zunehmend undeutliche Sprache

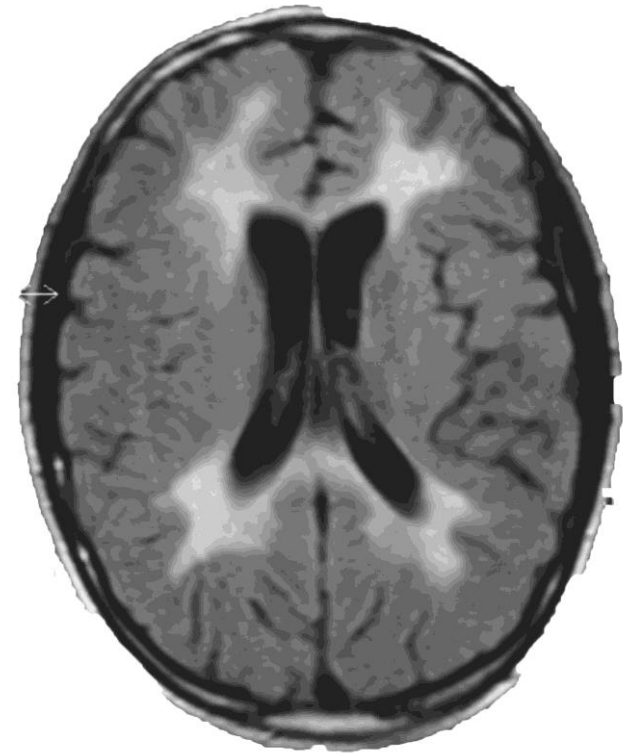
Orientierungsschwierigkeiten

Gedächtnislücken

Störungen der Feinmotorik



cMRT



Fall 4 - Labordiagnostik

Urinanalytik:

Sulfatidausscheidung ↑

Aktivitätsmessung lysosomaler Enzyme in Leukozyten:

fehlende Aktivität der Arylsulfatase A

Molekulargenetik:

Mutation im ARSA-Gen

Diagnose:

Metachromatische Leukodystrophie (MLD)



Fall 4 - Labordiagnostik

Urinanalytik:

Sulfatidausscheidung ↑

Aktivitätsmessung lysosomaler Enzyme in Leukozyten:

fehlende Aktivität der Arylsulfatase A

Molekulargenetik:

Mutation im ARSA-Gen

Diagnose:

Metachromatische Leukodystrophie (MLD)



Metachromatische Leukodystrophie

Inzidenz 1:100.000, autosomal-rezessiv

Gruppe der Sphingolipidosen

Defekt einer lysosomalen Hydrolase

Akkumulation von Sphingolipiden im Lysosom → Zellpathologie

Leitsymptome:

- zunächst normale Entwicklung

- Verlust von Fähigkeiten

- periphere Neuropathie

- Spastik ohne Reflexerhöhung

- Psychiatrische Symptome

Metachromatische Leukodystrophie

Inzidenz 1:100.000, autosomal-rezessiv

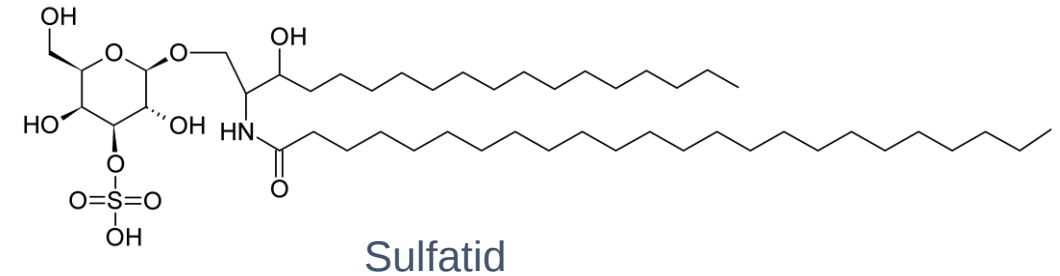
Gruppe der Sphingolipidosen

Defekt einer lysosomalen Hydrolase

Akkumulation von Sphingolipiden im Lysosom → Zellpathologie

Leitsymptome:

- zunächst normale Entwicklung
- Verlust von Fähigkeiten
- periphere Neuropathie
- Spastik ohne Reflexerhöhung
- Psychiatrische Symptome



