PAEDIATRICA Vol. 27 Nr. 5 2016

Neurometabolik für den Pädiater

Oswald Hasselmann, St. Gallen[1]; Johannes Häberle, Zürich[2]

Einleitung

Verzögerungen in der Diagnosestellung von Stoffwechselkrankheiten führen oft zu einer bleibenden Beeinträchtigung der psychomotorischen Entwicklung des betroffenen Kindes. Nur wenn der erstbetreuende Haus- oder Kinderarzt frühzeitig die Verdachtsdiagnose einer metabolischen Störung erhebt, kann eine zeitnahe Therapieeinleitung erfolgen. Als Behandlungsmodalitäten stehen die Elimination und Vermeidung potentiell toxischer Substanzen im Vordergrund. Bei einigen Stoffwechselkrankheiten können fehlende Substanzen substituiert werden. Diätetische Massnahmen und im zunehmenden Masse auch störungsspezifische Medikamente stehen bei einigen Krankheiten als weitere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Durch eine genetische Bestätigungsdiagnose können die Eltern gezielt vor weiteren Schwangerschaften beraten werden.

Wir möchten in den nachfolgenden Ausführungen den Lesern anhand einer angeborenen seltenen Krankheit (Smith Lemli Opitz Syndrom/SLOS) grundsätzliche Prinzipien der Diagnostik und Therapie von metabolischen Störungen darlegen. Das SLOS manifestiert sich durch unzureichende maternale Kompensationsmöglichkeiten bereits pränatal. Die Begleitung und Beratung etwa der Diätanpassung und weiterer therapeutischer Massnahmen erfolgt interdisziplinär und bedarf eines guten und belastbaren Vertrauensverhältnisses zwischen dem Behandlungsteam und der betroffenen Familie.

Fallgeschichte

Das erste Kind gesunder, aus Spanien stammender Eltern fällt nach unauffälliger Schwangerschaft und Entbindung per Sektio in der 38. Schwangerschaftswoche (SSW) bereits am ersten Lebenstag durch eine ausgeprägte muskuläre Hypotonie und dysmorphe Stigmata (u. a. Syndaktylie der 2. und 3. Zehe, Hypospadie, Retrognathie) auf.

Die klinische Verdachtsdiagnose eines Smith-Lemli-Opitz-Syndroms (SLOS, OMIM #270400), hervorgerufen durch einen 7-Dehydrocholesterol-Reduktase (DHCR7)- Mangel, wird durch ein erniedrigtes Gesamtcholesterol im Blut und deutlich erhöhte Cholesterolvorstufen (7- und 8-Dehydrocholesterol) bestätigt[1]. Auf einen Mutationsnachweis im DHCR7-Gen wurde bei eindeutiger Symptomkonstellation und fehlendem weiteren Kinderwunsch verzichtet. Ultraschalluntersuchungen konnten Pathologien im Bereich des Herzens und der Nieren ausschliessen. Eine zerebrale Bildgebung zum Nachweis einer zerebralen Anlagestörung (z. B. unvollständige Teilung des Vorderhirns - Holoprosencephalie - oder Corpus Callosum Agenesie) wurde aufgrund mangelnder therapeutischer Konsequenz von den Eltern nicht gewünscht. Häufig bei SLOS beschriebene Verhaltensauffälligkeiten (u. a. Schlafstörungen, Berührungs- und Geräuschempfindlichkeit, autistische Verhaltensmuster) liessen sich durch eine regelmässige Cholesterol-Substitution vermindern. Ziel dieser Intervention ist es, neben einer verbesserten Cholesterolversorgung die Synthese der potentiell toxischen Cholesterolvorstufen zu reduzieren[2]. Die zu dieser Krankheit gehörende kognitive Retardierung mit Beeinträchtigung der Seh- und Sprechfunktionen, liess sich durch den nicht suffizienten Transport des substituierten Cholesterols über die Blut-Hirnschranke nicht verbessern. Trotz ausgeprägter Trink- und Schluckschwäche und dem bei SLOS beschriebenem erhöhten Grundumsatz konnte durch eine angereicherte Sondenernährung eine Grössen- und Gewichtsentwicklung entlang der für dieses Krankheitsbild angepassten Wachstumsperzentilen gesichert werden[3]. Aufgrund nicht überzeugender Datenlage für einen langfristig positiven Effekt wurden weitere Therapiemassnahmen wie z. B. Antioxidantien[4] oder ein ZNS-gängiger HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Simvastatin) mit dem Ziel, die Expression des mutierten DHCR7-Proteins zu erhöhen[5], nicht eingesetzt. Mit 15 Monaten konnte das Kind erstmalig in Bauchlage den Kopf heben, eine gehaltene Sitzposition wurde im Alter von vier Jahren erreicht, im Alter von acht Jahren zeigten sich beidseitige Knie- und Hüftbeugekontrakturen. Eine expressive Sprachentwicklung hat bislang nicht stattgefunden. Aktuell mit zehn Jahren ist das Kind vollständig auf Fremdbetreuung angewiesen. Die Kindsmutter beschreibt trotz der vorliegenden Behinderung ihre und die Lebensqualität ihres Kindes als gut bis sehr gut.

