

Störungen des Vitamin-B12-Stoffwechsels

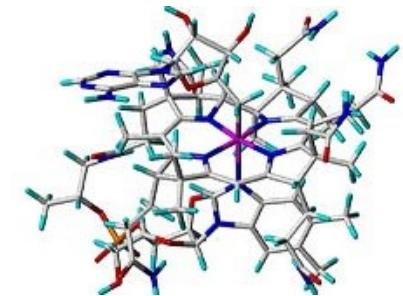
Martin Lindner

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Schwerpunkt Neurologie

In Pseudoen

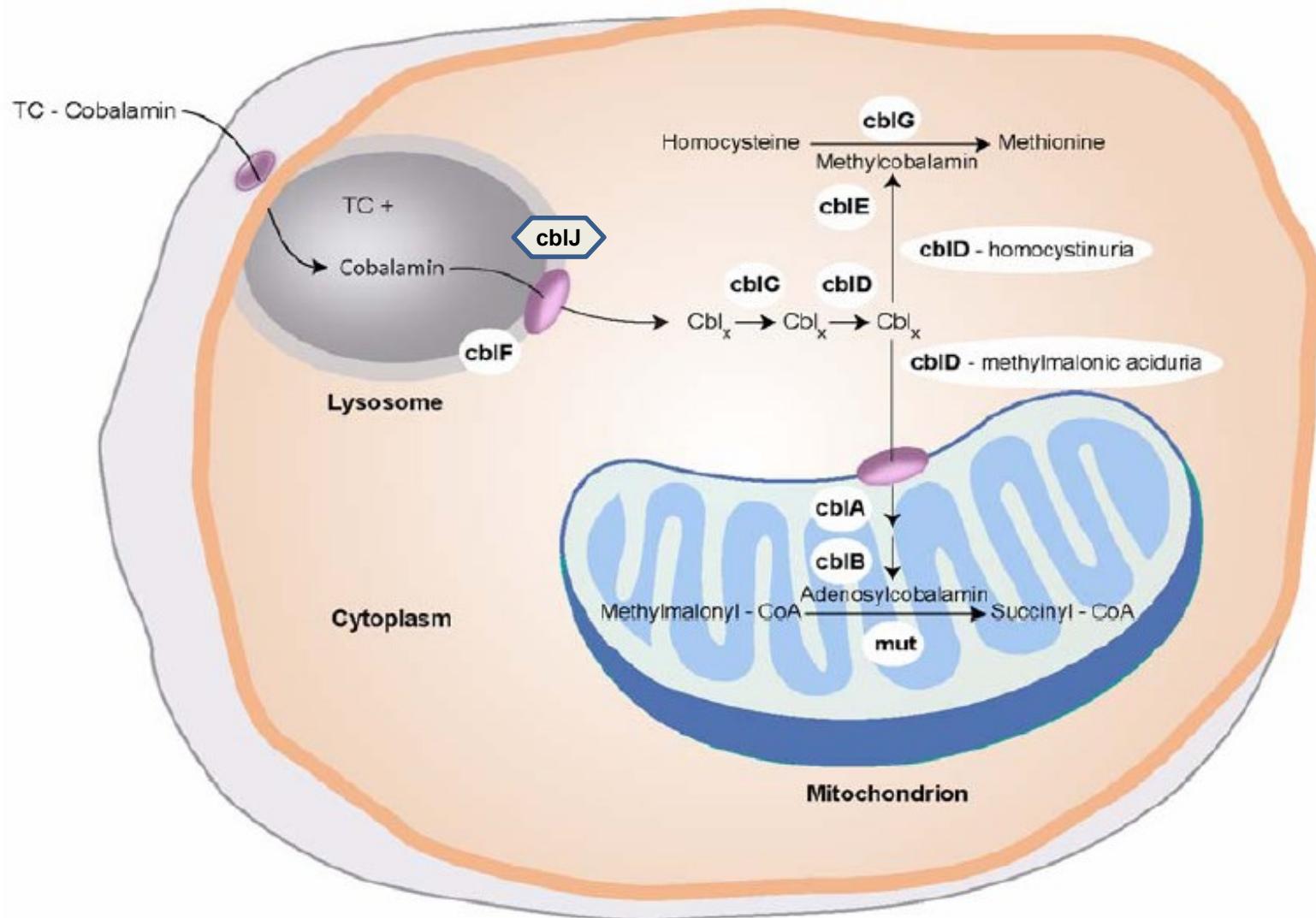


In Prosa



