



Stoffwechselerkrankungen bei Kindern – gastroenterologische Relevanz

Zusammenfassung

Bei den angeborenen Stoffwechselerkrankungen handelt es sich um mehr als 500 verschiedene genetische Enzym- oder Proteindefekte. Die klinischen Manifestationen betreffen je nach Krankheit unterschiedliche Organsysteme. Hier stehen nun solche genetischen Stoffwechselstörungen im Vordergrund, die gastroenterologische Leitsymptome wie chronische Diarrhö, Anorexie, Gedeihstörung und rezidivierendes Erbrechen haben. Oft bleibt die zugrunde liegende Diagnose zu lange unerkannt, wenn diese unspezifischen Symptome isoliert vorliegen. In der Regel finden sich bei ausführlicher Diagnostik aber weitere Leitsymptome, die krankheitsweisend sind. Aus pathophysiologischer Sicht werden 2 Gruppen von angeborenen Stoffwechselstörungen unterschieden: 1. Krankheiten der intestinalen Mukosa oder der exokrinen Pankreasfunktion und 2. systemische Erkrankungen mit sekundären gastrointestinalen Symptomen. Das Manifestationsalter liegt bei angeborenen Stoffwechselstörungen in der Regel in der frühen Kindheit, oft bereits im Säuglingsalter. Bei „gastroenterologischen Symptomen plus“ sollte immer an eine genetische Stoffwechselstörung gedacht werden. Die Diagnostik richtet sich nach dem Enzymdefekt. Für viele Stoffwechselstörungen stehen krankheitsspezifische Therapien zur Verfügung, die eine gute Prognose versprechen.

Titelbild: Histologisches Bild einer hochgradigen Leberfibrose mit mikrovesikulärer Verfettung bei LAL D (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Patrick Gerner, Pädiatrische Gastroenterologie, Universitätsklinikum Freiburg).



Prof. Dr. Ute Spiekerkötter



*Prof. Dr. Ute Spiekerkötter
Klinik für Allgemeine
Kinder- und Jugendmedizin
Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Mathildenstr. 1
79106 Freiburg*

Fragenbeantwortung unter

www.falkfoundation.de

Falk Gastro-Kolleg

Schlüsselwörter

Gastroenterologische Symptome plus | genetische Stoffwechselstörungen | kongenitale Chlorid-Diarrhö | Glukose-Galaktose-Malabsorption | Laktasemangel | Sucrase-Isomaltase-Mangel | Abetalipoproteinämie Typ II (Anderson-Krankheit) | Enterokinase-mangel | Acrodermatitis enteropathica | Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Malabsorption | Erkrankungen des Aminosäuren-, Fett- oder Kohlenhydratstoffwechsels | Störungen der Glykosylierung

Stoffwechselerkrankungen bei Kindern – gastroenterologische Relevanz

Bei den angeborenen Stoffwechselerkrankungen handelt es sich um mehr als 500 verschiedene genetische Enzym- oder Proteindefekte, die jeweils mit einer Inzidenz von 1:10.000–1:500.000 Neugeborenen auftreten. Die Gesamtinzidenz wird auf ca. 1:1000–1:2000 geschätzt. Die klinischen Manifestationen betreffen je nach Krankheit unterschiedliche Organsysteme, darunter u. a. das zentrale oder periphere Nervensystem, die Leber, Nieren, das Herz, die Skelettmuskulatur, die Haut und das Immunsystem. Bei einer Reihe von Stoffwechselerkrankungen liegen gastrointestinale Leitsymptome wie chronische Diarrhö, Anorexie, Gedeihstörung und rezidivierendes Erbrechen vor [10, 16]. Oft bleibt die zugrunde liegende Diagnose bei diesen unspezifischen Symptomen zu lange unerkannt.

Aus pathophysiologischer Sicht können 2 Gruppen von angeborenen Stoffwechselstörungen mit den gastrointestinalen Leitsymptomen unterschieden werden:

- 1. Krankheiten der intestinalen Mukosa oder der exokrinen Pankreasfunktion mit primär intestinalen Symptomen.** In diese Gruppe fallen die kongenitale Chlorid-Diarrhö, die Glukose-Galaktose-Malabsorption, der Laktasemangel, der Sucrase-Isomaltase-Mangel, die Abetalipoproteinämie Typ II (Anderson-Krankheit), der Enterokinase-mangel, die Acrodermatitis enteropathica und die selektive intestinale Malabsorption von Folsäure und Vitamin B₁₂. Obwohl es sich in dieser Gruppe primär um Resorptionsstörungen handelt und die Pathologie in der Mukosa bzw. der exokrinen Pankreasfunktion zu finden ist, können auch sekundär systemische Effekte wie bei der Malabsorption von Folsäure und Vitamin B₁₂ resultieren [3, 6, 9, 10, 16].
- 2. Systemische Erkrankungen mit gastrointestinalen Symptomen.** Zu dieser Gruppe gehören genetische Erkrankungen des Aminosäuren-, Fett- oder Kohlenhydratstoffwechsels, Mitochondriopathien mit gestörtem Energiestoffwechsel oder Störungen der Glykosylierung. Diese Erkrankungen weisen in der Regel andere nicht gastrointestinale primäre Leitsymptome auf [1, 2, 15, 16].

In **Tabelle 1** finden sich Stoffwechselerkrankungen, die sich vorrangig mit gastroenterologischen Leitsymptomen präsentieren, aber auch andere Organsysteme betreffende, diagnostisch wegweisende Zeichen aufweisen können. Eine große Anzahl der Enzymdefekte sind erfolgreich behandelbar (in **Fett** in der Diagnoseliste). Bei den meisten Krankheiten handelt es sich um autosomal-rezessiv vererbte Enzym- oder Transporterdefekte, die bereits im frühen Säuglings- oder Kleinkindalter symptomatisch werden. In den letzten Jahren sind in der Stoffwechselmedizin für viele Enzymdefekte andere Phänotypmuster für das Erwachsenenalter identifiziert worden, sodass bei den genannten Defekten nicht auszuschließen ist, dass das Manifestationsalter auch deutlich später und die Symptomausprägung geringer sein kann.

In der vorliegenden Übersicht liegt der Fokus auf Stoffwechselerkrankungen mit gastrointestinalen Symptomen. Stoffwechselerkrankungen, die sich vornehmlich an der Leber manifestieren, sind hier nicht erwähnt. Im Folgenden werden solche Stoffwechselerkrankungen detaillierter aufgeführt, die behandelbar sind und bei denen bei frühzeitigem Therapiebeginn eine bessere Prognose zu erwarten ist.

