

Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 027/021 Entwicklungsstufe: 1+ IDA

Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenencreening

1. Ziel der Leitlinie

Eine frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung vor der Manifestation klinischer Symptome, verbessert die Prognose für viele Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten. Deshalb existiert in der Bundesrepublik Deutschland ein Neugeborenencreeningprogramm. Durch die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 21.12.2004 wird das Neugeborenencreening für Deutschland geregelt. Neben organisatorischen Verantwortlichkeiten legt die Richtlinie auch das Spektrum der zu untersuchenden Krankheiten fest (Tabelle 1).

Im Neugeborenencreening werden Verdachtsdiagnosen gestellt, die durch geeignete Anschlussuntersuchungen bestätigt oder ausgeschlossen werden müssen. Ein einheitliches Vorgehen hierfür ist bisher nicht festgelegt, obwohl die Betreuung betroffener Patienten in Deutschland in einer überschaubaren Zahl spezialisierter Einrichtungen erfolgt. Die sichere Bestätigung bzw. der sichere Ausschluss der Diagnose sind essenziell, da eine Verzögerung einer notwendigen Therapie, aber auch unnötige Therapien, vermieden werden müssen. Darüber hinaus sind zuverlässige Daten zu den Inzidenzen dieser seltenen Störungen unbedingt notwendig.

In der Leitlinie *Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenencreening* wird die Konfirmationsdiagnostik für die 12 eingeschlossenen angeborenen Störungen des Intermediärstoffwechsels definiert.

Die im Neugeborenencreening erfassten endokrinologischen Krankheiten (Konnatale Hypothyreose, Adrenogenitales Syndrom) sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie, da die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APE) für diese eine eigene Leitlinie erstellt.

Tabelle 1: Im Neugeborenencreening in Deutschland erfasste Stoffwechselkrankheiten¹

| Verdachtsdiagnose | Kurzbezeichnung | Zuweisung zum Stoffwechselzentrum ² |
|--|------------------|---|
| Biotinidase Mangel | Bio | Kontakt nächster Werktag, Vorstellung ambulant |
| Klassische Galaktosämie | GALT | Vorstellung <u>sofort stationär</u> |
| Hyperphenylalaninämien Phenylketonurie (Kofaktordefekte) | PKU | Vorstellung nächster Werktag, ambulant oder stationär |
| Milde Hyperphenylalaninämie | MHP | Kontakt nächster Werktag, Vorstellung ambulant |
| Ahornsirupkrankheit | MSUD | Vorstellung <u>sofort stationär</u> |
| Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Mangel | MCAD | <u>Kontakt sofort</u> , Vorstellung nächster Werktag ambulant |
| Long-Chain 3-OH Acyl-CoA Dehydrogenase Mangel / mitochondrialer trifunktionaler Protein Mangel | LCHAD/mTFP (MTP) | Vorstellung <u>sofort stationär</u> |
| Very-Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Mangel | VLCAD | Vorstellung <u>sofort stationär oder ambulant</u> |
| Carnitin-Palmitoyltransferase 1a Mangel | CPT-1 | <u>Kontakt sofort</u> , Vorstellung nächster Werktag ambulant |
| Carnitin-Palmitoyltransferase 2 Mangel | CPT-2 | Vorstellung <u>sofort stationär</u> |

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

| | | |
|--|------|--|
| Carnitin-Acylcarnitin Translocase Mangel | CACT | Vorstellung <u>sofort stationär</u> |
| Glutarazidurie Typ I | GA 1 | <u>Kontakt sofort</u> , Vorstellung nächster Werktag stationär oder ambulant |
| Isovalerianazidurie | IVA | <u>Vorstellung sofort</u> , stationär oder ambulant |

¹ Das Bundesland Hessen hat in einem eigenen Screeninggesetz das Krankheitsspektrum erweitert.

² Die weiterführende Diagnostik muss unter der Leitung eines Arztes mit Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung angeborener Störungen des Intermediärstoffwechsels erfolgen. Jedes Kind mit klinischen Auffälligkeiten ist sofort in einem Stoffwechsellabor vorzustellen.

2. Basisinformation - Organisation Neugeborenencreening

Bei allen 12 Krankheiten des Intermediärstoffwechsels handelt es sich um monogene, autosomal-rezessiv vererbte Defekte, deren natürlicher Verlauf stark variiert. Einige Patienten können bereits Symptome vor Eintreffen des Ergebnisses aus dem Neugeborenencreening haben (z.B. bei LCHAD/mTFP-Mangel, klassische Galaktosämie, MSUD), während die Mehrheit im Neugeborenenalter asymptomatisch bleibt (PKU, Bio, MCAD, GA 1).

§10 Absatz (4) der Anlage 3 der Kinderrichtlinie regelt die Zuständigkeiten bei auffälligem Screeningbefund: "Der verantwortliche Einsender informiert unverzüglich die Eltern (Personensorgeberechtigte). Dabei ist auf die Notwendigkeit einer schnellen, **fachkompetenten** Abklärung und Weiterbetreuung ausdrücklich hinzuweisen."

In der Praxis wird diese Aufgabe oft von den Screeningzentren unterstützt oder auf Wunsch der Einsender übernommen.

Nach auffälligem Befund im ersten Neugeborenencreening ergeben sich 2 Szenarien:

Aufgrund der Ausprägung des Befundes fordert das Screeninglabor entweder

- bei geringem Krankheitsverdacht und/oder niedrigem Risiko für das Auftreten von Krankheitssymptomen eine Kontrolluntersuchung aus einer 2. Trockenblutprobe an (Recall, z.B. bei milder Phenylalaninerhöhung),

oder es empfiehlt

- bei deutlichem Krankheitsverdacht und/oder beträchtlichem Gesundheitsrisiko die direkte Kontaktaufnahme mit oder die sofortige Vorstellung in einem spezialisierten Stoffwechsellabor zur klinischen Beurteilung, zur Einleitung der Folgediagnostik und evtl. zur sofortigen Therapie (siehe Tabelle 1).

Jegliche Diagnostik, die über die Wiederholung der Untersuchung aus einer 2. Trockenblutkarte hinausgeht, sollte von dem Stoffwechsellabor veranlasst und bewertet werden, das die weitere Betreuung des Patienten übernimmt!

3. Generelle Überlegungen zur Diagnostik angeborener Stoffwechseldefekte

Im Neugeborenencreening wird mit speziellen Testmethoden, die auf eine Massenanalyse, niedrige Kosten und hohe Sensitivität ausgerichtet sind, durch Bestimmung der Konzentration krankheitstypischer Metabolite oder einer spezifischen Enzymaktivität nach angeborenen Defekten gesucht. Grundsätzlich muss eine aus dem Trockenblut gestellte Verdachtsdiagnose durch zusätzliche Untersuchungen bestätigt werden.

Das Ergebnis einer Wiederholungsuntersuchung aus Trockenblut kann nur in seltenen Fällen als abschließende Bestätigung der Verdachtsdiagnose gewertet werden.

Die Verdachtsdiagnose kann auf folgenden Ebenen verifiziert werden:

Metabolite:

Nachweis pathologisch erhöhter oder verminderter Konzentrationen charakteristischer Stoffwechsel(zwischen)produkte in Körperflüssigkeiten.

