

Das selektive Screening für metabolische Krankheiten in der pädiatrischen Praxis

Luisa Bonafé, Diana Ballhausen
Abteilung für Molekulare Pädiatrie, CHUV, Lausanne

Einzel betrachtet sind metabolische Krankheiten sehr selten; ihre Inzidenz variiert zwischen 1:8000 und 1:100 000 (oder mehr) Geburten. Der allgemeine Pädiater begegnet im Laufe seines Berufslebens nur wenigen Fällen, die jeweils sehr unterschiedlich sind. Als Gruppe gesehen jedoch sind diese Krankheiten häufiger (1:4 000 Geburten) und einige von ihnen sind potenziell behandelbar. Der Pädiater spielt eine sehr wichtige Rolle bei der Verdachtsäusserung und der frühen Diagnostik dieser Krankheiten in den ersten Lebensjahren.

Die metabolischen Krankheiten bezeichnet man als «hereditär», und nicht «kongenital», da sie genetischen Ursprungs sind (in den meisten Fällen autosomal-rezessiv vererbt); aber sie manifestieren sich nicht immer bei der Geburt. Die Mutationen betreffen Gene, die für Enzyme kodieren. Diese Enzyme katalysieren biochemische Reaktionen, die lebenswichtig für die Zellen sind. Die neueren Erkenntnisse über diese Krankheiten und ihre molekulare Basis zeigen, dass es eine sehr grosse klinische Variabilität im Hinblick auf den Schweregrad der Symptome und das Manifestationsalter gibt. Diese Variabilität ist abhängig vom genetischen Substrat, von der Restaktivität des Enzyms und verschiedenen Umweltfaktoren. Die schweren Formen findet man überwiegend in den ersten Lebensmonaten im Spital mit einem schweren klinischen Erscheinungsbild. Sie können sich jedoch auch erst später im Leben manifestieren. Die mildereren Formen hingegen präsentieren sich meist auf eine unspezifische Art und Weise mit Symptomen, die denen banaler pädiatrischer Krankheiten gleichen. Aus diesem Grund bleiben sie oft undiagnostiziert, was ein signifikantes Risiko für die Gesundheit des Kindes darstellt.

Welches sind die metabolischen Krankheiten, an die der Pädiater denken sollte?

Man kann die metabolischen Krankheiten in 3 Hauptgruppen unterteilen (> 500 sind bekannt):

- a) Krankheiten mit einem chronischen Beginn, langsam fortschreitend, oft mit mehreren beteiligten Organen (Speicherkrankheiten oder Krankheiten der Makromoleküle);
- b) Krankheiten mit akuter Präsentation oder intermittierendem Verlauf, ausgelöst durch Fastenperioden, Infektionen, veränderte Ernährung (Krankheiten des Intermediärstoffwechsels oder der kleinen Moleküle);
- c) Asymptomatische oder wenig symptomatische Krankheiten beim Kind, die Konsequenzen für das Erwachsenenalter haben (wie z. B. Hyperlipidämien).

Die Krankheiten der ersten Gruppe beinhalten zum Beispiel die lysosomalen (Mucopolysaccharidosen, Oligosaccharidosen, Gangliosidosen) und die peroxysomalen Krankheiten (Adrenoleukodystrophie, Zellweger-Syndrom etc.), die meist neurodegenerativ und progredient sind. Diese Krankheiten werden in den meisten Fällen durch spezifische klinische Zeichen vermutet (Dysmorphie, unerklärte Hepatosplenomegalie, Kombination von Skelett-, Augen- und neurologischer Beteiligung). Die Diagnose wird in der Regel von Spezialisten oder multidisziplinären Gruppen (Metaboliker, Neuropädiater, Hämatologe etc.) gestellt. Die biochemische Diagnostik dieser Krankheiten ist meist kompliziert und wird deshalb in der Regel nicht in der pädiatrischen Praxis durchgeführt. Der Pädiater spielt jedoch eine wichtige Rolle bei der frühzeitigen Diagnosestellung, indem er den Patienten an einen Spezialisten überweist, sobald ein somatisches Problem oder ein Entwicklungsproblem ihn an eine Stoffwechselkrankheit denken lässt. Heutzutage steht in dieser Krankheitsgruppe nur für einen kleinen Teil der Patienten eine spezifische Therapie zur Verfügung. Nach einer solchen Diagnosestellung hat der Pädiater die Schlüsselrolle des Koordinators im Rahmen der multidisziplinären Betreuung des Kindes.