► *Bei einer Reihe genetischer Stoffwechselerkrankungen stehen gastrointestinale Leitsymptome wie chronische Diarrhö, Anorexie, Gedeihstörung und rezidivierendes Erbrechen im Vordergrund.*

► *Aus pathophysiologischer Sicht werden 2 Gruppen von angeborenen Stoffwechselstörungen mit gastrointestinalen Leitsymptomen unterschieden: Krankheiten der intestinalen Mukosa und systemische Erkrankungen mit sekundären gastrointestinalen Symptomen.*

► *Für viele Enzymdefekte sind in letzter Zeit andere Phänotypmuster für das Erwachsenenalter identifiziert worden, sodass das Manifestationsalter auch später und die Symptomausprägung geringer sein kann.*

Tab. 1

Angeborene Stoffwechselstörungen mit gastrointestinalen Symptomen

Leitsymptome	Andere klinische Zeichen	Alter bei Symptombeginn	Diagnose (Enzymmangel)
Schwere wässrige Diarrhö	Stuhl-pH erniedrigt, hypochlorämische Alkalose	in utero, neonatal, Säuglings- und Kleinkindalter	kongenitale Chlorid-Diarrhö
Anfallartige Dehydrierung	Stuhl-pH erniedrigt, reduzierende Substanzen im Stuhl	neonatal, beim Sucrase-Isomaltase-Mangel mit Beginn der Saccharose-Zufuhr	Glukose-Galaktose-Malabsorption, Laktasemangel, Sucrase-Isomaltase-Mangel
	Hautläsionen, Alopezie	mit wenigen Monaten, nach Abstillen	Acrodermatitis enteropathica (hereditäres Zinkmangel-syndrom)
Proteinverlust-Enteropathie	Cholangitis, Hepatopathie, Hypoglykämie	Kleinkindalter	<i>CDG (congenital disorders of glycosylation)</i> Phosphomannose-Isomerase-Mangel (CDG-1b), CDG-1c, -1h, -2a
Malabsorption fettlöslicher Vitamine, Hypocholesterinämie, Osteopenie, Steatorrhö	cholestatischer Ikterus	neonatal bis Kleinkindalter	Gallensäuresynthesedefekte, infantile Refsum-Krankheit
	Hepatomegalie, Hypotonie, Retinitis pigmentosa, Taubheit	Kleinkindalter	<i>infantile Refsum-Krankheit,</i> CDG Typ 1
	abdominale Distension, Ataxie, Akanthozytose, periphere Neuropathie, Retinitis pigmentosa	Kleinkindalter	Abetalipoproteinämie
	Pankreasinsuffizienz, Neutropenie, Panzytopenie	frühes Kleinkindalter	<i>Pearson-Syndrom, Schwachman-Syndrom</i>
Schwere Gedeihstörung, Anorexie, Trinkschwäche			
plus Hepato-splenomegalie	schwere Hypoglykämie, Neutropenie, chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)	neonatal bis frühes Kindesalter	Glykogenose Typ 1b <i>(keine Splenomegalie)</i>
	unklare Leberfibrose/-zirrhose, Hypercholesterinämie, teilweise Malabsorption	neonatal	<i>Morbus Wolman, LAL D</i>
	rezidivierende Infektionen, CED	Kleinkindalter	septische Granulomatose
	megaloblastäre Anämie, Neuropathie, Homozystinurie, Methylmalonazidurie (MMA)	1–5 Jahre	Intrinsic-Factor-Mangel
	Neutropenie, Osteopenie, Hyperammonämie, interstitielle Pneumonie	Kleinkindalter	lysinurische Proteinintoleranz
	rezidivierendes Fieber, CED, Hyper-Immunglobulin D	Kleinkindalter	<i>Mevalonatkinasemangel</i>
plus megaloblastäre Anämie	orale Läsionen, Neuropathie, Infektionen, Panzytopenie, Homozystinurie, MMA	1–2 Jahre	Transcobalamin-II-Mangel Intrinsic-Factor-Mangel
	Stomatitis, periphere Neuropathie, Infektionen, intrakraniale Kalzifikationen	Kleinkindalter	kongenitale Folsäuremalabsorption
	schwere Panzytopenie, Vakuolisierung der Granulozyten- und Erythrozytenvorstufen im Knochenmarkausstrich, Laktatazidose	neonatal	<i>Pearson-Syndrom</i>

Angeborene Stoffwechselstörungen mit gastrointestinalen Symptomen

Tab. 1

Leitsymptome	Andere klinische Zeichen	Alter bei Symptombeginn	Diagnose (Enzymmangel)
ohne weitere Leitsymptome	schwere Hypoproteinämie, faulige Durchfälle	Kleinkindalter	Enterokinase mangel
	Diarrhö nach dem Abstillen, Hautläsionen (periorifiziell, niedriges Zink im Plasma)	Kleinkindalter	Acrodermatitis enteropathica
	Ketoazidose-Attacken, Erbrechen	Kleinkindalter	Organoazidopathien (MMA, PA), mitochondriale DNA-Depletionen
	Erbrechen, Lethargie, Hypotonie, Hyperammonämie	Kleinkindalter	Harnstoffzyklusdefekte (besonders OTC-Mangel)
	häufige Infektionen, Lymphopenie	Kleinkindalter	Adenosin-desaminasemangel
	Entwicklungsverzögerung, wiederkehrende Petechien, orthostatische Akrozyanose	Kleinkindalter	<i>EPMA-Syndrom (Ethylmalonsäure-Enzephalopathie)</i>
	Hautlaxheit, Pili torti, Hypothermie, Hernien, Hypotonie, Anfälle, faziale Dysmorphien	Kleinkindalter	Menkes-Krankheit
Pankreatitis	erhöhte Triglyzeride		<i>Hyperlipoproteinämie Typ I und IV</i>
	Erbrechen, Lethargie, Hypotonie, Hyperammonämie		lysinurische Proteinintoleranz
	Ketoazidose-Attacken, Erbrechen		Organoazidopathien
	Laktatazidose, Panzytopenie, Multiorganbeteiligung		<i>Atmungskettendefekte (Pearson-Syndrom, MELAS-Syndrom)</i>

Behandelbare Erkrankungen finden sich in der Diagnoseliste in **fetter** Schrift, therapeutisch nicht beeinflussbare Krankheiten in *kursiver* Schrift.