Abklärung bei Verdacht auf ein Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

Der Fötus ist ab der 8. SSW zu 80% auf die endogene Cholesterolproduktion angewiesen. Ist diese von einem Defekt betroffen, lässt sich bereits im zweiten Trimester der Schwan-

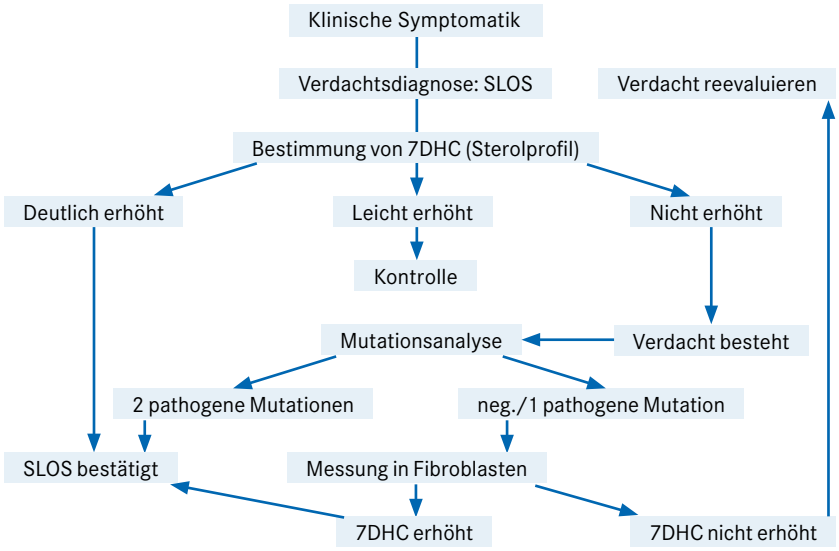


Diagramm 1: Diagnostischer Algorithmus bei V.a. SLOS

[1] Leitender Arzt Neuropädiatrie, KER-Zentrum, Ostschweizer Kinderspital, Claudiusstrasse 6, 9006 St. Gallen
[2] Leitender Arzt Metabolism and Molecular Pediatrics, Universitätskinderklinik Zürich, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich

gerschaft im mütterlichen Urin ein atypisches Sterolprofil als Hinweis auf die Krankheit des Föten nachweisen[6]. Da die Mutter den fetalen DHCR7-Defekt aufgrund nicht permeabler Plazenta-Schranke nicht ausreichend kompensieren kann, kommt es bei einem SLOS zu Störungen in mehreren wesentlichen Zellprozessen. Dazu gehören Aufbau der Myelinzellmembran, Bildung von Steroidhormonen, tRNA-Synthese, interzelluläre Signalübertragung (sonic hedgehog-signalling), Glykosilierung essentieller Proteine, Vitamin-D-Synthese, Gallensäurenzusammensetzung und Energiegewinnung über die mitochondriale Atmungskette.

Am Beispiel des SLOS wird in Diagramm 1 ein diagnostischer Algorithmus vorgestellt, in welchem ein erhöhter Wert der Cholesterolvorstufe 7-Dehydrocholesterol als diagnostisch hinweisend anzusehen ist. Die Untersuchung des Sterolprofils kann durch eine genetische bzw. eine funktionell biochemische Untersuchung in Fibroblasten ergänzt werden[7]. Der vorgeschlagene Algorithmus sollte an die spezifische Ausgangssituation und an die Möglichkeit der Kostenübernahme der Untersuchungen durch die Krankenkasse (siehe Fallbeispiel) angepasst werden.