Einige Krankheiten sind alleine durch den Metabolitennachweis sicher zu diagnostizieren: Beispiel: Charakteristisches Profil der Aminosäuren im Plasma und/oder der organischen Säuren im Urin bei Ahornsirupkrankheit.

Enzymaktivität:

Nachweis einer erheblichen Einschränkung einer Enzymaktivität.

Bei Krankheiten, die nicht alleine durch veränderte Metabolite eindeutig diagnostizierbar sind kommt die Enzymaktivität dem "in-vivo" biochemischen Phänotyp am nächsten. Bei einigen Krankheiten steht jedoch die Enzymaktivitätsbestimmung aus methodischen Gründen nicht zeitnah zur Verfügung.

Molekulargenetik:

Nachweis von krankheitsverursachenden Mutationen homozygot oder compound heterozygot auf beiden Allelen des krankheitsspezifischen Gens (bei den im Neugeborenencreening erfassten Stoffwechselstörungen handelt es sich durchgehend um autosomal rezessiv erbliche Krankheiten). Die genetische Diagnostik kann bei einigen Krankheiten mit hochprävalenten Mutationen die Diagnose schnell und kostengünstig sichern (Beispiel: MCAD Mangel, klassische Galaktosämie, LCHAD Mangel), aber nur bei positivem Befund. Ein negativer molekulargenetischer Befund schließt eine Verdachtsdiagnose niemals aus. Daneben kann durch die Mutationsanalytik ein grenzwertiger Befund aus der

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

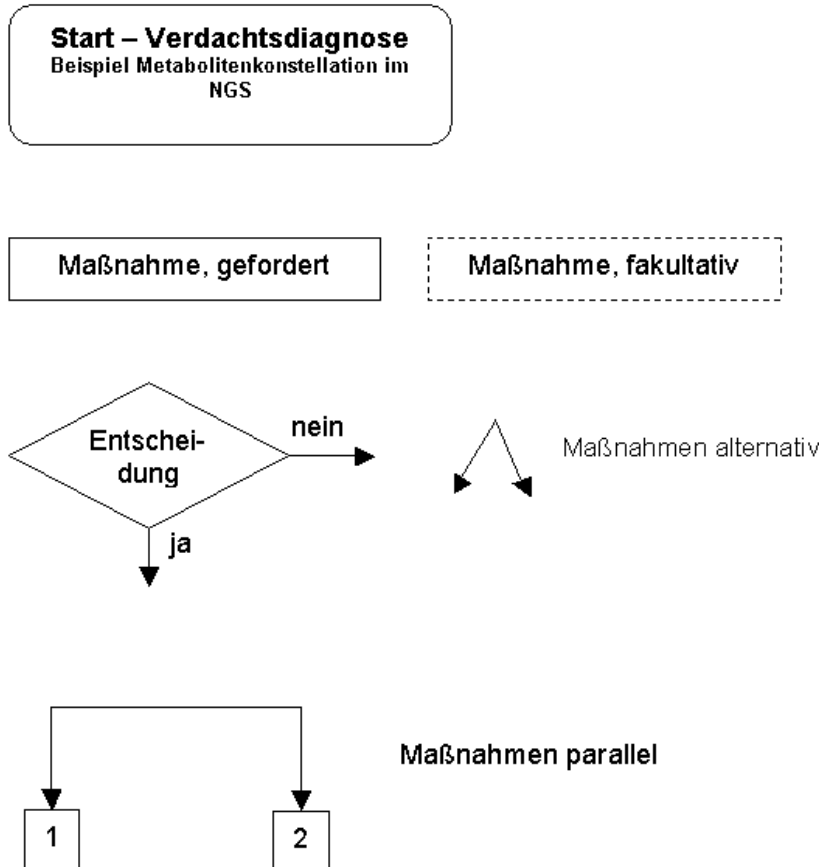
Enzymaktivitätsdiagnostik u.U. besser in seiner klinischen Bedeutung eingeordnet werden.

Die Algorithmen unterscheiden sich also von Krankheit zu Krankheit in der Abfolge empfohlener Untersuchungen. Als "Einstiegsmethode" wurde versucht die am breitesten verfügbare Methode mit sicherer Diskrimination zwischen krank und gesund zu wählen. Lokale Gegebenheiten in den Behandlungs- und Diagnostikzentren können eine andere als die hier vorgeschlagene Untersuchungsmethode als die schnellste und/oder kostengünstigste erscheinen lassen. Untersuchungen, die ausschließlich zu einer genaueren prognostischen Einordnung des Krankheitsbildes dienen, wurden nur, wenn sie nach Kenntnis der Autoren in den meisten Zentren durchgeführt werden, in den Algorithmen aufgenommen.

4. Gestaltung der Flussdiagramme

In den folgenden Flussdiagrammen wird für jede der 12 Stoffwechselkrankheiten ein diagnostischer Algorithmus dargestellt und, wenn es nötig erschien, durch einen kurzen erklärenden Text ergänzt.

Die Gestaltung der Flussdiagramme folgt internationalen Konventionen.



5. Flussdiagramme - Diagnostische Algorithmen

a. Biotinidase Mangel

Der Biotinidasemangel (OMIM 253260) führt dazu, dass Biotin aus seiner Bindung mit freiem Lysin (Biocytin) oder Eiweiß-Lysin nicht freigesetzt wird und damit als Coenzym verschiedener Carboxylasen (Propionyl-CoA-Carboxylase, 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase, Pyruvat-Carboxylase, Acetyl-CoA-Carboxylase) nicht in ausreichender Menge zur Verfügung steht.

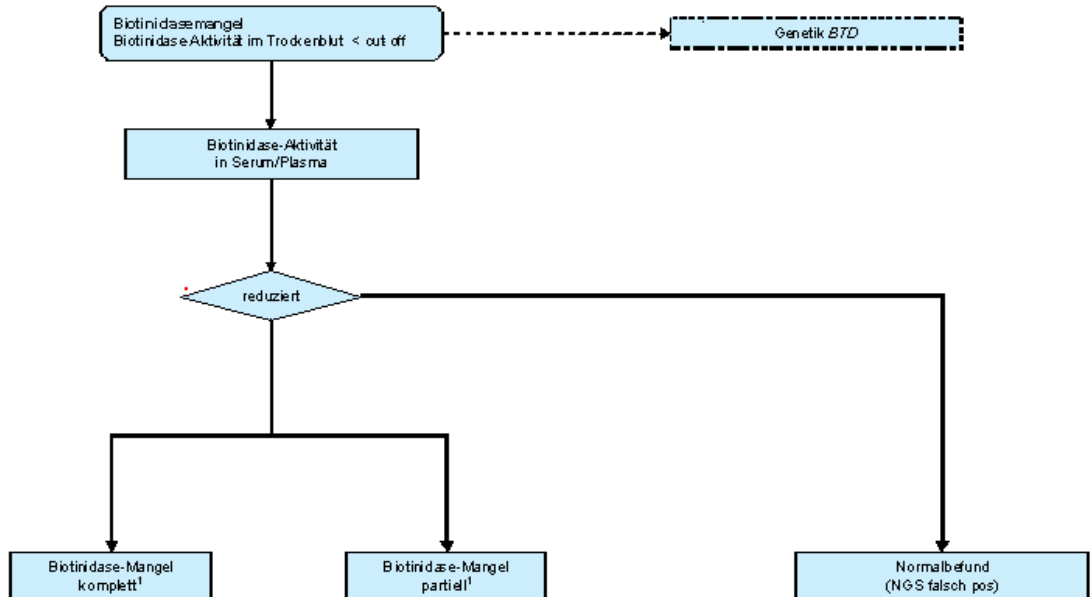
Die Inzidenz beträgt ca. 1:60.000.

