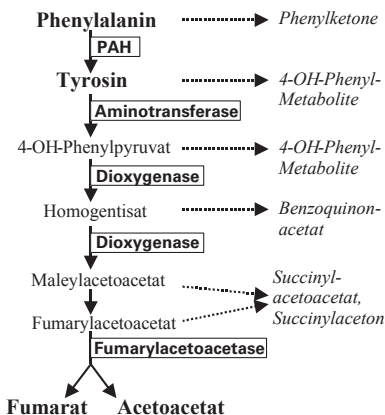


Störungen des Stoffwechsels von Phenylalanin und Tyrosin

Biochemie

Der Abbau von Phe und Tyr findet im Zytosol statt. Ein Mangel des Enzyms *Phenylalanin-Hydroxylase* (PAH) oder des Cofaktors Tetrahydrobiopterin (BH₄) führt zum Anstieg von Phe, das u.a. zu Phenylpyruvat transaminiert wird. Die Spaltung des phenolischen Rings ist nur durch Dioxygenierung von Homogentisat möglich. Ein Mangel des Enzyms *Fumarylacetoacetase* führt zum Anstau von Maleyl- und Fumarylacetoacetat, Succinylacetoacetat und aceton. Diese hoch toxischen Metaboliten hemmen verschiedene Enzyme, u.a. 4-OH-Phenylpyruvat-Dioxygenase und Aminolävulinat-Dehydratase, und sind karzinogen (wirken als DNA-Alkylanzien).



Phenylketonurie (PKU)

PKU war die erste identifizierte neurogenetische Krankheit (Følling 1934), die erste behandelbare genetische Stoffwechselerkrankung (Diät: Bickel 1953) und die erste Krankheit, die durch ein universelles NG-Screening präventiv erkannt wurde (TBK: Guthrie 1963).

Klinik: unbehandelt schwere Hirnschädigung mit geistiger Behinderung, Krampfanfällen, Spastizität

- Varianten:
- **PKU** = diätpflichtig (verschiedene Schweregrade je nach Phe-Toleranz: schwere PKU = homozygote Nullmutation, milde PKU = mindestens eine hypomorphe Mutation/Restfunktionsmutation)
 - **MHP** = milde Hyperphenylalaninämie, nicht diätpflichtig (Phe < 600 µmol/l in Deutschland, < 400 µmol/l in Großbritannien, < 420 µmol/l in den USA)
 - „**BH₄-responsive PKU**“: Abfall der Phe-Spiegel nach BH₄-Gabe bei vielen Patienten mit milder PKU (Stabilisierung/Aktivierung des mutierten Proteins)

Enzym: Phenylalanin-Hydroxylase; *PAH*-Gen

Genetik: > 600 Mutationen im *PAH*-Gen; unterschiedliche Restaktivitäten (s. *PAH*-Mutationsdatenbank: www.pahdb.mcgill.ca)

Inzidenz: in Deutschland ~1 : 6 600, Durchschnitt in Europa ~1 : 8 000 (Irland 1 : 4 400)

Diagnose: NG-Screening (TBK), AS (Plasma): ↑ Phe, n-↓ Tyr; Mutationsanalyse ermöglicht Prognose von Schweregrad und BH₄-Responsivität

DD: BH₄-Cofaktor-Mangel (s. S. 153)

Therapie: Phe-arme Diät, Supplementierung von essenziellen AS und Spurenelementen (unterschiedliche nationale Empfehlungen; deutsche Empfehlungen s. S. 68); BH₄-Gabe als Therapieoption bei milder PKU, nicht bei klassischer PKU

Prognose: normale Entwicklung und Intelligenz bei rascher und effizienter Therapie

Maternale PKU

Fetopathie bei Schwangeren mit PKU (Phe > 360 µmol/l); eine strenge Diät muss bereits vor Konzeption begonnen und durch die ganze Schwangerschaft eingehalten werden!

Deutsche Empfehlungen zur PKU-Behandlung

Ziel:	1.–10. Lj.	Phe-Werte 40–240 $\mu\text{mol/l}$ (0,7–4 mg/dl)
	11.–16. Lj. ab 16. J.	Phe-Werte 40–900 $\mu\text{mol/l}$ (0,7–15 mg/dl) Phe-Werte < 1 200 $\mu\text{mol/l}$ (< 20 mg/dl)
Kontrollen:	Schwangerschaft:	Phe-Werte 120–360 $\mu\text{mol/l}$ (2–6 mg/dl)
	1. Lj.	Labor alle 1–2 Wo., klinisch alle 3 Mo.
	2.–10. Lj.	Labor alle 2–4 Wo., klinisch alle 3–6 Mo.
	11.–16. Lj. ab 16. J.	Labor alle 4 Wo., klinisch alle 6 Mo. Labor alle 2–3 Mo., klinisch alle 6–12 Mo.