Die Krankheiten der zweiten Gruppe beinhalten die Enzymdefekte des Zuckerstoff-

wechsels, der Aminosäuren, der organischen Säuren und der Fettsäuren, was man als Intermediärstoffwechsel bezeichnet. Der Intermediärstoffwechsel ermöglicht den Gebrauch dieser kleinen Moleküle zur Energiegewinnung (Katabolismus) und zur Umwandlung in für das Wachstum notwendige Substrate (Anabolismus). Die klassischen Formen der Krankheiten des Intermediärstoffwechsels (Methylmalonazidurie, Propionazidurie, Isovalerialazidurie etc.) manifestieren sich typischerweise beim Neugeborenen nach einem kurzen symptomfreien Intervall, während dem das Kind ernährt wird und sich mit den Substanzen «vergiftet», die es nicht richtig verstoffwechseln kann. Auch in dieser Gruppe gibt es mildere Formen, die sich meist später und mit den Symptomen allgemeiner pädiatrischer Krankheiten zeigen. In der Regel sind es die leichten bis mittelschweren Formen dieser Stoffwechselkrankheiten, die in der pädiatrischen Praxis vermutet werden können. Ein relativ grosser Anteil dieser Krankheiten kann effektiv mit einer Diät und/oder Medikamenten behandelt werden. Dadurch können akute metabolische Krisen vermieden werden, die potenziell lebensbedrohlich sind oder zu einer bleibenden Behinderung führen können. Ein Screening für diese Krankheiten wird bereits in der pädiatrischen Praxis empfohlen, da eine frühe Diagnosestellung wichtige Konsequenzen für das Kind und seine Familie hat.

Die Krankheiten der dritten Gruppe beinhalten ebenfalls ein wichtiges Problem für den Praxispädiater. Aufgrund ihrer Besonderheit und der Problematik verbunden mit der Prävention der Krankheiten im Erwachsenenalter werden diese Krankheiten in einem separaten Artikel der Paediatrica behandelt.

Welche Untersuchungen kann man in der pädiatrischen Praxis durchführen und mit welchen Indikationen?

Unter einem «selektiven» Screening versteht man die biochemischen Tests, die man bei den Kindern durchführen sollte, die unspezifische Zeichen und Symptome haben, die sich jedoch nicht durch geläufige pädiatrische Krankheiten erklären lassen. Im Unterschied zum Neugeborenen-Screening, das bei der ganzen Population der Neugeborenen durchgeführt wird und die präsymptomati-

Aminosäuren im Urin	Urinportion 3–5 ml
Organische Säuren im Urin	Urinportion 3–5 ml
Purine und Pyrimidine im Urin	Urinportion 3–5 ml
Acylcarnitine im Blut	3–5 Blutropfen auf Filterpapierkarte (Guthrie)

Tabelle 1: Analysen des selektiven Stoffwechselscreenings in der pädiatrischen Praxis

Urin: Versand gekühlt an Speziallabor am selben Tag oder einfrieren und später verschicken

Blut auf Filterpapierkarte: trocknen lassen (ohne Hitzeeinwirkung) und Versand bei Raumtemperatur

Auftragsformular (beim Speziallabor verlangen): Bitte Indikation und klinische Situation zum Zeitpunkt der Probengewinnung vermerken (morgens nüchtern, nach verlängertem Fasten, im Rahmen einer Hypoglykämie, während oder direkt nach einer akuten Phase mit neurologischen oder gastroenterologischen Symptomen etc.); bitte Name des Spezialisten vermerken, falls Sie mit ihm den Fall diskutiert haben

