

Laborjournal

10. Jubiläumsausgabe gewidmet Prof. Dr. med. Dr. h.c. Horst Bickel
zum 80. Geburtstag

Oktober 1998

reprint August 2001

Ausgabe 10



Postanschrift: Postfach 1964
72709 Reutlingen

Besuchsanschrift: Wörthstr. 47
72764 Reutlingen

Tel. (+49) 07121-939934

Fax (+49) 07121-939935

**Fettsäureoxidationsstörungen sind die häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Welche Bedeutung haben diese Erkrankungen für SIDS, Cardiomyopathien und HELLP-Syndrom?
In diesem Heft: Kasuistik und eine Übersicht über die Klinik und Diagnostik mitochondrialer Fettsäureoxidationsdefekte .**

Unsere 10. Ausgabe des Laborjournals ist
**Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Horst Bickel, F.R.C.P.** gewidmet.

Horst Bickel vollendete am 28. Juni 1998 sein 80. Lebensjahr. Er hat durch die Entwicklung einer diätetischen Behandlung der Phenylketonurie in den 50-iger Jahren die Voraussetzungen für die **Etablierung eines allgemeinen Screenings** geschaffen. 30 Jahre nach dem von Horst Bickel zunächst gegen manche Widerstände eingeführten Neugeborenen-screening auf Phenylketon-urie in Deutschland eröffnen sich neue Dimensionen eines wesentlich erweiterten und verbesserten metabolischen Neugeborenen-screenings. Nehmen wir uns Horst Bickel zum Vorbild, der nicht nur herausragender Wissenschaftler und Arzt sondern auch zäher Kämpfer gegen Engstirnigkeit und Bürokratismus war.



Horst Bickel (rechts mit Glocke) und Richard Koch, Los Angeles, mit Programm 1984 auf einer Tagung.
(Dr. Ursula Wachtel hat dieses Bild zur Verfügung gestellt)

Fall des Monats: Geschwistererkrankung mit einem Defekt des Trifunktionalen Proteins (TFP)

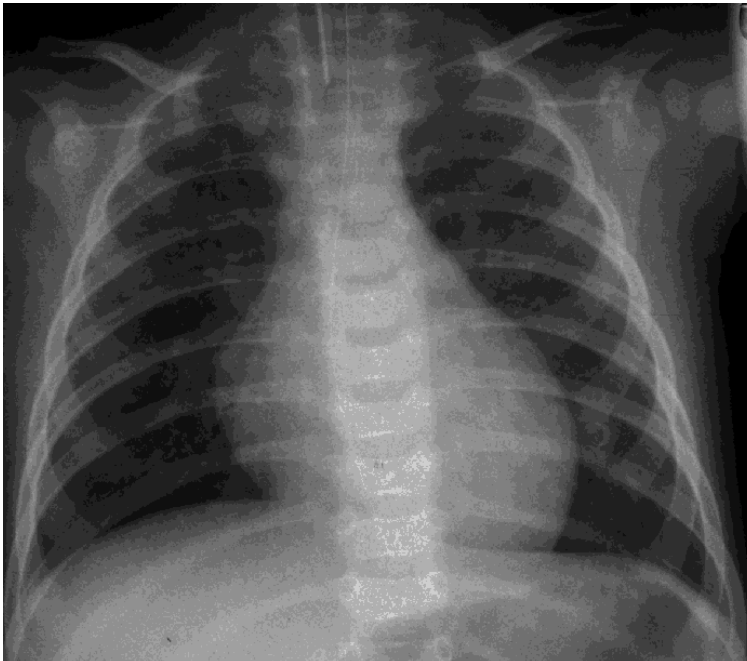


Abb. 1
Patient mit TFP-Defekt : Cardiomegalie bei hypertrophischer Cardiomyopathie. (s. nebenstehende Casuistik). Das Kind verstarb mit 6 Monaten im Rahmen einer Dekompensation mit schwerer Herzrhythmusstörung trotz hoher Kohlenhydratzufuhr und Carnitinsubstitution. Wahrscheinlich wird diese durch langkettige spezifische Acylcarnitine verursacht. Bei Verdacht auf einen langkettigen Acyl-CoA-dehydrogenasedefekt sollten bei einer Stoffwechsellentgleisung keine hohen Carnitingaben verabreicht werden. Es ist nicht auszuschließen, daß hierdurch die Konzentration der langkettigen Acylcarnitine erhöht wird und sich die Cardiomyopathie dadurch verstärkt.

Kasuistik: ein bislang normal entwickelter, 6 Monate alter weiblicher Säugling hatte nach kurzer Phase einer Trinkschwäche und Vigilanzstörung eine Apnoe und mußte notärztlich versorgt werden. Bei Aufnahme in die Klinik zeigte sich eine Hypoglykämie (11 mg/dl), eine leichte Hyperammonämie von 94 $\mu\text{mol/l}$ (normal <60), eine mäßige Transaminasenerhöhung sowie ein CK-Anstieg bis 1200 U/l (normal <100). Das Kind verstarb trotz Carnitinsubstitution und hoher Glukosezufuhr im Rahmen einer schweren Cardiomyopathie im Herzversagen. Die organischen Säuren im Urin zeigten eine mäßige Dikarbonazidurie und vermehrte Ausscheidung der 3-Hydroxy-Carbonsäuren. Die Acylcarnitinbestimmung im Urin mit Hilfe der Tandem-Massenspektrometrie ergab eine erhöhte Ausscheidung der $\text{C}^{14}\text{-C}^{18}$ Spezifischen Acylcarnitine sowie der $\text{C}^{14}\text{-C}^{18}$ Hydroxy-Spezifischen Acylcarnitine. Ein Geschwisterkind war im Alter von 14 Tagen am plötzlichen Kindstod verstorben. Die retrospektive Analyse des Acylcarnitinprofils im Trockenblut der Guthriekarten aus dem Neugeborenencreening zeigte ein ähnliches Profil. Die molekulargenetische Diagnostik aus den Neugeborenen-Guthriekarten beider Kinder zeigte 2 Mutationen im Trifunktionalen Protein-Gen (D. Matern, A.W. Strauss, D.S. Millington, E. Mayatepek, F.K. Trefz, P. Vreken and H. Korall, submitted.). Der Tod beider Kinder hätte durch eine Frühdiagnostik in einem erweiterten Neugeborenencreening und durch eine diätetische, fettarme und kohlenhydratreiche Ernährung wahrscheinlich verhindert werden können. Eine

