

U. Moog¹ · G.F. Hoffmann² · J. Zschocke³

¹ Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg

² Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg

³ Sektionen für Humangenetik und Klinische Genetik, Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck

Geistige Behinderung infolge Stoffwechselkrankheit

Angeborene Stoffwechselkrankheiten („inborn errors of metabolism“, IEM) sind eine seltene Ursache geistiger Behinderung (GB) und in Mitteleuropa in etwa 1% aller Fälle als Ursache einer solchen nachweisbar [11]. Bei Familien mit speziellem ethnischen Hintergrund, insbesondere auch bei Konsanguinität oder Zuzug im späteren Lebensalter aus einem Land, in dem kein Neugeborenencreening durchgeführt wird, sind deutlich höhere Häufigkeiten zu berücksichtigen. Im Gegensatz zu anderen diagnostischen Verfahren im Rahmen einer ätiologischen Abklärung bei GB, z. B. Chromosomenanalyse oder Testung für FraX-Syndrom, existieren keine Leitlinien, welche Stoffwechselkrankheiten bei ungeklärter GB getestet werden sollten. Wie jedoch am Beispiel der Phenylketonurie ersichtlich, sind IEM potenziell behandelbar. Die Diagnose einer Stoffwechselkrankheit eröffnet somit Perspektiven hinsichtlich Prognose, Wiederholungsrisiko sowie der Möglichkeit (und der Grenzen) pränataler Diagnostik. Wir möchten in diesem Artikel eine Auswahl der wichtigsten Stoffwechselkrankheiten vorstellen, die sich als unspezifische GB manifestieren können oder bei denen eine GB das Hauptmerkmal ist.

Störungen des Kreatinstoffwechsels

Kreatintransportermangel (OMIM 300352)

2001 wurden Mutationen im *SLC6A8*-Gen auf Xq28, das einen neuronalen Kreatintransporter kodiert, als Ursache syndromaler und nichtsyndromaler X-gebundener GB identifiziert.

Ein Kreatintransporter ist sowohl in bestimmten Neuronen, die nicht zur Kreatinsynthese fähig sind, als auch in Muskelzellen zur Aufnahme von Kreatin erforderlich. Von einem Kreatintransportermangel betroffene männliche Personen haben eine mäßige bis schwere GB mit besonderer Beeinträchtigung der expressiven Sprache, oft eine muskuläre Hypotonie, autistische oder anderweitige gravierende Verhaltensauffälligkeiten und in 50% der Fälle eine Epilepsie. Eine geringe Körpergröße, Mikrozephalie, Mittelgesichtshypoplasie und schwere Obstipation liegen möglicherweise vor, sind aber nicht obligat. Die Prävalenz bei männlichen Personen mit GB erreicht möglicherweise bis zu 1%. Überträgerinnen zeigen in etwa 50% kognitive Beeinträchtigungen [9].

Weitere Erkrankungen

Der Guanidino-Azetat-Methyl-Transferase(GAMT)-Mangel (OMIM 601240)

und der Arginin-Glyzin-Amidino-Transferase(AGAT)-Mangel (OMIM 602360) sind autosomal-rezessiv erbliche Störungen der Kreatinsynthese. Sie sind sehr viel seltener als der Kreatintransportermangel, aber im Gegensatz zu diesem mit Kreatin (400 mg/kg/Tag) behandelbar; beim GAMT-Mangel sind zusätzlich diätetische Maßnahmen zur Verringerung des akkumulierenden Guanidinoazetats indiziert. Selbst spät diagnostizierte Patienten profitieren von einer Therapie.

Von einem GAMT-Defekt betroffene Patienten zeigen die schwersten Krankheitsmanifestationen mit teilweise therapieresistenter Epilepsie, autistischen Störungen und dyston-dyskinetischen Bewegungsstörungen. Ein AGAT-Mangel wurde bislang nur bei einzelnen Patienten diagnostiziert, mit psychomotorischer Retardierung als Hauptsymptom.

