

FA-Prüfungsvorbereitungsseminar

26. Sept. 2019 - 09:00

Ort: Ärztekammer für Wien, Weihburggasse 10-12

Therapiestrategien / -möglichkeiten bei angeborenen Stoffwechselstörungen

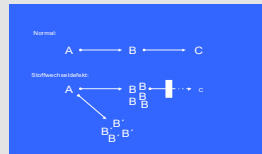


Daniela Karall, MD, IBCLC
Medizinische Universität Innsbruck, Klinik für Pädiatrie I,
Angeborene Stoffwechselstörungen
daniela.karall@i-med.ac.at



Schädigungsmechanismen

- Direkte Toxizität
- Substratmangel
- Imbalance
- Speicherung
- sekundäre Pathomechanismen
- Energiemangel
- andere

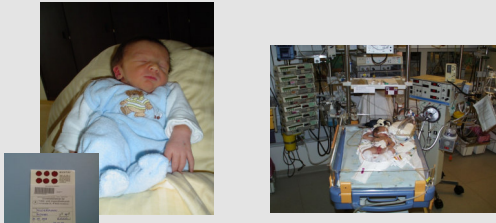


Schädigungsmechanismen

- | | |
|-----------------|--|
| | z.B. |
| Toxizität | Phenylketonurie, Organazidämien |
| Substratmangel | Kreatinsynthesestörungen |
| Imbalance | Neurotransmitter / Aminosäuren bei PKU |
| Speicherung | Lysosomale Speichererkrankungen |
| sek. Pathomech. | Gangliosidldg. bei MPS und inf. X-ALD |
| Energiemangel | „Mitochondriopathien“ |
| andere | |

Therapie

Stillen / Ernährung bei Kindern mit angeborenen
Stoffwechselstörungen



Metabolisch kranke Kinder

Altersentsprechende Ernährung
ist Teil der Therapie!

Diagnosesicherung - Therapiestrategien

biochemisch	<u>Substratebene</u>
enzymatisch	<u>Enzym-Ebene</u>
molekulargenetisch	<u>Gen-Ebene</u>

Therapiestrategien

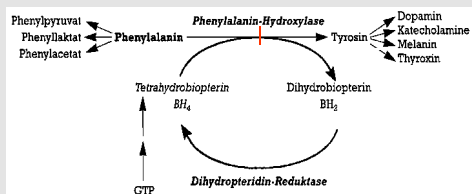
<u>Substratebene</u>	Reduktion Supplementierung Substratinhibition
<u>Enzym-Ebene</u>	Enzymersatztherapie Chaperons
<u>Gen-Ebene</u>	Gen-Ersatz Organ-Ersatz

Therapiestrategien I

<u>Substratebene</u>	z.B.
Reduktion	Phenylketonurie Aminoazidopathien / Organazidämien
Supplementierung	Kreatinsynthesestörungen Vitamin B 6 abhängige Epilepsie
Substratinhibition	Mb. Gaucher, Mb. Niemann Pick Typ C Tyrosinämie

Substratebene: Reduktion / Supplementierung

z.B. Therapie der Phenylketonurie

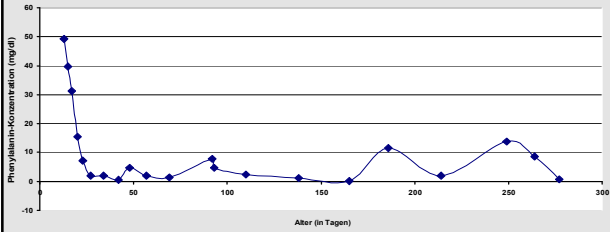


- phenylalanin-definierte Ernährung
- Supplementierung von Vitaminen, Aminosäuren (bes. Tyrosin), Mineralstoffen, Spurenelementen

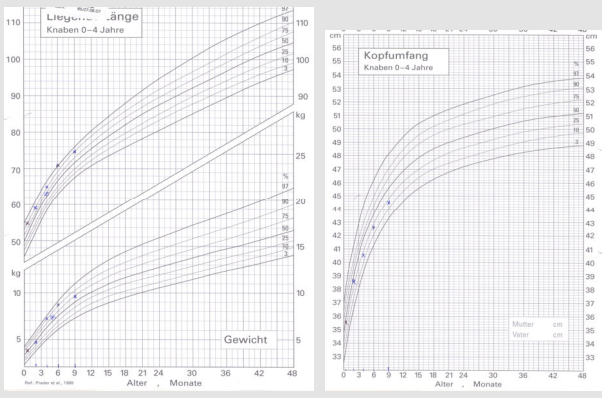
M.N., geb. 27.8.2007 - Phenylketonurie

Ziel (Phenylalanin-Konzentrationen) (normal < 0,2 mg/dl):

- 1. - 10. Lj: 0,7 - 4 (6) mg/dl
- 11. - 16. Lj: 0,7 - 15 mg/dl
- ab 16. Lj: <20 mg/dl