Metachromatische Leukodystrophie

Inzidenz 1:100.000, autosomal-rezessiv

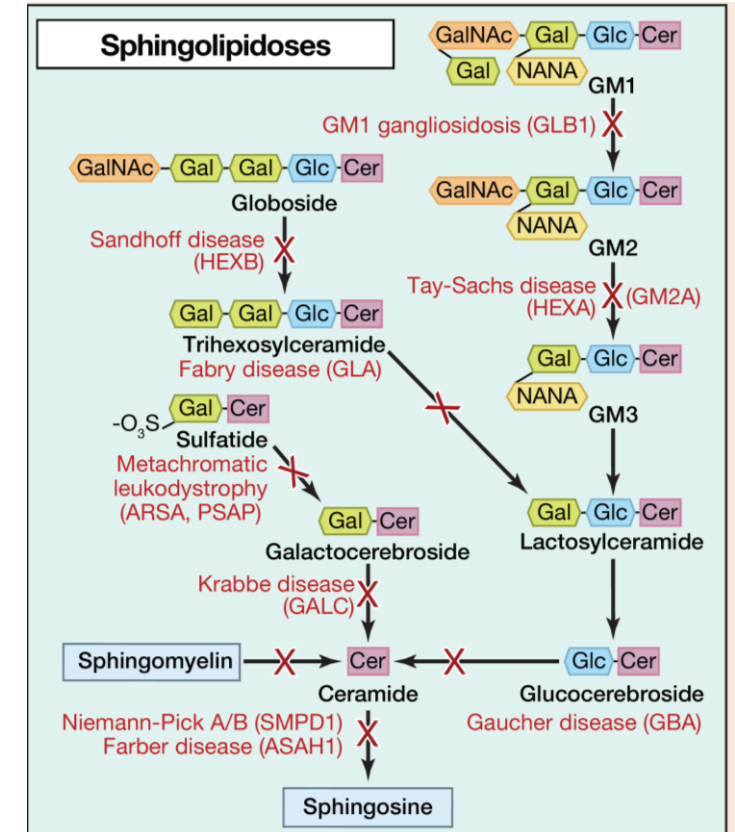
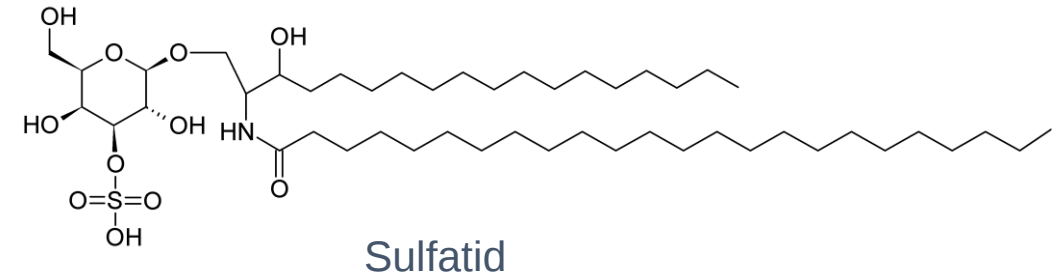
Gruppe der Sphingolipidosen

Defekt einer lysosomalen Hydrolase

Akkumulation von Sphingolipiden im Lysosom → Zellpathologie

Leitsymptome:

- zunächst normale Entwicklung
- Verlust von Fähigkeiten
- periphere Neuropathie
- Spastik ohne Reflexerhöhung
- Psychiatrische Symptome



Metachromatische Leukodystrophie

Inzidenz 1:100.000, autosomal-rezessiv

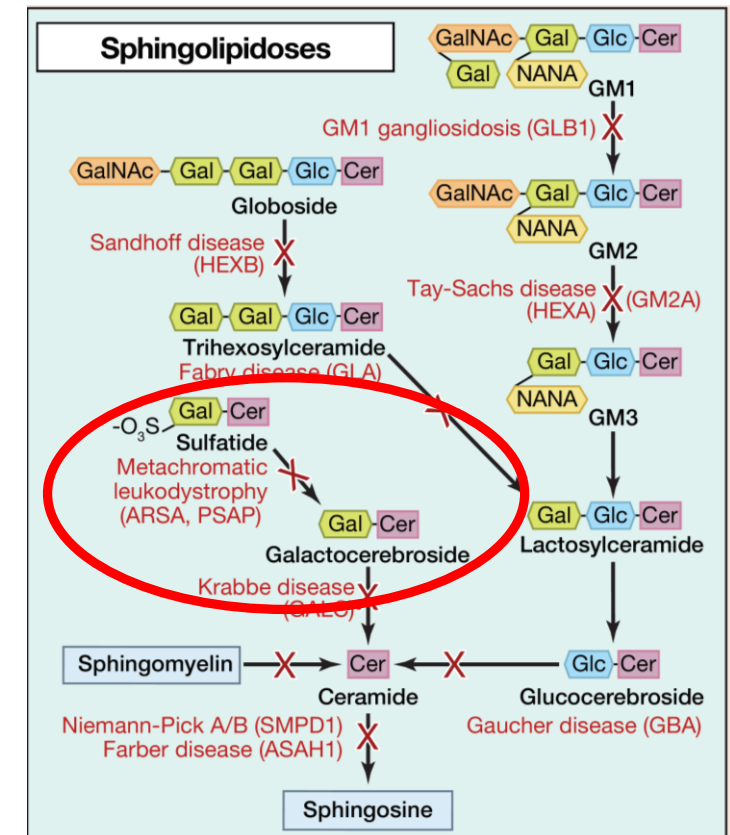
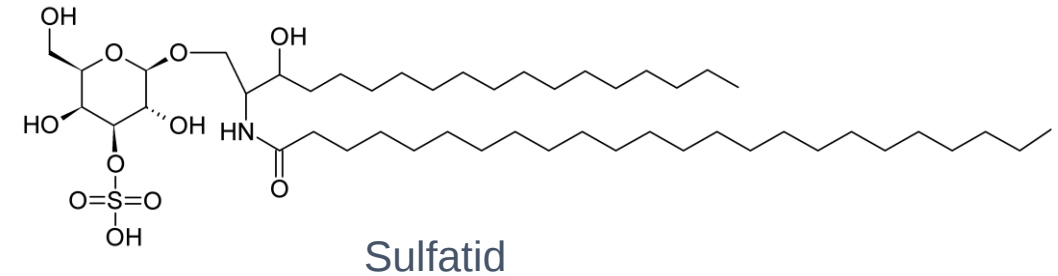
Gruppe der Sphingolipidosen