Metabolische Krankheiten können sich auf vielfältige Weise präsentieren

Metabolische Krankheiten sind symptomatisch «bunt», das heisst es gibt eine Vielzahl an möglichen Erstsymptomen und Verläufen. Rezidivierende zerebrale Anfälle sind aufgrund eines zerebralen Energiemangels und einer gestörten ZNS-Entwicklung ein häufiges Symptom von kindlichen metabolischen Krankheiten. Durch einen Defekt in einem Enzym oder einem Transporter kann es in verschiedenen Organen und Zellkompartimenten zu einer Anhäufung von toxischen Substanzen (z. B. Ammoniak, Glycin, Leuzin, Homocystein sowie zahlreiche organische Säuren), zu einer verminderten Energiezufuhr (z. B. Glukosemangel im zentralen Nervensystem bei Glukose-1-Transporter-Defekt) oder zu einer Verminderung von anfallshemmenden Substanzen (z. B. Gamma Hydroxybuttersäure) wie bei Vitamin-B6 abhängigen Epilepsien kommen (siehe Tabelle 1). Metabolisch bedingte zerebrale Anfälle im Neugeborenenalter treten typischerweise dann auf, wenn postpartal der mütterliche Stoffwechsel nicht mehr den zugrundeliegenden metabolischen Defekt des Kindes kompensieren kann. Neben zerebralen Anfällen sind eine Gedeihstörung und eine Beeinträchtigung der Seh- und Hörfunktionen häufig zu beobachten.

Eine Stoffwechselkrise kann bei einem bislang unauffälligen Kind unter erhöhtem metabolischem Stress wie im Rahmen einer Infektion mit kataboler Stoffwechsellage, oder bei älteren Säuglingen bei der Einführung neuer Nahrungsbestandteile auftreten. Bei Kindern mit einer schwer zu behandelnden Epilepsie sollte an eine metabolische Krankheit als Ursache gedacht werden, wenn neben den bereits erwähnten klinischen Zeichen auch die erwarteten Meilensteine der kindlichen Entwicklung nicht zeitgerecht erreicht

Laborparameter	Hinweise auf Störung im Stoffwechsel von bzw. Hinweis auf	Beispiele
Entblindung des Neugeborenen-Screenings	Aminosäuren, Beta-Oxidation von Fettsäuren, Carnitin-Zyklusdefekte	Tyrosinämie Typ 1, VLCAD-Mangel
Organische Säuren (Urin)	Organoazidopathien	Methylmalonazidurie, Propionazidurie
Aminosäuren (Plasma, Serum, Urin)	Aminoazidopathien	Citrullinämie
Homocystein (Plasma)	Vitaminmangel (Vitamin B6, B12, Folsäure) Homocystinurie	alimentärer Mangel, Cystationin beta Synthase Mangel (=klassische Homocystinurie)
Acylcarnitine (Trockenblut-Karte)	Beta-Oxidation von Fettsäuren, Carnitin-Zyklusdefekte	VLCAD-Mangel, Carnitin Palmitoyltransferase 2 (CPT 2) Mangel
Ammoniak (Plasma)	Harnstoffzyklusdefekte, Organoazidopathien und andere	Ornithin Transcarbamylase (OTC) Mangel
Ketonkörper (Urin)	Ketonkörper- Bildung und Abbau, Beta-Oxidation von Fettsäuren	SCOT Mangel
Laktat (Blut)	Energie-Stoffwechselstörungen	Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel
Blutgasanalyse (kapillär, venös, arteriell)	Energie-Stoffwechselstörungen und anderes	Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel
Anionenlücke (Blut)	wesentlicher Hinweis für eine metabolische Ursache einer Azidose	Methylmalonazidurie, Propionazidurie
Glukose (Blut)	Basis-Parameter für Vielzahl an metabolischen Krankheiten	Glykogenosen, hereditäre Fruktoseintoleranz (beide mit Hypoglykämie)
ASAT, ALAT (Plasma, Serum)	Basis-Parameter zur Beurteilung einer Leberbeteiligung	Harnstoffzyklusstörungen
Harnsäure (Plasma, Serum)	Purin-Stoffwechselstörung	Lesch-Nyhan Krankheit

VLCAD: Very long-chain acyl-CoA Dehydrogenase; SCOT: Succinyl-CoA:3-oxoacid-CoA Transferase