sche Diagnostik von vier Stoffwechselkrankheiten erlaubt (Phenylketonurie, Galaktosämie, Biotinidasemangel, MCAD*-Mangel) wird die Indikation zum selektiven Screening durch Symptome gestellt. Das selektive Screening kann potenziell mehr als 30 Stoffwechselkrankheiten diagnostizieren. Es ist nicht notwendig, in der Differentialdiagnose eine bestimmte Krankheit unter den möglichen Stoffwechselkrankheiten zu vermuten oder deren klinische Details alle zu kennen, da die Analysen des selektiven Screenings eine «Momentaufnahme» des Intermediärstoffwechsels zu einem bestimmten Zeitpunkt darstellen, das Rückschlüsse auf eine Fehlfunktion im Stoffwechsel mehrerer Moleküle (Zucker, Aminosäuren, Fettsäuren) erlaubt. Da der Intermediärstoffwechsel ein dynamischer Prozess ist, der sich schnell im Rahmen unterschiedlicher Bedingungen ändert (Nahrungsaufnahme, Fastenzustand, fieberhafte Krankheit, körperliche Aktivität etc.), ist der Zeitpunkt für die Probengewinnung für das selektive Screening von entscheidender Bedeutung. Der Pädiater befindet sich in der Regel in der besten Position, um die Probengewinnung durchzuführen, wenn das Kind akute Symptome zeigt. Ein Screening, das im asymptomatischen Zustand durchgeführt wird, kann negative Resultate zeigen – auch wenn ein Enzymdefekt vorhanden ist (z. B. bei einer Fettsäureoxidationsstörung).

Tabelle 1 zeigt Beispiele eines selektiven Screenings, das in der pädiatrischen Praxis möglich ist: Diese Analysen werden in Urinproben oder Blutproben gemacht und sind einfach durchzuführen. Die Aufbewahrung und der Transport der Proben hängt von der Geschwindigkeit ab, mit der die Proben im Speziallabor eintreffen.

Die Indikationen für verschiedene Analysen sind in den Tabellen 2–4 aufgelistet. Es ist

klar, dass diese Zeichen (klinisch und biologisch) sehr unspezifisch sind, und dass die Entscheidung zur Durchführung eines Stoffwechselscreenings von den Überlegungen im Einzelfall abhängt. Das Vorhandensein mehrerer dieser Zeichen bei einem Kind ohne eine klare Erklärung für den Zusammenhang sollte an die Durchführung eines Stoffwechseltests denken lassen. Zum Beispiel: Eine Transaminasenerhöhung bei einem Kind, das häufig erbricht oder eine verlangsamte psychomotorische Entwicklung bei einem Kind, das oft im Rahmen von gastrointestinalen Infekten sehr dehydriert ist. Des Weiteren sollte einen auch ein einzelnes Zeichen aus dieser Liste an eine metabolische Ursache denken lassen, wenn es persistiert oder sich ohne Erklärung wiederholt. Ein typisches Szenario, das man oft in der Vorgesichte von Kindern mit metabolischen Krankheiten findet, ist das eines Kindes, das im Rahmen einer banalen Infektion als «zu krank» erschien (stark verminderter Allgemeinzustand, Notwendigkeit häufiger Hospitalisationen zwecks Rehydratation, Azidose, die im Rahmen von Episoden mit Diarrhoe als zu stark erscheint).

Der Kontakt mit dem Stoffwechselspezialisten und dem Speziallabor

Oft ist es für den Praxispädiater schwierig, zu entscheiden, wann es wirklich indiziert ist, ein selektives Stoffwechselscreening durchzuführen. Ein kurzer telefonischer Kontakt mit einem Stoffwechselspezialisten und die Diskussion der klinischen Situation mit ihm können eine solche Entscheidung erleichtern. Da die akute Phase der Symptome in Bezug auf die Laboruntersuchungen am aussagekräftigsten ist, kann der Pädiater die notwendige Probengewinnung im richtigen Moment vornehmen und hinterher je nach weiterem klinischen Verlauf oder evtl. Rat des