Neugeborene sind in aller Regel klinisch unauffällig. Krampfanfälle, Hypotonie, Stridor, Hörverlust, Optikusatrophie, Hautsymptome, Alopezie und schwere, im Einzelfall tödliche ketoacidotische Krisen entwickeln sich im Alter von Wochen bis Monaten.

Der Erbgang ist autosomal-rezessiv (Gen-Locus 3p25; Gen-Symbol *BTD*).

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.



¹ Eine erneute Bestimmung der Biotinidaseaktivität soll nach 2-12 Monaten bei allen Patienten erfolgen, da die Enzymaktivität "nachreifen" kann. Die endgültige Einordnung in einen kompletten oder partiellen Biotinidase Mangel kann mehrfache Bestimmungen der Enzymaktivität erfordern.

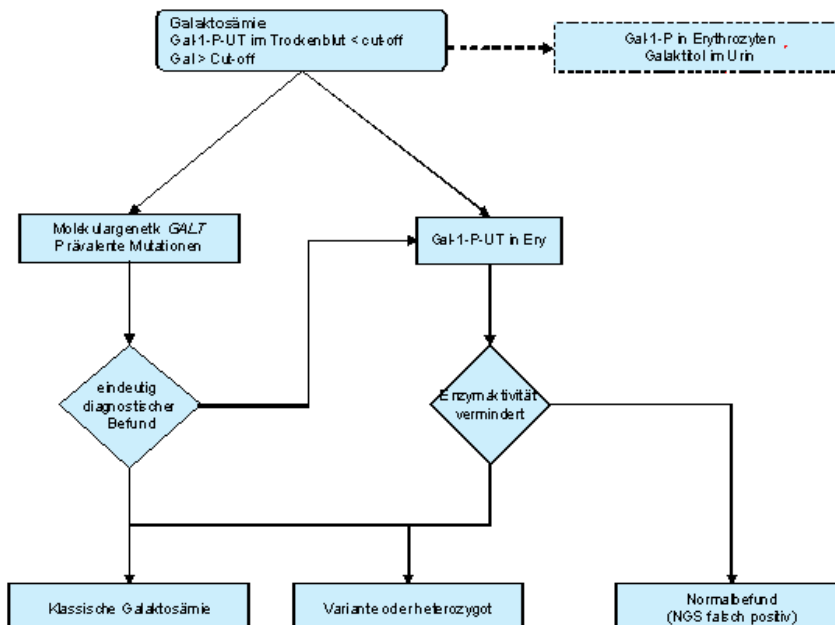
6. Galaktosämie

Bei der klassischen Galaktosämie (OMIM 230400) handelt es sich um eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Sie betrifft die Konversion von Galaktose zu Glukose. Ursache ist ein genetischer Defekt der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase. Die Inzidenz beträgt ca. 1:60.000.

Bei klassischer Galaktosämie kommt es ab Beginn der Ernährung mit laktose-haltiger Nahrung (Muttermilch oder Säuglingsnahrung) zu schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, zentralnervösen Symptomen und später zur Katarakt. Viele Neugeborene sind bei Eintreffen des Screeningbefundes bereits klinisch symptomatisch, wobei oft wegen des Ikterus behandelt wird, ohne dass die bereits vorhandene deutliche Einschränkung der Blutgerinnung erkannt wurde. Bei positivem Screeningtest und Leberfunktionsstörung muss die Galaktosezufuhr auch vor der endgültigen Bestätigung der Diagnose sofort unterbrochen werden.

Variante Formen mit ausreichender Restaktivität (z.B. Duarte-2-Variante) können im Screening auffällig werden, entwickeln aber auch ohne Therapie nicht die o.g. klinischen Symptome.

Der Erbgang ist autosomal-rezessiv (Gen-Locus 9p13; Gen-Symbol *GALT*).



Gal = Galaktose; Gal-1-P = Galaktose-1-Phosphat; Gal-1-P-UT = Galaktose-1-P-Uridyltransferase; GALT = Gensymbol für Galaktose-1-P-Uridyltransferase

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Da für die klassische Galaktosämie in Deutschland einige wenige hochprävalente Mutationen verantwortlich sind, kann die Diagnose oft molekulargenetisch schnell gesichert werden. Auf die Bestimmung der Enzymaktivität in Erythrozyten kann dann verzichtet werden. Die Quantifizierung von Gesamtgalaktose (Galaktose und Galaktose-1-Phosphat) kann auch im Trockenblut (semiquantitativ) erfolgen und eine Einschätzung der Ausprägung der Enzymdefizienz erlauben, wenn die Enzymaktivitätsbestimmung in Erythrozyten nicht zeitnah zur Verfügung steht. Daneben ist das klinische Bild in aller Regel hoch suggestiv.

7. Hyperphenylalaninämien

In den meisten Fällen (98%) ist die erhöhte Phenylalaninkonzentration im Blut (HPA) Merkmal unterschiedlich ausgeprägter Defizienzen der Phenylalaninhydroxylase (PAH) (OMIM 261600). Die Inzidenz beträgt ca. 1:6.500 (einschließlich nicht behandlungsbedürftiger milder Hyperphenylalaninämie).