Patient	Erkrankung	Beginn	Verlauf	Bemerkungen
1	TFP/LCHAD-Def.	0,5 Mon.	SIDS, verstorben	Bruder von 2
2	TFP/LCHAD-Def	6 Mon.	Stoffwechselkrise	verstorben
3	TFP/LCHAD-Def.	2 Mon.	Stoffwechselkrise	verstorben
4	TFP/LCHAD-Def.	2 Tage	Atemstörung	behandelt
5	VLCAD-Def.	6 Mon.	Stoffwechselkrise	behandelt
6	VLCAD-Def	3 Tage	SIDS, verstorben	Bruder SIDS
7	CTP II-Def.	10 Tage	?	

Tab. Ergebnisse des selektiven Screenings 1997/98 (zfs Reutlingen) auf mitochondriale Fettsäureoxidationsstörungen aus Trockenblutproben mit unserem neuen SCIEX 365 Tandem-Massenspektrometer.

Mitochondriale Fettsäureoxidationsstörungen (FAOD): ein Überblick

Neben den Defekten im Abbau der Aminosäuren (Aminoazidopathien) und der organischen Säuren (Organoazidopathien) gehören die Fettsäureoxidationsstörungen (FAOD) zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen (1). Die meisten FAOD wurden erst in den letzten Jahren aufgeklärt. Klinisch besonders bedeutsam sind Defekte der carnitinabhängigen mitochondrialen Fettsäureoxidation. Im Hungerzustand ist die Oxidation der Fettsäuren zusammen mit der Gluconeogenese aus Aminosäuren wichtigster Energielieferant und stellt die für das Gehirn bedeutsamen Ketonkörper zur Verfügung. Neben der β -Oxidation in den Mitochondrien besteht die carnitinunabhängige β -Oxidation in den Peroxisomen und die omega-Oxidation zu Dikarbonsäuren in den Mikrosomen. Eine Störung der mitochondrialen β -Oxidation führt zu einer schweren Imbalanz im Energiestoffwechsel.

Das Krankheitsbild der FAOD ist sehr heterogen. Besonders betroffen ist die Leber, das Zentralnervensystem und der Herzmuskel. Es erkranken nicht nur Neugeborene und Kinder sondern bei den sog. late onset Formen auch Jugendliche und Erwachsene. Besonders bemerkenswert ist der in letzter Zeit gefundene Einfluß von Fettsäureoxidationsstörungen des Feten auf Komplikationen in der Schwangerschaft sowie der Zusammenhang von Fettsäureoxidationsstörungen und plötzlichem Kindstod bei einem Teil der verstorbenen Kinder. Schon jetzt gibt es Hinweise, daß die mitochondrialen Fettsäureoxidationsdefekte als Gruppe mit zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen gehören, wie Erfahrungen aus einem Neonatalscreening in den USA zeigen (2). Die klinische Bedeutung nicht nur im Bereich der Kinderheilkunde sollte Anlaß sein, auch einem größerem Forum diese Erkrankungen vorzustellen.

Insgesamt sind 17 Enzyme bzw. Proteine bei der mitochondrialen Fettsäureoxidation beteiligt. Carnitin spielt bei der β -Oxidation eine zentrale Rolle. Ein „Carnitin Transporter“ (CTP) [1] ermöglicht den Transport von Carnitin in die Zelle als auch die Rückresorption von Carnitin im Nierentubulus. Ein Defekt dieses Systems führt zu einem schweren intrazellulären Carnitinmangel als auch zu einem renalen Carnitinverlust (3).

Die in der Blutbahn gelösten Fettsäuren werden im Cytosol durch die Acyl-CoA-Synthetase [2] zur aktivierten Fettsäure (ein Enzymdefekt für dieses Enzym ist bislang nicht beschrieben).

Durch die Carnitinpalmitoyltransferase I (CPT I) [3] wird die aktivierte Fettsäure mit Carnitin verestert. Mit Hilfe der Carnitintranslocase [4] gelangt der Carnitinester über die innere Mitochondrienmembran. Die Carnitinpalmitoyltransferase II [5] hydrolysiert den Carnitinester wieder zu Acyl-CoA, durch die CTL gelangt Carnitin wieder in das Innere der Mitochondrienmembran. Defekte dieser 3 Enzyme führen zu charakteristischen Krankheitsbildern und entsprechenden Laborveränderungen (Tab.1-3). Neben der CPT II befinden sich in der inneren Mitochondrienmembran 3 weitere membrangebundene Enzyme: die Very-Longchain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD) [6] und ein Enzymkomplex, das sog. Trifunktionale Protein [8], bestehend aus der 3-OH-Longchain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD) [9], der Longchain-Enoyl-CoA-Hydratase und der Longchain-3-Ketoacyl-CoA-Thiolase. Defekte auf dieser Stufe führen im Kindesalter zu einem typischen Krankheitsbild mit Cardiomyopathie, Coma, Rhythmusstörungen und einer hypoketotischen Hypoglykämie. Außerdem finden sich Fälle von plötzlichem Kindstod und gastrointestinalen Blutungen (4). Am Augenhintergrund wird bei dem LCHAD-Defekt häufig eine retinitis pigmentosa beobachtet (5).