- Psychomotorischer Entwicklungs-rückstand
- Kleinwuchs, Gedeihstörung
- Wiederholtes Erbrechen
- Ausgeprägte Azidose bei Gastroenteritis
- Hepatopathie, Transaminasenerhöhung
- Auffälliger Uringeruch
- Unerklärte Mikro-/Makrozephalie
- Krampfanfälle: rezidivierend / therapieresistent / + Kleinwuchs / + Entwicklungsrückstand / + andere neurologische Symptome
- Bewegungsstörung (Dystonie, Tremor)
- Gangstörung / intermittierende Ataxie
- Muskuläre Hypotonie, Krämpfe
- Z. n. ALTE und/oder positive Familienanamnese für plötzlichen Kindstod (SIDS)
- Fluktuierende Bewusstseinsstörung
- Cranio-faciale Dysmorphie
- Nephrolithiasis

Tabelle 2: Indikationen für die Bestimmung von Aminosäuren und Organischen Säuren im Urin

- Nierensteine
- Harnsäure im Blut erhöht oder erniedrigt
- Gelenkbeschwerden (Gicht)
- Neurosensorielle Schwerhörigkeit
- Verhaltensstörungen (Automutilation, Aggressivität, autistische Züge)
- Immundefekt und/oder megaloblastische Anämie kombiniert mit neurologischen Symptomen
- Epilepsie kombiniert mit schwerem Entwicklungsrückstand und/oder Verhaltensstörungen
- Muskelkrämpfe, exzessive Ermüdung nach Anstrengung
- Orange Kristalle in der Windel

Tabelle 3: Indikationen für die Bestimmung von Purinen und Pyrimidinen im Urin

Spezialisten entscheiden, ob er die Proben ans Labor einschickt oder nicht. Die Fallvorstellung beim Spezialisten kann auch in Briefform vorgenommen werden, wenn der Telefonkontakt sich schwierig gestaltet. Somit kann verhindert werden, dass der Pädiater eine Vielzahl von unnötigen Spezialanalysen verlangt (was höhere Kosten zur Folge hat). Des Weiteren kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Stoffwechselkrankheit besser abgeschätzt werden. In manchen Situationen gibt es bereits genug Argumente für eine Stoffwechselkrankheit, die sofort eine umfangreichere Untersuchung rechtfertigen: Das Kind wird

* MCAD: medium chain acyl-CoA déshydrogénase

- Hypoglykämie
- Myopathie, Rhabdomyolyse
- Cardiomyopathie
- Z. n. ALTE und/oder positive Familienanamnese für plötzlichen Kindstod (SIDS)
- Unerklärte Mikro-/Makrozephalie
- Bewegungsstörung (Dystonie, Tremor)
- Gangstörung / intermittierende Ataxie
- Muskuläre Hypotonie, Krämpfe
- Auffälligkeiten in den Organischen Säuren im Urin (z. B. Dicarbonsäuren, inadäquate Ketose)

Tabelle 4: Indikationen für die Bestimmung der Acylcarnitine im Blut

in diesem Fall für eine detaillierte klinische und biochemische Untersuchung zu einem Spezialisten weitergeschickt. In anderen Situationen wiederum kann der Spezialist den Pädiater darin bestätigen, dass die vorhandenen Zeichen eines Patienten eher nicht auf eine Stoffwechselstörung hinweisen.

Ein weiteres wichtiges Element ist die Interpretation der Resultate von biochemischen Analysen. Die Analyse der organischen Säuren und der Aminosäuren im Urin kann zwar klar normale oder klar pathologische Resultate zeigen. Viel häufiger jedoch finden sich physiologische Zeichen eines bestimmten klinischen Zustandes (verlängertes Fasten, postprandiale Phase, Ernährung mit diätetischen Supplementen) oder indirekte Zeichen einer nicht-metabolischen Pathologie (Nieren-, Leberprobleme, Hypoxie, Krampfanfälle, Medikamente etc.). Aus diesem Grund ist es notwendig, dass mit der Probe auch die wichtigsten klinischen Angaben an das Labor geschickt werden, damit die Resultate korrekt interpretiert werden können. In Abwesenheit solcher Informationen kann die Interpretation der Resultate nur deskriptiv oder partiell sein und ermöglicht dem Pädiater nicht, daraus Schlussfolgerungen zu ziehen. Manchmal ist für die Interpretation der Resultate ein direkter Kontakt mit dem Labor und/oder dem Stoffwechselspezialisten erforderlich.