Die kongenitale Chlorid-Diarrhö

Die Erkrankung kann bereits in utero symptomatisch werden und sich als Polyhydramnion mit dilatierten flüssigkeitsgefüllten Darmschlingen präsentieren. Der Pränatalbefund ähnelt dem bei intestinaler Obstruktion/Atresie. Ursächlich für die kongenitale Chlorid-Diarrhö sind Mutationen im Na⁺-unabhängigen Cl⁻/HCO₃⁻-Austauscher im Ileum- und Kolonepithel, die zu einer Aufnahmestörung von Chlorid im Darm führen. Wird Kochsalz vermindert aufgenommen und verbleibt im Darm, kommt es zu Durchfall. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt und tritt gehäuft in den arabischen Ländern, Finnland und Polen auf. Eine lebenslange effektive Substitution von Na⁺ und Cl⁻ erlaubt eine normale Entwicklung der Kinder, beeinflusst jedoch nicht immer die Diarrhö.

► **Die kongenitale Chlorid-Diarrhö kann sich bereits pränatal als Polyhydramnion präsentieren und klinisch einer intestinalen Obstruktion/Atresie ähneln.**

LAL D (lysosomal acid lipase deficiency)

Klinik

Manifestationsalter ist das frühe Kleinkind- bis späte Erwachsenenalter. Klinisch können die Patienten vollkommen symptomlos sein. Bei unklarer Transaminasenerhöhung in Kombination mit (oft nur milder) Hypercholesterinämie sollte an LAL D gedacht werden. Im Gegensatz zur nutritiven Fettlebererkrankung sind die Patienten jedoch normalgewichtig. Histologisch zeigen sich eine mikrovesikuläre Verfettung und schaumzellige Makrophagen. Fast alle Patienten haben bei der Diagnose eine Leberfibrose oder -zirrhose. Andere klinische Symptome sind unklare Diarrhö und Malabsorption, frühe Schlaganfälle oder Herzinfarkte. Durch einen Defekt der sauren Lipase kommt es zur Akkumulation von Cholesterin und Triglyzeriden in verschiedenen Körperzellen.

Diagnose

Sie kann in pädiatrischen Stoffwechsellaboren, z. B. in Freiburg, Hamburg oder Tübingen, mittels Enzymtestung gestellt werden. Die Diagnostik kann aus EDTA-Blut oder einer Trockenblutkarte erfolgen.

Therapie

Seit 2016 ist eine Enzyersatztherapie mit Sebelipase alfa zugelassen. Es erfolgen 14-tägige Infusionen.

Glukose-Galaktose-Malabsorption

Die Monosaccharidmalabsorption beruht auf einem autosomal-rezessiv vererbten, selektiven Defekt des Glukose- und Galaktose-Transports in der Bürstensaummembran der Enterozyten. Profuse wässrige Durchfälle treten bereits in der ersten Lebenswoche auf, wenn Mono- oder Disaccharide zugeführt werden. Der pH-Wert des Stuhls ist erniedrigt. Mit Beendigung der Glukose-/Galaktose-Zufuhr kommt es zu einem sofortigen Sistieren der Symptome. Fruktose kann in normalen Mengen die Darmwand passieren, ist gut verträglich und wird als Therapie eingesetzt. Eine temporäre Glukosemalabsorption kann im Säuglingsalter nach gastrointestinalen Operationen oder nach Infektionen (z. B. nach Rotavirus-Enteritis) auftreten. Die Diagnose wird analog zum Laktose-Toleranztest durch einen Glukose-Galaktose-Belastungstest gestellt [13].

► *Bei der Glukose-Galaktose-Malabsorption können profuse wässrige Durchfälle bereits in der ersten Lebenswoche auftreten, wenn Mono- oder Disaccharide zugeführt werden.*

Sucrase-Isomaltase-Mangel

Klinik

Der Sucrase-Isomaltase-Mangel wird erstmals klinisch manifest, wenn beim Kleinkind Beikost eingeführt wird (etwa ab dem 6. Lebensmonat). Dieser autosomal-rezessiv vererbte Enzymmangel verhindert die Aufspaltung von Saccharose (Haushaltszucker) in Glukose und Fruktose. Saccharose gelangt vermehrt in den Dickdarm, wodurch es in der Folge zu Bauchschmerzen, Bauchkrämpfen und Durchfall kommen kann. Der Sucrase-Isomaltase-Mangel kann auch sekundär, passager infolge einer akuten Darmentzündung oder anderer Erkrankungen des Dünndarms auftreten. Auch im Rahmen einer Zöliakie kann ein sekundärer Sucrase-Isomaltase-Mangel auftreten [6].

► *Der Sucrase-Isomaltase-Mangel wird erstmals klinisch manifest, wenn das Kleinkind Beikost erhält. Auch sekundäre, passagere Formen infolge einer akuten Darmentzündung oder anderer Erkrankungen des Dünndarms, wie einer Zöliakie, sind beschrieben.*

Diagnose

Eine Saccharose-Intoleranz kann derzeit nur mit einer Dünndarmbiopsie und der Bestimmung der Sucrase-Isomaltase-Aktivität in der Dünndarmschleimhaut sicher diagnostiziert werden. Ein pathologischer H₂-Atemtest nach der Einnahme von Disacchariden ist ebenfalls hinweisend, aber nicht spezifisch.

Therapie

Die Betroffenen werden mit einer saccharosearmen Diät behandelt. Haushaltszucker wird durch Traubenzucker, Milchzucker und Fruchtzucker ersetzt. Die Prognose ist sehr gut.

Acrodermatitis enteropathica

Klinik

Der Erkrankung liegt ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt der Biosynthese des Zinktransporters ZIP4 zugrunde. Dadurch ist die Zinkaufnahme über den Darm beeinträchtigt. Wie bei einem erworbenen Zinkmangel manifestiert sich die Krankheit mit einer Dermatitis vornehmlich im Bereich der Körperöffnungen sowie an den Fingern und Füßen (Akren), mit Nagelbettentzündungen, durch Haarausfall und Durchfall. Die Veränderungen beginnen bereits wenige Monate nach der Geburt, in der Regel mit dem Abstillen. Klinisch unterscheiden sich die Symptome des hereditären Enzymdefekts nicht von einem Zinkverlust bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), Malabsorptionszuständen wie Enteritis regionalis, Zöliakie, Morbus Wilson, Pankreatitis, bei Malnutrition oder erhöhtem Verbrauch [5, 12].

Diagnose

Erniedrigung des Serumzinkspiegels und der alkalischen Phosphatase.