Diagnose

Die Bestimmung der Kreatinmetaboliten (Guanidinverbindungen) im Urin ermöglicht die Diagnose aller Kreatinmangelkrankheiten. Diagnostisch für den Kreatintransportermangel ist ein erhöhter Kreatin-Kreatinin-Quotient im Urin bei normalen Werten für Guanidinoazetat; die Bestätigungsdiagnostik erfolgt molekulargenetisch über den Nachweis pathogener Mutationen des *SLC6A8*-Gens.

Lysosomale Speicherkrankheiten

Sie gehen durch die Akkumulation unvollständig abgebauter Makromoleküle mit einem progredienten Funktionsverlust verschiedener Gewebe und Organe einher. Bei manchen Krankheiten finden sich zunehmende physische Auffälligkeiten (Dysostosis multiplex, verdickte Haut, vergrößerte Gesichtszüge, Kardio- und Hepatosplenomegalie). Die betroffenen Organsysteme unterscheiden sich bei den verschiedenen Krankheitsgruppen; bei einigen Formen steht die Neurodegeneration ganz im Vordergrund.

Sanfilippo-Syndrom Typ B [Mukopolysaccharidose (MPS) IIIB, OMIM 252920].

Bei dieser Erkrankung ist der Abbau von Heparansulfat als Folge eines Mangels an *N*-Azetyl- α -D-Glukosaminidase gestört. Betroffene Kinder zeigen zunächst oft nur eine sprachliche Entwicklungsverzögerung, welche ggf. auf eine ebenfalls auftretende Hörschwäche zurückgeführt wird. Oft bestehen ausgeprägte Verhaltensauffälligkeiten (Hyperaktivität, Schlafstörungen), im weiteren Verlauf kommt es zu einem progredienten Verlust von Fähigkeiten und zum Versterben typischerweise im 3. Lebensjahrzehnt. Im Gegensatz zu anderen Mukopolysaccharidosen zeigen Kinder mit Morbus Sanfilippo oft erst späte, diskrete morphologische Auffälligkeiten (Vergrößerung der Gesichtszüge, Hirsutismus, milde Zeichen einer Dysostosis multiplex bei normaler Körpergröße) [12].

Bei der attenuierten Form der MPS IIIB (Abb. 1) können die Patienten ein hohes Alter erreichen. Erst in der 4.–6. Dekade entwickeln sich somatische Beschwerden, üblicherweise als Herzbeteiligung, Arthritis, bullöse Hautläsionen, Schluckbeschwerden, die langfristig eine PEG(perkutane endoskopische Gastrostomie)-Sonde erfordern. Zusätzlich treten epileptische Anfälle auf. Nach einer unspezifischen Entwicklungsverzögerung mit oder ohne Verhaltensauffälligkeiten dominieren über lange Zeit extreme Verhaltensprobleme mit Rastlosigkeit, Schreien und Aggressivität. Phänotypisch können eine etwas vergrößerte Fazi- es und dickes Haar vorliegen, der Phäno-

medgen 2009 · 21:202–208 DOI 10.1007/s11825-009-0163-x
© Springer Medizin Verlag 2009

U. Moog · G.F. Hoffmann · J. Zschocke

Geistige Behinderung infolge Stoffwechselkrankheit

Zusammenfassung

Angeborene Stoffwechselerkrankungen („inborn errors of metabolism“, IEM) sind seltene Ursachen einer geistiger Behinderung (GB) und finden sich in etwa 1% der GB-Fälle der kaukasischen Bevölkerung. Im Gegensatz zu den Empfehlungen für andere diagnostische Tests bei der Abklärung von GB, z. B. einer Chromosomenanalyse, besteht kein Konsens bezüglich der Stoffwechseldiagnostik. IEM sind jedoch potenziell behandelbar, und ihre Diagnose ist bei den Betroffenen für die Prognose, das Wiederholungsrisiko und die Möglichkeiten der Pränataldiagnostik von großer Bedeutung. Aufgrund der aktuell vorliegenden Evidenz lassen sich folgende wichtige IEM hervorheben, die zu unspezifischer GB oder zu Krankheitsbildern mit GB als Hauptmerkmal führen können: Kreatinman-

gelsyndrome (v. a. Kreatintransportermangel), Mukopolysaccharidose III (v. a. IIIB), β -Mannosidose, einige Organazidopathien, Homozystinurie, angeborene Glykosylierungsstörungen (CDG, „congenital disorders of glycosylation“) und spezifische Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels. Außerdem kommen Harnstoffzyklusdefekte, Sterolsynthesedefekte und weitere Aminoazidurien in Betracht. Die entsprechende Stoffwechseldiagnostik bei ungeklärter GB wird vorgestellt.

