



## 8. Interdisziplinäres Stoffwechsel-Colloquium

**„Das geht auf die Nieren“  
Was kann dahinter stecken?**

Lenka Bosanska

---



---

# **Methylmalonacidurie (MMA)**

## **Glykogenose Typ 1**

**???**



# Methylmalonacidurie (MMA)

Erstdiagnose / Stoffwechsellentgleisung

→ metabolische Azidose und Hyperammonämie

Schwere neonatale Form ca. 50 %

Spätere Manifestation: Kindes- bis Erwachsenenalter

Mortalität bis zum 10. Lebensjahr 60 % → 20 %

1: 50.000-100.000

Genetisch bedingt, autosomal-rezessiv

Hier wurde ein Schema entfernt.

s. Figure 1

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>



# Symptome bei Erwachsenen mit MMA

## Symptomatik

- Appetitmangel
- Ernährungsprobleme
- Fehlernährung

## Neurologische Manifestationen

- Zerebrale Krampfanfälle
- Kognitive Defizite
- Optikusatrophy
- Sensoneuronaler Hörverlust

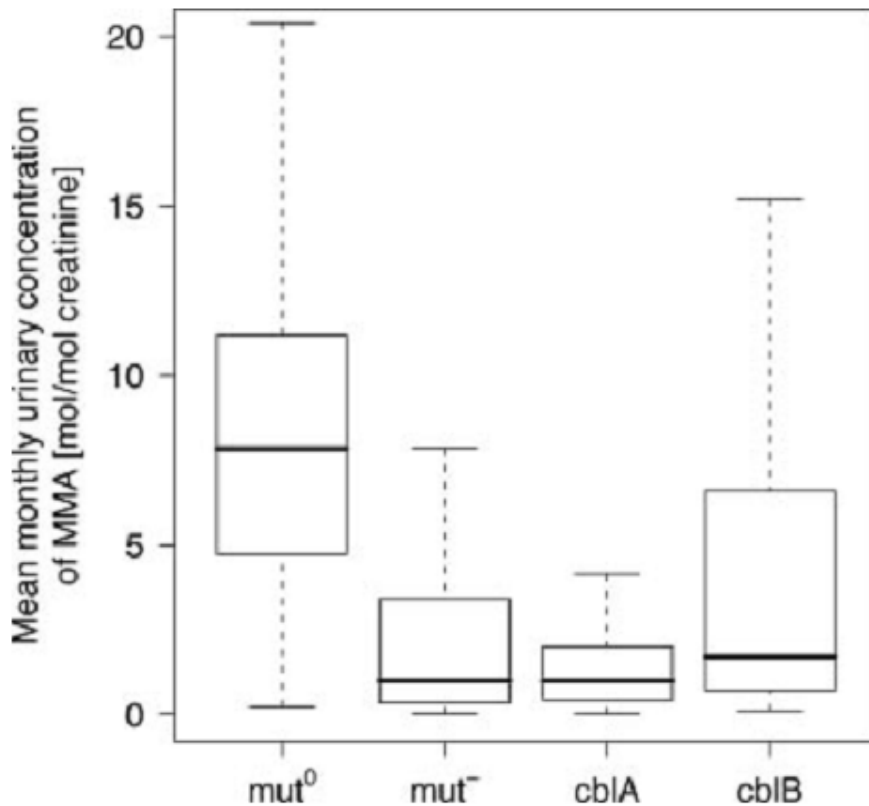
## Internistische Manifestationen

- Chronische Niereninsuffizienz und Komplikationen (Anämie, Hypertonus, Osteoporose)
- Kardiomyopathie
- Pankreatitis

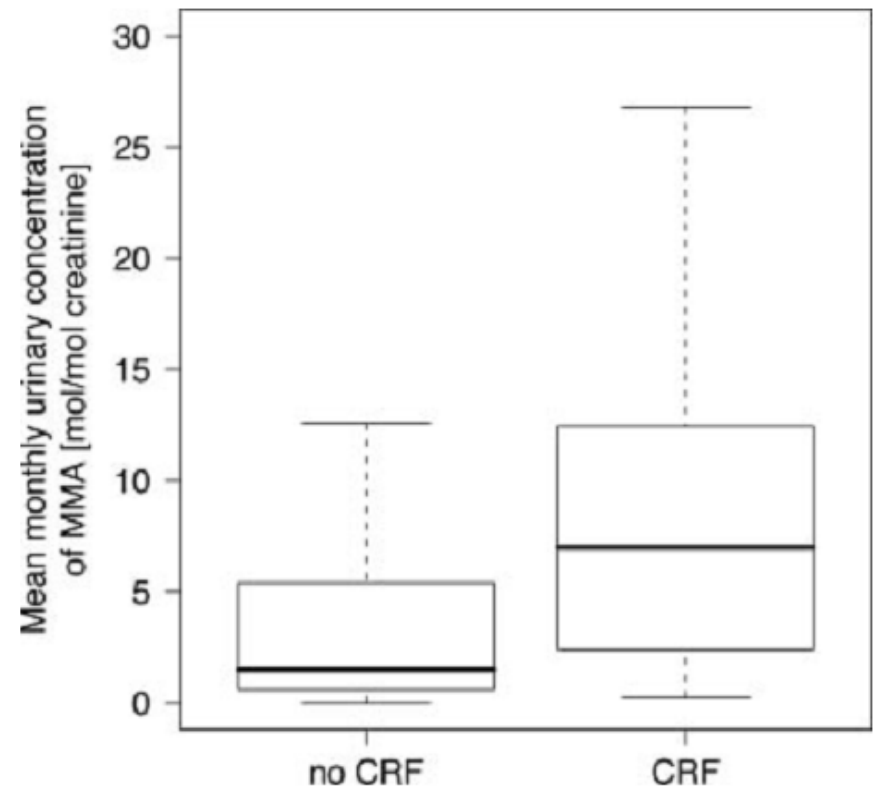
# Langfristiger Verlauf bei MMA – Defekte $mut^0$ , $mut^-$ , $cbIA$ , $cbIB$