Therapie

Die Zinkquellen in der Nahrung reichen nicht aus. Zink wird zu 33% aus Fleisch und Fleischwaren, zu 25% aus Milch, Milchprodukten und Eiern und zu 20% aus Getreideprodukten aufgenommen. Ohne lebenslange Zinksubstitution können die betroffenen Kinder nicht überleben. Mit kontinuierlicher, dem Bedarf während des Wachstums und eventueller Schwangerschaft angepasster Gabe von Zinkhistidin ist die Prognose gut. Ein hoher Kalziumgehalt der Nahrung und eine fettarme Ernährung verschlechtern die Zinkausnutzung.

Glykosylierungserkrankungen (congenital disorders of glycosylation, CDG)

In den letzten Jahren sind viele Defekte der Glykosylierung neu entdeckt worden (Abb. 1). Die bekannten Erkrankungen der Glykosylierung betreffen die N-Glykosylierung. Da durch eine Glykosylierungsstörung die Funktion verschiedener Glykoproteine eingeschränkt ist, liegen oft zahlreiche Symptome vor. Es existieren jedoch auch Erkrankungen, die nur ein Organ oder ein Zellsystem betreffen.

Klinik

Der Phosphomannose-Isomerase-Mangel (CDG-1b) manifestiert sich vorrangig als Diarrhö mit enteralem Proteinverlust. Gelegentlich findet sich auch ein fibrotischer Umbau der Leber.

Diagnose

Die Diagnose kann anhand der isoelektrischen Fokussierung von Transferrin im Blut gestellt werden. Außerdem können eine Enzymanalytik in Leukozyten oder Fibroblasten sowie eine molekulargenetische Untersuchung zur Diagnose führen.

Therapie

CDG-1b ist erfolgreich mit Mannose peroral zu behandeln. Hexokinasen phosphorylieren Mannose zu Mannose-6-Phosphat und umgehen dabei den Enzymdefekt. Die Dosis beträgt 1 g Mannose/kg Körpergewicht pro Tag (in 5 Dosen). Die klinischen Symptome sind unter der Therapie schnell rückläufig, das Transferrinmuster in der isoelektrischen Fokussierung normalisiert sich oft erst nach einigen Monaten. Bei manchen

► **Ein Zinkmangel manifestiert sich als Dermatitis und Diarrhö. Klinisch unterscheiden sich die Symptome des hereditären Enzymdefekts nicht von einem Zinkverlust bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), Malabsorptionszuständen, Zöliakie, Morbus Wilson, Pankreatitis, bei Malnutrition oder erhöhtem Verbrauch.**

► **Der Phosphomannose-Isomerase-Mangel (CDG-1b) manifestiert sich als Diarrhö mit enteralem Proteinverlust und ist erfolgreich mit Mannose peroral zu behandeln.**

Patienten bleiben die positiven Effekte auf die Leberfibrose aus. Patienten, die auf die Therapie ansprechen, haben eine gute Prognose [4].



Abb. 1

15 Monate altes Kleinkind mit CDG-Syndrom. Die Symptomatik bestand aus Trinkschwäche, Transaminasenerhöhung mit rezidivierender Synthesestörung der Leber und Aszites. Das Kind entwickelt sich retardiert. Sonografisch lag eine Hepatomegalie mit erhöhter Echogenität im Sinne einer Steatose vor (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Patrick Gerner, Pädiatrische Gastroenterologie, Universitätsklinikum Freiburg).

Gallensäuresynthesedefekte

Klinik

Angeborene Enzymdefekte der Gallensäuresynthese können sich sehr heterogen manifestieren. Mögliche Erstsymptome sind hepatische Cholestase bei Säuglingen, unklare Lebererkrankung bei Kindern oder neurologische Störungen bei Erwachsenen. Es können auch Komplikationen als Folge der Fettmalabsorption und des Mangels an fettlöslichen Vitaminen im Vordergrund stehen und bei Säuglingen und Kindern als Rachitis, Blutungsneigung, neuro-axonale Dystrophie und Nachtblindheit in Erscheinung treten.

Diagnose

Die Diagnose basiert auf der Bestimmung der Leberenzyme und des Bilirubinprofils im Serum. Spezifischer ist die Analyse des Gallensäurenprofils in Urin, Serum und Galle mittels Liquid Secondary Ionization-Massenspektrometrie (LSI-MS) und Gaschromatografie-Massenspektrometrie (GC-MS).

Therapie

Die Behandlung erfolgt mit primären Gallensäuren. Cholsäure stellt einen Gallensäurenpool bereit, der den Gallenfluss und die Fettresorption anregt (beim Typ 3 nicht wirksam). Die Therapie mit Ursodesoxycholsäure unterdrückt nicht die Synthese toxischer Zwischenprodukte und ist zur Stimulation der Fettresorption nur gering wirksam. Beim Gallensäure-CoA-Ligasemangel und bei defekter Amidierung ist Glykocholsäure die Therapie der Wahl und verbessert die Fettresorption und das Wachstum.

Prognose

Die Prognose wird durch die Art des Defekts bestimmt. Bei schweren Formen entwickelt sich ohne Behandlung eine progrediente Lebererkrankung, die letal sein kann. Bei frühem Therapiebeginn ist die Prognose deutlich besser. Bei mildereren Verlaufsformen können neurologische Symptome im Vordergrund stehen.

► **Angeborene Enzymdefekte der Gallensäuresynthese können sich sehr heterogen manifestieren. Mögliche Erstsymptome sind hepatische Cholestase bei Säuglingen, unklare Lebererkrankung bei Kindern oder neurologische Auffälligkeiten bei Erwachsenen.**

Abetalipoproteinämie

Die Abetalipoproteinämie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, der ein Defekt des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) zugrunde liegt. Betroffene leiden oft bereits in sehr frühem Lebensalter an einer Fettmalabsorption und Akanthozytose. Weitere klinische Manifestationen sind spinocerebelläre Ataxie, periphere Neuropathie, Retinitis pigmentosa und Myopathie. Die Symptome treten als Folge der Malabsorption und des gestörten Transports fettlöslicher Vitamine auf [3].

Im Gegensatz zur Abetalipoproteinämie handelt es sich bei der familiären Hypobetalipoproteinämie (HBL) um eine heterogene, autosomal-kodominant vererbte Störung des Apo-B-Stoffwechsels. Die Prävalenz der HBL ist hoch und beträgt etwa 1:1000. Heterozygote haben zwar erniedrigte Cholesterinkonzentrationen, aber in der Regel keine oder nur leichte Symptome (Bauchschmerzen, Akanthozytose). Eine Steatosis hepatis ist häufig, aber nicht obligat. Im homozygoten Zustand ist die Erkrankung klinisch nicht von der Abetalipoproteinämie zu unterscheiden. Wahrscheinlich sind die Patienten vor Herz- und Kreislauferkrankungen geschützt.