Defekt einer lysosomalen Hydrolase

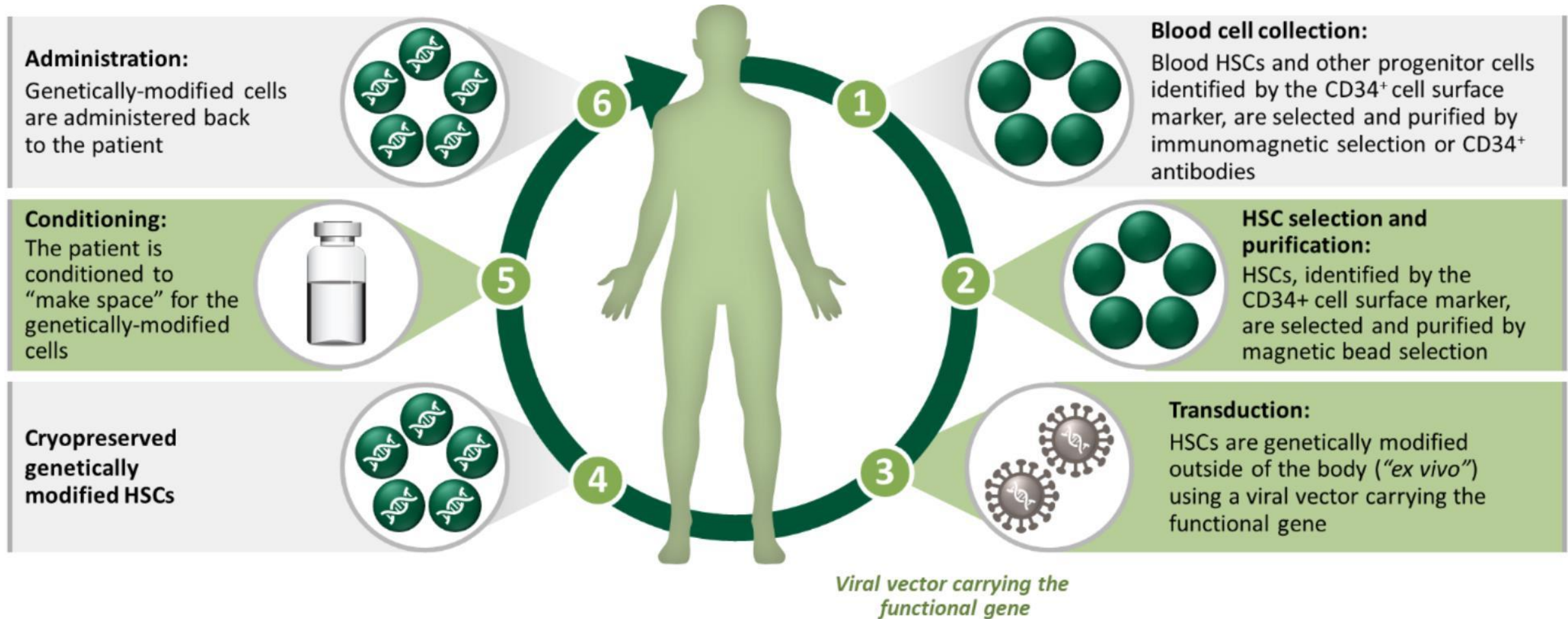
Akkumulation von Sphingolipiden im Lysosom → Zellpathologie

Leitsymptome:

- zunächst normale Entwicklung
- Verlust von Fähigkeiten
- periphere Neuropathie
- Spastik ohne Reflexerhöhung
- Psychiatrische Symptome



