

# Vademecum Metabolicum

Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselkrankheiten

Bearbeitet von  
Johannes Zschocke, Georg F. Hoffmann

4., vollst überarb. Aufl. 2011. Taschenbuch. 184 S. Paperback

ISBN 978 3 7945 2815 8

Format (B x L): 12,5 x 18 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin >](#)  
[Stoffwechselstörungen](#)

schnell und portofrei erhältlich bei



Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

## Energiestoffwechsel

Krankheiten mit gestörter, zellulärer ATP-Versorgung führen zu vielfältigen Funktionsstörungen stark energieabhängiger Organe wie Gehirn, Skelettmuskel, Herz, Leber, Niere oder Retina. Klinisch finden sich unterschiedlichste *Kombinationen von neuromuskulären und anderen Symptomen* durch Beteiligung *unabhängiger Organsysteme* bei oft gewebespezifischer Expression der genetischen Störung. In wenigen Fällen ist nur ein einziges Organ betroffen (z.B. Herz, Muskel, Leber).

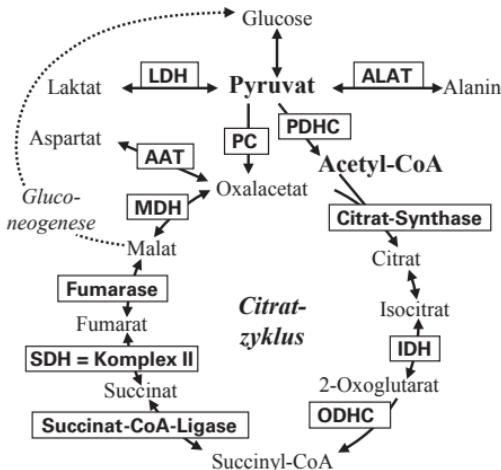
Der *Verlauf* dieser Krankheiten ist typischerweise variabel und *oft rasch progredient*. Es bestehen Überlappungen mit den zerebralen Organoazidurien (S. 61).

Als Mitochondriopathien im engeren Sinn werden Störungen der Enzyme bzw. Enzymsysteme verstanden, die an der Energiegewinnung durch oxidative Phosphorylierung beteiligt sind. Zu diesen zählen insbesondere Störungen des Pyruvat-Stoffwechsels, Citratzyklus, der Atmungskette und ATP-Synthase. Die einzelnen Störungen überschneiden sich klinisch, pathophysiologisch und genetisch, da manche Proteine in verschiedenen Enzymkomplexen enthalten sind und die Akkumulation mancher Metaboliten eine hemmende Wirkung auf andere Enzyme hat. So verursacht z.B. die Störung der Atmungskette durch O<sub>2</sub>-Mangel oder Mutation einen Anstieg des NADH/NAD<sup>+</sup>-Quotienten, wodurch PDH und andere Enzyme des Intermediäristoffwechsels einschließlich des Citratzyklus gehemmt werden.

## Störungen des Pyruvat-Stoffwechsels und Citratzyklus

### Biochemie: Pyruvat-Stoffwechsel und Citratzyklus

**Pyruvat** entsteht hauptsächlich durch Glykolyse und wird reversibel durch die LDH zu Laktat reduziert (Endprodukt der anaeroben Glykolyse) oder durch die ALAT zu Alanin umgewandelt (entsprechende AS). Pyruvat wird irreversibel durch die PC (→ Gluconeogenese, Anaplerose für den Citratzyklus) oder den Pyruvat-DH-Komplex (Bildung von Acetyl-CoA für den Citratzyklus) verstoffwechselt. Somit liegt dieser Metabolit an einer kritischen Zweigstelle im Intermediäristoffwechsel. Im Citratzyklus wird Acetyl-CoA zu CO<sub>2</sub> und Energieträgern (GTP, reduzierte Cofaktoren NADH und FADH<sub>2</sub>) umgewandelt.



*Abkürzungen:* AAT = Aspartat-Aminotransferase, ALAT = Alanin-Aminotransferase, IDH = Isocitrat-Dehydrogenase, LDH = Laktat-Dehydrogenase, MDH = Malat-Dehydrogenase, ODHC = 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase-Komplex, PDHC = Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex, PC = Pyruvat-Carboxylase

## **Pyruvat-Dehydrogenase-(PDH-)Mangel**

Der PDH-Komplex besteht aus den Komponenten:

- *E1* = Decarboxylase, Tetramer aus zwei Proteinen *E1α* (*PDHA1*) und *E1β* (*PDHB*)
- *E2* = Dihydrolipoamid-Acetyltransferase (*DLAT*)
- *E3* = Dihydrolipoamid-DH (*DLD*); auch Bestandteil der  $\alpha$ -Ketoglutarat-DH und des Verzweigtketten- $\alpha$ -Ketosäuren-DH-Komplexes
- *E3BP* = E3-bindendes Protein, Protein X (*PDHX*)
- *Cofaktoren*: Thiaminpyrophosphat,  $\alpha$ -Liponsäure, FAD, NAD<sup>+</sup> und CoA

Regulation: PDH wird durch spezifische PDH-Kinasen (*PDK1–4*) inaktiviert (phosphoryliert) und durch PDH-Phosphatasen reaktiviert (dephosphoryliert) (*PDPI-2, PDPR*).