Der weitere Abbau der mittelkettigen Fettsäuren erfolgt durch matrixgelöste Enzyme mit spezifischer Aktivität zu den mittelkettigen (MCAD) [10] und kurzkettigen (SCAD) [11]

Mitochondriale Fettsäureoxidation (Abb.2)

Fettsäuredehydrogenasen im Rahmen der Fettsäureoxidationsspirale. Defekte der SCAD und SCHAD [12] bieten mehr eine Symptomatik, wie sie bei den Organoazidurien beobachtet wird. Dies gilt auch für den kürzlich beschriebenen Fall eines Mediumchain-3-keto-Acyl-CoA-Thiolase-Defekt [13], bei dem eine metabolische Azidose im Vordergrund stand (6). Der bei der Fettsäureoxidation kontinuierlich entstehende Elektronenfluß wird über FADH₂ mit Hilfe des

Elektron-Transfer-Flavo-Proteins (ETFP) und der ETFP-Dehydrogenase [14] in die Atmungskette übertragen. Acetyl-CoA wird in den Citratcyclus eingeschleust. Defekte auf der Stufe des ETFP oder der ETFP-Dehydrogenase sind als multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt oder Glutarazidurie II bekannt. Auch diese Erkrankungen wurden bei Erwachsenen als riboflavinsensible Formen beschrieben, das schwere infantile Krankheitsbild führt meistens zum Tod der Kinder.

Abb.2 Schematische Darstellung der mitochondrialen Fettsäureoxidation (die Zahlen beziehen sich auf die u.g. Enzyme.) Defekte der Acyl-CoA-Synthetase und der Branched-Longchain-Acyl-CoA Dehydrogenase sind bislang nicht beschrieben

- | | |
|--|---|
| 1) CTP: Carnitin-Transporter | 9) TFP: Trifunktionales Protein |
| 2) AS: Acyl-CoA Synthetase | 10) MCAD: Mediumchain Acyl-CoA Dehydrogenase |
| 3) CPT I: Carnitinpalmityltransferase I | 11) Shortchain Acyl-CoA Dehydrogenase |
| 4) CTL: Carnitin-Translocase | 12) Shortchain-3-Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase |
| 5) CPT II: Carnitinpalmityltransferase II | 13) Mediumchain 3-keto-Acyl-CoA Thiolase |
| 6) VLCAD: Very-Longchain Acyl-CoA Dehydrogenase | 14) Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase (ETFP:Electron-Transfer-Flavoprotein Dehydrogenase) |
| 7) Branched Longchain Acyl-CoA Dehydrogenase | |
| 8) LCHAD: Longchain 3-Hydroxy-Acyl-CoA Dehydrogenase | |

Tabelle 1:

Übersicht über Symptomatik und Diagnostik von mitochondrialen Fettsäureoxidationsstörungen

Klinische Symptome:

- Reye Syndrom ähnliche Symptomatik
- Koma/plötzlicher Kindstod
- Hepatopathie, Leberversagen
- Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen
- Muskelhypotonie/Muselschwäche
- Retinitis pigmentosa

Allgemeine Laborveränderungen:

- Hypoglykämie, Hyperammonämie
- Laktatazidose
- Creatin-Kinase Erhöhung
- Leberenzymveränderungen
- Myoglobinurie
- Hyperurikämie

Biochemische Diagnostik von mitochondrialen Fettsäureoxidationsstörungen:

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------|
| - Freies Carnitin (S) | - 3-OH-Butyrat/Acetoacetat (S) |
| - Spezifische Acylcarnitine (S) | - Freie Fettsäuren (S) |
| - Organische Säuren (U) | - Enzymdiagnostik |
| - Langkettige Fettsäuren (S) | - DNA-Mutationsanalyse |