Metachromatische Leukodystrophie – Therapie



Ex-vivo Gentherapie

THE LANCET

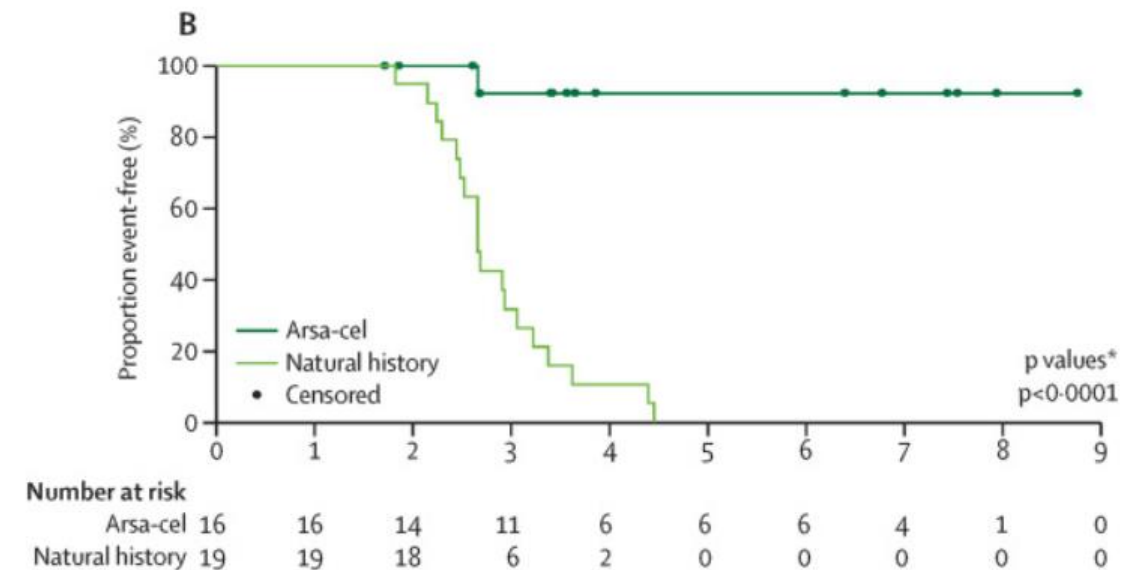


Volume 399, Issue 10322, 22–28 January 2022, Pages 372–383

Articles

Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access

Francesca Fumagalli MD^{a b c *}, Valeria Calbi MD^{a b *}, Maria Grazia Natali Sora MD^c,
Maria Sessa MD^{a p}, Cristina Baldoli MD^e, Paola Maria V Rancoita PhD^{j k}, Francesca Ciotti MSc^b,
Marina Sarzana MSc^b, Maddalena Fraschini MSc^b, Alberto Andrea Zambon MD^c,
Serena Acquati PhD^a, Daniela Redaelli MSc^a, Vanessa Attanasio MSc^a, Simona Miglietta MSc^a,
Fabiola De Mattia MSc^a, Federica Barzaghi MD^{a b}, Francesca Ferrua MD^{a b},
Maddalena Migliavacca MD^{a b}, Francesca Tucci MD^{a b}, Vera Gallo MD^{a b}...
Prof Alessandro Aiuti MD^{a b k †}  



Neurometabolische Erkrankungen

Vesikel

**Neurotransmitter
Störungen**

Menkes-Syndrom

Anamnese

Lia: erstes Kind gesunder, nicht konsanguiner Eltern

reif geboren, normale Adaptation, initiale Entwicklung unauffällig

6. Lebensmonat: Infekt der oberen Luftwege, dabei AZ-Verschlechterung, sehr schlapp

während Infekt deutliche Rückschritte vor allem der motorischen Entwicklung, muskuläre Hypotonie, rez. Augenrollen / starrer Blick

nach Infekt nur unvollständige Erholung, persistierendes Defizit



Klinischer Befund:

schwere generalisierte muskuläre Hypotonie,

Hypomimie

Bewegungsarmut

okulogyre Krisen

MER vorhanden

Kognitiv wach wirkend



Apparative Diagnostik

cMRT unauffällig

EEG altersentsprechend

Laborparameter

CK normwertig

Liquor: Neurotransmitter auffällig

erniedrigte Homovanilinsäure, normwertige 5- Hydroxyindolessigsäure

Molekulargenetik:

Compound-heterozygote Mutationen im Tyrosin-Hydroxylase-Gen

Diagnose

Tyrosinhydroxylasemangel



Apparative Diagnostik

cMRT unauffällig

EEG altersentsprechend

Laborparameter

CK normwertig

Liquor: Neurotransmitter auffällig

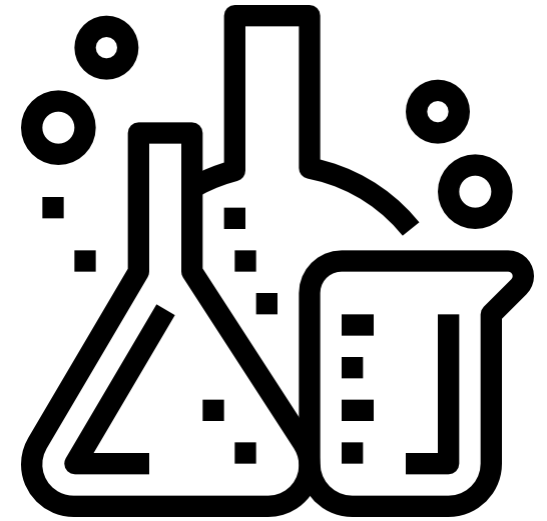
erniedrigte Homovanilinsäure, normwertige 5- Hydroxyindolessigsäure