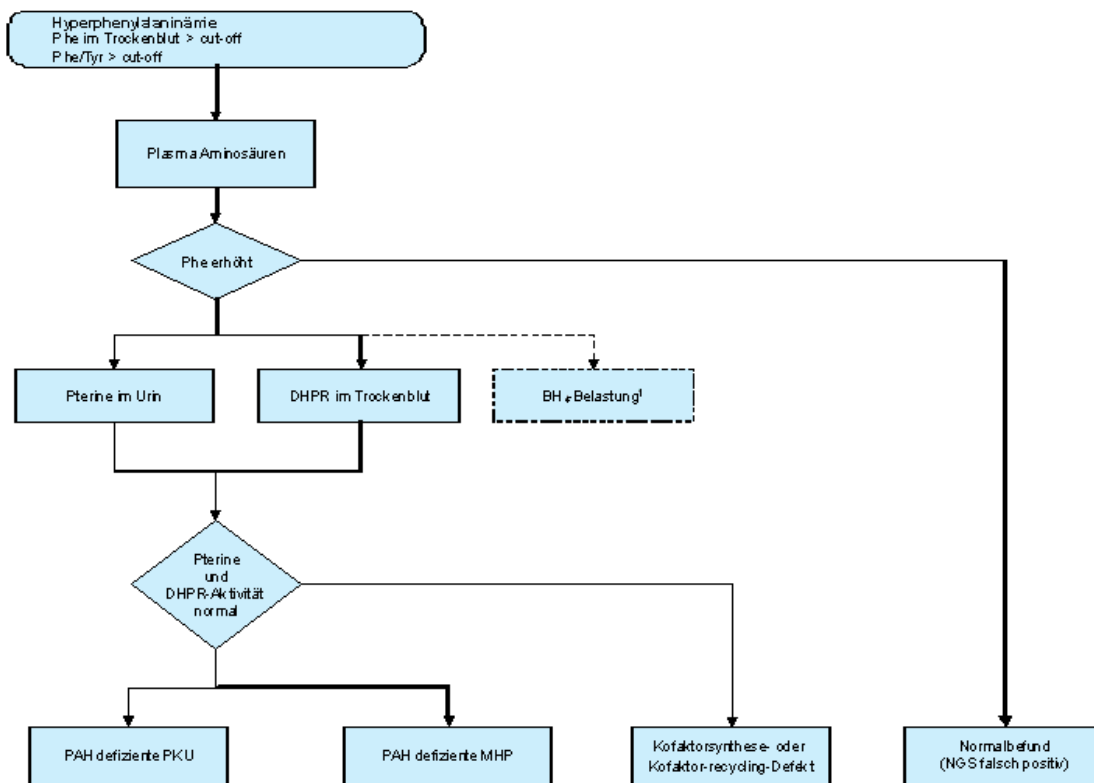
Die behandlungsbedürftige Phenylketonurie (PKU) tritt bei 1:10.000 Neugeborenen auf. Sie ist klinisch im Neugeborenenalter nicht zu diagnostizieren, führt aber durch die toxische Wirkung des Phenylalanins auf das ZNS zu einer zunehmenden irreversiblen Entwicklungsverzögerung, die sich etwa ab dem 3. Lebensmonat deutlich zeigt.

Bei 20-30% der Betroffenen liegt ein Enzymdefekt mit beträchtlicher Restaktivität vor, die sich durch die Gabe des Kofaktors Tetrahydrobiopterin weiter stimulieren lässt.

Der Erbgang ist autosomal-rezessiv (Gen-Locus 12q24; Gen-Symbol PAH).

Selten (in 1-2% aller Hyperphenylalaninämien) sind Defekte der Synthese und des Recyclings des PAH-Kofaktors Tetrahydrobiopterin (BH4). Die davon betroffenen Kinder zeigen oft in der Neonatalperiode bereits Symptome wie Frühgeburtlichkeit, gestörte Temperaturregulation, Trinkschwäche, neurologische Auffälligkeiten.

Da die Prognose der Patienten mit Kofaktordefekten bei sehr frühem Behandlungsbeginn deutlich besser zu sein scheint, muss in der Konfirmationsdiagnostik der zugrunde liegende Defekt schnell und sicher differenziert werden. Dies gelingt durch die Analytik der Pterinmetabolite im Urin und die Bestimmung der DHPR-Aktivität im Trockenblut.



DHPR = Dihydropteridin-Reduktase; MHP = Milde Hyperphenylalaninämie (nicht behandlungsbedürftig); Phe = Phenylalanin; PKU = Phenylketonurie

¹ Der "BH4"-Test wird empfohlen, wenn das Ergebnis der Urin-Pterinanalytik und der DHPR-Bestimmung im Trockenblut nicht innerhalb von 48 Stunden zur Verfügung steht. Patienten mit Kofaktorsynthese- oder -Recycling-Defekten können bereits ab Diagnosestellung im Neugeborenenalter mit Sapropterin (Handelspräparat Kuvan®) behandelt werden.

Die Frage der BH4-Responsivität bei PAH-defizienter HPA ist im Neugeborenenalter nicht behandlungsrelevant, da Sapropterin erst ab Vollendung des 4. Lebensjahres für die Behandlung dieser Patienten zugelassen ist. (Eine AMG-Studie zur Behandlung ab dem Neugeborenenalter befinden sich nach Kenntnis der Autoren in Vorbereitung)

Da die Proben für das Neugeborenencreening heute bereits in der 36. - 48. Lebensstunde entnommen werden und die Phenylalaninkonzentration postnatal langsam und kontinuierlich ansteigt, muss bei initial erhöhter Phenylalaninkonzentration im Blut, die "nicht behandlungsbedürftig" erscheint, ggf. durch wiederholte Kontrollen sichergestellt werden, dass ein weiterer Anstieg und damit eine behandlungsbedürftige Phenylketonurie nicht übersehen werden.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

8. Ahornsirupkrankheit (MSUD)

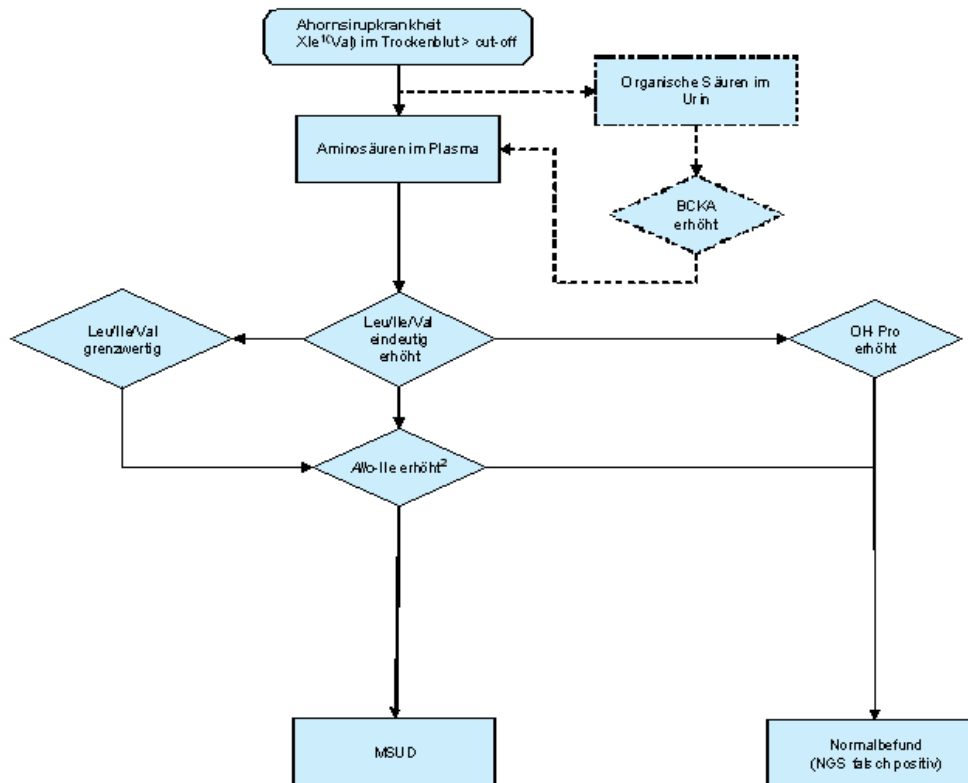
Die Ahornsirupkrankheit (OMIM 248600) ist ein Defekt im Abbau der verzweigt-kettigen 2-Oxosäuren (früher: α -Ketosäuren), die aus dem Abbau der Aminosäuren Leuzin, Isoleuzin und Valin stammen. Die Inzidenz beträgt ca. 1:140.000.