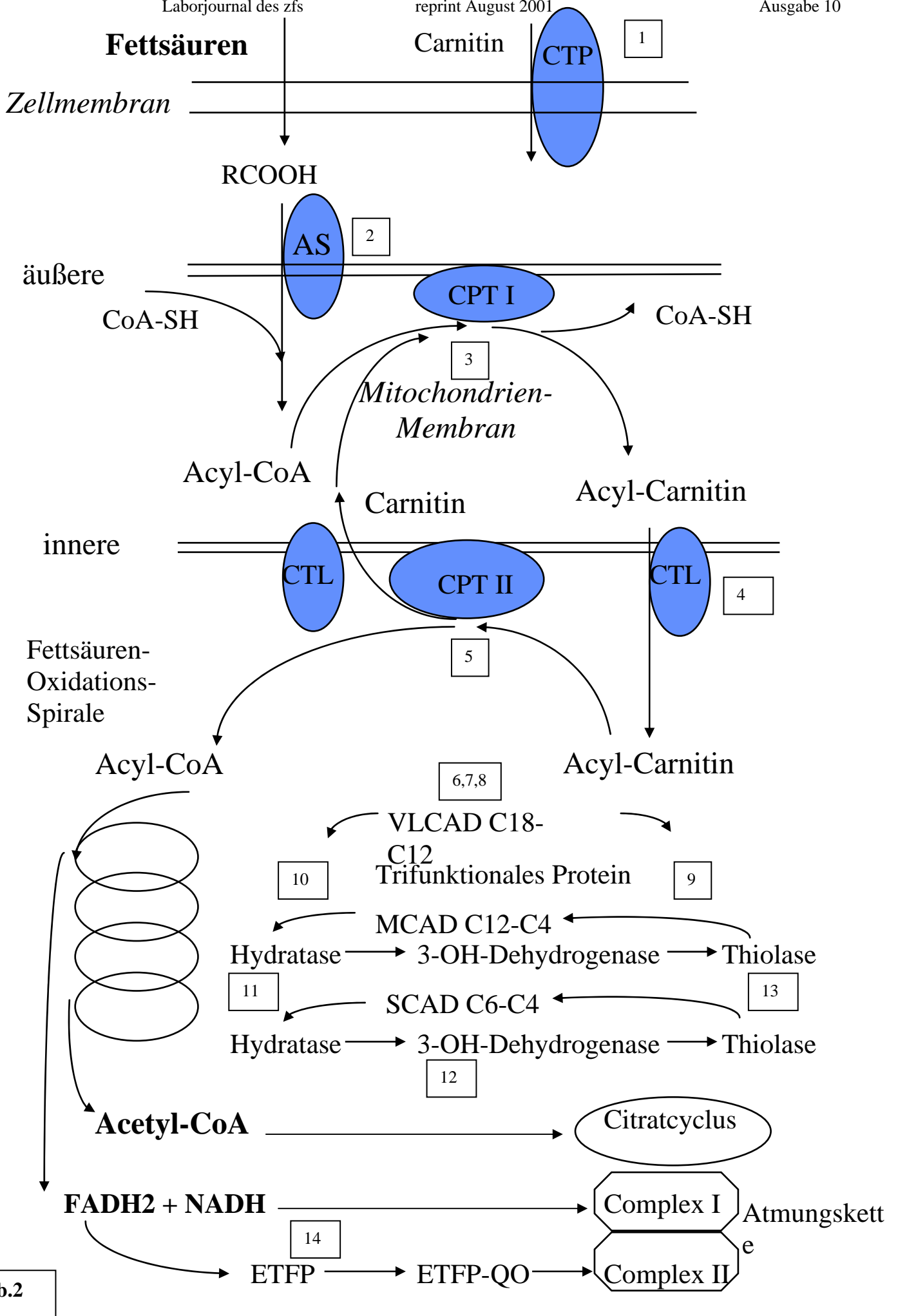


Abb.2

Klinik und Diagnostik der mitochondrialen Fettsäureoxidationsstörungen (Tab 1-3)

Die Symptomatik der Fettsäureoxidationsstörungen ergibt sich durch die Imbalanz im Energie-stoffwechsel der Zelle und die rasche Erschöpfung der Glykogenreserven. Eine Zusammenfassung der Symptome und Laborveränderungen bei Fettsäureoxidationsstörungen finden sich in Tab 1-3. Bei jüngeren Patienten stehen zentralnervöse Symptome wie Bewußtseinsstörung, Coma (Reye-like-Syndrom) und unerwarteter Tod im Vordergrund. Defekte des CTP, der CTL und CPT II sowie der langkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenasen zeigen zusätzlich cardiale Symptome wie Cardiomyopathie, Rhythmusstörungen und Herzversagen häufig zusammen mit einer Hepatopathie. Offensichtlich sind Defekte, die zur Anhäufung langkettiger Fettsäuren und deren Carnitinstern führen, besonders häufig mit plötzlichem Kindstod und frühem Krankheitsbeginn z.T. noch in der Neugeborenenphase korreliert (s.u.). Im Allgemeinlabor fällt eine (meistens) hypoketotische Hypoglykämie, eine Creatin-Kinase Erhöhung, Transaminasenveränderungen eine leichte Hyperammonämie sowie eine unterschiedlich ausgeprägte Laktatazidämie auf. Die Diagnostik ist im Intervall bei klinisch unauffälligen Patienten häufig schwierig. In jedem Fall ist eine spezifische Diagnostik der organischen Säuren im Urin und vor allem des Acylcarnitinprofils einschließlich freien Carnitins im Serum oder in anderen Probenmaterialien notwendig.

Bei älteren Kindern und Erwachsenen finden sich belastungsabhängige Muskelschmerzen, eine Myoglobinurie und evtl. ein hierdurch entstehendes Nierenversagen. Bei einer konstant erhöhten Creatin-Kinase sollte nach Ausschluß anderer Ursachen immer an eine Fettsäureoxidationsstörung, differentialdiagnostisch an eine Glykogenose, gedacht werden (6).

Seltenere Symptome sind bei dem LCHAD-Defekt am Augenhintergrund eine Retinitis pigmentosa (6) sowie gastrointestinale Symptome wie ein Ulcus bei dem VLCAD-Defekt (5), das im Rahmen einer Blutung zu einem hämorrhagischen Schock führen kann. Bemerkenswert sind angeborene

Fehlbildungen v.a. der Niere bei dem Multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase- und CPT II- Defekt (7). Pathoanatomisch findet sich häufig eine Fettleber mit einer mikrovesikulären Infiltration aber auch Fibrose und Cirrhose sowie Beteiligung von Herzmuskel, Tubuluszelle und z.T. Skelettmuskel (9).

Plötzlicher Kindstod und Fettsäureoxidationsstörungen

Bisher wurde der Zusammenhang zwischen plötzlichem Kindstod und angeborenen Stoffwechselerkrankungen widersprüchlich diskutiert. So war es nicht gelungen, einen Zusammenhang zwischen einem Mediumchain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-defekt und plötzlichem Kindstod herzustellen (10,11). Dies dürfte jedoch an einer unzulänglichen Methodik (z.B. retrospektive Diagnostik auf DNA-Ebene nach lediglich einer Mutation einer Erkrankung) gelegen haben, wie in einem Editorial gerade diskutiert wurde (12). Neuere Arbeiten zeigen jedoch, daß bei Verwendung effektiver biochemischer als auch histochemischer Methoden v.a. Dingen Defekte der Oxidation langkettiger Fettsäuren, die zur Bildung toxischer langkettiger Acylcarnitine führen, bei Kindern mit unklarer Todesursache gefunden werden. So diagnostizierten Boles et al. (13) bei 5% der Fälle mit einem plötzlichem Kindstod Fettsäureoxidationsdefekte. Es fanden sich in einer Untersuchungsserie von 313 Kindern 25 mit einem Hinweis auf eine angeborene Erkrankung, u.a. 2 Kinder mit einem MCAD-Defekt, 4 Kinder mit Glutarazidurie II, 4 Kinder mit einem VLCAD bzw. LCHAD und 4 Kinder mit einem Defekt des Carnitin Transporters. In einer weiteren Arbeit mit einer anderen Methode (Fibroblasten, globale Enzymaktivitätsmessung der Fettsäureoxidation) wurden bei 79 Kindern, die in einem Alter von <4 Jahren unklar verstorben waren, 3 Kinder mit einer Fettsäureoxidationsstörung diagnostiziert (14). Offensichtlich finden sich besonders bei Neugeborenen und jungen Säuglingen Todesfälle mit Defekten des Carnitinzyklus (15,16).