Tyrosinämie Typ I

Klinik:	• <i>akut beim NG und Säugling</i> : schweres Leberversagen, Erbrechen, Blutungen, Sepsis, Hypoglykämie, renale Tubulopathie (Fanconi-Syndrom)
	• <i>chronisch</i> : Hepatomegalie, Zirrhose, Wachstumsretardierung, Rachitis, Hämatome, Tubulopathie, Neuropathie, neurologische Krisen (durch Porphyrine)
Enzym:	Fumarylacetoacetase; <i>FAH</i> -Gen
Diagnose:	OS (Urin): (n–)↑ Succinylaceton (beweisend), ↑ 4-OH-Phenylderivate AS (Plasma): (n–)↑ Tyr, Met (!); (n–)↑ AFP (Serum); Porphyrine (Urin): ↑ δ -Aminolävulinsäure; Aminolävulinat-DH-Aktivität (möglich mittels TBK)
DD:	Hepatopathien, insbesondere „neonatale Hepatitiden“, Atmungskettendefekte, Galaktosämie, Fructose-Intoleranz, Gallensäuren-Synthesestörungen
Therapie:	Nitisinon (NTBC) 1(–2) mg/kg in 2 Dosen (Hemmstoff der 4-OH-Phenylpyruvat-Dioxygenase, verhindert Bildung toxischer Metaboliten; <i>cave</i> : ↑ Tyr); Phe- und Tyr-arme Diät; Lebertransplantation wahrscheinlich nicht mehr nötig
Prognose:	unter Nitisinon gut (Langzeitprognose noch unklar)
Kompl.:	hepatozelluläres Karzinom, Nierenversagen

Tyrosinämie Typ II

Klinik:	schmerzhafte Hornhautläsionen (Lacrimation, Photophobie, Narben), Hyperkeratose (Sohlen, Handflächen), milde geistige Behinderung
Enzym:	zytosolische Tyrosin-Aminotransferase; <i>TAT</i> -Gen
Diagnose:	AS (Plasma): ↑↑ Tyr, ↑ Phe; OS (Urin): 4-OH-Phenylpyruvat, -laktat, -acetat
Therapie:	Phe- und Tyr-arme Diät

Alkaptonurie

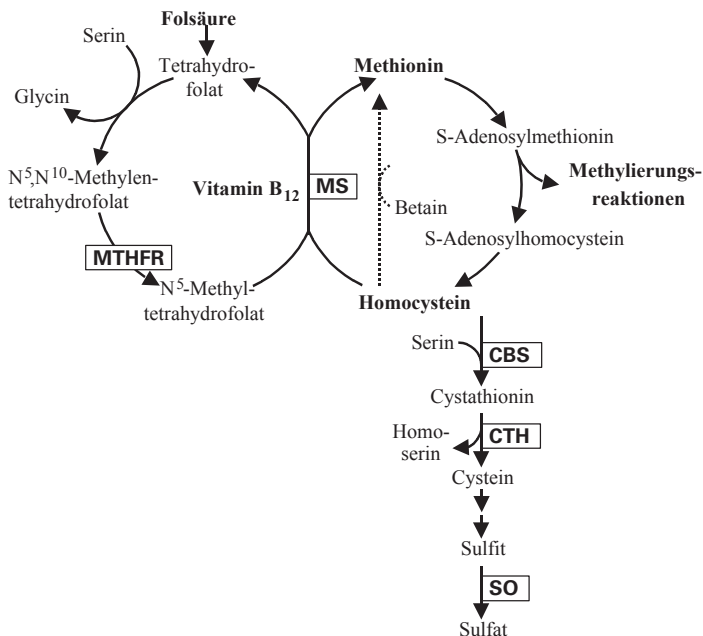
Klinik:	schwarzbraunrote Verfärbung des Urins bei alkalischem pH; Herzklappendefekte, Arthritis
Enzym:	Homogentisat-Dioxygenase; <i>HGD</i> -Gen
Diagnose:	OS (Urin): ↑↑ Homogentisinsäure
Therapie:	proteinarme Kost, möglicherweise NTBC (Studie)

Andere Störungen des Tyrosin-Stoffwechsels

- *Tyrosinämie Typ III*: 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase-Mangel; *HPD*-Gen; fragliche klinische Relevanz, keine Hautläsionen; Phe- und Tyr-arme Diät empfohlen
- *Hawkinsinurie*: unbekanntes Enzym; fragliche klinische Relevanz, Gedeihstörung, Azidose