Die MSUD führt in ihrer klassischen Ausprägung zu lebensbedrohlichen Symptomen in der Neonatalperiode. Daneben gibt es attenuierte oder chronisch rezidivierende Varianten, die bei Nichtbehandlung ebenfalls zu einer Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung führen können.

Die Untereinheiten E1 α , E1 β , E2 und E3 der *branched-chain ketoacid dehydrogenase* sind auf unterschiedlichen Chromosomen kodiert. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. (Gen-Loci 19q13.1-q13.2, 6q14, 1q31, 7q31-q32; Gensymbole BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD).

Defekte der E3-Untereinheit (Dihydrolipoamid-Dehydrogenase, DLD-Gendefekte), die gleichzeitig als Untereinheit der 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase und der Pyruvat-Dehydrogenase fungiert, werden auch als Ahornsirupkrankheit Typ III bezeichnet, führen durch die gleichzeitige Beeinträchtigung aller 3 Enzymfunktionen aber zu einem biochemisch differenzierbaren Krankheitsbild.

Unter den varianten (milden) Formen der Ahornsirupkrankheit werden auch Patienten mit Defekten der Protein-Phosphatase 2Cm (Gensymbol *PPM1K*) vermutet.



¹ Xle steht für die Summe der Konzentrationen von Leuzin (Leu), Isoleuzin (Ile), Allo-Isoleuzin (Allo-Ile) und Hydroxyprolin (OH-Pro), die im Neugeborenen-Screening mit Tandem-MS nicht differenziert werden. Bei früher Abnahme der Blutprobe ist Valin u.U. noch im Normbereich. BCKA, branched-chain ketoacids.

² Manche Systeme zur Aminosäureanalytik können Alloisoleuzin nicht sicher nachweisen/quantifizieren, da es mit Methionin/Cystathionin koeluiert.

9. Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Mangel (MCAD)

Der MCAD Mangel ist eine Oxidationsstörung mittelkettiger Fettsäuren. Er ist in der deutschen Bevölkerung kaukasischer Abstammung der häufigste Defekt der mitochondrialen Fettsäureoxidation. Die Inzidenz beträgt ca. 1:10.000.

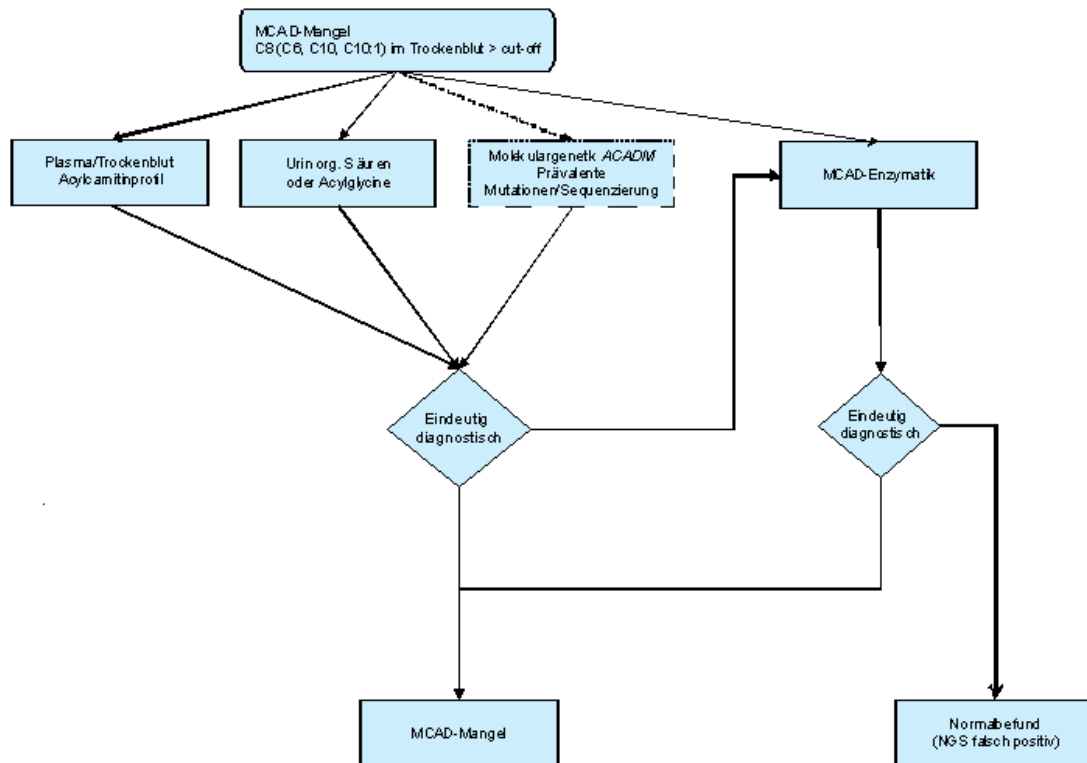
Ca. 10-15% der Betroffenen in nicht gescreenten Populationen zeigen bereits als Neugeborene symptomatische Hypoglykämien. In der Mehrzahl der Patienten manifestiert sich die Störung perakut mit schweren Hypoglykämien, metabolischer Azidose und Hepatopathie im Rahmen von Infekten mit reduzierter Nahrungszufuhr und/oder Fieber. In Familien symptomatischer Patienten wurden asymptotische Verwandte mit dem gleichen Genotyp identifiziert.

Prinzipiell gilt für die Krankheitsgruppe der Fettsäureoxidationsdefekte, dass das Acylcarnitinprofil im Trockenblut zum Zeitpunkt einer kompensierten Stoffwechsellage völlig unauffällig sein kann.

Der Erbgang des MCAD Mangels ist autosomal-rezessiv (Gen-Locus 1p31; Gen-Symbol ACADM).

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.



10. Long-chain 3-OH Acyl-CoA Dehydrogenase Mangel (LCHAD)/Mangel des mitochondrialen trifunktionellen Proteins (mTFP)

Der LCHAD-/mTFP-Mangel (OMIM 609016, 609015) ist eine Oxidationsstörung langkettiger Fettsäuren. Die Inzidenz beträgt ca. 1:140.000.

Klinisches Bild und Manifestationsalter sind heterogen. LCHAD- und mTFP-Mangel lassen sich klinisch und im Acylcarnitinprofil nicht unterscheiden.