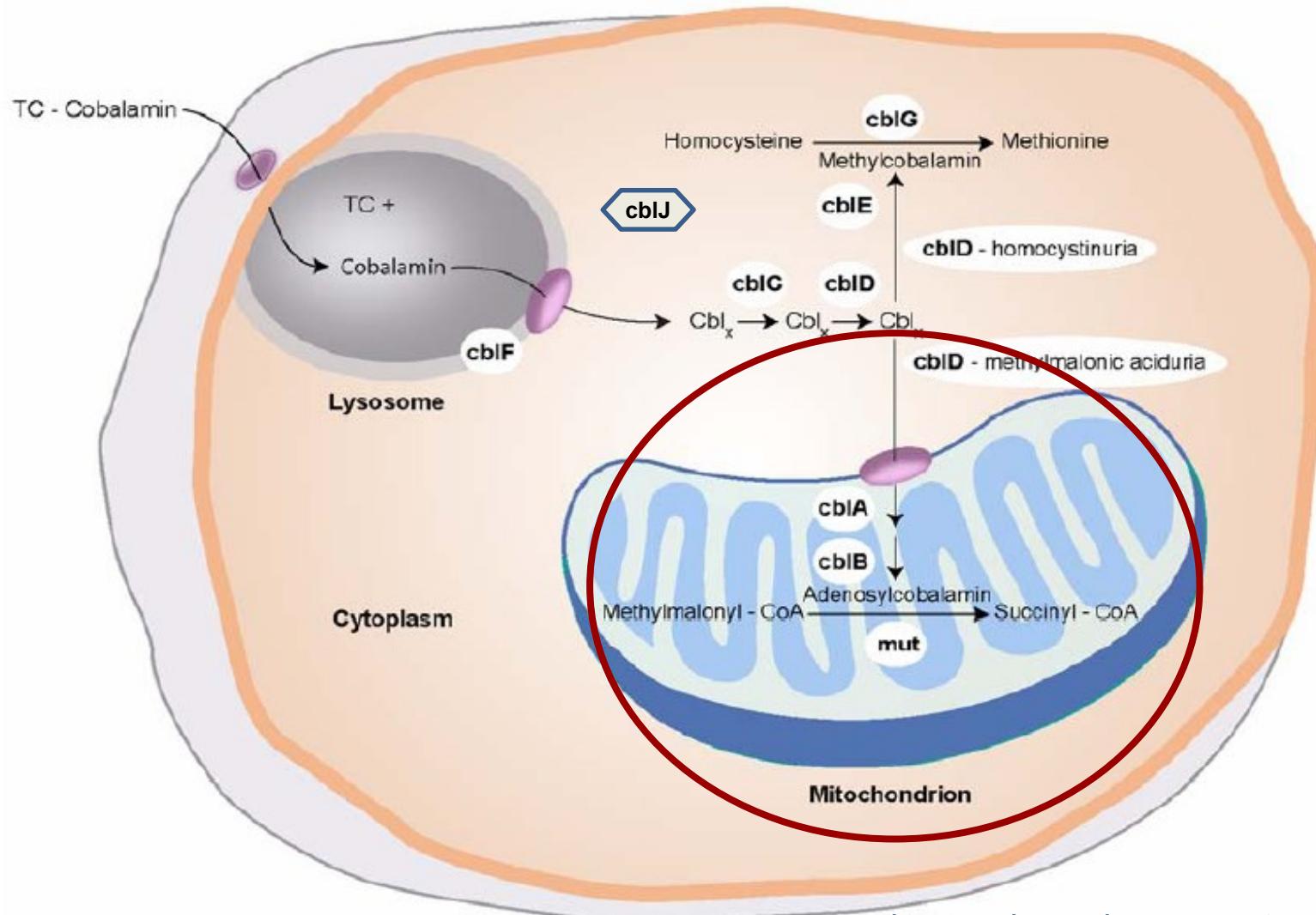


Cobalaminstoffwechsel





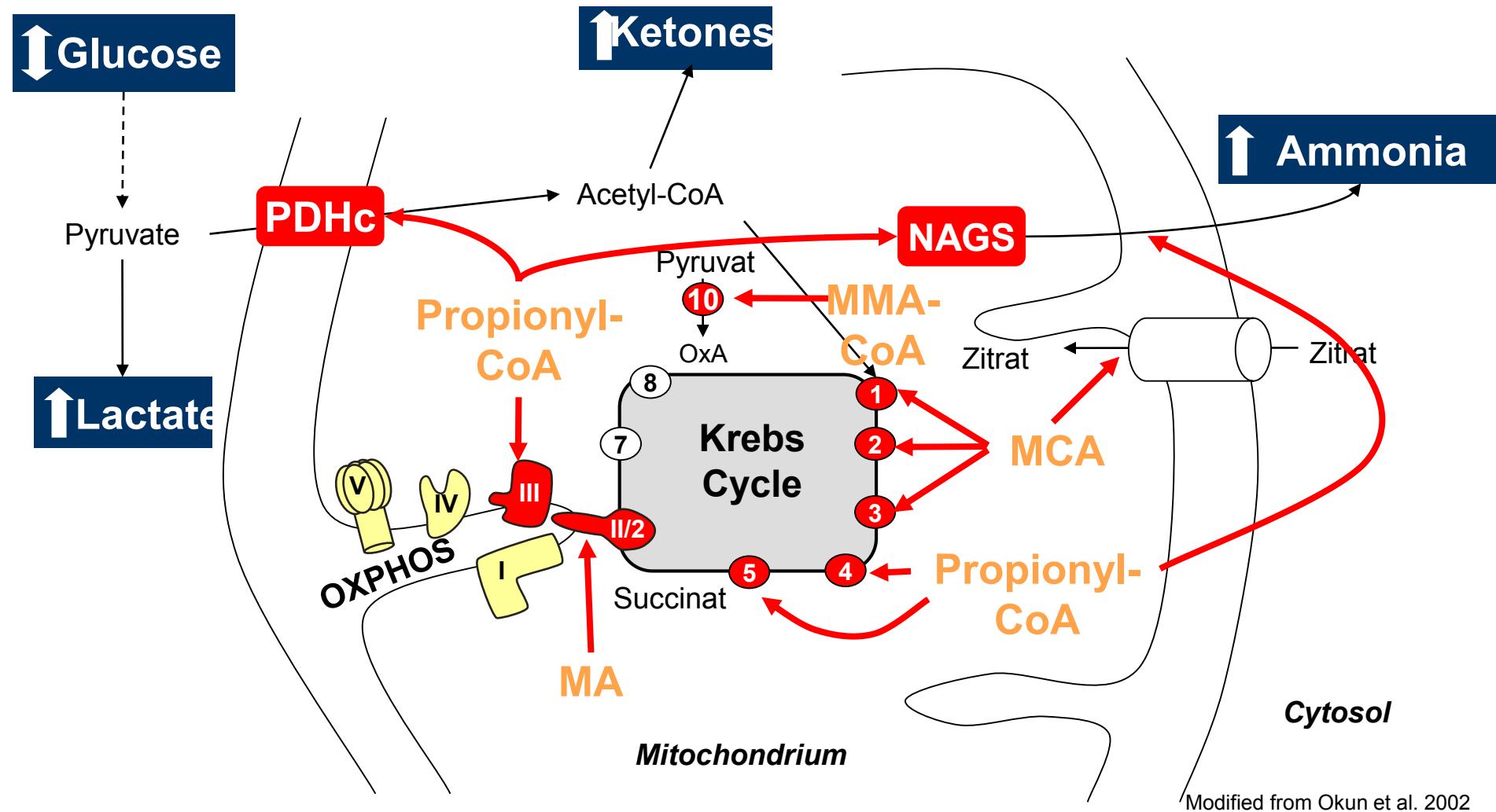
Adenosylcobalamin Mangel



Nach Rutsch et al, Nature Genetics, 2009



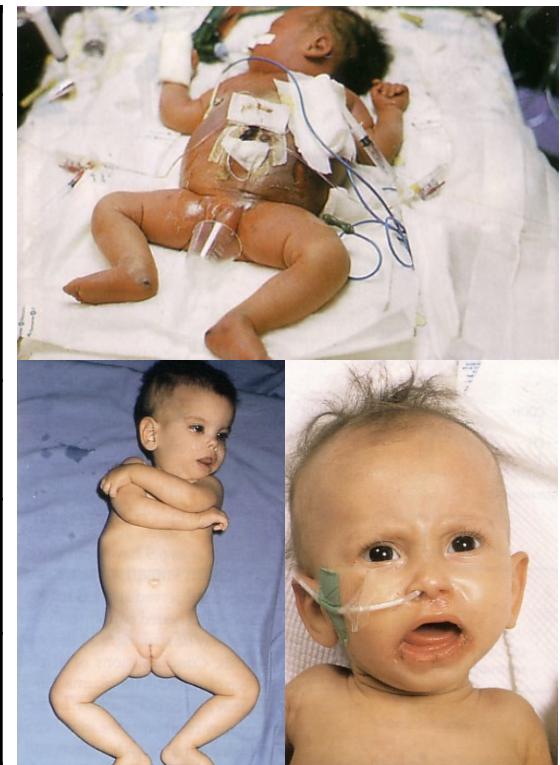
PA and MMA - Pathophysiology





Klinisches Bild der Methylmalonazidurie