Tabelle 1: Basisdiagnostik bei V. a. eine metabolische Krankheit

Laborparameter	Hinweise auf Störung im Stoffwechsel von
Überlangkettige Fettsäuren (Plasma)	Synthese von Peroxisomen und deren Funktion
Transferrin Elektrophorese (Serum)	Proteinglykosilierung, CDG-Syndrome
Guanidinoazetat und Kreatin (Urin, Plasma)	Synthese von Kreatin
α-Aminoadipin-Semialdehyd (Plasma)	Vitamin-B6 abhängige Epilepsien
Aminosäuren (Liquor)	Synthese der Aminosäuren Serin, Glycin, Glutamin, Asparagin
Ratio Glukose Liquor/Blut (nüchtern!)	Zerebraler Glukose-1-Transporter
Lysosomale Enzymmessungen (Leukozyten, Serum, Fibroblasten)	Lysosomale Speicherkrankheiten
Sulfit-Test (Stix-Test in frischem Urin), Sulfocystein (Urin)	Purin-Stoffwechselstörungen, Molybdän-Kofaktor, Sulfitoxidase
Neurotransmitter-Metabolite, Pterine (Liquor)	Störungen der Neurotransmitter-Synthese, Katecholamine, Serotonin, auch sekundär
5-Methyltetrahydrofolat (Liquor)	Folsäure-Stoffwechselstörungen, Remethylierungs-Störungen
Purine, Pyrimidine (Urin)	Purin- und Pyrimidin-Stoffwechselstörungen
Atmungsketten-Funktion (Muskelbiopsie, Fibroblasten)	zahlreiche mitochondriale Krankheiten (nukleäre oder mitochondriale Defekte)

CDG: Congenital disorders of glycosylation

Tabelle 2: Erweiterte Diagnostik bei V. a. eine metabolische Krankheit

werden. Die Verdachtsdiagnose einer metabolischen Krankheit wird verstärkt durch assoziierte Symptome wie: Hydrops fetalis, dysmorphe Stigmata, Mikro- oder Makrozephalie, Hepatomegalie mit oder ohne Splenomegalie, positive Familienanamnese mit ungeklärten Todesfällen in der frühen Kindheit, Konsanguinität sowie Hinweise durch Laborparameter, in der Bildgebung (v.a. MRI) oder im EEG.

Eine Störung im zentralen Nervensystem kann hierbei sowohl primär als auch sekundär bei einem Stoffwechseldefekt auftreten. So kommt es beispielsweise bei der sich zunächst hepatisch manifestierenden Niemann-Pick Typ-C-Krankheit durch eine Störung des Cholesterintransportes erst sekundär zu einer Funktionsbeeinträchtigung der zerebralen Myelinbildung. Speicherkrankheiten wie der Morbus Gaucher oder eine Gangliosidose können ebenso wie Abbaustörungen bestimmter Aminosäuren (z. B. bei der Tyrosinämie Typ I) durch Anhäufung toxischer Substanzen im ZNS zu einer ausgeprägten Hirnfunktionsstörung führen.

Leider gelingt es nur selten, vom klinischen Phänotyp direkt auf den verursachenden Defekt zu schliessen (z. B. inverse Brustwarzen und atypische Fettgewebsverteilung bei Säuglingen als Hinweis auf eine kongenitale Störung der Glykosilierung). Durch ein rasch und kostengünstig verfügbares Screening lassen sich etwa 50% der metabolischen Krankheiten durch ein auffälliges Muster der organischen Säuren im Urin oder durch auffällige Profile der Aminosäuren oder Acylcarnitine im Blut detektieren. Ein geringerer Anteil weiterer Patienten wird durch Spezialuntersuchungen, etwa die isoelektrische Transferrinfokussierung, die Untersuchung von Oxysterolen oder Glykosaminoglykanen und Einzelmetabolite wie Guanidinoacetat und Kreatin und weitere entdeckt (siehe Tabelle 2).