Das selektive Screening: Erwartungen

Wenn man ein selektives Stoffwechselscreening durchführt, muss man sich bewusst sein, dass die Wahrscheinlichkeit sehr gering ist, dass man eine hereditäre Stoffwechselkrankheit neu diagnostiziert. Da die Stoffwechselkrankheiten sehr selten sind, muss

man mit einer grossen Anzahl von negativen Tests rechnen, selbst wenn die Indikationen für das Screening korrekt gestellt sind. Das darf trotzdem nicht dazu führen, dass sich der Pädiater entmutigen lässt und diesen Krankheiten weniger Aufmerksamkeit schenkt, da die Konsequenzen einer verzögerten oder verpassten Diagnose für das betroffene Kind und seine Familie schwerwiegend sind. Vor allem bei den Krankheiten des Intermediärstoffwechsels kann eine frühzeitige Therapie die langfristige Prognostik entscheidend verbessern, indem schwere metabolische Entgleisungen und permanente neurologische Einschränkungen vermieden werden. Des Weiteren kann eine fehlende Diagnosestellung schwerwiegende Konsequenzen im Rahmen einer metabolischen Stresssituation wie z. B. eine chirurgische Intervention, eine schwere interkurrente Krankheit, die post-partale Periode oder andere katabole Situationen haben. Kinder, die an einer Krankheit des Intermediärstoffwechsels leiden, erhalten bei Diagnosestellung einen Notfallausweis, der neben der Diagnose die potenziellen Gefahren für die Gesundheit und die Massnahmen im Falle einer Infektion, eines Unfalls, einer Operation sowie die Adresse des betreuenden Stoffwechselzentrums beinhaltet. Einzig das Bekanntsein der Diagnose und der möglichen Risiken im Vorfeld ermöglicht eine korrekte Behandlung und verhindert Fehler, die fatal sein können. Obwohl einerseits richtig ist, dass sich in der pädiatrischen Praxis vor allem die milderen Formen zeigen, ist andererseits bekannt, dass diese Patienten trotzdem ein gewisses Risiko für schwere Entgleisungen im Rahmen ausgeprägter metabolischer Stresssituationen haben.

Ein weiterer wichtiger Aspekt eines negativen Resultats ist die Tatsache, dass man damit mit einer grossen Wahrscheinlichkeit einen Teil der potenziell behandelbaren Stoffwechselkrankheiten ausschliessen kann. Eine Probengewinnung während einer akuten Phase, die keine Zeichen einer Fehlfunktion des Intermediärstoffwechsels zeigt, erlaubt somit, den Pädiater und die Familie zu beruhigen.

Ein Ziel des Stoffwechselscreenings ist auch das bessere Verständnis unterdiagnostizierter Krankheiten. Das ist der Fall bei z. B. gewissen Organoazidurien, die sehr selten sind, oder Krankheiten des Stoffwechsels der Purine und Pyrimidine, bei denen man bislang nur einen Teil des phänotypischen

Spektrums kennt, da nur sehr wenige Fälle gefunden wurden. Die bekannten Patienten haben alle einen schweren Phänotyp und stellen vermutlich die «Spitze des Eisbergs» des möglichen klinischen Spektrums dar. Nur eine biochemische Untersuchung kann solch eine Krankheit bei weniger schwer betroffenen Patienten vermuten lassen und dazu führen, dass man die Charakteristika dieser Krankheiten besser kennen lernt und Diagnosekriterien entwickeln kann.

Schlussfolgerungen

Das selektive biochemische Screening erlaubt den Verdacht oder die Diagnosestellung mehrerer Stoffwechselkrankheiten sogar ohne sie im Detail zu kennen. Es ermöglicht die frühzeitige Diagnosestellung potenziell behandelbarer Stoffwechselkrankheiten auf effiziente Weise. Der Praxispädiater spielt eine zentrale Rolle bei der Erkennung dieser Krankheiten, vor allem in Bezug auf die weniger schweren Formen, die sich mit unspezifischen Zeichen und Symptomen präsentieren.