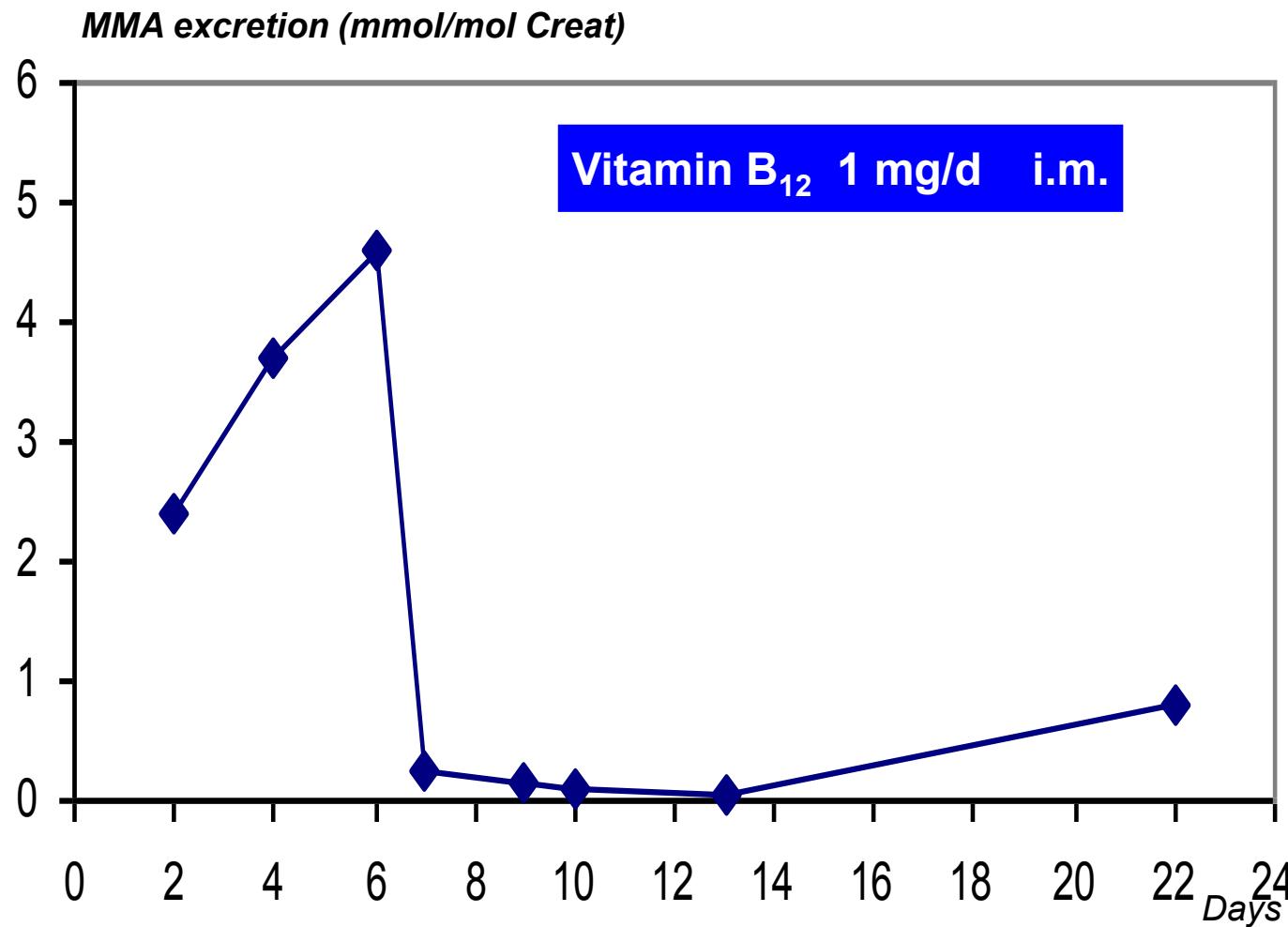
Präsentation	Symptome
Akut neonatal	„Catastrophic illness“: Metabolische Enzephalopathie, Trinkschwäche, Erbrechen, muskuläre Hypotonie, Apnoe, Multiorganversagen Panzytopenie, Azidose, NH3, Laktat
Akut intermittierend	Azidotische Krisen, Metabolic stroke
Chronisch progressiv	Gedeihstörung, muskuläre Hypotonie, Retardierung, rezidivierende azidotische Krisen
Langzeitverlauf	Geistige Behinderung, Neurologische Defizite (Dystonien), Nierenversagen, Pankreatitis