Fettsäurenoxidationsstörungen und Schwangerschaftskomplikationen

Fettsäurenoxidationsdefekte des Feten können zu Komplikationen in der Schwangerschaft führen. Allerdings ist nicht klar, ob dies aufgrund der Heterozygotie der Mutter oder durch direkten Einfluß des fetalen Stoffwechsels bedingt ist (17,18). Die Komplikationen reichen von der Präeklampsie über das HELLP-(Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets)-Syndrom bis zur akuten Fettleber in der Schwangerschaft. Sowohl wir als auch Lehnert (pers. Mitt.) beobachteten bei einem Kind mit einem LCHAD-Defekt, daß die Mutter in der Schwangerschaft ein schweres HELLP-Syndrom hatte (Trefz, unveröffentlicht). In einer größeren finnischen Studie fanden Tyni et al. (19) unter 29 Schwangerschaften mit einem Fetus, der an einem LCHAD-Defekt erkrankt war, bei 31% der Frauen ein HELLP-Syndrom und bei 10% eine intrahepatische Cholestase. Darüberhinaus zeigten sich gehäuft Frühgeburten und Wachstumsretardierung. Diese Daten belegen, daß Frauen mit HELLP-Syndrom ein erhöhtes Risiko haben, daß das Kind an einem LCHAD-Defekt erkrankt ist.

Fettsäurenoxidationsdefekte bei Jugendlichen und Erwachsenen

Bei älteren Kindern und Erwachsenen finden sich Fettsäurenoxidationsdefekte mit einer eher muskulären Symptomatik. Wahrscheinlich bestehen bei den late onset-Formen mildere Enzymaktivitätsdefekte der Fettsäurenoxidation, wie dies für den Carnitin-palmitoyltransferase Defekt II gezeigt werden konnte (20, 21).

Als Symptome stehen belastungsabhängige Muskelschmerzen mit Rhabdomyolyse, Myoglobinurie und eventuellem Nierenversagen im Vordergrund (21). Auch eine periphere Neuropathie wurde bei Erwachsenen mit einem TFP-Defekt beobachtet (23). Als häufigste Ursache einer Creatin-Kinase Erhöhung bei älteren Kindern und

Jugendlichen finden sich neben den Glykogenosen Defekte der Carnitinpalmitoyltransferase II (6).

Hepatische, Reye-Syndrom ähnliche Verläufe wurden bei Erwachsenen mit einem Shortchain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt als auch bei riboflavinsensiblen Formen des Multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenasedefekts beschrieben (24).

Behandlung von Fettsäurenoxidationsdefekten

Die starke Heterogenität der Erkrankungen läßt keine detaillierte Aussage bei den einzelnen Erkrankungen zu, da zu wenige Patienten bislang über längere Zeit behandelt wurden. Einige grundsätzliche Aussagen sind jedoch möglich (25). Zu vermeiden sind auf jeden Fall längere Hungerperioden. Kinder mit einem Mediumchain-Acyl-CoA-Dehydrogenasedefekt sollten eine Carnitinsupplementierung (50-100 mg/kg Körpergewicht pro Tag) erhalten. Bei Patienten mit langkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenasedefekten wird im Säuglingsalter eine nächtliche Sondenfütterung mit z.B. 50% der täglichen Kalorienzufuhr empfohlen. Die Hälfte der Fettzufuhr sollte mit MCT-Fetten erfolgen. (27) Dabei zeigten sich jedoch bei einer über das erste Jahr hinausgehenden Ernährung mit dieser Ernährungsform bei älteren Kindern mögliche Nebenwirkungen (Muskelschwäche, CK-Erhöhung). Eine Carnitinsupplementierung sollte „vorsichtig“, d.h., mit regelmäßiger Kontrolle des Carnitinstatus erfolgen, um die Anhäufung toxischer langkettiger Acylcarnitine (oder Fettsäuren) zu vermeiden (z.B. 30 mg/kg KG) (27). Vorläufige Ergebnisse bei Patienten mit einem LCHAD-Defekt und einer Retinitis pigmentosa zeigen einen günstigen Effekt auf die Sehleistung durch eine Supplementierung der Nahrung mit Docosahexaensäure. (28).

Bei Defekten des Carnitintransportes ist eine Carnitinsubstitution essentiell, wie wir auch bei einem eigenen 3 Jahre alten Patienten mit schwerer Muskelschwäche und Cardiomyopathie beobachten konnten (3). Eine Behandlung mit Riboflavin zeigt eine Besserung bei den late onset Formen der multiplen und Short-chain-Acyl-CoA Dehydrogenasedefekten.

Fazit

Die verbesserte Diagnostik hat in den letzten Jahren zur Entdeckung neuer Erkrankungen im Bereich der mitochondrialen Fettsäureoxidation geführt und damit für den Kliniker neue Krankheitsbilder erschlossen. Wir konnten in den letzten Jahren im Rahmen des selektiven Screenings insgesamt 12 Patienten mit einer Fettsäureoxidationsstörung diagnostizieren, 10 allein in den letzten 2 Jahren. 6 Patienten hatten einen MCAD-Defekt, 1 Patient einen CTP-Defekt, 2 Patienten einen TFP-Defekt, 2 Kinder einen LCHAD-Defekt und 1 Kind einen VLCAD-Defekt. Die 2 Kinder mit einem TFP-Defekt und 1 Kind mit einem LCHAD-Defekt starben in den ersten 6 Monaten, 1 Kind mit TFP-Defekt im Alter von 14 Tagen am plötzlichen Kindstod (26). Ein Kind mit einem LCHAD-Defekt wurde am zweiten Lebenstag auffällig und zeigte eine Hypoglykämie und Laktatazidämie, das Kind mit VLCAD-Defekt hatte im Alter von 8 Monaten die typische Symptomatik Coma, Hepatopathie und Cardiomyopathie. Durch die jetzt in einigen Labors etablierte Diagnostik der Tandem-Massenspektrometrie wird die Zahl der diagnostizierten Patienten sicher steigen. Abb. 3 zeigt ein Tandem Massenspektrum der Acylcarnitine bei einem 2 Monate alten Säugling mit einem LCHAD-Defekt im Vergleich zu dem Spektrum bei einem gesunden Kind.