Molekulargenetik:

Compound-heterozygote Mutationen im Tyrosin-Hydroxylase-Gen

Diagnose

Tyrosinhydroxylasemangel





Tyrosinhydroxylasemangel

Therapie

L-Dopa

Prognose: bei Typ A komplette Remission möglich,
bei Typ B zumindest Symptumlinderung



L-Dopa Tag 13 / 12 Monate alt



L-Dopa Monat 9 / 21 Monate alt

6

Neurometabolische Erkrankungen

Zellmembran

Zytoplasma

Lysosom

Mitochondrium

Peroxisom

ER, Golgi, Vesikel

**Atmungs-
kettendefekte**

Glutarazidurien

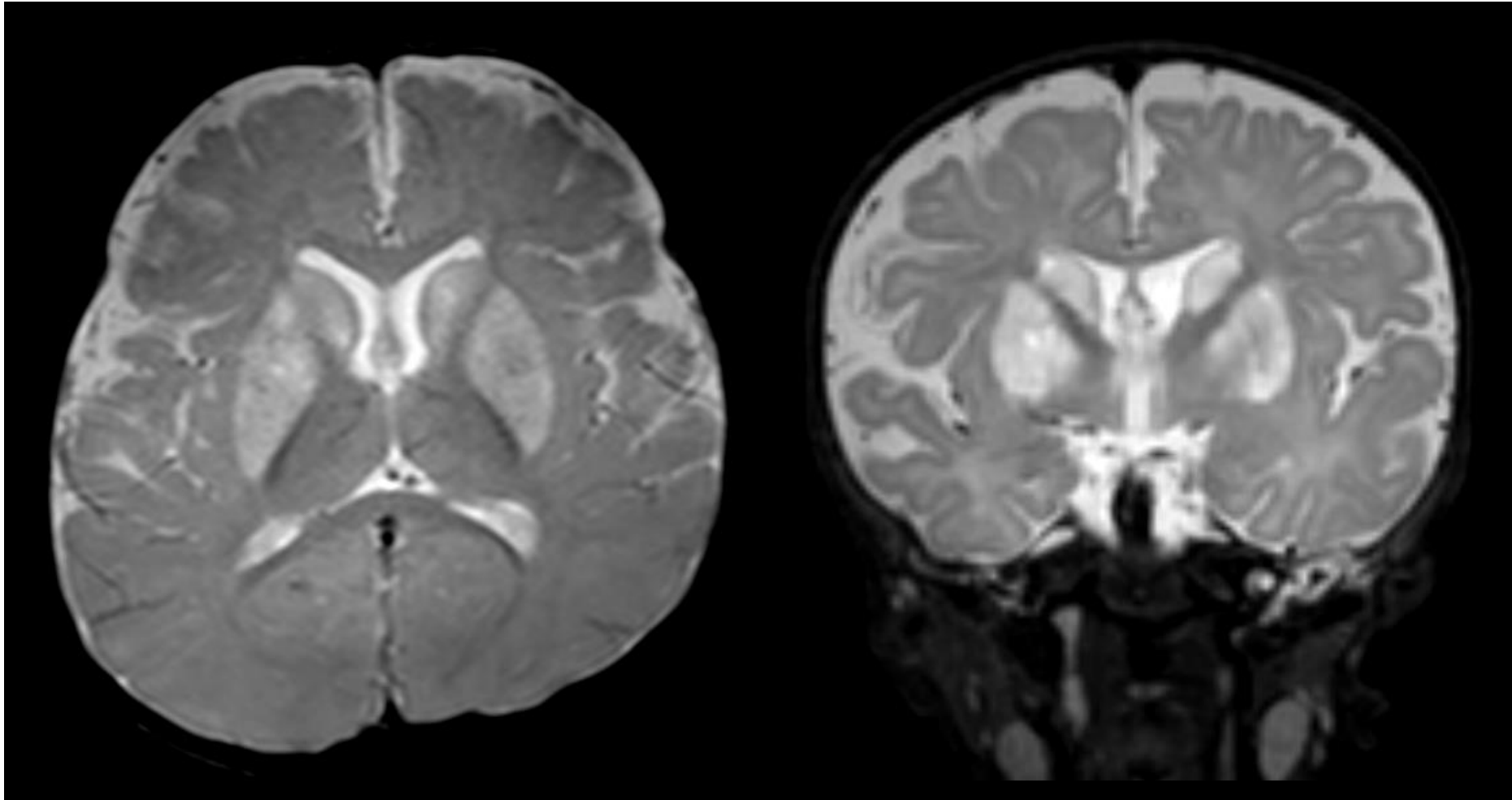
Anamnese

1. Kind, unauffällige Schwangerschaft
erste 4 Wochen normal, keine Trinkschwäche
im Verlauf ausgeprägte Muskelhypotonie
wenig Spontanmotorik, kein Schreien