Erbgang: meist X-chrom. (*PDHA1*-Gen), ♂ häufiger und schwerer betroffen als ♀

Klinik: globale Entwicklungsverzögerung, muskuläre Hypotonie, Epilepsie, Ataxie, Apnoen, progrediente Enzephalopathie (inkl. Leigh- oder Leigh-ähnliches Syndrom, fokale Hirnstammläsionen); akute periphere Neuropathien, Hirnfehlbildungen, kongenitale Laktatazidose

Varianten: *E2-(Dihydrolipoamid-Acetyltransferase-)Mangel*: symmetrische nekrotisierende Läsionen im Globus pallidum, Dystonie

*E3-(Dihydrolipoamid-DH-)Mangel*: Entwicklungsverzögerung, Hypotonie; Leigh-Syndrom; Laktatazidose + zusätzlich biochemische Befunde wie bei der Ahornsirupkrankheit ( $\uparrow$  Leucin, Isoleucin und Valin im Plasma – S. 66)

Diagnose:  $\uparrow$  Laktat, Pyruvat, Alanin in verschiedenen Körperflüssigkeiten,  $n-\downarrow$  Laktat/Pyruvat-Ratio; Enzymatik in Fibroblasten; Immunoblot zum Nachweis der fehlenden Untereinheit

Therapie: ketogene Diät (3 : 1–5 : 1), Thiamin (150–300 mg/d)

Prognose: oft ungünstig, abhängig vom Schweregrad des Enzymmangels

## **Pyruvat-Carboxylase-Mangel**

Die Synthese von Oxalacetat aus Pyruvat ist nicht nur für die Gluconeogenese aus Laktat oder Alanin nötig, sie ermöglicht auch den für Biosynthesen notwendigen Entzug von Citrat, 2-Oxoglutarat oder Succinyl-CoA aus dem Citratzyklus sowie die Synthese von Aspartat für den Transport von Reduktionsäquivalenten aus dem Mitochondrium ins Zytosol und in den Harnstoffzyklus.

Klinik:

- *attenuierte Form (Typ A)*: psychomotorische Retardierung, milde Laktatazidose
- *schwere Form (Typ B)*: schwere neonatale Laktatazidose, Enzephalopathie, Koma, Krämpfe, Hypotonie, milde Hypoglykämie, renal-tubuläre Azidose
- „*benigne Form*“ (*Typ C*): Episoden mit Laktatazidose + Hypoglykämie, normale Entwicklung

Diagnose:  $\uparrow$  Laktat, Pyruvat, Ketone, NH<sub>3</sub>;  $n-\uparrow$  Laktat/Pyruvat-Quotient bei  $\downarrow$  3-OH-Butyrat/Acetoacetat-Quotient; AS (Plasma):  $\uparrow$  Cit, Ala, Lys, Pro; OS (Urin): u.a. 2-Oxoglutaräure; Enzyamatik (Fibroblasten); *PC*-Gen

DD: multipler Carboxylase-Mangel (s. S. 159)

Therapie: fragliche Wirksamkeit: Biotin 10–40 mg/d, kohlenhydratarme Diät, ggf. Succinat 2–10 g/d

## 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase-Komplex-(ODHC-)Mangel

2-Oxoglutarat (auch:  $\alpha$ -Ketoglutarat) ist nicht nur integraler Metabolit des Citratzyklus, sondern auch Substrat für die Glutamat-Biosynthese und hat verschiedene zelluläre Signalfunktionen. Es besteht aus drei Proteinen: E1k (*OGDH*-Gen), E2k (*DLST*-Gen) und E3 (*DLD*-Gen, s. S. 97). ODHC-Mangel ist selten: Bis jetzt wurde nur über E3-Mutationen berichtet.