Schlüsselwörter

Angeborene Stoffwechselerkrankungen · Geistige Behinderung · Stoffwechseldiagnostik · Prognose · Pränataldiagnostik

Mental retardation caused by errors of metabolism

Abstract

Inborn errors of metabolism (IEM) are rare causes of mental retardation (MR) and constitute about 1% of all cases of MR in the Caucasian population. In contrast to recommendations for other diagnostic laboratory tests in MR, e.g. chromosome analysis, there is no consensus on criteria for metabolic testing. IEM, however, are potentially treatable and their timely diagnosis is of relevance for prognosis, recurrence risk and the possibility of prenatal diagnosis. On the basis of current evidence, the following important IEM leading to nonspecific MR or to conditions with MR as the predominant clinical presentation are highlighted: creatine deficiency syndromes

(in particular creatine transporter deficiency), mucopolysaccharidoses III (in particular IIIB), β -mannosidosis, specific organic acidurias, homocystinuria, CDG (congenital disorder of glycosylation), and specific disorders of purine and pyrimidine metabolism. In addition, urea cycle disorders, sterol synthesis defects and additional aminoacidurias are briefly considered. A rationale for metabolic testing in unexplained MR is presented.

Keywords

Inborn errors of metabolism · Mental retardation · Metabolic diagnosis · Prognosis · Prenatal diagnosis

