Endokrinologie und Stoffwechsel

# Angeborene Stoffwechselkrankheiten in der Erwachsenenmedizin

**Michel Hochuli[a], Matthias R. Baumgartner[b], Giatgen A. Spinas[a]**

[a] Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, UniversitätsSpital Zürich
[b] Abteilung für Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderspital Zürich

Angeborene Stoffwechselkrankheiten sind metabolische Störungen, die durch einen genetisch bedingten Defekt eines Enzyms, Transport- oder Regulatorproteins im komplexen Netzwerk der Stoffwechselwege bedingt sind. Die Zahl der erwachsenen Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten nimmt ständig zu, unter anderem durch verbesserte Diagnosestellung, Neugeborenenscreening und verbesserte Therapien der Stoffwechselkrankheiten und deren Komplikationen im Kindesalter. Um die spezifischen Bedürfnisse und Probleme erwachsener Patienten mit angeborenen Stoffwechselstörungen optimal erfüllen zu können, sind in den letzten Jahren an den Kliniken für Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsspitäler Spezialsprechstunden eingerichtet worden. Dabei besteht eine enge Zusammenarbeit und ein reger fachlicher Austausch mit den pädiatrischen Fachkollegen der Stoffwechselmedizin.

## Spezielle Aspekte der Erwachsenensprechstunde

Für die meisten angeborenen Stoffwechselkrankheiten gibt es typischerweise eine grosse Variabilität der phänotypischen Ausprägung und des klinischen Schweregrades. Erwachsene Patienten mit angeborenen Stoffwechselstörungen können im Prinzip zwei Gruppen zugeteilt werden: (1) Patienten, bei denen die Krankheit im Kindesalter manifest wurde und die nun das Erwachsenenalter erreichen (Transition in die Erwachsenensprechstunde), und (2) Patienten, bei denen die Krankheit (meist milderer Ausprägung) erst im Erwachsenenalter manifest oder diagnostiziert wurde.
Neben einer optimal und dem Erwachsenenalter adaptiert ausgestalteten diätetischen und/oder medikamentösen Therapie der Stoffwechselkrankheit sind das Monitoring, die Behandlung, aber auch die Prävention von möglichen Langzeitkomplikationen einer Stoffwechselkrankheit ein zentrales Element bei der Betreuung erwachsener (wie auch pädiatrischer) Patienten [1]. Weitere wichtige Themen der Erwachsenensprechstunde sind psychosoziale Aspekte sowie Fragen zur Arbeitsfähigkeit und zu Sozial- und Krankenversicherungen.
Die umfassende medizinische Betreuung der Stoffwechselpatienten muss in Kenntnis der Besonderheiten des bestehenden Stoffwechseldefektes erfolgen. Viele Stoffwechselkrankheiten sind Multisystemkrankheiten. Vor diesem Hintergrund obliegt dem Stoffwechselzentrum die Koordination von Abklärungen und Therapien, was einen engen interdisziplinären Austausch mit anderen Fachdisziplinen und speziell auch mit dem Hausarzt erfordert. Auch wenn viele erwachsene Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten nicht an Komplikationen oder funktionellen Einschränkungen leiden, benötigen sie trotzdem eine regelmässige Nachsorge in einem spezialisierten Zentrum. Ein wichtiger Aspekt der Transition in die spezialisierte Erwachsenensprechstunde ist auch, die Zahl derjenigen Patienten, die keine spezialisierte Nachbetreuung mehr erhalten, möglichst gering zu halten («lost to follow-up»).

Michel Hochuli

## Fragen zum Langzeitverlauf und Outcome

Grundsätzlich gibt es noch viele offene Fragen zum Langzeitverlauf angeborener Stoffwechselkrankheiten. Bei vielen Krankheiten wissen wir noch nicht genau, welche spezifischen zusätzlichen Probleme auftreten werden, wenn die Patienten älter werden. Die ersten mittels Neugeborenenscreening erfassten und früh behandelten Patienten mit Phenylketonurie (PKU) sind nun knapp 50 Jahre alt. In den letzten Jahren sind für verschiedene Krankheitsgruppen internationale Patientenregister entstanden, unter anderem auch mit dem Ziel, ein besseres Verständnis des Krankheitsverlaufs und Outcomes zu erhalten [2, 3]. Allgemein gibt es relativ wenig kontrollierte, randomisierte Studien zur Evaluation von verschiedenen Therapieoptionen, was naturgemäss auch mit der Seltenheit dieser Krankheiten zusammenhängt. Für verschiedene angeborene Stoffwechselkrankheiten wurde die vorhandene Literatur in letzter Zeit aber systematisch analysiert, und von Expertengruppen wurden Leitlinien oder Guidelines publiziert.