## Methylmalonsäureausscheidung und chronische Niereninsuffizienz

Mittlere MMA Ausscheidung bei verschiedenen Defekten



Höhere MMA Ausscheidung und Niereninsuffizienz



83 Patienten

## 19-jährige Patientin

5. Lebenstag – Koma, Ketoazidose, Hyperammonämie → Hämodialyse

MMA mut<sup>0</sup>, Vitamin B12 non-responsive

Therapie – eiweißarme Diät, Aminosäurenmischung für MMA, L-Carnitin

Symptome – leichte Intelligenzminderung, 5x Stoffwechsellentgleisungen

Chronische Niereninsuffizienz mit Anämie, Hypertonus

Kombinierte Leber-Nierentransplantation

Hier wurde eine Abbildung entfernt

Quelle: Zsengeller Z. et al. *Pediatr.*

*Nephrol.* 2014; 29: 2139-46

Histologische Veränderungen:

Fibrose

Parenchym-Hypertrophie

Ausschnitt: Vakuolen im Epithel  
des proximalen Tubulus

# Mitochondriale Störung im proximalen Tubulus bei Methylmalonacidurie

Hier wurde eine Abbildung entfernt – Figure 3  
Quelle: Zsengeller Z. et al. Pediatr.  
Nephrol. 2014; 29: 2139-46

10.000x

6.300x

10.000x

Megamitochondrien  
im proximalen Tubulus  
in MMA

Proximaler Tubulus  
Kontrolle

Distaler Tubulus  
in MMA

Mitochondriale Größe:  
100 Mitochondrien  
 $p < 0.001$



## ↓ Aktivität der Cytochrom C Oxidase

Kontrolle

Hier wurde eine Abbildung entfernt – Figure 4  
Quelle: Zsengeller Z. et al. Pediatr.  
Nephrol. 2014; 29: 2139-46

MMA



RESEARCH

Open Access

## Three new cases of late-onset cbIC defect and review of the literature illustrating when to consider inborn errors of metabolism beyond infancy

Martina Huemer<sup>1,2,3\*</sup>, Sabine Scholl-Bürgi<sup>4</sup>, Karine Hadaya<sup>5</sup>, Ilse Kern<sup>6</sup>, Ronny Beer<sup>7</sup>, Klaus Seppi<sup>7</sup>, Brian Fowler<sup>1</sup>, Matthias R Baumgartner<sup>1,2</sup> and Daniela Karall<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** The cbIC defect is a rare inborn error of intracellular cobalamin metabolism. Biochemical hallmarks are elevated homocysteine and low methionine in plasma accompanied by methylmalonic aciduria. Due to the heterogeneous clinical picture, patients with the late-onset form of the disease (onset >12 months) come to the attention of diverse medical specialists, e.g. paediatricians, neurologists, nephrologists, psychiatrists or haematologists. The report reviews the published clinical data and adds three new cases to raise awareness for this severe but often treatable disease.

# Late-onset cblC-Defekt

## **Symptome bei Manifestation der Methylmalonacidurie beim Cobalamin-C-Defekt im Erwachsenenalter:**

- Glomerulopathien
- Thromboembolien
- Myelopathien/Neuropathien
- Psychiatrische Symptome
- Ataxie / Dysarthrie
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Pulmonal-arterielle Hypertonie

Hier wurde eine Abbildung entfernt  
Quelle: Huemer M. et al. Orphanet Journal of  
Rare Diseases 2014, 9: 161

# MMA Diagnostik im Erwachsenenalter

- Anamnese + klinische Untersuchung
- Routinelabor inkl. BGA, Ammoniak, Nierenfunktion
  - Stoffwechselfparameter
    - Methylmalonsäure im Urin
    - Aminosäuren im EDTA-Blut
    - Homocystein im EDTA-Blut
    - Gesamt- und freies Carnitin
- Weitere Diagnostik inkl. molekulargenetische Untersuchung



# MMA im Erwachsenenalter

---

Spezifische Therapien

Therapie der Komplikationen

Schwangerschaft

Follow up – Erkrankungen des Erwachsenenalters

Psychosoziale Betreuung

---



---

**Methylmalonacidurie**

**Glykogenose Typ 1**

**???**

---



# Glykogenose Typ I - von Gierke Krankheit

---

**Erstdiagnose / Stoffwechsellentgleisung**

**→ Hypoglykämie und Laktatazidose, Hepatomegalie**

**Erstdiagnose 80 % im 1. Lebensjahr**

**Spätere Diagnose selten: Kindesalter**

**Hypoglykämieeigung ↓**

**Prävalenz (Europa) ca. 1:80.000**

**Genetisch bedingt, autosomal-rezessiv**



Hier wurde eine Abbildung entfernt.

