

8. Interdisziplinäres Stoffwechsel-Colloquium „Auf Herz und Nieren“ am 06.07.2016

Vortrag: „Das geht auf die Nieren“ – was kann dahinter stecken? L. Bosanska

Zusammenfassung

Methylmalonacidurie (MMA) stellt eine heterogene Krankheitsgruppe dar. Im Blut und Urin finden sich dabei deutlich erhöhte Methylmalonsäurekonzentrationen. Die Methylmalonsäure ist ein Abbauprodukt mehrerer Aminosäuren, einiger Fettsäuren sowie eines Teils des Cholesterins. Methylmalonsäure wird weiter durch das Enzym Methylmalonyl-CoA-Mutase abgebaut, wobei eine aktivierte Vitamin B12-Form Adenosylcobalamin als Coenzym benötigt wird. Durch Defekte der Methylmalonyl-CoA-Mutase oder des Cobalamin-Stoffwechsels kommt es zur Vermehrung der Methylmalonsäure, bei manchen Formen kann auch das Homocystein deutlich ansteigen. Die meisten Patienten werden als Neugeborene diagnostiziert. Klinisch kann ein kritischer Zustand (Sepsis, Krämpfe, Koma) vorliegen, laborchemisch ist eine Hyperammonämie und metabolische Azidose nachweisbar. Durch eine verbesserte Diagnostik und Therapie wurde in den letzten Jahren die Mortalität im Kindesalter deutlich gesenkt, so dass mehr Patienten mit MMA auch das Erwachsenenalter erreichen. Im Verlauf treten bei MMA weitere Komplikationen wie chronische Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie, Pankreatitis oder neurologische Symptome auf. Die Pathogenese der Nierenerkrankung ist bisher nicht genau bekannt. Histologisch konnte im Nierengewebe Fibrose und chronische Entzündung nachgewiesen werden. Elektronenmikroskopisch zeigten sich im proximalen Tubulus vergrößerte Mitochondrien. Ebenfalls scheint die Aktivität der Atmungskettenenzyme gestört zu sein. Dies sind die ersten Hinweise auf die zugrundeliegenden Veränderungen und sollten in weiteren Studien bestätigt werden. Manche leichtere Formen der MMA, insbesondere Störungen im Cobalamin-Stoffwechsel können sich auch erst im Erwachsenenalter manifestieren. Die Diagnostik beinhaltet außer BGA und Ammoniakmessung die Bestimmung der Stoffwechsel-Parameter wie Methylmalonsäure im Urin, Analyse der Aminosäuren, des Homocysteins und des Carnitinstatus im Blut. Eine Diagnosestellung ermöglicht die notwendige spezifische Therapie.

Bei der Glykogenose Typ I ist die Glucosefreisetzung gestört. Daher manifestiert sich die Erkrankung vor allem durch Nüchternhypoglykämien. Es liegt entweder ein Defekt der Glucose-6-Phosphatase oder des Glucose-6-Phosphat-Transporters im endoplasmatischen Retikulum vor. Die Erkrankung wird in der Regel im Kleinkindalter beim Auftreten von Hypoglykämien, neurologischer Symptomatik und Hepatomegalie diagnostiziert. Laborchemisch finden sich bei Patienten mit Glykogenose Typ I Laktatazidose, Hyperurikämie und Hyperlipidämie. Im jungen Erwachsenenalter bilden sich in der vergrößerten Leber Adenome, die ein Risiko für die Entstehung von hepatozellulären Karzinomen darstellen. Des Weiteren nehmen mit zunehmendem Alter chronische Nierenfunktionsstörungen und Nephrolithiasis sowie weitere Komplikationen zu. Bzgl. der Pathophysiologie der Nierenerkrankung konnten im Mausmodell Gemeinsamkeiten mit diabetischer Nephropathie nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, Vermehrung von profibrotischen und proentzündlichen Faktoren sowie aktivierte Lipogenese. Klinisch scheint die Progredienz der Niereninsuffizienz mit der Stoffwechseleinstellung zusammenzuhängen. Die Glykogenose Typ I wird unter Beachtung der Fastentoleranz durch regelmäßige Kohlenhydratzufuhr sowohl tagsüber als auch nachtsüber behandelt. Die zentrale Rolle der diätetischen Therapie bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten stellt für Internisten ein neues Denkkonzept dar.

Bei der Alkaptonurie handelt es sich um einen autosomal rezessiven vererbten Defekt der Homogentisinsäureoxidase, damit liegt eine Störung des Tyrosin-Stoffwechsels vor. Homogentisinsäure lagert sich zu melaninartigem dunkelbraun-schwarz gefärbtem Pigment zusammen. Klinisch ist dies z. B. an dunkelverfärbtem Urin (unter bestimmten Bedingungen – bei

Alkalisierung), Haut- und Bindegewebsverfärbung sichtbar. Durch die Ablagerungen (Ochronose) entstehen im Erwachsenenalter zunehmend Veränderungen an den großen Gelenken und Wirbelsäule sowie Herzklappeninsuffizienz, Nephrolithiasis und Niereninsuffizienz, die zu chronischen Funktionseinschränkungen führen und die Lebensqualität des Patienten negativ beeinflussen können. Es wird eine hohe Dunkelziffer an unerkannten Patienten vermutet. Eine Diagnosestellung ist notwendig, um den Patienten eine adäquate interdisziplinäre Betreuung und entsprechende Informationen über ihre Erkrankung anzubieten. Eine kausale Therapie ist derzeit noch nicht verfügbar, allerdings werden klinische Studien mit verschiedenen Therapieansätzen durchgeführt.