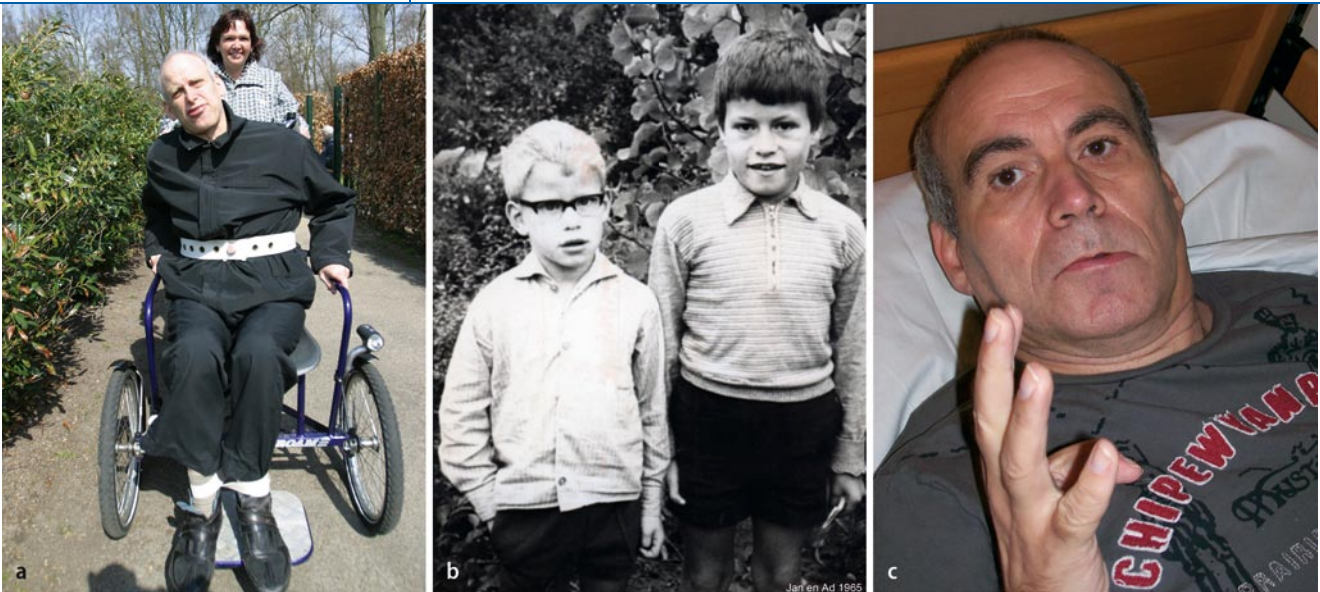


Abb. 1 ▲ 2 Brüder mit Sanfilippo-Syndrom Typ B im Kindesalter (**b**) und mit 47 (**a** Patient A) bzw. 51 Jahren (**c** Patient J), **b** im Kindesalter bei Patient A unauffälliger Phänotyp, bei Patient J als einziges äußeres Merkmal dickes, sehr dichtes Haar

typ kann aber auch zeitlebens völlig unauffällig sein [6].

Das Sanfilippo-Syndrom Typ B ist in Teilen Europas die häufigste Mukopolysaccharidose und wegen ihres protrahierten Verlaufs und unspezifischen Bildes zudem wahrscheinlich unterdiagnostiziert.

Sanfilippo-Syndrom Typ A (MPS IIIA, OMIM 252900). Die Erkrankung weist im Vergleich zu Typ B einen insgesamt kürzeren Verlauf und ausgeprägtere somatische Symptome mit Skelettbeteiligung auf.

Die Diagnose erfolgt bei allen Mukopolysaccharidosen über eine Messung der Ausscheidung von Glukosaminoglykanen (GAG) im Urin und deren Elektrophorese. Die GAG-Gesamtausscheidung im Urin kann insbesondere bei Patienten mit Morbus Sanfilippo falsch-negativ sein, sodass bei dieser Indikation immer eine Elektrophorese angefordert werden muss.

β-Mannosidose (OMIM 248510). Hier besteht ein β-Mannosidase-Mangel, eine milde GB ist oft das Hauptsymptom. Häufig liegen auch Infekte der Luftwege, Angiokeratome, Hörverlust und milde Dysmorphiezeichen vor; 70% der Patienten zeigen zudem Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer Hyperaktivität oder Aggressivität [1]. Die α-Mannosidose wird ebenfalls durch milde GB gekennzeich-

net, hinzu kommen aber progressive neurologische Symptome wie Ataxie und Pyramidenbahnzeichen.

Die Diagnose wird durch Bestimmung der Oligosaccharide im Urin und der Enzymaktivität in Leukozyten und Plasma gestellt.

Zerebrale Organoazidopathien

4-Hydroxybutyrazidurie (Sukzinatsemia Idehyddehydrogenase(SSADH)-Mangel, OMIM 271980). Sie ist eine autosomal-rezessiv erbliche Störung des GABA(γ-Aminobuttersäure)-Stoffwechsels, des wichtigsten hemmenden Neurotransmitters des ZNS (zentrales Nervensystem) oberhalb des Hirnstamms. Da das klinische Bild oft unspezifisch ist, ist die 4-Hydroxybutyrazidurie wahrscheinlich unterdiagnostiziert. Patienten mit dieser Erkrankung haben eine milde bis mittelgradige psychomotorische Retardierung, insbesondere der expressiven Sprache. Epilepsie, autistische Merkmale, Schlafstörungen oder andere Verhaltensauffälligkeiten, Ataxie oder Hypotonie sind öfter assoziiert [8].

Die Bestimmung der organischen Säuren im Urin führt zur Diagnose, welche durch Bestimmung der Enzymaktivität in Lymphozyten oder Fibroblasten bzw. durch molekulargenetische Analysen bestätigt werden kann.

L-2-Hydroxyglutarazidurie (OMIM 236792). Auch bei ihr kann eine (progrediente) psychomotorische Retardierung ganz im Vordergrund stehen. Im Laufe der Zeit kommen Anfälle, Ataxie, pyramidale und extrapyramidale Symptome hinzu.