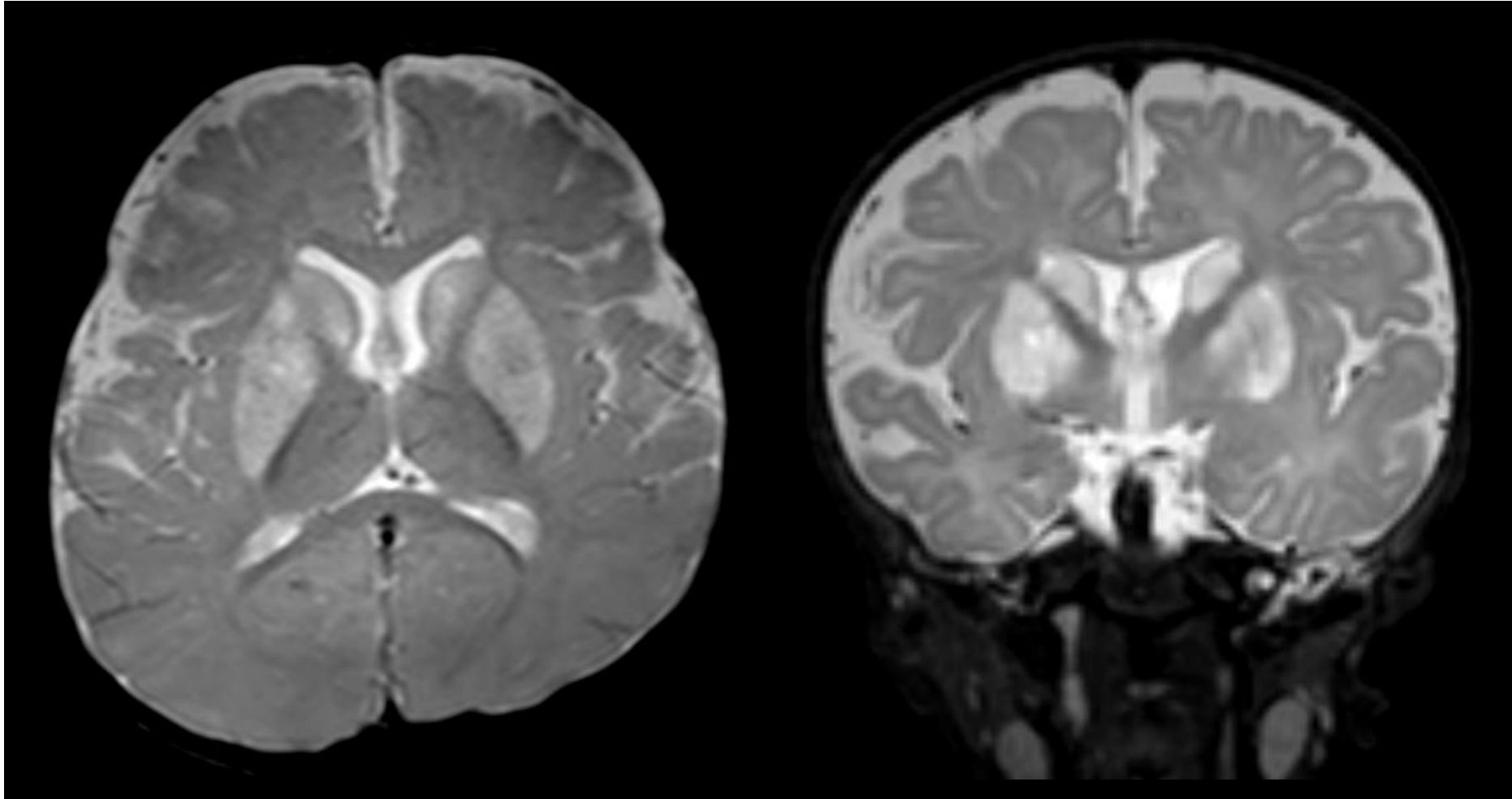
Klinische Untersuchung 3 Monate:

- keine Reaktion auf Geräusche
- keine Kopfkontrolle
- sehr lebhaftes Muskeleigenreflexe





T2-Signalanhebungen in den Basalganglien



T2-Signalanhebungen in den Basalganglien

V.A. LEIGH-SYNDROM

Diagnostik

Hirnstammaudiometrie: pathologische Hörschwelle bds.