Schliesslich muss man sich bewusst sein, dass ein negatives selektives Screening nicht jede Stoffwechselkrankheit ausschliesst, und dass die Patienten, die Zeichen einer Stoffwechselkrankheit zeigen, durch einen Spezialisten breiter abgeklärt werden müssen.

Adressen der Schweizer Universitätslaboratorien für Stoffwechselanalysen:

Lausanne – LCC-CHUV:

(Organische Säuren, Aminosäuren, Purine und Pyrimidine, Acylcarnitine)
 Laboratoire Centrale de Chimie Clinique
 CHUV – BH 18-Desk du laboratoire LCC
 Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
 Tel. 021 314 41 21 (24h/24h) /
 314 41 72 (Mo–Fr, 8–17 Uhr)
 Kontakt: Dr. Olivier Boulat,
 Prof. Claude Bachmann

Zürich – Klinische Chemie:

(Organische Säuren, Aminosäuren, Purine und Pyrimidine, Acylcarnitine)
 Abt. Klinische Chemie und Biochemie
 Kinderspital
 Steinwiesstrasse 75
 8032 Zürich
 Tel. 044 266 75 42 (Sekretariat)
 Kontakt: Prof. Nenad Blau,
 PD Dr. Beat Thöny

Bern – Klinische Chemie:
(Organische Säuren, Aminosäuren, Purine und Pyrimidine)
 Institut für Klinische Chemie,
 Zentrale Annahme
 Abteilung Metabolismus
 Inselspital Bern
 3010 Bern
 Tel. 031 632 95 69 / 632 29 85
 Kontakt: Dr. Jean-Marc Nuoffer,
 Prof. Bendicht Wermuth

Basel – UKKB:
(Organische Säuren, Aminosäuren, Purine und Pyrimidine)
 Universitäts-Kinderklinik beider Basel
 Stoffwechsel-Labor
 Römergasse 8, 4058 Basel
 Kontakt: Prof. Brian Fowler,
 Dr. Terttu Suormala
 Tel. 061 685 62 75 (Fowler)
 Tel. 061 685 67 35 (Suormala)

Adressen der Stoffwechselspezialisten für klinische Fragen:

Lausanne:
PD Dr. Luisa Bonafé
Dr. Diana Ballhausen
 Division de Pédiatrie Moléculaire
 CHUV, CI 02-35
 Av. P. Decker 2
 1011 Lausanne
 Tel. 021 314 34 83 (Bonafé)
 Tel. 021 314 34 82 (Ballhausen)
 Tel. 021 314 34 80 (Sekretariat)
 Fax 021 314 35 46
luisa.bonafe@chuv.ch
diana.ballhausen@chuv.ch
www.pediatrics.ch

Zürich:
Prof. Beat Steinmann
PD Dr. Matthias Baumgartner
 Stoffwechselabteilung – Kinderspital
 Steinwiesstrasse 75
 8032 Zürich
 Tel. 044 266 73 10 (Sekretariat)
 Fax 044 266 71 67
matthias.baumgartner@kispi.unizh.ch
beat.steinmann@kispi.unizh.ch
www.kispi.unizh.ch/pf/Kinderspital/Medizin/Stoffwechsel_en.html

Bern:
Dr. Jean-Marc Nuoffer
 Universitätskinderklinik
 Abt. Klinische Chemie

Inselspital Bern
 3010 Bern
 Tel. 031 632 95 69
 Fax 031 632 48 62
jean-marc.nuoffer@insel.ch

Genf:
Prof. Eric Girardin, Dr. Ilse Kern
 Néphrologie et Métabolisme Pédiatrique –
 Unité de maladies métaboliques
 Hôpital des enfants – HUG
 Rue Willy Donzé 6
 1211 Genève 14
 Tel. 022 372 73 53 (Kern)
 022 372 46 03 (Sekretariat Prof. Girardin)
 Fax: 022 382 45 05
ilse.kern@hcuge.ch
eric.girardin@hcuge.ch

Korrespondenzadresse:
 PD Dr. Luisa Bonafé
 Médecin Adjoint
 Division de Pédiatrie Moléculaire
 CHUV
 1011 Lausanne
luisa.bonafe@chuv.ch