**Klinik:** Hypotonie, progrediente Enzephalopathie mit extrapyramidalen Symptomen, Hepatopathie; kongenitale Laktatazidose; meist schlechte Prognose

**Diagnose:** OS (Urin):  $\uparrow$  2-Oxoglutaräure (*cave*: 2-Oxoglutaräure ist auch bei einigen mitochondrialen Atmungskettendefekten bei Kindern erhöht); Enzymatik (Fibroblasten)

## Fumarase-Mangel (Fumarazidurie)

**Genetik:** aut.-rez., aber Tumordisposition bei Heterozygoten (klonaler Verlust des 2. Allels); *FH*-Gen

**Klinik:** *systemischer Mangel (Homozygote)*: progrediente Enzephalopathie, z.T. vorgeburtlicher Beginn; (Polyhydramnion, Hirnfehlbildungen), Frühgeburtlichkeit, Dysmorphie, Hypotonie, Krampfanfälle, Mikro-/Makrozephalie, kongenitale Laktatazidose

*Heterozygote*: multiple kutane und uterine Leiomyome (MCUL); hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkarzinom (HLRCC)

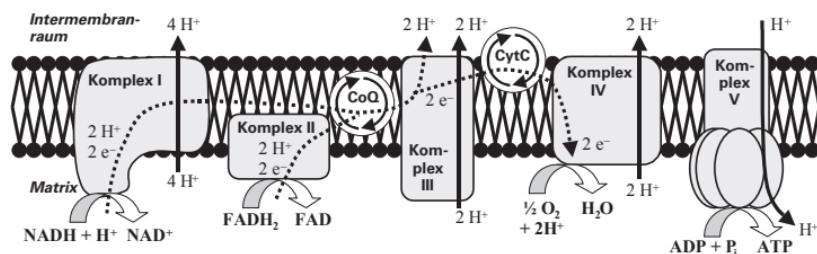
**Diagnose:** OS (Urin):  $\uparrow\uparrow$  Fumarat (*cave*: auch bei einigen mitochondrialen Atmungskettendefekten); Enzymatik (Fibroblasten)

## Andere Störungen des Citratzyklus

- *Succinat-CoA-Ligase-Mangel*: Mutationen im *SUCLA2*- und *SUCLG1*-Gen führen zu mitochondrialen DNA-Depletionssyndromen (MDDS; S. 106) mit milder MMA
- *Succinat-DH-(SDH-)Mangel*: → Atmungskettenkomplex II (S. 110)
- *kombinierter Aconitase- und SDH-Mangel*: Myopathie (Schwedischer Typ) und Belastungsintoleranz; *ISCU*-Gen (fehlendes „iron-sulphur-cluster-scaffold protein“)
- *Isocitrat-DH*:
  - *IDH1*: zytosolisch
  - *IDH2*: mitochondrial NADP<sup>+</sup>-spezifisch, heterozygote Mutationen verursachen D-2-Hydroxyglutarazidurie (s. S. 64) (somatische *IDH1*- und *IDH2*-Mutationen auch bei Gliomen und akuter myeloischer Leukämie)
  - *IDH3*: mitochondrial NAD<sup>+</sup>-spezifisch, Mutationen verursachen aut.-rez. Retinitis pigmentosa

## Mitochondriale Atmungskettendefekte

### Biochemie der Atmungskette

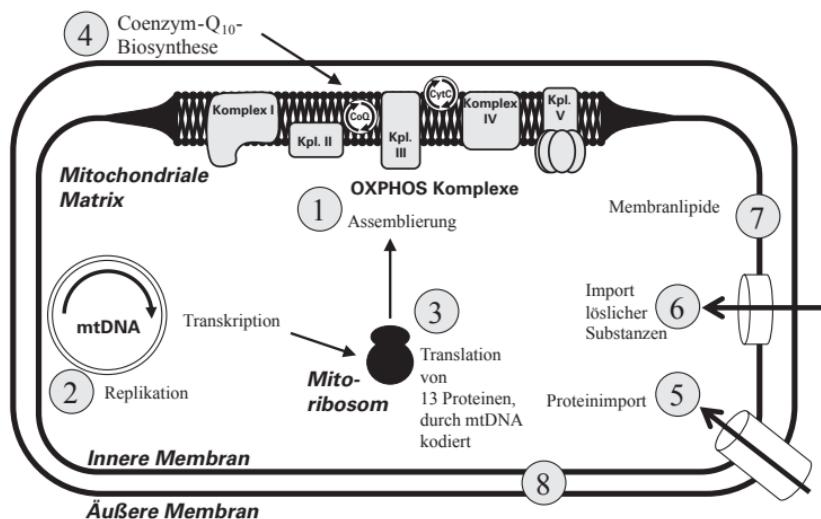


	Komplex I	Komplex II	Komplex III	Komplex IV	Komplex V
mtDNA	7 Untereinheiten		1 Untereinheit	3 Untereinheiten	2 Untereinheiten
nDNA	38 Untereinheiten	4 Untereinheiten	10 Untereinheiten	10 Untereinheiten	14 Untereinheiten