EEG: zu hoher Anteil langsamer Wellen

Anfallsbereitschaft

Laborparameter:

Serum-Laktat erhöht, erhöhtes Alanin

Liquor-Laktat erhöht, erhöhtes Pyruvat

Molekulargenetik:

Mutation der mitochondrialen ATP6-Gens (m.8993T>C, Heteroplasmiegrad >97%)

Diagnose

Maternal Inherited Leigh Sndrome (MILS)



Diagnostik

Hirnstammaudiometrie: pathologische Hörschwelle bds.

EEG: zu hoher Anteil langsamer Wellen

Anfallsbereitschaft

Laborparameter:

Serum-Laktat erhöht, erhöhtes Alanin

Liquor-Laktat erhöht, erhöhtes Pyruvat

Molekulargenetik:

Mutation der mitochondrialen ATP6-Gens (m.8993T>C, Heteroplasmiegrad >97%)

Diagnose

Maternal Inherited Leigh Syndrome (MILS)



MILS

Defekt der mitochondrialen ATP6, Untereinheit von Komplex 5

Atmungskettendefekt

Symptome:

muskuläre Hypotonie

Hörstörung

Retinitis Pigmentosa

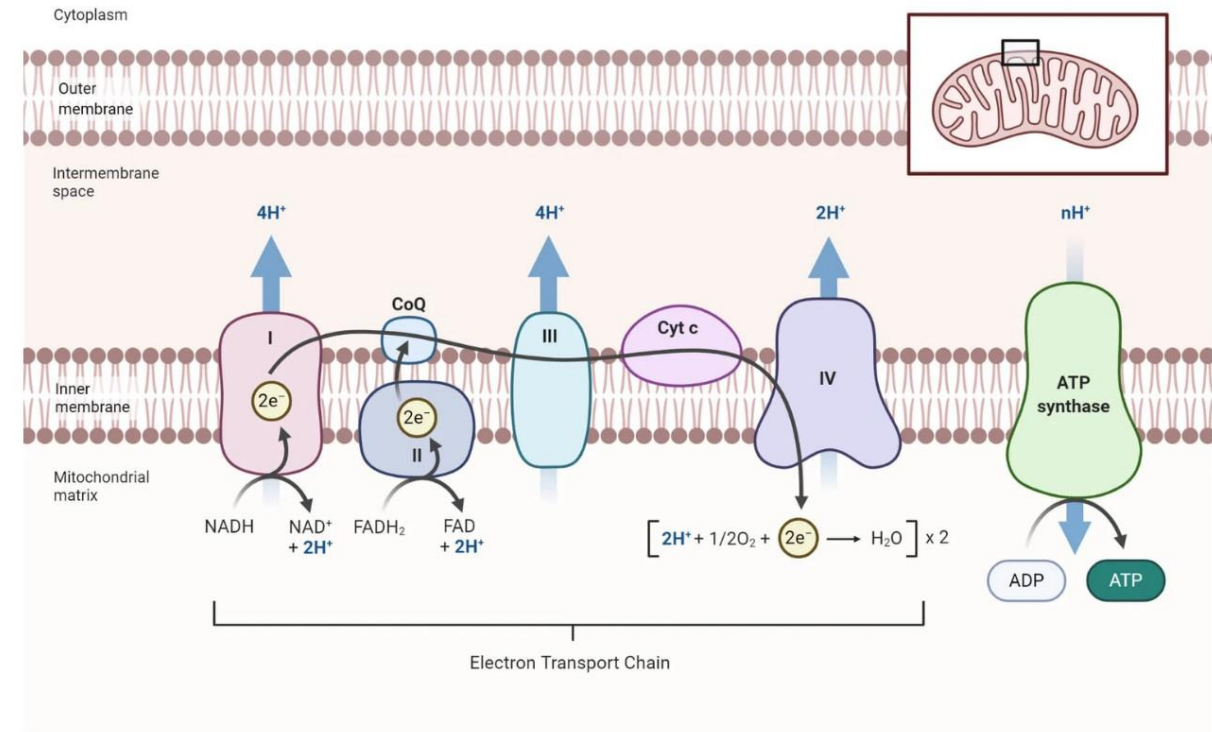
Kardiomyopathie