Die MRT(Magnetresonanztomographie)-Befunde mit subkortikaler Leukenzephalopathie, zerebellärer Atrophie und erhöhter Signalintensität im Putamen und Nucleus dentatus sind oft charakteristisch. Bei der Bestimmung der organischen Säuren im Urin fällt ein erhöhter Wert für die L-2-Hydroxyglutarsäure auf.

Störungen im Aminosäurenstoffwechsel

Phenylketonurie (PKU, OMIM 261600). Sie ist als Prototyp einer behandelbaren und präventiv erkennbaren, genetisch bedingten GB bekannt. Das Neugeborenen-screening für PKU wurde in Deutschland 1964 eingeführt und ermöglicht seitdem eine rasche und effiziente Therapie. Man sollte jedoch nicht vergessen, dass gerade bei geistig behinderten Personen, die vor dem Einführen des Neugeborenen-screensings geboren wurden, eine unerkannte und unbehandelte PKU möglicherweise noch immer ein häufiger Befund ist. Darüber hinaus sollte eine PKU bei Zuzug aus Ländern ohne Screening in Betracht gezogen werden. Bei unbehandelten Indivi-

Hier steht eine Anzeige.



duen mit PKU ist GB das Hauptmerkmal, zusätzlich können Krampfanfälle, Verhaltensauffälligkeiten und/oder psychiatrische Probleme, eine Mikrozephalie, Ekzeme, Hautblässe und ein eigenartiger Geruch vorliegen. Wenn PKU bei bisher unbehandelten älteren Personen diagnostiziert wird, kann durch eine diätetische Behandlung oft zumindest eine Milderung der Verhaltensprobleme erreicht werden.

Der Nachweis erfolgt über Bestimmung der Aminosäuren im Plasma (Phenylalanin erhöht, Tyrosin normal oder erniedrigt).

40 Jahre nach Beginn des Neugeborenen Screenings auf PKU muss weiterhin insbesondere eine materne PKU als Ursache einer GB in Erwägung gezogen werden. Auch bei jüngeren Müttern kann ggf. eine unerkannte (Zuzug aus Ländern ohne Screening, selten Screeningfehler) oder „vergessene“ PKU vorliegen. Die erhöhten Phenylalaninspiegel einer Mutter mit PKU wirken sowohl embryo- als auch fetotoxisch [5]. Das Krankheitsbild ähnelt der Alkoholembyopathie. Schwangerschaftskomplikationen wie intrauterine Wachstumsverzögerung, erhöhte Abortraten und Totgeburten treten gehäuft auf. Betroffene Kinder entwickeln eine geistige Behinderung, eine Mikrozephalie, einen Minderwuchs und innere und äußere Fehlbildungen, insbesondere Herzfehler (10–20% der Kinder). Das Ausmaß der Entwicklungsstörung reicht von schwerer geistiger Behinderung bis zu einem hyperkinetischen Syndrom und korreliert mit der kumulativen Erhöhung des mütterlichen Phenylalaninspiegels besonders in der Frühschwangerschaft.

Die materne PKU kann nur durch das erneute Einhalten einer sehr strengen Diät schon vor der Empfängnis und über die gesamte Schwangerschaft hindurch vermieden werden. Somit sind die sorgfältige Planung und ärztliche Begleitung der Schwangerschaft eine wichtige Maßnahme zur Prävention der PKU.

Klassische Homozystinurie (OMIM 236200). Sie wird durch eine genetische Störung der Cystathionin- β -Synthase (CBS) verursacht und unterscheidet sich von anderen Formen einer Hyperhomozystinämie durch z. T. sehr viel höhere Homozystinspiegel im Blut (Homozystin ist