Nyhan W Atlas of Metabolic Diseases 2nd ed. 2005



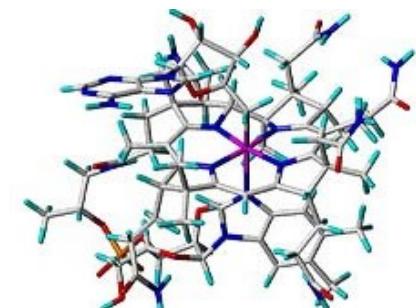
Co-factor in MMA





Methylmalonazidurie - Therapie

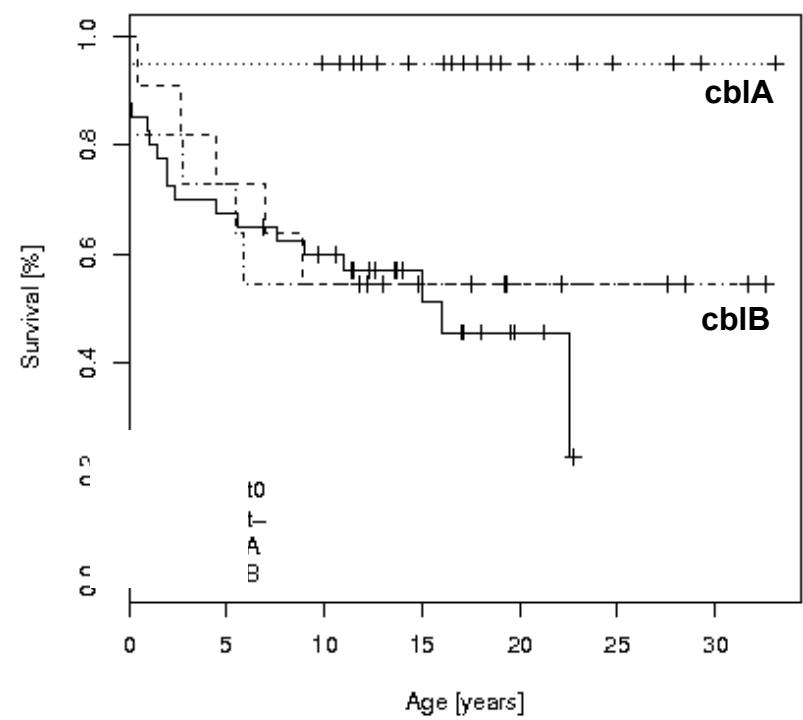
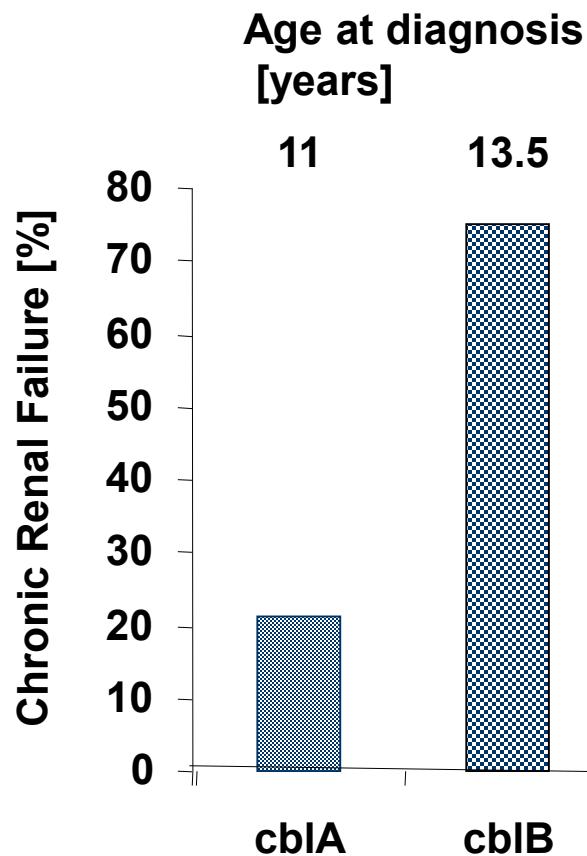
- (Hydroxy)cobalamin: cbIA-Patienten meist cbl-responsiv, cbIB-Patienten teilweise cbl-responsiv
- L-Carnitin 100 mg/kg/d
- v.a. bei Nicht-responsiven: Proteinrestriktion +/- Aminosäuremischung
- Evtl. intestinale Dekontamination
- Notfalltherapie bei drohender metabolischer Entgleisung