## Schwangerschaft

Die verbesserten Therapiemöglichkeiten führen auch dazu, dass immer mehr Frauen mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten das reproduktionsfähige Alter erreichen. Auch wenn viele Frauen mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten erfolgreiche Schwangerschaften mit gutem Outcome haben, stellt die Betreuung der Schwangeren eine besondere Herausforderung dar, zumal – mit Ausnahme der maternalen PKU – sehr wenig Evidenz betreffend Outcome und zur embryonalen/fetalen Toxizität von akkumulierten Metaboliten und der eingesetzten Therapien bekannt ist [4, 5]. Meist muss man sich an einzelnen Fallberichten oder kleinen Fallserien orientieren, wobei ein möglicher Publikationsbias die Generalisierbarkeit erschwert. Es sind deshalb auch Anstrengungen im Gang, mindestens auf europäischer Ebene eine Datensammlung/Register von Schwangerschaften bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten aufzubauen.

## Veranschaulichung an einem Fallbeispiel

Eine 34-jährige Patientin mit Glykogenose Typ Ia (GSD Ia) wird uns zugewiesen wegen zunehmender Müdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit, abdominalen Völlegefühls und gelegentlicher epigastrischer Schmerzen.

Die Glykogenose Typ I ist eine hepatische Glykogenose, die sich typischerweise mit Hypoglykämien und Hepatomegalie manifestiert. Bei der GSD Ia liegt ein genetischer Enzymdefekt der Glukose-6-Phosphatase vor, der die Glukoseproduktion via Glykogenolyse oder Glukoneogenese in der Leber (und der Niere) beeinträchtigt. Deshalb sind die Patienten auf eine regelmässige Zufuhr von Kohlenhydraten angewiesen, damit keine schweren Hypoglykämien auftreten (Abb. 1) [6].

Vor 16 Jahren erfolgte die letzte Kontrolle dieser Patientin in der Stoffwechselabteilung des Universitäts-Kinderspitals. Eine Ultraschalluntersuchung zeigte damals die bekannte Hepatomegalie ohne fokale Leberläsionen, seither erfolgten keine Kontrollen mehr («lost to follow-up»). Eine Erwachsenensprechstunde, wohin die Patientin zur weiteren spezialisierten Betreuung hätte überwiesen werden können, existierte damals noch nicht. Die Patientin führte die diätetische Therapie wie gewohnt gewissenhaft weiter. Anlässlich der Kontrolle in der Erwachsenensprechstunde fällt eine Anämie mit einem Hämoglobin von 8,3 g/dl auf. Ultraschall und MRI zeigen eine 15 cm grosse Raumforderung in der Leber und mehrere kleinere Läsionen von max. 2 cm, vereinbar mit Leberadenomen. Leberadenome sind eine typische Komplikation bei GSD I. Die progrediente Anämie kann durch die Leberadenomatose erklärt werden, weil die autonome Produktion