Es ist zu hoffen, daß durch das jetzt in Pilotstudien begonnene erweiterte Neugeborenen-Screening zumindest ein Teil dieser Kinder in Zukunft bereits als Neugeborene diagnostiziert und behandelt werden können. Allerdings liegen derzeit bis auf die Diagnostik des MCAD-Defektes in einem Neonatalscreening (2) für die langkettigen Fettsäuredehydrogenase-Defekte noch keine Daten darüber vor, wie effektiv ein solches Screening ist. Bei den von uns diagnostizierten Geschwistern mit einem TFP-Defekt ergab die retrospektive Analyse der spezifischen Acylcarnitine im Trockenblut (Guthriekarte am 5. Lebenstag) mit Hilfe der Tandem-Massenspektrometrie ein pathologisches Acylcarnitinprofil (26). Schwieriger dürfte die Diagnostik von CTP-, CPT- und CTL-Defekten in einem Neonatalscreening werden.

Die Ergebnisse von Boles (3) über die Häufigkeit von angeborenen Stoffwechselerkrankungen bei Kindern, die am plötzlichen Kindstod versterben, haben Konsequenzen für die Diagnostik bei gesun-

den Geschwistern von an SIDS verstorbenen Kindern als auch für die genetische Beratung der Eltern. Dies belegt auch die von uns beobachtete Geschwistererkrankung. Das bis zum 6. Lebensmonat völlig unauffällig aufgewachsene Geschwisterkind wäre bei entsprechender Diagnose des LCHAD-Defektes (Analyse der spezifischen Acylcarnitine im Trockenblut oder Serum) durch eine prophylaktische Behandlung und Ernährung höchst wahrscheinlich nicht gestorben.

Bei ca. 50 von 1000 an SIDS in Deutschland verstorbenen Kindern liegt unter Zugrundelegung der Ergebnisse von Boles et al. (3) eine angeborene Stoffwechselerkrankung vor. Postmortem sollte daher bei allen unklar verstorbenen Kindern eine Bestimmung von freiem Carnitin, Glukose, Fettsäuren und vor allem spezifischen Acylcarnitinen durchgeführt werden. Außer in Blut kann dies in Leberhomogenaten und in der Gallenflüssigkeit erfolgen (13).

Schwieriger ist die Frage zu klären, welcher diagnostische Aufwand bei einem Neugeborenen zu rechtfertigen ist, dessen Mutter in der Schwangerschaft an einem schweren HELLP-Syndrom erkrankte. Möglicherweise können die Erfahrungen aus Finnland (14) auf andere Populationen in dieser Form nicht übertragen werden. Trotzdem erscheint es gerechtfertigt, bei besonders schweren HELLP-Syndromen einen Ausschluß eines LCHAD-Defektes beim Kind durch Quantifizierung der spezifischen Acylcarnitine im Serum oder Trockenblut durchzuführen.

Literatur bitte im zfs anfordern

Erkrankung Labor	Carnitin-Transporter Defekt	Carnitin-Palmitoyltransferase Defekt I	Carnitin-Translokase-Defekt	Carnitin-Palmitoyltransferase Defekt II	Short Chain Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt	Short Chain 3-Hydroxy Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt	Medium Chain Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt	Long Chain 3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt und TFP	Verylong Chain Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt	Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt
Coma/ Reye-Syndrom	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Hepatopathie	-(+)	+	+	+	-	-	-	+	+	(+)
Kardiomyopathie	+++	-	++	+	(+)	+	+	+	+	+
Rhythmusstörungen	-	-	++	+	?	?	-	++	++	++
Rhabdomyolyse/ Myoglobinurie	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+
Muskelschwäche	+++	-	++	+	(+)	++	(+)	(+)	(+)	(+)
Retardierung		+		+	+		+			+
Krampfanfälle		+	+				+			
Unerwarteter Tod (SIDS)	++	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Auge: retinitis pigmentosa	-	-	-	-	-	-	-	+	?	?
Fetaler Einfluß auf Schwangerschaftskomplikationen	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Besonderheiten		Tubuläre Azidose	bislang nur bei Neugeborenen	Malformationen der Nieren, Gehirn	Gedeihstörung, neurologische Symptome		Symptomfreie Geschwister	Cholestase	Intestinale Symptome wie Ulcus. Mildere Verläufe	Malformationen Niere
„Late onset“-Formen: Jugendliche/Erwachsene	?	?	?	+	+	+	+	+	+	+

Tab. 2: Übersicht über die klinischen Symptome bei mitochondrialen β -Fettsäureoxidationsstörungen. Bemerkenswert ist, daß lediglich Defekte der Carnitinpalmitoyltransferase I (CPT I) keine Cardiomyopathie haben. Außer bei einem CPT I-Defekt sind bei allen anderen Erkrankungen Fälle eines plötzlichen Kindstodes aufgetreten. Bei älteren Kindern und Erwachsenen stehen die Symptome belastungsabhängige Muskelschmerzen, Myoglobinurie und Creatin-Kinase-Erhöhung im Vordergrund.

1) Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß Kinder mit „Defekten der LCAD“ alle einen molekularen Defekt im VLCAD-Gen aufwiesen. Das Enzym LCAD ist in Wirklichkeit eine Branched long-chain Acyl-CoA-Dehydrogenase (26).