die dimere Form der Aminosäure Homozystein). Daneben sind bei der Homozystinurie auch die Methioninspiegel im Blut deutlich erhöht. Die Krankheit kann sich als unspezifische GB manifestieren, welche im Verlauf mit Epilepsie und psychiatrischen Symptomen (in 50% der Fälle) einhergehen kann. In der klassischen Ausprägung besteht (bei 70% der Betroffenen) ein mit Kontrakturen und Osteoporose einhergehender marfanoider Habitus. Noch häufiger finden sich Sehstörungen, speziell auch als Erstmanifestation eine Linsendislokation (typischerweise nach kaudal, meist bereits vor dem 10. Lebensjahr, bilateral bei 97% der 38-Jährigen), aber auch Myopie (z. T. vor Dislokation) oder Glaukom. Prognostisch bedeutsam sind thrombembolische Komplikationen (Lungenembolie, Schlaganfall, Herzinfarkt) und Gefäßprobleme. Das klinische Spektrum ist sehr variabel, der IQ (Intelligenzquotient) liegt zwischen 10 und 135. Bei etwa der Hälfte der Patienten besteht die Möglichkeit einer Behandlung mit Pyridoxin (Vitamin B₆); der IQ ist bei Vitamin-B₆-responsiven Patienten höher als bei nichtresponsiven. Bei ungenügendem Ansprechen sowie bei allen nichtresponsiven Patienten muss mit Betain und einer methioninarmen Diät behandelt werden [7].

Erbliche Glykosylierungsstörungen

CDG („congenital disorders of glycosylation“) sind eine expandierende Gruppe von Störungen der posttranslationalen Modifikation von Molekülen durch den Transfer von Glykanen (Zucker) auf Proteine oder Lipide. Die klinische Symptomatik ist entsprechend den vielfältigen Funktionen der Glykoproteine sehr vielfältig.

Der mit Abstand häufigste Typ eines CDG ist der Phosphomannomutase-mangel (CDG 1a, OMIM 212065) als Folge von Mutationen im *PMM2*-Gen. Das phänotypische Spektrum ist extrem breit, eine Beteiligung des ZNS mit psychomotorischer Retardierung, Hypotonie, Hyporeflexie, Ataxie und Anfällen ist jedoch die Regel [2]. Eine kraniale MRT kann eine (ponto-)zerebelläre Hypoplasie zeigen. Charakteristisch sind ferner eine auffällige Fett-

verteilung mit Fettansammlungen z. B. im Glutäalbereich und fokale Lipoatrophien sowie eingezogene Brustwarzen. Faziale Dismorphiezeichen, diverse ophthalmologische und Skelettauffälligkeiten sowie Beteiligungen verschiedenster innerer Organe gehören zu den vielfältigen, aber bei weitem nicht obligaten Manifestationen.

Die beste Methode zum Nachweis von CDG ist die isoelektrische Fokussierung von Transferrin im Serum. Die Bestätigung und weitere Differenzierung erfolgen durch komplexe enzymatische und molekulare Untersuchungen.

Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels

Adenylosukzinatlyase (ADSL)-Mangel (OMIM 103050). Bei ihm handelt es sich um eine Störung der AMP (Adenosylmonophosphat)-Synthese im Purinstoffwechsel. Patienten mit ADSL-Mangel haben in aller Regel eine schwere psychomotorische Retardierung, oft in Kombination mit (im Neugeborenenalter oder in der Kindheit einsetzenden) therapieresistenten Anfällen und Autismus [4]. Die MRT-Befunde sind unspezifisch, eine zerebelläre Atrophie und Anomalien der weißen Substanz sind beschrieben, ebenso ein dem Angelman-Syndrom ähnliches Krankheitsbild mit vergleichbarem Verhaltensphänotypen.

Wegweisend ist die Bestimmung von SAICA (Sukzinylaminoimidazolcarboxamid)-Ribosid und Sukzinylpurinen im Urin.

Die übrigen Vertreter der Purin-/Pyrimidindefekte zeigen heterogene klinische Symptome. Das Spektrum umfasst schwere neonatale Anfälle, psychomotorische Retardierung bzw. mentalen Abbau, sensorische Schwerhörigkeit, spastische Diplegien bzw. Pyramidenbahnläsionen, Autismus, aber auch allgemeinpädiatrische Symptome wie Immundefizienz mit schweren Infektionen, megaloblastäre Anämie, Gicht und Nierensteinerkrankungen.