Eine der Hauptfunktionen der Mitochondrien ist die Bereitstellung von Energie in Form von ATP, gewonnen durch Pyruvatabbau bzw. FS-Oxidation, den Abbau von Acetyl-CoA im Citratzyklus sowie oxidative Phosphorylierung in der Atmungskette (Komplexe I–IV). Dazu ist das Mitochondrium mit mehr als 50 Enzymen und Enzymkomplexen ausgestattet, die z.T. aus über 40 verschiedenen Proteinen bestehen. NADH stammt hauptsächlich aus dem Citratzyklus und wird von Komplex I oxidiert, während FADH<sub>2</sub> z.B. aus der β-Oxidation von FS stammt und von Komplex II oxidiert wird. Die Redoxreaktionen der Komplexe I, III und IV erzeugen einen Protonengradienten über die innere Mitochondrienmembran, der die ATP-Synthase (= Komplex V) antreibt. OXPHOS-System = Komplexe I–V. Abkürzungen: CoQ = Ubiquinon (Coenzym Q), CytC = Cytochrom C, mtDNA/nDNA = mitochondriale/nukleäre DNA.

Störungen der mitochondrialen Atmungskette/OXPHOS sind klinisch, biochemisch und genetisch heterogen. Die Prävalenz wird auf mindestens 1 : 5 000 Neugeborene geschätzt, aber pathogene mtDNA-Mutationen finden sich bei einer von 250 Personen in der Allgemeinbevölkerung. Die Klassifikation von Mitochondriopathien basiert auf klinischen Manifestationsformen, nachweisbaren Enzymstörung(en) oder spezifischen genetischen Veränderungen. Diverse Abklärungsleitlinien wurden erstellt, doch bleibt die Diagnostik vielfach eine Herausforderung. Einige charakteristische klinische Syndrome sind bekannt, aber viele Patienten sind klinisch nicht nur einem Syndrom zuordenbar, sondern zeigen überlappende Symptome von mehr als einem „klassischen“ Syndrom. Die Ausprägung möglicher Symptome ist sehr verschieden (s. Tab. S. 101). Die Beteiligung zwei oder mehrerer scheinbar unabhängiger Organe/Gewebe ist verdächtig für das Vorliegen einer mitochondrialen Krankheit.

### Molekulare Pathogenese von Störungen der mitochondrialen Atmungskette/OXPHOS-Störungen



1. Störungen der OXPHOS-Komplexe (inkl. Aufbau)
2. Störungen der mitochondrialen DNA (mtDNA)
3. Störungen der mitochondrialen Translation
4. Störungen der Coenzym-Q<sub>10</sub>-Biosynthese
5. Störungen des mitochondrialen Proteinimports, z.B. Taubheit-Dystonie-Syndrom
6. Störungen des mitochondrialen Imports löslicher Substanzen, z.B. Phosphat-Carrier-Mangel
7. Störungen der mitochondrialen Membranlipide, z.B. Barth-Syndrom
8. Störungen der Motilität der mitochondrialen Membranen

Atmungsketten/OXPHOS-Störungen können sich in jedem Lebensalter manifestieren. Manchmal ist schon die intrauterine Entwicklung beeinträchtigt, was zu Frühgeburtlichkeit, schwerer Dystrophie und (zerebralen) Fehlbildungen führen kann. Kleinkinder zeigen oft ein enzephalomyopathisches Krankheitsbild, während beim Erwachsenen Myopathien überwiegen. Die Symptome sind oft progradient, können aber auch über einen längeren Zeitraum statisch sein. Atmungsketten/OXPHOS-Störungen bei Kindern werden oft durch Mutationen in nukleären Genen für Untereinheiten oder Assemblierungsfaktoren der Atmungskette verursacht, welche meist in den ersten 5 Lebensjahren symptomatisch werden. Die maternal in variabler Ausprägung vererbten Störungen der mitochondrialen DNA (mtDNA) sind häufiger mit umschriebenen klinischen Syndromen assoziiert und manifestieren sich meist in einem späteren Alter.

### Klinische Merkmale

Zur klinischen Abklärung bei V. a. Mitochondriopathie gehören (a) eine genaue Untersuchung des Muskelstatus inkl. Aktivitätsbestimmung der CK im Serum sowie ggf. Ultraschall des Muskels (erwäge EMG), (b) eine vollständige neurologische Untersuchung (S. 103 für die Bedeutung abnormer neuroradiologischer Befunde) sowie (c) die genaue Abklärung anderer Organfunktionen.