Bei der rezessiven Hypobetalipoproteinämie (Chylomikronen-Retentionskrankheit, Anderson-Krankheit) kommt es zur Fettmalabsorption infolge verminderter Freisetzung von Chylomikronen aus der intestinalen Mukosa; die Produktion der Low Density Lipoproteine (LDL) in der Leber ist nicht gestört.

Diagnose

Cholesterin und Triglyzeride sind deutlich erniedrigt nachweisbar; Apolipoprotein B, Chylomikronen, LDL und Very Low Density Lipoproteine (VLDL) sind stark vermindert.

Therapie

Die Behandlung der Hypo- und Abetalipoproteinämie besteht aus einer fettreduzierten Ernährung, der Zufuhr von hochgesättigten Fettsäuren und Linolensäure sowie der Substitution fettlöslicher Vitamine (A, E, K).

Prognose

Die Abetalipoproteinämie hat einen progredienten Verlauf mit spinocerebellärer Degeneration ab der 2. Lebensdekade.

Glykogenose Typ 1b

Mutationen im SLC37A4-Gen (11q23) verursachen einen Mangel des ubiquitär exprimierten Glukose-6-Phosphat-Transporters (G6PT)/der G6P-Translokase. Die Vererbung ist autosomal-rezessiv [2, 7].

Klinik

Klinisch präsentieren sich die Glykogenosen Typ 1a (G6P-Mangel) und Typ 1b sehr ähnlich. Bereits nach der Geburt können eine Hypoglykämie und eine Hepatomegalie bestehen. In der Regel werden die Patienten im Alter von 3–6 Monaten durch Symptome einer fasteninduzierten Hypoglykämie mit Laktatazidose auffällig. Zu diesem Zeitpunkt besteht bereits eine ausgeprägte Hepatomegalie. Manche Patienten fallen initial durch deutlich erhöhte Triglyzeridwerte (bis 1000 mg/dl) auf. Bei den Patienten mit einer Glykogenose Typ 1b führen Neutropenie und Funktionsstörung der Neutrophilen zu rezidivierenden Infektionen, Aphthen und Abszessen sowie zu einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED).

► *Patienten mit einer Abetalipoproteinämie leiden oft bereits in sehr frühem Lebensalter an einer Fettmalabsorption und Akanthozytose. Der Abetalipoproteinämie liegt ein Defekt des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) zugrunde. Bei der rezessiven Hypobetalipoproteinämie besteht eine Fettmalabsorption infolge verminderter Freisetzung von Chylomikronen aus der intestinalen Mukosa.*

► *Bei der Glykogenose Typ 1b gehören eine CED sowie Neutropenie und Funktionsstörung der Neutrophilen ebenso zu den klinischen Leitsymptomen wie Hypoglykämien und Hepatomegalie. Nach schweren oder rezidivierenden Infektionen sowie bei CED ist eine Therapie mit Granulozyten-stimulierendem Faktor (G-CSF) erforderlich.*

Diagnose

Zur Diagnose führt das klinische Bild mit Hypoglykämie, erhöhten Laktatwerten und ausgeprägter Hepatomegalie. Harnsäure, Triglyzeride und Cholesterolspiegel im Serum sind erhöht. Die Neutrophilenzahl ist deutlich erniedrigt und bei Vorliegen einer CED finden sich deutlich erhöhte Immunglobulinspiegel im Blut. Der Blutzuckerspiegel wird durch Glukagongabe nicht verändert. Durch molekulargenetische Untersuchungen kann die Diagnose bestätigt werden. Eine Leberbiopsie zur Bestimmung der G6P- oder G6P-Translokase-Aktivität wird zunehmend seltener durchgeführt. Andere Glykogenosen können enzymatisch im Blut bestätigt werden, sodass die Enzymanalytik im Blut zum Ausschluss anderer Glykogenosen zur Differenzialdiagnostik gehört. Eine vorgeburtliche Diagnose ist durch molekulare Analyse in Amniozyten oder Chorionzotten möglich.

Therapie

Die Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels steht im Vordergrund. Hierzu müssen in 2–3-stündlichen Abständen kohlenhydratdefinierte Mahlzeiten verabreicht werden. Nachts ist in der Regel eine kontinuierliche Sondierung über eine nasogastrale oder PEG-Sonde erforderlich. Bei der Glykogenose Typ 1b ist nach schweren oder rezidivierenden Infektionen sowie bei CED eine Therapie mit Granulozyten-stimulierendem Faktor (G-CSF) erforderlich.

Störungen in der Resorption und im Transport von Cobalamin (Intrinsic-Factor-Mangel, Transcobalamin-II-Mangel, Vitamin-B₁₂-Mangel)

Angeborene Defekte in der Resorption sowie im Transport von Cobalamin sind der hereditäre Intrinsic-Factor-Mangel, der Mangel an R-Bindungsprotein (Transcobalamin-I-Mangel), die intestinale Transportstörung (Imerslund-Gräsbeck-Erkrankung) sowie der Transcobalamin-II-Mangel. Alle Defekte manifestieren sich durch eine megaloblastäre Anämie und eine schwere Gedeihstörung. Im Verlauf treten eine Myelopathie mit beinbetonter Schwäche oder langsam fortschreitender Spastik hinzu [14].

Diagnose

Bei allen Resorptions- und Transportstörungen ist der Cobalaminspiegel im Blut deutlich erniedrigt. Homocystein im Blut und Methylmalonsäure im Urin sind erhöht nachweisbar. Bei einem gestillten Säugling muss differenzialdiagnostisch ein alimentärer Vitamin-B₁₂-Mangel ausgeschlossen werden. Dies geschieht durch Bestimmung des Vitamin-B₁₂-Spiegels des Kindes und der Mutter.

Therapie

Die Therapie der genetischen Resorptionsstörungen und Transportdefekte besteht anfänglich aus einer täglichen intramuskulären Substitution von 1 mg Hydroxycobalamin, welche je nach Defekt durch niedrig dosiertes orales Hydroxycobalamin ersetzt werden kann.