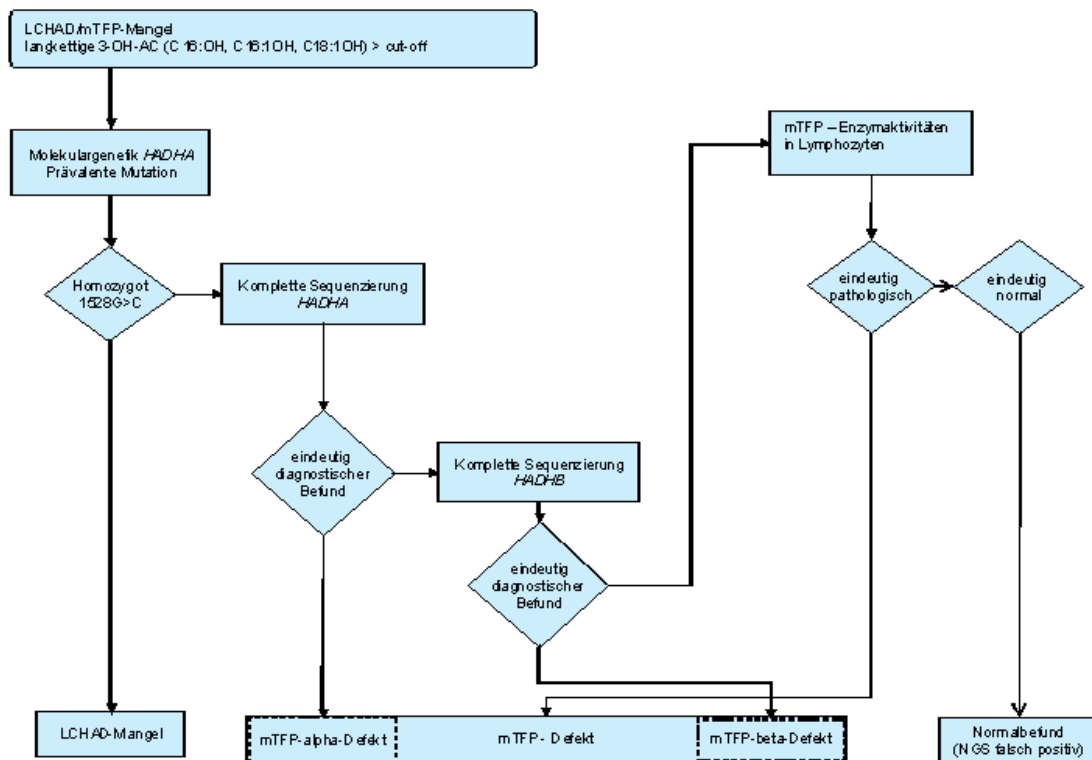
Patienten mit Manifestation des mTFP Mangels in den ersten Lebenstagen versterben in aller Regel auch bei frühzeitiger Therapie. Schwer betroffene Patienten zeigen sich früh mit Kardiomyopathie, Hepatopathie, Hypoglykämie und Myopathie/Rhabdomyolyse. Im weiteren Verlauf erleiden viele der Betroffenen eine fortschreitende Retinopathie und eine periphere Neuropathie.

Das trifunktionelle Protein (mTFP) ist ein Heterooctamer aus jeweils 4 alpha- und 4 beta-Untereinheiten. Der isolierte LCHAD Mangel, bei dem nur eine der 3 Einzelfunktionen des mTFP betroffen ist, ist bei Kaukasiern durch die homozygot vorliegende Mutation c.1528G>C im Gen der alpha-Untereinheit verursacht. Andere Mutationen im Gen der alpha-Untereinheit oder Mutationen im Gen der beta- Untereinheit resultieren in einem kompletten mTFP Mangel.

Der Erbgang ist autosomal-rezessiv (Genloci 2p23, 2p23; Gensymbole *HADHA*, *HADHB*).

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

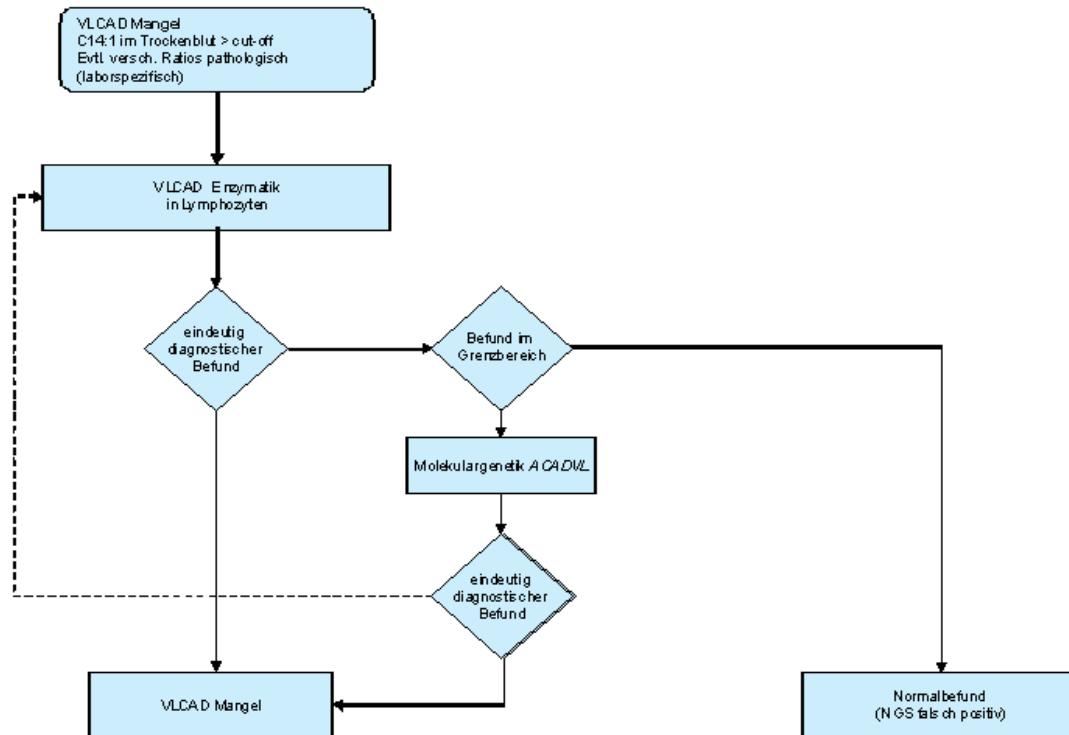


11. Very long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Mangel (VLCAD)

Der VLCAD Mangel (OMIM 609575) ist eine Oxidationsstörung langkettiger Fettsäuren. Die Inzidenz beträgt ca. 1:50.000. Klinisches Bild und Manifestationsalter sind heterogen. Schwer betroffene Patienten zeigen sich früh mit Kardiomyopathie, Hepatopathie, Hypoglykämie und Myopathie/Rhabdomyolyse. Daneben gibt es Betroffene, die völlig asymptomatisch bleiben. Beim VLCAD Mangel wurde mehrfach über falsch negative Befunde in der Konfirmationsdiagnostik berichtet. In aller Regel wurde bei den übersehenen Patienten eine 2. Trockenblutkarte im Screeninglabor untersucht mit dem Ergebnis eines völlig normalen Acylcarnitinprofils. Es wird daher empfohlen sofort anschließend an den auffälligen Screeningbefund aus der ersten Testkarte die Konfirmationsdiagnostik über das betreuende Stoffwechsellabor zu beginnen und keinen Recall anzufordern. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv (Genlocus 17p13, Gensymbol *ACADVL*).