M.N., geb. 27.8.2007 - Phenylketonurie





Phenylketonurie:
Berechnung der Phenylalanin-Zufuhr



Phenylketonurie:
Lebensmittelauswahl

Substratebene: Substratinhibition z.B. NTBC bei Tyrosinämie Typ I

P.K., geb. 8.5.1996

- 2. Kind gesunder, nicht verwandter Eltern
- prä-, peri- und postpartal unauffällig
- ab 14. L.M.: zunehmende Müdigkeit, Leistungsabfall
- 18. L.M.: stationäre Aufnahme wegen
 - Gewichtsverlust
 - Anämie
 - Hepatomegalie

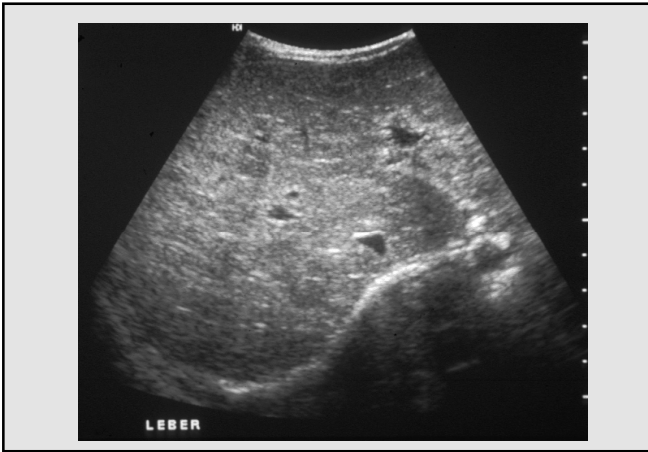


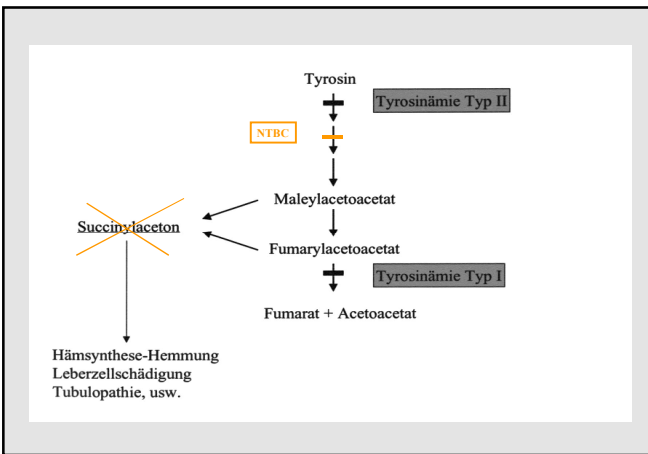
Attkodex	Referenzwert µmol/l	Analysenergebnis µmol/l	Bemerkung	Attkodex	Referenzwert µmol/l	Analysenergebnis µmol/l	Bemerkung
Phosphoserin	n.S. - n.S.	6,1		Methionin	3 - 29	15,7	
Taurin	19 - 130	47,5		Cysteinin	n.S. - n.S.	3,6	
Phosphoethanolamin	n.S. - n.S.	n.S.		β-Hydroxybutyrat	26 - 34	27,9	
Asparaginsäure	0 - 9	3,7		Leucin	45 - 160	66,6	
Hydroxyprolin	0 - 75	15,2		Tyrosin	11 - 120	690,9	
Threonin	33 - 130	56,8		Phenylalanin	23 - 75	46,6	
Serin	24 - 176	113,3		D-Alanin	n.S. - n.S.	n.S.	
Asparagin	25 - 250	68,0		β-Aminobuttersäure	n.S. - n.S.	n.S.	
Glutaminsäure	6 - 80	35,3		Homocystein	0 - 0	0,0	
Glutamin	20 - 600	620,7		γ-Aminobuttersäure	n.S. - n.S.	1,4	
Barocoin	n.S. - n.S.	18,8		Ethanolamin	n.S. - n.S.	11,9	
β-Aminoadipinsäure	n.S. - n.S.	4,7		Creonin	10 - 107	41,6	
Prolin	51 - 185	193,6		1-Methylhistidin	n.S. - n.S.	n.S.	
Glycin	56 - 308	187,7		Histidin	24 - 112	71,5	
Alanin	99 - 350	343,9		Lysin	45 - 164	64,3	
Citrullin	0 - 30	26,5		β-Methylhistidin	n.S. - n.S.	22,2	
β-Aminobuttersäure	0 - 25	7,2		Anserin	n.S. - n.S.	n.S.	
Valin	57 - 270	142,5		Carnosin	n.S. - n.S.	n.S.	
Cystin	0 - 80	40,5		Arginin	11 - 75	66,6	
Fischer Quotient	2,1 - 4,0	0,39		Alanin/Lysin	< 3	8,45	
				Phenylalanin/Tyrosin		0,08	