Vom metabolischen Screening zur spezifischen Abklärung

Die diagnostische Abklärung sollte primär auf behandelbare Krankheiten zielen und dabei problemlos zugängliche und nicht kostenträchtige Verfahren bevorzugen. Hierbei steht für Patienten, welche in der Schweiz geboren sind, eine weltweit einmalige Dienstleistung zur Verfügung, die sogenannte «Entblindung» des Neugeborenen-Screenings. Dabei wird auf zentral archivierte Daten aus der Analyse des Trockenbluts des Neugeborenen zurückgegriffen, um damit Störungen im Abbau von Aminosäuren und Fettsäuren nachzuweisen. Wichtig ist zu betonen, dass auch im Falle eines unauffälligen Neugeborenen-Screenings die Untersuchungen von Aminosäuren und Acylcarnitinen bei einem symptomatisch gewordenen Kind wiederholt und durch eine Bestimmung der organischen Säuren im Urin ergänzt werden müssen. Die Bestimmungen der Anionenlücke, der Transaminasen, der Harnsäure und Glukose im Blut sowie der Ketonkörper im Urin ergänzen die Diagnostik. Tabelle 1 und 2 beschreiben eine mögliche Abklärung in zwei Stufen, welche sich jeweils an der klinischen Symptomatik orientieren sollten. Zu beachten ist, dass zahlreiche Metabolite sowohl primär durch ein defektes Enzym als auch sekundär, zum Beispiel im Rahmen von neurodegenerativen oder syndromalen Prozessen, verändert sein können. Ein typisches Beispiel hierfür ist die gestörte Synthese der Neurotransmitter.

Therapierbare Krankheiten nicht verpassen

Für eine zunehmende Anzahl der neurometabolischen Krankheiten stehen inzwischen krankheitsmodulierende Therapieansätze zur Verfügung, welche zum Teil als orphan drugs zugelassen sind[8]. Zum Einsatz kommen beispielsweise spezielle Diätprodukte, Vitamine, Medikamente zur Entgiftung und Reduktion der nicht komplett metabolisierbaren Substrate, Enzymersatztherapien sowie Stammzell- oder Organtransplantationen. Die wenigsten dieser Therapien sind kurativ. Einige allerdings erlauben bei gewissen Stoffwechselkrankheiten eine deutliche Verbesserung von Psychomotorik, Kognition, Verhalten und eine Reduzierung von zerebralen Anfällen. Therapien können zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression führen, dies wird im Einzelfall bereits als ein grosser Gewinn erlebt. Das Fehlen einer aktuell wirksamen Therapie sollte daher keineswegs Anlass für einen diagnostischen Nihilismus sein, da neue Therapieverfahren nur den Patienten zu Gute kommen können, bei denen bereits eine gesicherte Diagnose vorliegt. Eine im klinischen Alltag sehr nützliche und mit einer App auch mobil erreichbare Webseite (http://www.treatable-id.org/) gibt einen Überblick über das aktuelle Spektrum von behandelbaren Stoffwechselkrankheiten und deren Therapien.

Take home Message

Bei Störungen der kindlichen Entwicklung, die mit systemischen Manifestationen einherge-

hen, einen periodischen Charakter haben und gehäuft in katabolen Situationen auftreten, sollte frühzeitig ein metabolisches Screening erfolgen. Lassen sich die neurologischen Symptome nicht anderweitig erklären, sollte in Rücksprache mit einem metabolischen Zentrum zeitnah eine gezielte metabolische Abklärung erfolgen. Ziel ist eine für das betroffene Kind und seine Familie bestmögliche Unterstützung und Information unter Einschluss der zunehmend zur Verfügung stehenden Therapieformen.

Referenzen

1) Cunniff C, Kratz LE, Moser A et al. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol. Am J Genet 1997; 68: 263-269.
2) Wassd CA, Vied D, Tsokos M, et al. Cholesterol storage defect in RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome fibroblasts. Mol Genet Metab 2002; 75: 325-34.
3) Lee RW, McGready j, Conley SK et al. Growth charts for individuals with Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am J Med Gent A 2012; 154A(11): 2707-13.
4) Korade Z, Xu L, Harrison FE et al. Antioxidant supplementation ameliorates molecular deficits in Smith-Lemli-Opitz syndrome. Biol Psychiatry 2014; 75(3): 215-22.
5) Wassif CA, Krakowiak PA, Wright BS et al. Residual cholesterol synthesis and simvastatin induction of cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome fibroblasts. Mol Genet Metab 2005; 85(2): 96-107.
6) Shackleton CH, Marcos J, Palomaki GE et al. Dehydrosteroid measurements in maternal urine or serum for the prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). Am J Med Genet A 2007; 143(18): 2129-36.
7) Porter FD, Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet 2008; 1-7.
8) Van Karnebeek CDM, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: A systematic literature review. Mol Genet Meta.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Oswald Hasselmann
Stiftung Ostschweizer Kinderspital
Leitender Arzt, KER-Zentrum
Zentrum für Kinderneurologie
Entwicklung und Rehabilitation
Claudiusstrasse 6
9006 St. Gallen
oswald.hasselmann@kispisg.ch
www.kerzentrum.ch
www.kispisg.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.