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungs begründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

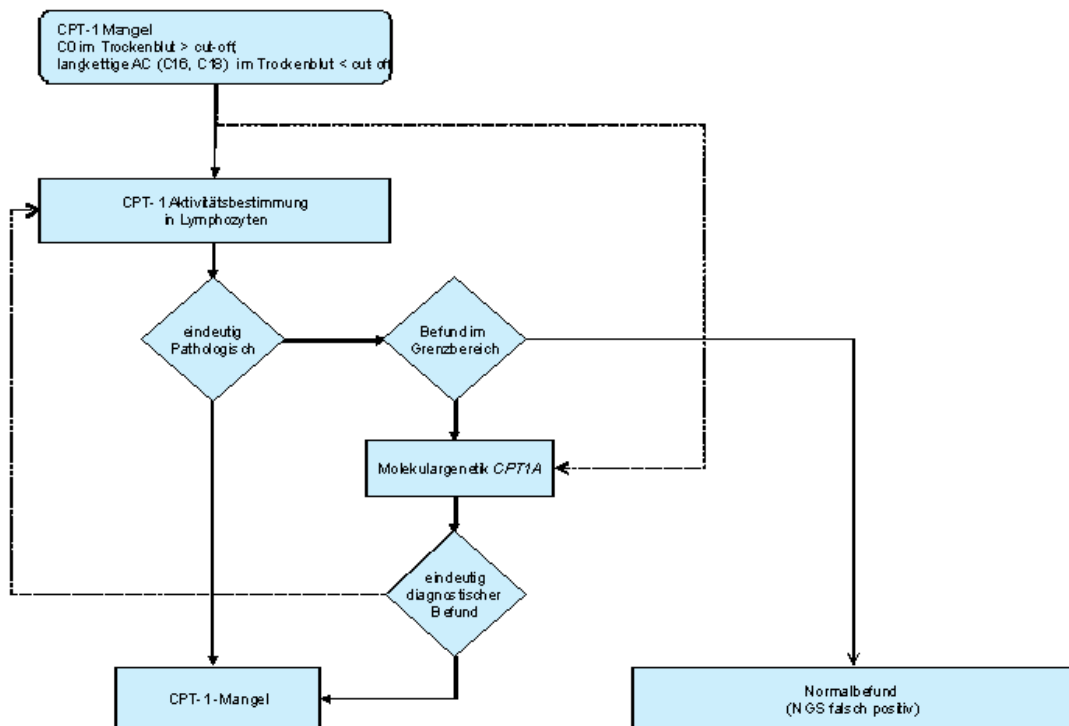
Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.



12. Carnitin Palmitoyltransferase 1 Mangel (CPT-1a)

Der CPT-1a Mangel (OMIM 600528) führt zu einer Störung des Transportes der langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien. Bei Säugetieren finden sich die 3 Isoenzyme (CPT-1a, CPT-1b, CPT-1c). Bisher sind nur Patienten mit einem Mangel des Isoenzym CPT-1a beschrieben, das ausschließlich in der Leber und der Niere exprimiert wird. Der CPT-1a Mangel zeigt daher die gleiche klinische Symptomatik wie der MCAD Mangel (hypoketotische Hypoglykämie), selten eine renal tubuläre Azidose. Der CPT-1a Mangel ist der einzige Defekt der Fettsäureoxidation, der mit einem erhöhten freien Carnitin im Blut einhergeht.

Der Erbgang ist autosomal-rezessiv (Genlocus 11q13, Gensymbol *CPT1A*).



Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

13. Carnitin Palmitoyltransferase 2 und Carnitin-Acylcarnitin-Translocase Mangel

Die beiden Störungen lassen sich weder anhand des Acylcarnitinprofils noch auf Grund der klinischen Symptomatik unterscheiden. Der Algorithmus zur Konfirmationsdiagnostik ist in einer Abbildung dargestellt. Beide Krankheiten sind sehr selten. Da das Acylcarnitinprofil beim CPT-2 Mangel auch in Krankheitskrisen völlig unauffällig sein kann, ist die Krankheit möglicherweise unterdiagnostiziert.

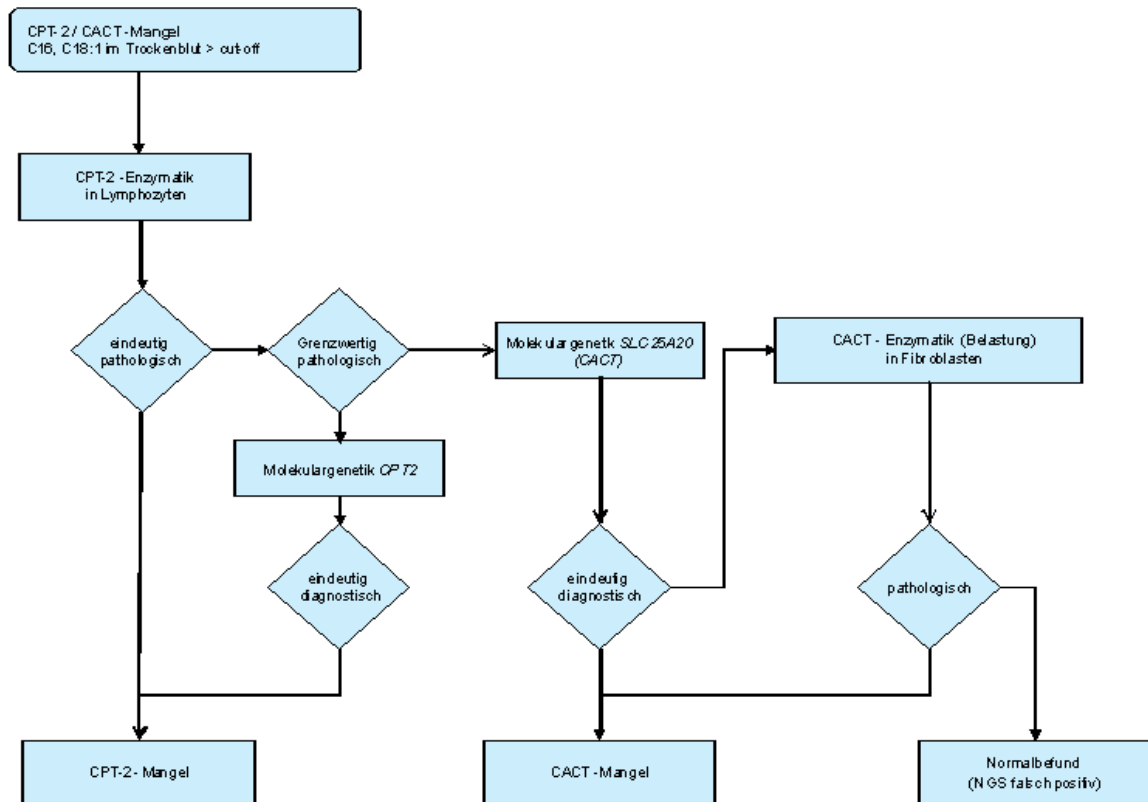
a. Carnitin Palmitoyltransferase 2 Mangel (CPT-2)

Der CPT-2 Mangel (OMIM 600650) führt zu einer Störung des Transportes der langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien. Klinisches Bild und Manifestationsalter sind heterogen. Schwer betroffene Patienten zeigen sich früh mit Kardiomyopathie, Hepatopathie, Hypoglykämie und Myopathie/Rhabdomyolyse. Sie können angeborene Fehlbildungen aufweisen (Nierenzysten, ZNS-Fehlbildungen, faziale Dysmorphien). Daneben gibt es eine sich spät manifestierende "rein muskuläre" Form. Das Acylcarnitinprofil des CPT-2 Mangels ist nicht von dem des CACT Mangels (s.u.) zu unterscheiden.