Isolierte GB wurde bei Patienten mit Dihydropyrimidindehydrogenasemangel (OMIM 274270) beschrieben. Allerdings ist unklar, ob es sich um eine Folge des Enzymdefekts oder um eine zufällige Assoziation handelt. Eine Stoffwechsel-

diagnostik führt gelegentlich zur Identifikation von eindeutigen Stoffwechseldefekten, die selber jedoch nicht krankheitsauslösend sind („non-disease“) und/oder die Symptome des untersuchten Patienten nicht hinreichend erklären.

Störungen des Purin- oder Pyrimidin-stoffwechsels werden spezifisch über die HPLC („high pressure liquid chromatography“)-Analyse der verschiedenen Metaboliten im Urin nachgewiesen.

Andere Stoffwechselkrankheiten

Harnstoffzyklusdefekte. Bei Defekten mit milder und später Manifestation ist die Intelligenz zumeist durchschnittlich oder es besteht eine milde GB, die sich als Lernbehinderung und/oder in psychiatrische Auffälligkeiten manifestiert [10]. Ein Harnstoffzyklusdefekt sollte darum bei Jugendlichen/Erwachsenen mit spät einsetzender milder GB mit oder ohne psychiatrische Problematik in Erwägung gezogen werden. Die Diagnosestellung ist durch die Gefahr akuter Entgleisungen bei hoher Proteinzufuhr oder kataboler Stoffwechsellage (z. B. nach Operationen oder bei hochdosierter Steroidtherapie) besonders dringlich. Sie können auch beim bis dahin asymptomatischen oder oligosymptomatischen Erwachsenen zu einer akuten, ggf. tödlich verlaufenden Enzephalopathie führen. Besonders gefährdet sind Frauen mit Harnstoffzyklusdefekten im Wochenbett, bei welchen das sich entwickelnde hyperammonämische Koma als „Wochenbettpsychose“ fehlgedeutet werden kann – eine Fehldiagnose mit zumeist tödlichen Folgen.

Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS, OMIM 270400). Dieser wichtigste Vertreter der Sterolsynthesedefekte wird durch einen Mangel der 7-Dehydrocholesterol-Reduktase verursacht. Im klassischen Fall finden sich multiple kongenitale Fehlbildungen, ein prä- und postnataler Wachstumsrückstand und eine meist mittelgradige bis schwere GB. Die angeborenen physischen Auffälligkeiten umfassen Mikrozephalie, typische faziale Dismorphie, genitale Auffälligkeiten bei Jungen, Herzfehler und Spaltbildungen des Gaumens sowie eine postaxiale Polydaktylie und Syndaktylie der Zehen II/III [3]. Das

klinische Spektrum ist jedoch sehr breit, auch zwischen betroffenen Geschwistern kann eine große phänotypische Variabilität bestehen. Manche Patienten mit SLOS zeigen eine mäßiggradige oder geringe GB bei nur sehr milden physischen Auffälligkeiten, ein biochemischer Test auf SLOS sollte darum großzügig angefordert werden.

Die Diagnose erfordert den Nachweis von erhöhten Werten für 7-Dehydrocholesterol. Die Cholesterollbestimmung im Plasma ist nicht ausreichend sensitiv. Im Einzelfall kann auch die spezifische Steroldiagnostik unauffällige Werte liefern, sodass bei starkem klinischem Verdacht auch eine primäre molekulargenetische Diagnostik erwogen werden kann.

Stoffwechseldiagnostik

Aufgrund der aktuellen Datenlage umfasst die Stoffwechseldiagnostik bei anderweitig nicht geklärter GB neben dem Basislabor (Leberenzyme, Kreatinkinase, Harnsäure, Ammoniak, Laktat, Schilddrüsenfunktion) im Rahmen einer „third level evaluation“ idealerweise die folgenden Bestimmungen: Guanidinverbindungen, organische Säuren, GAG inklusive Elektrophorese und Purine/Pyrimidine im Urin; isoelektrische Fokussierung von Transferrin im Serum (CDG) sowie Aminosäuren, Homozystein und 7-Dehydrocholesterol im Plasma.