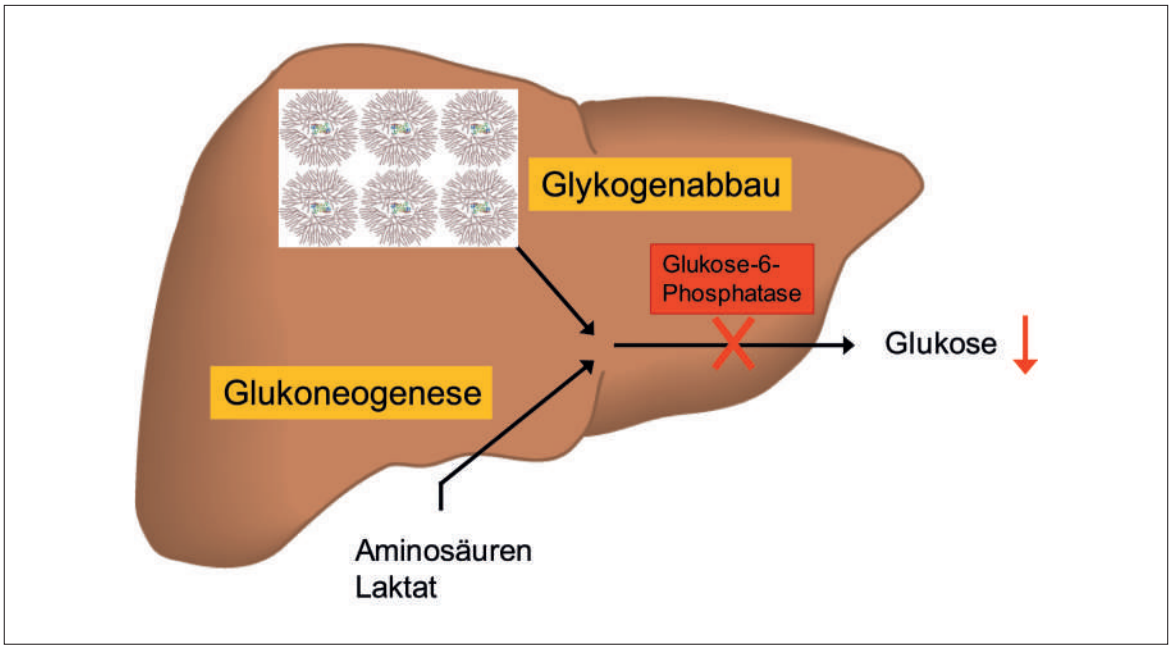


**Abbildung 1:** Metabolischer Defekt bei Glykogenose Typ Ia (GSD I, Glukose-6-Phosphatase-Mangel).
Das Enzym Glukose-6-Phosphatase katalysiert den letzten Reaktionsschritt der hepatischen (und renalen) Stoffwechselwege zur Glukoseproduktion. Der Defekt führt zu Hypoglykämien, sofern keine regelmässige Zufuhr von Kohlenhydraten erfolgt. Assoziierte metabolische Störungen sind Hypertriglyzeridämie, Hyperlaktatämie oder Hyperurikämie.
Typische Langzeitkomplikationen sind unter anderem Leberadenome, Niereninsuffizienz, Osteopenie/Osteoporose, Nierensteine oder Anämie.

von Hepcidin in den Adenomen die Verfügbarkeit von Eisen vermindert. Das grosse Leberadenom birgt die Gefahr einer Ruptur und Blutung sowie der malignen Entartung. Aus diesen Gründen entschliesst man sich zur Resektion; die Histologie ist benigne. Zwei Jahre nach der Adenomresektion sind zwei der kleineren Läsionen weiter gewachsen. Auch wenn das Risiko einer malignen Entartung in ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei GSD I insgesamt wahrscheinlich relativ gering ist, gibt es in der Literatur keine genauen Zahlen und Kriterien zur Risikoabschätzung, und mittels Bildgebung kann eine maligne Transformation nicht verlässlich ausgeschlossen werden. Nach eingehender interdisziplinärer Diskussion entschliessen wir uns bei weiterer Grössenprogredienz der Leberläsionen für eine Lebertransplantation. Das Vorgehen wird in dieser Situation auch durch die neuen internationalen Behandlungsguidelines gestützt [7]. Im Explantat zeigt keines der Adenome Zeichen von Malignität. Der posttransplantäre Verlauf ist komplikationsfrei. Die Patientin benötigt keine spezifische diätetische Therapie mehr und kann sich frei ernähren, hat jedoch die Nachteile einer lebenslangen Immunsuppression. Die GSD I ist aber eine Multisystemkrankheit, die mit anderen Langzeitproblemen wie z.B. einer chronischen Niereninsuffizienz verbunden ist. Deshalb bedarf es trotz der Korrektur des metabolischen Defekts in der Leber weiterhin regelmässiger Kontrollen in der Spezialsprechstunde für Stoffwechselkrankheiten, damit die Patientin weiterhin einen Ansprechpartner für die spezifischen Belange ihrer Stoffwechselkrankheit hat.

Korrespondenz:
Dr. med. Dr. sc. nat.
Michel Hochuli
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und klinische
Ernährung
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
michel.hochuli[at]usz.ch

**Disclosure statement**
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Literatur**

1 Lachmann, R.H. and E.M. Murphy, The Adult Patient with Hereditary Metabolic Disease, in The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, A.L. Beaudet, et al., Editors. 2014, The McGraw-Hill Companies, Inc.: New York, NY.
2 Kölker, S., et al., Networking Across Borders for Individuals with Organic Acidurias and Urea Cycle Disorders: The E-IMD Consortium. JIMD Rep, 2015. 22: p. 29–38.
3 Summar, M.L., F. Endo, and S. Kolker, On the Creation, Utility and Sustaining of Rare Diseases Research Networks: Lessons learned from the Urea Cycle Disorders Consortium, the Japanese Urea Cycle Disorders Consortium and the European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases. Mol Genet Metab, 2014;113 (1–2) p. 105–8.
4 Lee, P.J., Pregnancy issues in inherited metabolic disorders. J Inherit Metab Dis, 2006;29(2–3):p. 311–6.
5 Murphy, E., Medical Problems in Obstetrics: Inherited Metabolic Disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2015;29(5):p. 707–20.
6 Chen, Y.-T., P.S. Kishnani, and D. Koeberl, Glycogen Storage Diseases, in The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, A.L. Beaudet, et al., Editors. 2013, The McGraw-Hill Companies, Inc.: New York, NY.
7 Kishnani, P.S., et al., Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med, 2014;16(11):p. e1.