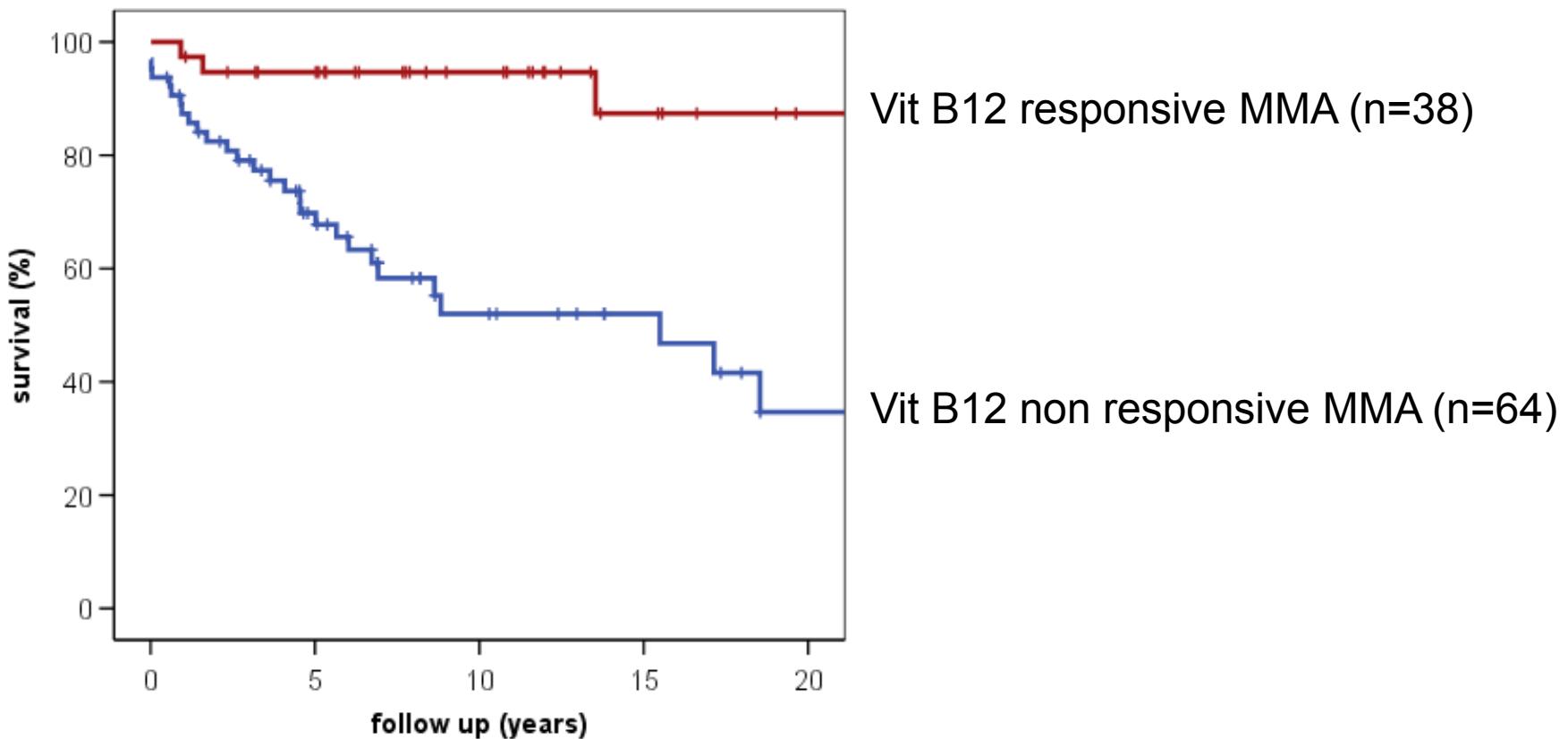




cblA und cblB: Outcome

- 20 cblA-, 