Lysinurische Proteinintoleranz

Die lysinurische Proteinintoleranz (LPI) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung mit gestörtem Aminosäuretransport. In Italien und Finnland liegt die Prävalenz der Erkrankung bei 1:60.000. Pathophysiologisch werden die kationischen Aminosäuren im Urin vermehrt ausgeschieden und im Darm vermindert resorbiert. Leitsymptome der LPI sind Erbrechen, Diarrhö, Gedeihstörung, Hepatosplenomegalie und hyperammonämisches Koma. Auch akute Pankreatitiden sind beschrieben [15].

► **Angeborene Defekte der Resorption sowie des Transports von Cobalamin manifestieren sich durch megaloblastäre Anämie und schwere Gedeihstörung. Die Therapie besteht aus einer hoch dosierten intramuskulären Vitamin-B₁₂-Supplementierung.**

► **Die lysinurische Proteinintoleranz (LPI) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung mit gestörtem Aminosäuretransport. Eine proteinarme Diät und eine pharmakologische Therapie mit Natriumbenzoat und/oder Natriumphenylbutyrat können eine metabolische Entgleisung mit Hyperammonämie verhindern.**

Diagnose

Die Aminosäurenanalyse ergibt eine vermehrte Ausscheidung von Lysin, Arginin und Ornithin im Urin sowie verminderte Konzentrationen im Plasma. Nach einer proteinreichen Mahlzeit sind der Ammoniakwert und das Glutamin im Blut erhöht. Die Diagnose kann molekulargenetisch gesichert werden (SLC7A7-Gen [14q11.2], insbesondere in Regionen mit prävalenten Mutationen (Finnland).

Therapie

Die Patienten erhalten eine proteinarme Diät. Die Supplementierung von Citrullin und Lysin sowie die pharmakologische Therapie mit Natriumbenzoat und/oder Natriumphenylbutyrat sind weitere Bestandteile der Therapie.

Enterokinase-mangel

Die Enterokinase oder Enteropeptidase ist im Bürstensaum des Duodenums oder proximalen Jejunums lokalisiert. Die Enteropeptidase aktiviert Trypsinogen zu Trypsin. Trypsin ist ein wichtiger Aktivator von Proteinasen, Peptidasen und der Phospholipase A2. Ein hereditärer Mangel des Enzyms führt zu einer schweren Malabsorption mit Diarrhö, Erbrechen und Wachstumsretardierung.

Organoazidopathien (Methylmalonazidurie [MMA], Propionazidurie [PA])

Bei den Organoazidopathien handelt es sich um autosomal-rezessiv vererbte Enzymdefekte im Abbau der verzweigt-kettigen Aminosäuren. Der Propionazidämie liegt ein Mangel der Propionyl-CoA-Carboxylase zugrunde. Bei der Methylmalonazidurie werden 2 Formen unterschieden: der Methylmalonyl-CoA-Mutase-Mangel und Störungen der Cobalamin-Aktivierung (Vitamin-B₁₂-abhängige Methylmalonazidämie).

Klinik

Die Symptome treten nach der Geburt auf und sind bei den akuten Verlaufsformen ketoazidotisches Koma, Hyperammonämie und Krampfanfälle. Ernährungs- und Verdauungsstörungen gehören außerdem zum Krankheitsbild, ebenso wie rezidivierende Pankreatitiden.

Diagnose

Zur Diagnose führen die Chromatografie der organischen Säuren im Urin mit dem Nachweis von 3-OH-Propionsäure bzw. Methylmalonsäure und die Bestimmung der Acylcarnitine im Plasma. Propionylcarnitin (C3) ist im Neugeborenen-Screening ein unspezifischer Parameter; aus diesem Grund sind die genannten Erkrankungen in Deutschland aktuell keine Zielkrankheiten des Neugeborenen-Screenings. Eine vorgeburtliche Diagnostik ist auf genetischer Basis möglich.

Therapie

Die Patienten erhalten eine proteinarme bzw. proteindefinierte Diät. Eine Supplementierung mit synthetischen Aminosäuren ist Bestandteil der Therapie, um eine ausreichende Proteinzufuhr zu gewährleisten. Zusätzlich erfolgt eine pharmakologische Therapie mit Carnitin. Bei einigen Patienten ist eine orale Therapie mit Metronidazol induziert, um Darmbakterien abzutöten, die Propionsäure produzieren. Eine Lebertransplantation bleibt den sehr schwer verlaufenden Fällen vorbehalten.

► *Genetische Abbaustörungen der verzweigt-kettigen Aminosäuren werden mit einer proteinreduzierten Diät behandelt. Der Methylmalonazidurie können auch Störungen des Cobalamin-Stoffwechsels zugrunde liegen, die mit Vitamin B₁₂ behandelbar sind. Primäre gastrointestinale Symptome liegen in der Regel bei mildereren Verlaufsformen vor. Bei den klassischen Phänotypen dominieren die metabolische Entgleisung mit Azidose und Hyperammonämie sowie neurologische Symptome.*

Vitamin-B₁₂-abhängige Formen werden mit Vitamin B₁₂ behandelt. Einige Störungen des Cobalamin-Stoffwechsels sind nicht zufriedenstellend mit Vitamin B₁₂ behandelbar.

Adenosindesaminasemangel

Der Funktionsverlust der Adenosindesaminase in blutbildenden und anderen Geweben wird autosomal-rezessiv vererbt. Es akkumulieren Adenin und 2-Desoxyadenosin im Zytoplasma. Es wird von einer Inzidenz von 1:10.000 Neugeborenen ausgegangen [8].

Klinik

Die Symptome beginnen in den ersten Lebenstagen und -wochen. Im Vordergrund stehen ein schweres kombiniertes Immunmangelsyndrom mit schweren, oftmals respiratorischen Infekten und eine schwere Gedeihstörung.

Diagnose

Die Diagnose kann durch Enzymaktivitätsbestimmung im Blut (auch Trockenblut) erfolgen. Damit liegt ein schneller und sicherer Screeningtest vor. Die Pränataldiagnostik durch Bestimmung der Adenosindesaminase-Aktivität in Chorionzotten oder kultivierten Fruchtwasserzellen ist möglich.

Therapie

Die Knochenmarktransplantation ist aussichtsreich. Auch die Transplantation der fetalen Leber oder von Thymusgewebe kann erfolgreich sein. Neuerdings wird eine Gentherapie als First-line-Therapie eingesetzt.