Störungen des Stoffwechsels schwefelhaltiger Aminosäuren

Biochemie (inkl. Folsäurezyklus bzw. zytosolischer Methylgruppen-transfer)



S-Adenosylmethionin (SAM) ist der wichtigste Methylgruppendonor im Zellstoffwechsel. Die Remethylierung von Homocystein zu Methionin wird hauptsächlich durch die Methylcobalamin-(Vitamin-B₁₂)-abhängige Methionin-Synthase (MS) oder alternativ durch die Betain-Homocystein-Methyltransferase (Methylgruppendonor Betain) katalysiert. Die Methylgruppe wird von 5,10-Methylen-tetrahydrofolat, das im Folatzyklus regeneriert wird, auf Cob(I)alamin (cbl^I) transferiert.

Der Abbau von Homocystein zu Cystein wird durch die Vitamin-B₆-abhängigen Enzyme Cystathionin-β-Synthase (CBS) und -γ-Lyase (CTH) katalysiert. Cystein wird über Cysteinsulfinat (Vorläufer der AS Taurin, einem Bestandteil von Gallensäuren) zu Sulfit umgewandelt, welches mittels Sulfit-Oxidase (SO) zu Sulfat oxidiert und im Urin ausgeschieden wird.

Der zytosolische Methylgruppentransfer, in dem Methionin und Homocystein eine zentrale Rolle spielen, ist für zahlreiche Funktionen wie z.B. die Synthese von Kreatin, Cholin und Adrenalin sowie die DNA-Methylierung notwendig. Störungen dieses Stoffwechselweges können auf primären Störungen des Cobalamin-(Vitamin-B₁₂-) oder Folat-Metabolismus (s. S. 156, 157) beruhen; sie verursachen häufig schwere neurologische Symptome. Die Symptome können auch mit vaskulären Komplikationen durch erhöhte Homocysteinspiegel verbunden sein.

Homocystein (Hcy) und Cystein (Cys) liegen extrazellulär in der Regel als Disulfide (Homocystin und Cystin) vor. Leichte Konzentrationserhöhungen von Hcy im Plasma (sofort abzentrifugieren, Analyse s. S. 33) lassen sich nur durch spezifische Analysen (z.B. HPLC) nachweisen. Die klassische Homocystinurie ist bereits durch eine positive Brandprobe im Urin auffällig (s. S. 31). Cystinose (S. 141) und Cystinurie (S. 76) werden durch lysosomale bzw. renale Transportstörungen verursacht.

Isolierte Hypermethioninämie

- Klinik: oft asymptomatisch, Kohl-ähnlicher Geruch, geistige Behinderung, neurologische Symptome, Demyelinisierung
 Enzym: Methioninadenosyl-Transferase I/III; *MAT1A*-Gen
 Diagnose: ↑↑ Met
 Therapie: bei symptomatischen Patienten, Met-restriktive Diät und/oder SAM-Gabe
 DD: *Glycin-N-Methyltransferase-Mangel* (*GNMT*-Gen): ↑↑ Met, SAM; ↓ S-Adenosylhomocystein; möglicherweise Zufallsbefund

S-Adenosylhomocystein-Hydrolase-Mangel

- Klinik: progrediente geistige Behinderung, neurologische Symptome, Hypomyelinisierung und Atrophie der weißen Substanz
 Diagnose: ↑ Met; ↑↑ SAM; S-Adenosylhomocystein; ↑ CK; *AHCY*-Gen
 Therapie: Met-restriktive Diät

Methionin-Synthase-Mangel (cblG-Krankheit)

- Klinik: megaloblastäre Anämie, progrediente geistige Behinderung, neurologische oder psychiatrische Symptome
 Diagnose: ↑ Hcy (> 150 µmol/l), AS (Plasma): n-↓ Met; OS (Urin): ggf. ↑ Methylmalonsäure (Cobalaminstörungen); Brandprobe positiv; *MTR*-Gen (s.a. S. 157)
 Therapie: Hydroxycobalamin (1 mg/d–Wo. i.m., Dosis abhängig vom Mangel); ggf. Betain (75 mg/kg/d) und Folsäure 5–10 mg/d
 DD: *Methionin-Synthase-Reduktase-Mangel*: cblE-Krankheit, *MTRR*-Gen; Aktivierung/Regeneration katalytisch inertes cbl^{II} (wird alle 200–1 000 katalytische MS-Zyklen gebildet) zu cbl^I (s.a. S. 157)