Myopathie

krisenhafte Verschlechterung

Therapie

off-label Behandlung mit Sildenafil



Grundlagen

Besonderheiten der Anamnese, Klinik, Diagnostik

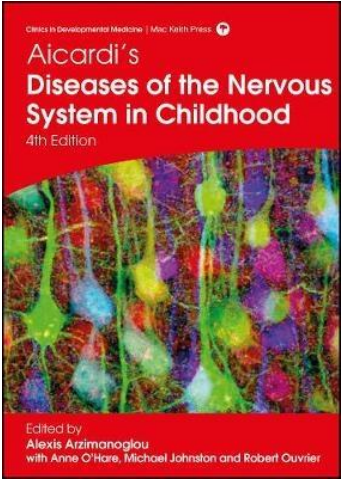
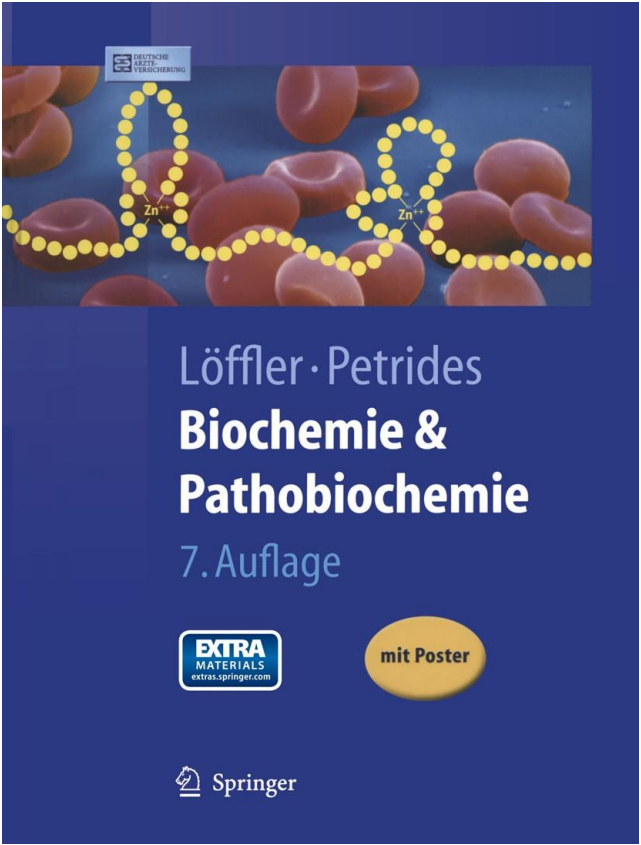
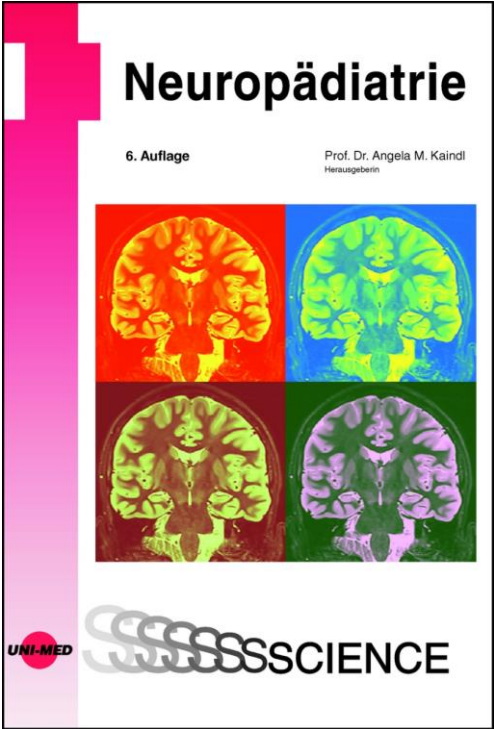
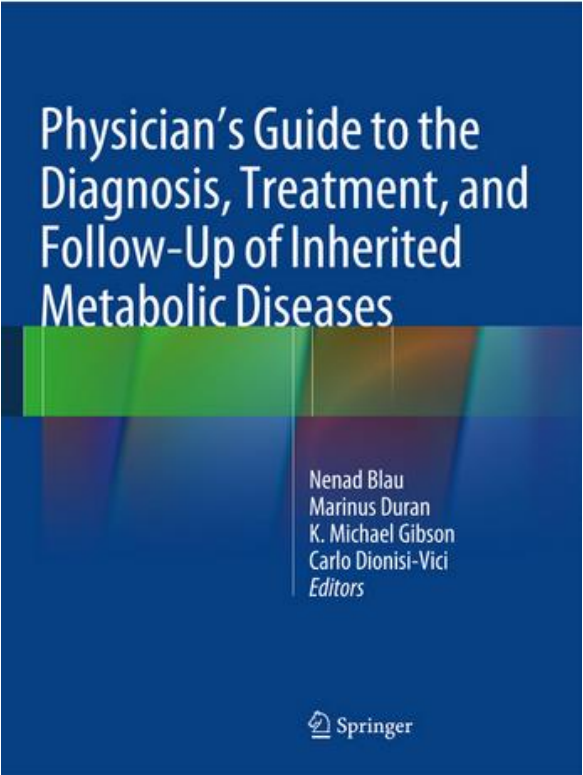
Therapieverfahren

Klinische Beispiele

Zusammenfassung

- Sämtlich seltene Erkrankungen
- Breites Spektrum verschiedener neurologischer Symptome
- MRT mit pathognomonischen Auffälligkeiten
- Spezifische Laborkonstellationen beschleunigen die Diagnose
- Zunehmende Therapieoptionen
- **„Do not miss a treatable disease!“ (J.M. Saudubray)**

Quellen



Prof. Dr. Lars Schlotawa
Universitätsmedizin Göttingen
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel. 0551-3967019
Email: lars.schlotawa@med.uni-goettingen.de

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