Menkes-Krankheit

Die Menkes-Krankheit wird x-chromosomal-rezessiv vererbt. Es liegt eine Mutation im ATP7A-Gen vor, welches für ein intrazelluläres Kupfertransportprotein kodiert. Die Inzidenz wird mit 1:100.000–1:150.000 männlichen Neugeborenen angegeben. Auch mit einer früh einsetzenden Behandlung ist die Lebenserwartung in vielen Fällen deutlich verkürzt. Unbehandelt versterben die meisten Patienten innerhalb der ersten 3 Lebensjahre. Der Menkes-Krankheit liegt ein Kupfermangel zugrunde, der vielfältige Zellfunktionen stört, wie z. B. die Superoxiddismutase, die Zellmembranen vor Schäden durch freie Radikale schützt [9, 11].

Klinik

Nach der Geburt sind in den ersten 8–10 Lebenswochen noch keine schwerwiegenden Symptome zu erkennen. Danach fallen die Patienten durch Trinkschwierigkeiten, Gedeihstörung, Entwicklungsverzögerung und Muskelhypotonie auf. Es kommt zu Bewegungsstörungen und epileptischen Anfällen. Die Bindegewebsstörung manifestiert sich als Cutis laxa, seborrhoische Dermatitis sowie als charakteristische Veränderung der Haare (Pili torti, Trichorrhexis nodosa). Häufig finden sich Nabel- oder Leistenbrüche. Im Harntrakt zeigen sich die Veränderungen in Form von Blasendivertikeln und erweiterten Harnleitern.

Diagnose

Erniedrigte Konzentrationen von Kupfer in Urin und Serum sowie ein niedriges Kupferspeicherprotein Coeruloplasmin im Serum sind diagnostisch wegweisend. Diese Konzentrationen sind bei Neugeborenen in der Regel sehr niedrig, sodass eine frühe

► *Bei der Menkes-Krankheit, einer angeborenen Kupfermangelkrankheit, sind die Patienten in den ersten 8–10 Lebenswochen asymptomatisch. Danach fallen sie durch Trinkschwierigkeiten, Gedeihstörung, Entwicklungsverzögerung und Muskelhypotonie auf. In der Folge kommt es zu Bewegungsstörungen und epileptischen Anfällen. Es entwickelt sich eine schwere Bindegewebsstörung, die therapeutisch nicht zu beeinflussen ist.*

Diagnosestellung erschwert sein kann. Der gestörte Kupfertransport kann auch in vitro in Fibroblasten oder Lymphoblasten nachgewiesen werden. Die schnellste und sicherste Möglichkeit die Diagnose zu sichern, ist die molekulargenetische Untersuchung des ATP7A-Gens mit Nachweis einer entsprechenden Mutation.

Therapie

Da bei der Menkes-Krankheit das Kupfer nicht vom Darm in den Körper aufgenommen werden kann, muss es parenteral verabreicht werden. Hierzu hat sich Kupferhistidinat als wirksamste und verträglichste Substanz erwiesen. Es kann subkutan verabreicht werden, kommt als Kupfertransportprotein im Blut vor und kann über die Blut-Liquor-Schranke auch das Gehirn erreichen. Dabei ist ein früher Beginn der Behandlung möglichst vor Auftreten der Schädigung des Nervensystems entscheidend. Wenn bereits neurologische Symptome bestehen, kann Kupferhistidinat den fortschreitenden Krankheitsverlauf nicht mehr aufhalten. Die Therapie mit Kupferhistidinat wirkt sich positiv auf die neurologische Entwicklung der Kinder aus, die Effekte am Bindegewebe lassen sich leider nicht verbessern.

Prognose

Die Prognose hängt vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und somit vom Therapiebeginn ab. Noch entscheidender ist die Art und Lokalisation der verursachenden Mutation im ATP7A-Gen. Nur wenige Patienten erreichen das Erwachsenenalter. Bei allen zeigen sich mehr oder weniger schwere Veränderungen des Bindegewebes.

Fazit

Gastrointestinale Symptome sind bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten nicht selten. Bei einigen Defekten sind sie Leitsymptome und beruhen auf genetischen Störungen der intestinalen Resorption. Das Manifestationsalter liegt bei angeborenen Stoffwechselstörungen in der Regel in der frühen Kindheit, oft bereits im Säuglingsalter. Attenuierte Verläufe mit späterem Manifestationsalter sind möglich. Bei „gastroenterologischen Symptomen plus“ sollte immer an eine genetische Stoffwechselstörung gedacht werden. Die Diagnostik richtet sich nach dem Enzymdefekt. Für viele Stoffwechselstörungen stehen krankheitsspezifische Therapien zur Verfügung, die eine gute Prognose versprechen.

Interessenkonflikte

Die Autorin erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Zu empfehlende Literatur

- 1 Amiot A, Tchikviladzé M, Joly F, Slama A, Hatem DC, Jardel C, et al. Frequency of mitochondrial defects in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology*. 2009;137(1):101–9.
- 2 Bali DS, Chen YT, Austin S, Goldstein JL. Glycogen Storage Disease Type I. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al. (editors). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993–2016; 2006. [updated 2016].
- 3 Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr*. 2000;20:663–97.

Literatur

- 4** Chu J, Mir A, Gao N, Rosa S, Monson C, Sharma V, et al.
A zebrafish model of congenital disorders of glycosylation with phosphomannose isomerase deficiency reveals an early opportunity for corrective mannose supplementation.
Dis Model Mech. 2013;6(1):95–105.
- 5** Corbo MD, Lam J.
Zinc deficiency and its management in the pediatric population: a literature review and proposed etiologic classification.
J Am Acad Dermatol. 2013;69(4):616–24.
- 6** Gericke B, Amiri M, Naim HY.
The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology.
Mol Cell Pediatr. 2016;3(1):2.
- 7** Glasser CL, Picoraro JA, Jain P, Kinberg S, Rustia E, Gross Margolis K, et al.
Phenotypic heterogeneity of neutropenia and gastrointestinal illness associated with G6PC3 founder mutation.
J Pediatr Hematol Oncol. 2016;38(7):e243–7.
- 8** Hershfield M.
Adenosine Deaminase Deficiency.
In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993–2016; 2006. [updated 2014].
- 9** Kaler SG.
Inborn errors of copper metabolism.
Handb Clin Neurol. 2013;113:1745–54.
- 10** Lentze M.
Congenital diseases of the gastrointestinal tract.
Georgian Med News. 2014;(230):46–53.
- 11** Ojha R, Prasad AN.
Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do.
J Multidiscip Healthc. 2016;9:371–85.
- 12** Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A.
Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II.
J Am Acad Dermatol. 2013;68(2):211.e1–33.
- 13** Wright EM, Hirayama BA, Loo DF.
Active sugar transport in health and disease.
J Intern Med. 2007;261(1):32–43.
- 14** Wulffraat NM, De Schryver J, Bruin M, Pinxteren-Nagler E, van Dijken PJ.
Failure to thrive is an early symptom of the Imlerslund-Gräsbeck syndrome.
Am J Pediatr Hematol Oncol. 1994;16(2):177–80.
- 15** Sebastio G, Sperandio MP, Andria G.
Lysinuric protein intolerance: reviewing concepts on a multisystem disease.
Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011;157C(1):54–62.
- 16** Saudubray JM.
Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics.
In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. Inborn Metabolic Diseases 5th Edition. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2012.