Laborbefunde	Carnitin Trans- porter Defekt	Carnitin- Palmitoyl- transferase Defekt I	Carnitin- Translokase Defekt	Carnitin- Palmitoyl- transferase Defekt II	Short Chain Acyl-CoA- Dehydro- genase- Defekt	Short Chain 3-OH Acyl- CoA- Dehydro- genase- Defekt	Medium Chain Acyl- CoA Dehydrogenas e-Defekt	Long Chain 3-OH Acyl-CoA Dehydro- genase Defekt TFP	Verylong Chain Acyl-CoA Dehydro- genase- Defekt	Multipler Acyl-CoA- Dehydro- genase- Defekt
Glukose	↓	↓	↓	↓	- ↓	↓	↓	↓	↓	↓
Laktaterhöhung (Azidose)	+	+	+	(+)	+	(+)	+	+	+	+
Transaminasen/ Leberbeteiligung	↑	↑	↑	↑	-	↑	↑	↑	↑	↑
Creatin-Phospho- Kinase	↑	- ↓	-	↑	-	↑	↑	↑	↑	↑
Harnsäure	↑	-	-	-	-	↑	↑	↑	- ↑	-
3-Hydroxybutyrat/- Acetoacetat	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑ ↓	↓	↓	↓
Ammoniak	- ↑	- ↑	↑	↑	-	↑	↑	↑	↑	↑
Freies Carnitin im Serum	↓ ↓	- ↑	↓	↓	- ↓	↓	↓	↓	↓	↓
Acylcarnitin im Serum	↓ ↓	↓	↑	↑	- ↑	↑	↑	↑	↑	↑
Organische Säuren im Urin Gaschromato- graphie/ Massenspektrometrie	-	-	-	-	Äthyl- malons. Butyryl- glycin	Dikarbon- azidurie, 3-OH- Dikarbon- säuren im akuten Stadium	Dikarbon- azidurie, Hexanoyl- glycin, Suberylglycin	3-OH- Dikarbon- azidurie im akuten Stadium	Dikarbon- azidurie C12-C14 im akuten Stadium	Äthyl- malons. Glutars. Dikarbon- säuren
Spezifische Spezifische Acylcarnitine im Serum Tandem Massenspektrometrie (TMS)	Acyl- carnitine erniedrigt	Acetylcarnitin erhöht	Longchain Acylcarni- tine erhöht	Longchain Acylcarni- tine erhöht	C4,5- Acylcarni- tine erhöht	Short chain 3-OH- Spezifische Acylcarnitine	Octanoyl- carnitin diagnost., Hexanoyl- carnitin evtl. nach Carnitin- belastung	Acylcarni- tine 3-OH-C14, 3-OH-C16, 3-OH-C18 OH-C18:1,	Acylcar- nitine C14 C14:1 C14:2 C16:1 C16:2 C18:1,2	Long-chain- Acylcar- nitine

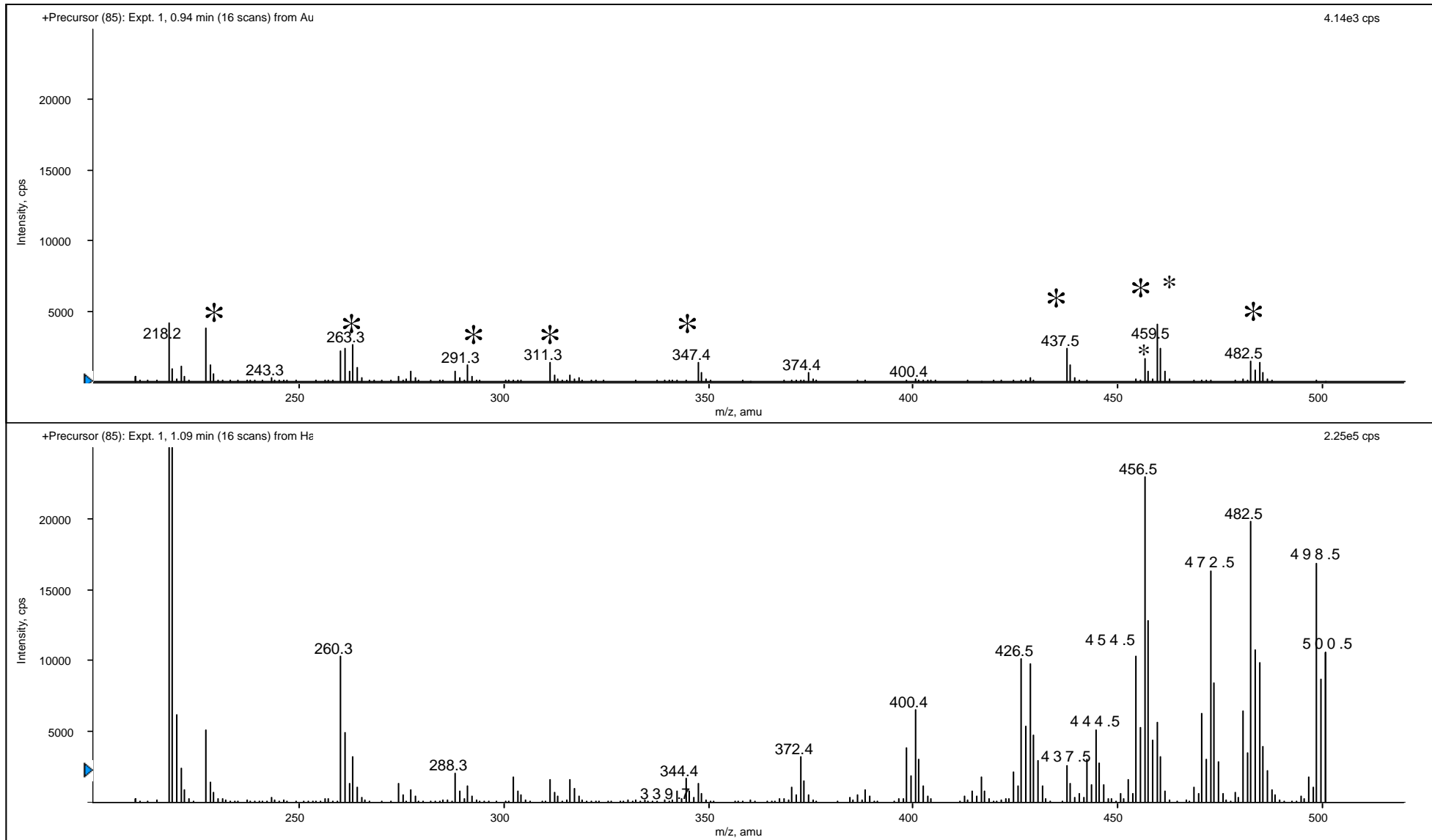
Tab. 3: Übersicht über die Labordiagnostik der mitochondrialen Fettsäureoxidationsstörungen. ¹⁾ s. Tab.2