Der Erbgang ist autosomal-rezessiv (Genlocus 1p32, Gensymbol *CPT2*).

b. Carnitin-Acylcarnitin-Translocase Mangel (CACT)

Der CACT Mangel (OMIM +212138) führt zu einer Störung des Transportes der langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien. Die Krankheit ist sehr selten. Der Defekt resultiert in heterogenen klinischen Phänotypen mit frühen lebensbedrohlichen und mildereren, später manifesten Formen. Das Acylcarnitinprofil des CACT Mangels ist nicht von dem des CPT-2 Mangels (s.o.) zu unterscheiden. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv (Genlocus 3p21, Gensymbol *SLC25A20*).



Glutarazidurie Typ 1 (GA 1)

Die GA 1 (OMIM 231670) ist eine Störung im Abbau der Aminosäuren Lysin und Tryptophan. Die Inzidenz beträgt ca. 1:100.000.

Neugeborene sind in aller Regel asymptomatisch. Die Mehrzahl der Betroffenen erleidet unbehandelt innerhalb der ersten beiden Lebensjahre eine schwere zentralnervöse Krise mit bleibenden neurologischen Defiziten. Milde Formen sind bekannt. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv (Genlocus 19p13, Gensymbol *GCDH*).

Die Konfirmationsdiagnostik nach auffälligem Neugeborenencreening ist in der S3-Leitlinie AWMF [027/018](#) "Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ 1" niedergelegt (AWMF-Leitlinie).

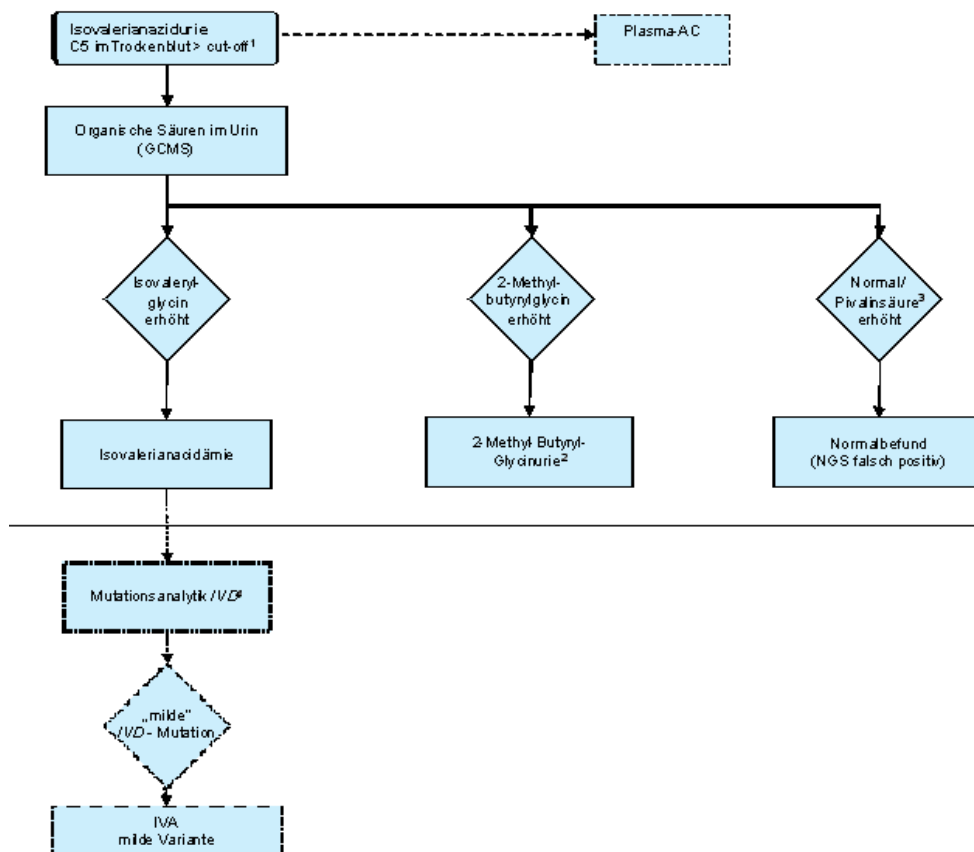
14. Isovalerialanzidurie (IVA)

Bei der IVA (OMIM 243500) handelt es sich um einen Defekt der Isovaleryl-CoA Dehydrogenase, die den 2. Schritt im Abbau der verzweigtkettigen Aminosäure Leucin katalysiert. Die Inzidenz beträgt ca. 1:170.000 - 300.000 für die "klassischen"

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Formen. Patienten können sich mit einer akuten neonatalen Form oder später mit einer chronisch intermittierenden Form präsentieren. Seit der Einführung des Neugeborenen Screenings mit Tandem-MS sind auch milde Varianten bekannt, die sich anhand des Acylcarnitinprofils mit geringer erhöhtem Isovalerylcarnitin präsentieren und genetisch bestätigen lassen. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv (Genlocus 15q14-q15, Gensymbol *IVD*).



¹ C5 im Trockenblut kann auch 2-Methylbutyrylglycin sein. Der 2-Methylbutyryl-CoA Dehydrogenase Mangel (OMIM #610006, *600301) ist eine sehr seltene Störung des Isoleucinstoffwechsels, die vermutlich nicht zu klinischen Symptomen führt. Die Störung ist nicht Gegenstand des Neugeborenen Screenings.

² Bei diesem Enzymdefekt kann die Analyse der organischen Säuren im Urin auch ein normales Ergebnis zeigen.

³ Pivalinsäure ist in einigen Antibiotika enthalten, die in Deutschland aber nicht eingesetzt werden, allerdings in fast allen anderen europäischen Ländern (z.B. Frankreich, Österreich, Schweiz).

⁴ In Grenzfällen kann bei nur milder Erhöhung von C5-Carnitin und Isovalerylglycin die Mutationsanalytik durchgeführt werden, um über die Notwendigkeit einer diätetischen Behandlung zu entscheiden.

Verfahren zur Konsensbildung:

Erarbeitet durch die **Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)**

Leitung und Endredaktion:

Dr. Martin Lindner
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Sektion für Angeborene Stoffwechselkrankheiten
Im Neuenheimer Feld 430
D-69120 Heidelberg
e-mail: martin.lindner@med.uni-heidelberg.de

Mitglieder der Arbeitsgruppe

Dr. Martin Lindner (Heidelberg, Pädiatrische Stoffwechselmedizin), Prof. Dr. René Santer (Hamburg, Pädiatrische Stoffwechselmedizin), Prof. Dr. Ute Spiekertötter (Düsseldorf, Pädiatrische Stoffwechselmedizin), Prof. Dr. Johannes Zschocke (Innsbruck, Österreich, Humangenetik)

weitere Informationen siehe [Leitlinienreport](#)

Erstellungsdatum:

03/2010

Letzte Überarbeitung:

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Nächste Überprüfung geplant:

03/2015

Zurück zum [Index Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 03/2010

©: *Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin*

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 29.04.2010; 11:23:34

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.