Fragen zu Stoffwechselerkrankungen bei Kindern mit gastroenterologischer Relevanz

Frage 1:

Welcher angeborenen Stoffwechselstörung liegt kein Enzym- bzw. Transporterdefekt der intestinalen Mukosa zugrunde?

- Kongenitale Chlorid-Diarrhö
- Glukose-Galaktose-Malabsorption
- Sucrase-Isomaltase-Mangel
- Enterokinasemangel
- Cobalamin-abhängige Methylmalonazidurie

Frage 2:

Welche Stoffwechselstörung mit gastrointestinalen Symptomen ist durch eine Stammzelltransplantation behandelbar?

- Phosphomannose-Isomerase-Mangel
- Glukose-Galaktose-Malabsorption
- Sucrase-Isomaltase-Mangel
- Morbus Wolman
- Intrinsic-Factor-Mangel

Frage 3:

Welche Aussage zur Menkes-Krankheit trifft zu?

- Es handelt sich um eine Eisenspeicherkrankheit
- Es handelt sich um eine angeborene Eisenmangelkrankheit
- Es handelt sich um eine Kupferspeicherkrankheit
- Es handelt sich um eine angeborene Kupfermangelkrankheit
- Es handelt sich um eine erworbene Kupfermangelkrankheit

Frage 4:

Welche Aussage zum Vitamin-B₁₂-Stoffwechsel ist falsch?

- Ein alimentärer Vitamin-B₁₂-Mangel der stillenden Mutter kann sich beim Säugling als Gedeihstörung manifestieren
- Angeborene Defekte in der Resorption sowie im Transport von Cobalamin sind der hereditäre Intrinsic-Factor-Mangel, der Transcobalamin-I-Mangel, die Imerslund-Gräsbeck-Erkrankung sowie der Transcobalamin-II-Mangel
- Alle Defekte der Vitamin-B₁₂-Resorption manifestieren sich durch eine megaloblastäre Anämie und eine schwere Gedeihstörung
- Bei allen Resorptions- und Transportstörungen ist der Cobalaminspiegel im Blut deutlich erniedrigt
- Die Therapie der genetischen Resorptionsstörungen besteht aus der oralen Vitamin-B₁₂-Supplementierung

Frage 5:

Welche Krankheit wird x-chromosomal vererbt?

- Methylmalonazidurie
- Menkes-Krankheit
- Adenosindesaminasemangel
- Glukose-Galaktose-Malabsorption
- Glykogenose Typ 1b

Bitte beachten Sie:

Bei der Beantwortung der Fragen ist immer nur **1 Antwort** möglich.

Die Beantwortung der Fragen und Erlangung des Fortbildungszertifikats ist nur **online** möglich.

Bitte gehen Sie dazu auf unsere Homepage www.falkfoundation.de.

Unter dem Menüpunkt **Falk Gastro-Kolleg** können Sie sich anmelden und die Fragen beantworten.

Bitte diesen Fragebogen nicht per Post oder Fax schicken!

Wichtig:

Fragenbeantwortung unter

www.falkfoundation.de

Falk Gastro-Kolleg

Frage 6:

Welche Stoffwechselkrankheit geht nicht mit einer akuten Pankreatitis einher?

- Hypercholesterinämie
- Lysinurische Proteinintoleranz
- Glykogenose
- Methylmalonazidurie
- Atmungskettendefekt

Frage 7:

Welche Aussage zur Glykogenose Typ 1b ist falsch?

- Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung gehört zum klinischen Bild
- Eine Neutropenie und Funktionsstörung der Neutrophilen sind Leitsymptom
- Die Immunglobuline im Plasma sind im Normbereich
- Hypoglykämien und Hepatomegalie sind Erstsymptome
- Nach rezidivierenden schweren Infektionen ist eine Therapie mit Granulozyten-stimulierendem Faktor erforderlich

Frage 8:

Bei welcher Erkrankung ist eine molekulargenetische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose nicht sinnvoll?

- Sucrase-Isomaltase-Mangel
- Glykogenose Typ 1b
- Menkes-Krankheit
- Phosphomannose-Isomerase-Mangel
- Cobalamin-Stoffwechselstörungen

Frage 9:

Welche Aussage zur Abetalipoproteinämie trifft nicht zu?

- Die Abetalipoproteinämie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, der ein Defekt des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) zugrunde liegt
- Betroffene leiden oft bereits in sehr frühem Lebensalter an einer Fettmalabsorption und Akanthozytose
- Spinozerebelläre Ataxie, periphere Neuropathie, Retinitis pigmentosa und Myopathie treten als Folge der Malabsorption und des gestörten Transports fettlöslicher Vitamine auf
- Wahrscheinlich sind die Patienten vor Herz- und Kreislauferkrankungen geschützt
- Cholesterin und Triglyzeride sind deutlich erhöht nachweisbar

Frage 10:

Welche Aussage ist falsch?

- Klinisch unterscheiden sich die Symptome des hereditären Zinkmangels bei Zinktransporterdefekt nicht von einem Zinkverlust bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- Der Phosphomannose-Isomerase-Mangel (CDG-1b) manifestiert sich als Diarrhö mit enteralem Proteinverlust und ist erfolgreich mit Fruktose peroral zu behandeln
- Genetische Enzymdefekte der Gallensäuresynthese können sich als hepatische Cholestase bei Säuglingen, als unklare Lebererkrankung bei Kindern oder mit neurologischen Auffälligkeiten bei Erwachsenen manifestieren
- Bei der Glukose-Galaktose-Malabsorption können profuse wässrige Durchfälle bereits in der ersten Lebenswoche, wenn Mono- oder Disaccharide zugeführt werden, auftreten
- Die kongenitale Chlorid-Diarrhö kann sich bereits pränatal als Polyhydramnion präsentieren und klinisch einer intestinalen Obstruktion/Atresie ähneln