Abb. 3: Tandem Massenspektrum eines Patienten mit LCHAD-Defekt im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkind. Stark erhöhte Serumkonzentration der langkettigen (3-Hydroxy)-Acylcarnitine, hohes freies Carnitin (unter Substitution). Gemessen mit LC MS/MS-System PE-Sciex API 365, Precursor Ion +85 (zfs Reutlingen).
 *= innere Standards; 218.2=C1 freies Carnitin; 260.3=C2 Acetylcarnitin; 288.3=C4:0 Butyrylcarnitin; 344.4=C8 Octanoylcarnitin; 372.4=C10:0 Decanoylcarnitin; 400.4=C12:0 Dodecanoylcarnitin; 426.5=C14:2 Tetradecenoylcarnitin; 428=C14:0 Tetradecanoylcarnitin (Myristoylcarnitin); 437.5=²H₉ Myristoylcarnitinstandard; 44.5=OH-C14 3-Hydroxytetradecanoylcarnitin; 454.5=C16:1 Hexadecenoylcarnitin; 456.5=C16:0 Hexadecanoylcarnitin (Palmitoylcarnitin); 472.5=OH-C16:0 OH-Hexadecanoylcarnitin (3-Hydroxypalmitoylcarnitin); 482.5=C18:1 Oleoylcarnitin; 498.5=OH-C18:1 3-Hydroxyoleoylcarnitin; 500.5=OH-C18 3-Hydroxystearoylcarnitin.
 Pathognomisch sind die OH-Acylcarnitine bei m/z 472.5, 498.5 und 500.5. Die Diagnose wurde enzymatisch und molekulargenetisch bestätigt (Dr.Vreken).

Zentrum für Stoffwechseldiagnostik Reutlingen GmbH

Stoffwechseldiagnostik und Therapiemonitoring	Software-Entwicklung	Forschung
Neue Leistungen: Therapiemonitoring aus Trockenblut totales Homocystein überlangkettige Fettsäuren Guanidinoacetat, Creatin, Sulfoctein, Pipecolinsäure, 3-Ureidopropionsäure, δ-Aminolävulinsäure	Neu: METAGENE 3.1 (β -Version) Datenbank zur Diagnoseunterstützung angeborener Stoffwechselerkrankungen mit jetzt 340 Erkrankungen, verbesserten Tools und neu strukturierter Oberfläche; Stoffwechselabbauwegen und Abbildungen zu klinischen Auffälligkeiten	Beteiligung an: European Structure for Coordination of Research and Diagnosis of Inherited Purine and Pyrimidine Disorders (EC Project BMH4 CT98-2079) Entwicklung einer Patientendatenbank (BMFB-Projekt) Internationale Maternale PKU-Studie (NIH-Projekt)

Das Leistungsspektrum des zfs:

Substanz	Vollblut	Urin	Serum/Plasma	Liquor	Fruchtwasser	Trockenblut
Aminosäuren		#	#	#	#	#
Organische Säuren		#	#	#	#	
Freies Carnitin		#	#		#	#
Acylcarnitine, spezifische		#	#		#	#
totales Homocystein			#			
überlangkettige Fettsäuren			#			
Laktat	#			#		
Pyruvat	#			#		
Galaktose		#	#			
Guanidinoacetat und Creatin		#	#	#	#	
Sulfoctein		#				
δ -Aminolävulinsäure		#				
Pipecolinsäure		#				
7-DHC (qualitativ)			#	#		
3-Ureidopropionsäure		#				
Spezielle Analytik auf Anfrage		#	#	#	#	#

Mitarbeiter und Berater des Zentrums für Stoffwechseldiagnostik sind:

Laborleiter und Geschäftsführer: Dr. rer. nat. Herbert **Korall**.

Wissenschaftliche Berater: Prof. Dr. med. Friedrich K. **Trefz**, Dr. med. Georg **Frauendienst-Egger**.

Mitarbeiter: Dipl. Ing. Chem. (FH) Siegfried **Wallner**, Sanja **Weber**, Nicola **Brunner**, Katleen **Reupohl**,
Manuela **Löffler**, Sarah **Nonnenmacher**

© zfs, Zentrum für Stoffwechseldiagnostik Reutlingen GmbH, 2000

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher Genehmigung des zfs.

Behandlungs- und Dosierungshinweise sind ohne Gewähr, Dosierung und Applikation erfolgen auf Gefahr des Lesers.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht als solche kenntlich gemacht.

Zentrum für Stoffwechseldiagnostik Reutlingen GmbH

Postanschrift: Postfach 1964, 72709 Reutlingen

Besuchs-/Frachtanschrift: Wörthstraße 47, 72764 Reutlingen

Tel. 07121/9399-34 Fax 07121/9399-35 email herbert.korall-zfs@gmx.de

homepage <http://www.zfs-reutlingen.de>