Quelle: Mönch E., Moses S. Angeborene Störungen  
des Kohlenhydratstoffwechsels 2012

Seite 29 Abb. 1.5





# Symptome bei Erwachsenen mit Glykogenose Typ I

## Internistische Manifestationen

- Hepatomegalie (Leberadenome 22-75 %, HCC)
- Nephropathie
- Osteopenie / Osteoporose
- Pulmonal-arterielle Hypertonie
- Polycystische Ovarien
- Anämie
- Blutgerinnungsstörungen
- Infekte bei Neutropenie (Typ Ib)
- Diarrhö (35-55 %)



# Nephrologische Manifestationen

- Vergrößerung der Nieren durch Glykogeneinlagerungen

# Targeted deletion of kidney glucose-6 phosphatase leads to nephropathy

Hier wurde eine Abbildung entfernt.

Quelle: Clar J. et al. *Kidney International*: 2014, 86; 747-756

Figure 2a-f

# Targeted deletion of kidney glucose-6 phosphatase leads to nephropathy

- ↑ Angiotensin, TGF-beta 1, Fibronectin
- ↑ proentzündliche Cytokine (z. B. TNF-a)

Lipid-Akkumulation in der K-G6pc -/- mice  
Aktivierte Lipogenese

Hier wurde eine Abbildung entfernt.

Quelle: Clar J. et al. *Kidney International*: 2014, 86; 747-756

Figure 3



# Nephrologische Manifestationen

- Vergrößerung der Nieren durch Glykogeneinlagerungen
- Glomeruläre Schädigung → Mikroalbuminurie (95%) → Proteinurie (50%)
- Störung der proximalen und distalen Tubuli → Hypercalciurie, Hypocitraturie → Nephrokalzinose (65 %)
- Harnsäure-Nephropathie
- Chronische Niereninsuffizienz/Versagen → Hämodialyse



---

**Methylmalonacidurie**

**Glykogenose Typ 1**

**???**



54-jährige Frau

Kolikartige Schmerzen bei Nephrolithiasis –  
medikamentöse Therapie in der  
Rettungsstelle und Entlassung

Anamnese

Rücken- und Knieschmerzen (35. Lebensjahr)

Analgetika

Müdigkeit, leichte Belastungsdyspnoe



## Weitere Befunde:

- dunkle Urinverfärbung, insbesondere bei Alkalisierung durch Bakterienwachstum bei Harnwegsinfekten oder nach kohlenhydratreicher Kost

## Pigmentablagerung in Geweben (Ochronose)

- Pigmentierungen der Bindehaut und Ohrmuscheln
- mit dem Alter zunehmende Arthritiden insbesondere der großen Gelenken
- Wirbelsäulenveränderungen mit Verschmälerung und Kalzifizierung der Bandscheiben, Ankylosis, Osteophyten, Kyphose, Lordose und Skoliose



# Fallbeispiel

Aortenklappenschädigung  
AVR = aortic valve replacement

Schwere Kalzifikationen  
der Koronararterien und  
Aorta

Hier wurden Abbildungen  
entfernt

Quelle:

H. Hannoush et al. / Molecular  
Genetics and Metabolism 105  
(2012) 198–202

H. Hannoush et al. / Molecular  
Genetics and Metabolism 105  
(2012) 198–202



# Alkaptonurie

Stoffwechselstörung im Tyrosin-Abbau:

Homogentisin-  
oxygenase

Phenylalanin → Tyrosin → ↑ **Homogentisinsäure** →  
Maleylaceregessigsäure → Acetessigsäure + Fumarsäure

Homogentisinsäure →  
Ausscheidung (Harn) + Anreicherung (z. B. Bindegewebe)

Manifestation: Erwachsenenalter

1:30.000 (Urindiagnostik Berlin) – 1:100.000 (Symptome)

Autosomal rezessiv

Diagnose → Follow-up und adäquate symptomatische Therapie



## Seltene Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter:

Transition &  
interdisziplinäre  
Betreuung

Gemeinsamkeiten  
mit bekannten  
Erkrankungen

Neue Denkkonzepte:  
Ungewöhnliche  
Notfallsituationen und  
Therapien

Metabolische Azidose mit  
Hyperammonämie bei MMA

Hypoglykämien mit  
Laktatazidose bei  
Glykogenose I



# Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten Charité Universitätsmedizin Berlin

---



*Vielen Dank für  
Ihre Aufmerksamkeit!*