Die besprochenen IEM sind im Hinblick auf eine überwiegend kaukasische Bevölkerung ausgewählt. In anderen Bevölkerungsgruppen treten spezifische IEM häufiger auf. Zumeist werden diese zum Zeitpunkt der Geburt des Patienten nicht durch das Neugeborenencreening erfasst (z. B. Aspartylglukosaminurie in Finnland). In diesen Situationen sollte primär auf diese Erkrankungen getestet werden.

Oft liegen neben der GB weitere Symptome vor. In jedem dieser Fälle ist ein stufenweises und, wenn immer möglich, hypothesengeleitetes Vorgehen notwendig, das jeweils einen eigenen Algorithmus erfordert. Hierzu zählen zusätzliche neurologische Symptome (z. B. Epilepsie, Zeichen zerebellärer Dysfunktion, Pyramidenbahnzeichen), Verhaltensauffälligkeiten und psychiatrische Erkrankungen,

Auffälligkeiten des kranialen MRT, Störungen außerhalb des ZNS (Auge, besonders Retina und Linse, Gehör, Skelett, Herz, Leber, Milz, Haut) sowie Zeichen eines progredienten Krankheitsverlaufs und/oder einer Multisystemerkrankung. Die entsprechenden Algorithmen in Abhängigkeit zusätzlicher Symptome oder auch eines bestimmten Verlaufs liegen jedoch außerhalb des Fokus dieses Artikels, der die Stoffwechseldiagnostik bei nicht progredienter GB behandelt.

Ausblick

Die niedrige Prävalenz der IEM, ihre oft sehr variable klinische Manifestation und das Fehlen eines umfassenden Screeningverfahrens auf IEM – etwa in Analogie zur klassischen Chromosomenuntersuchung oder der Array-Diagnostik bei der Suche nach chromosomalen Imbalancen – haben dazu beigetragen, dass auf diesem Gebiet bisher nur wenige Studien durchgeführt wurden, und diese zumeist mit mangelhaftem Design. Die Autoren dieses Artikels haben daher eine prospektive Studie an Kindern mit ungeklärter GB initiiert, die zur Entwicklung von Leitlinien zur Abklärung von GB beitragen soll. Im Gegensatz zu vielen anderen Ursachen der geistigen Behinderung sind manche Stoffwechselkrankheiten behandelbar, und deren Diagnose ist daher von großer Wichtigkeit. Wir empfehlen in Zweifelsfällen Rücksprache mit auf diesem Gebiet besonders ausgewiesenen Kollegen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. J. Zschocke

Sektionen für Humangenetik und Klinische Genetik, Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck
Schöpfstraße 41, A-6020 Innsbruck
Österreich
humgen@i-med.ac.at

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bedilu R, Nummy KA, Cooper A et al (2002) Variable clinical presentation of lysosomal beta-mannosidosis in patients with null mutations. *Mol Genet Metab* 77:282–290

2. Jaeken J, Matthijs G (2001) Congenital disorders of glycosylation. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2:129–151
3. Kelley RI, Hennekam RC (2000) The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 37:321–335
4. Köhler M, Assmann B, Bräutigam C et al (1999) Adenylosuccinase deficiency: possibly underdiagnosed encephalopathy with variable clinical features. *Eur J Paediatr Neurol* 3:3–6
5. Lenke RR, Levy HL (1980) Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 303:1202–1208
6. Moog U, Van Mierlo I, Van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ et al (2007) Is Sanfilippo type B in your mind when you see adults with mental retardation and behavioral problems? *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 145C:293–301
7. Mudd SH, Skovby F, Levy HL et al (1985) The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 37:1–31
8. Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT et al (2003) Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology* 60:1413–1417
9. Salomons GS, Van Dooren SJ, Verhoeven NM et al (2003) X-linked creatine transporter defect: an overview. *J Inherit Metab Dis* 26:309–318
10. Sedel F, Baumann N, Turpin JC et al (2007) Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis* 30:631–641
11. Shevell M, Ashwal S, Donley D et al (2003) Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 60:367–380
12. Valstar MJ, Ruijter GJ, Van Diggelen OP (2008) Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J Inherit Metab Dis* 2008 Apr 4 [Epub ahead of print]

Hier steht eine Anzeige.