* = Peak überlagert
n.S. = nicht detektierbar
n.S. = nicht spezifiziert

→ Diagnose: Tyrosinämie Typ I







Ziele der Therapie der akuten Krise

- auslösendes Agens entfernen
- Anabolismus forcieren
- supportive Maßnahmen

Auslösendes Agens entfernen

Proteinkarenz für maximal 12 - 24 Std.
forcierte Diurese (150 - 180 ml/kgKG/d)
Detoxifikation der akkumulierten Metabolite

Anabolismus forcieren

Proteinkarenz für maximal 12 - 24 Std.,
dann unbedingt Proteingabe beginnen
Energiequotient (100 - 120 kcal/kg KG/d)





Aufbau der Eiweißzufuhr

	natürliches Eiweiß (g/kg KG/d)	Spezialamino-säurenmischung (g/kg KG/d)	Eiweißbedarf
1. Tag	Karenz	Karenz	
2. Tag	0,4	0,6	
3. Tag	0,5	0,7	
4. Tag	0,7	0,9	
5. Tag	0,9	0,9	z.B. 1,8 g/kg KG/d

Supportive Maßnahmen

- z.B. Insulin
- L-Carnitin
- Vitamine
- Spurenelemente
- Antibiotika

→ Intensivmedizinisches Monitoring!

Therapiestrategien II

Enzym-Ebene

z.B.

Enzymersatztherapie

Mb Gaucher

Mb. Fabry

Mb. Pompe

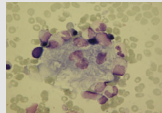
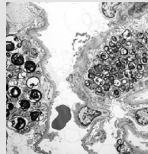
Mukopolysaccharidose Typ I, II, VI

Chaperons

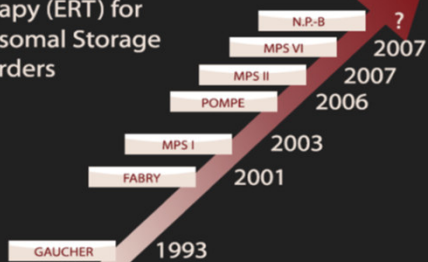
Phenylketonurie - mit Sapropterin

Enzymebene: Enzymersatztherapie

z.B. bei lysosomalen Speichererkrankungen (= LSD)



Enzyme Replacement Therapy (ERT) for Lysosomal Storage Disorders



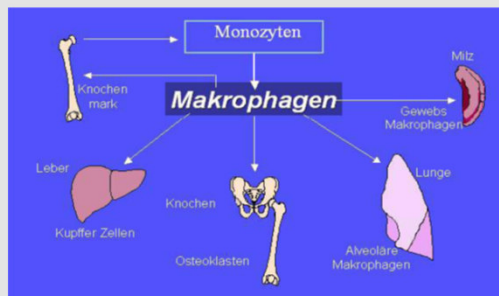
Enzymersatztherapie - z.B. Morbus Gaucher

M.S. 4.2.1996 – 9,5 a

ED: 04/04 (Varicellen, Pancytopenie;
seit 4. L.J. rez. Kopfschmerzen / Migräne)

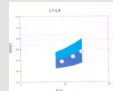
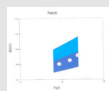
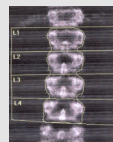
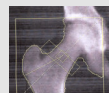
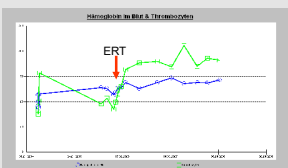
Genotyp: H350Y / N409S

Morbus Gaucher: Glucocerebrosidase-Mangel



17.10.2005 – ERT-Beginn
25.01.2007 – 13 Mo ERT
07.01.2008 – 25 Mo ERT

Volumen Miltz:
856 cm³
428 cm³
416 cm³



Gen-Ersatz

Stammzelltransplantation aus Knochenmark oder Nabelschnurblut,
z.B. bei Mukopolysaccharidosen, X-Adrenoleukodystrophie,
Metachromatischer Leukodystrophie, Morbus Krabbe

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Transplantation of Umbilical-Cord Blood in Babies with Infantile Krabbe's Disease

Maria L. Escolar, M.D., Michele D. Poe, Ph.D., James M. Provenzale, M.D.,
Karen C. Richards, M.D., June Allison, R.N., Susan Wood, P.N.P.,
David A. Wenger, Ph.D., Daniel Pietryga, M.D., Donna Wall, M.D.,
Martin Champagne, M.D., Richard Morse, M.D., William Krivit, M.D., Ph.D.,
and Joanne Kurtzberg, M.D.

NEJM 2005; 352: 2069-2081

Gen-Ersatz

Stammzelltransplantation aus Knochenmark oder Nabelschnurblut,
z.B. bei Mukopolysaccharidosen, X-Adrenoleukodystrophie,
Metachromatischer Leukodystrophie, Morbus Krabbe

Immer noch problematisch!

Zeitpunkt der Transplantation
Spenderauswahl / -suche
Konditionierung
Abstoßung
Wirksamkeit
u.a.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!
