



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

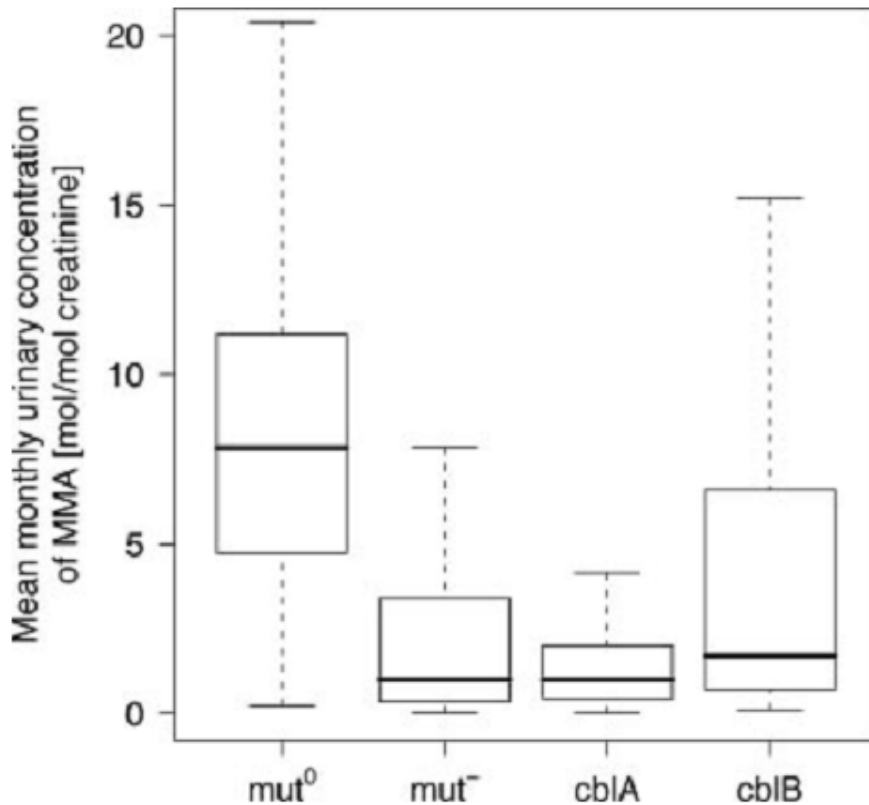
Internistische Manifestationen

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

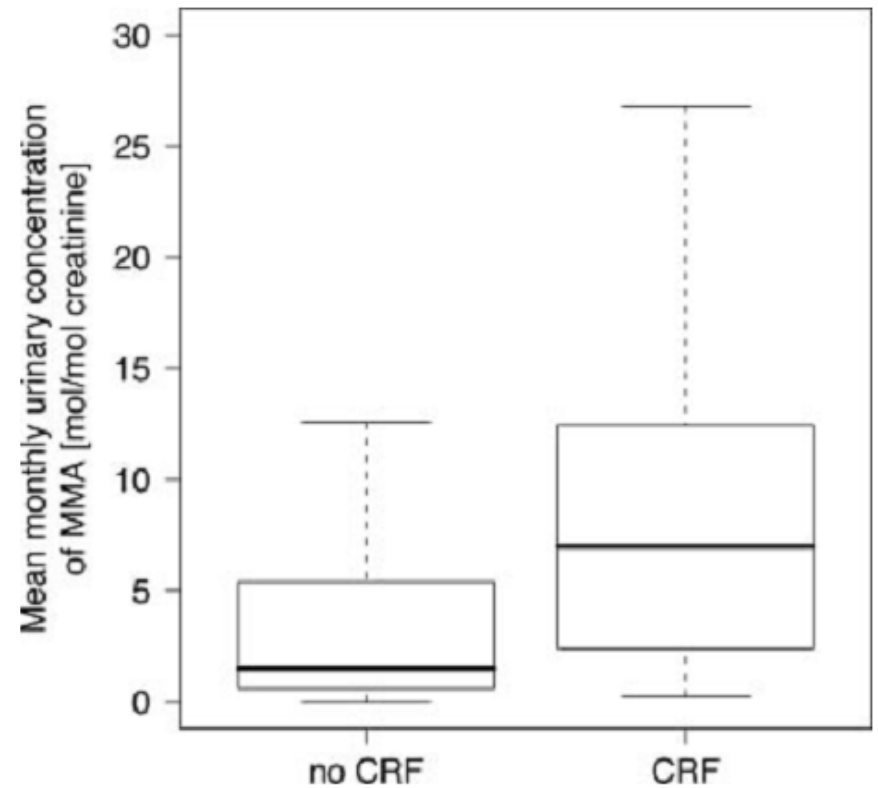
Langfristiger Verlauf bei MMA – Defekte mut^0 , mut^- , $cbIA$, $cbIB$

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 mut⁰, 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^{1,2,3*}, Sabine Scholl-Bürgi⁴, Karine Hadaya⁵, Ilse Kern⁶, Ronny Beer⁷, Klaus Seppi⁷, Brian Fowler¹, Matthias R Baumgartner^{1,2} and Daniela Karall⁴

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!*