11 cblB-Patienten

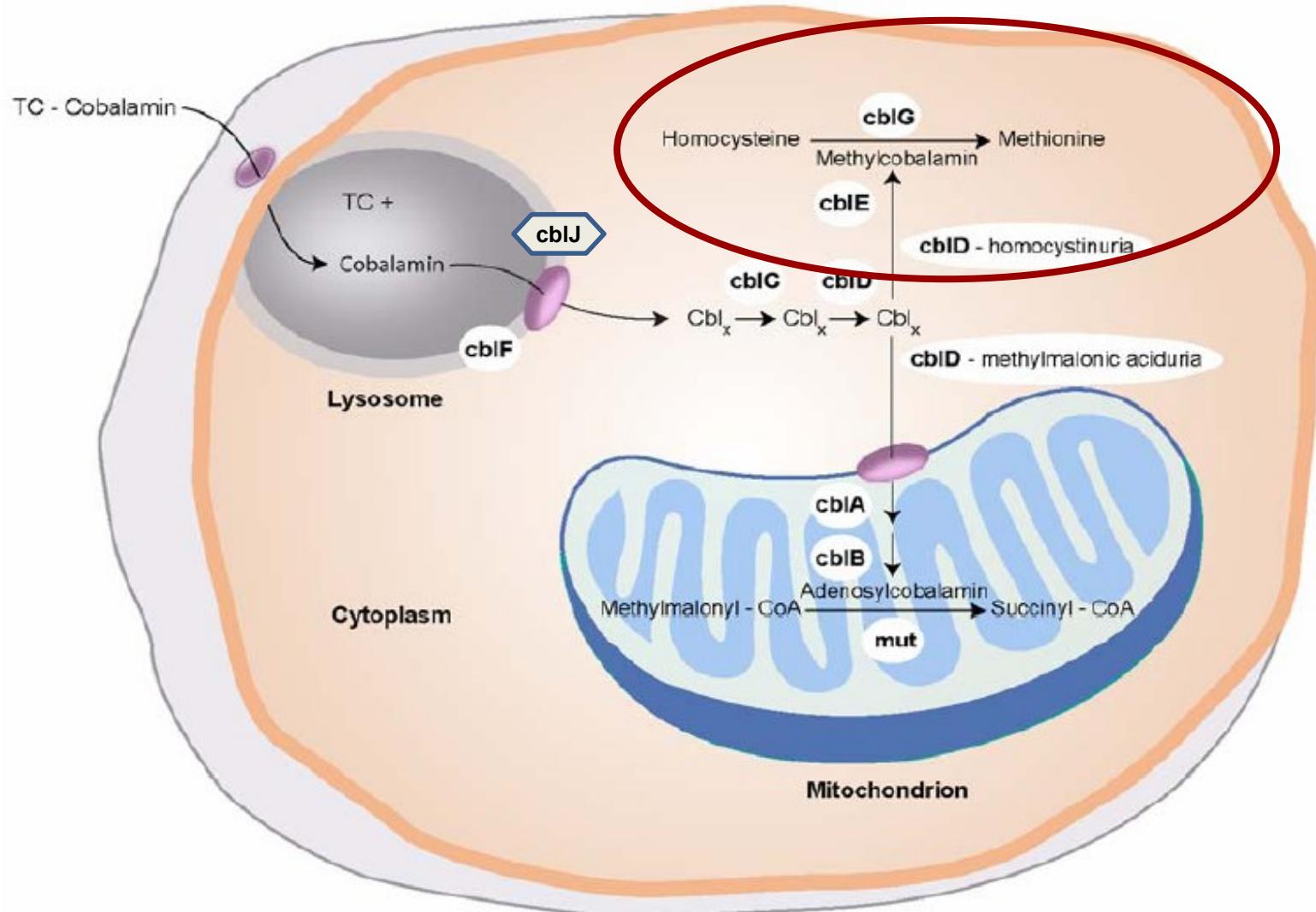




Dr. Grünwald, GOSH

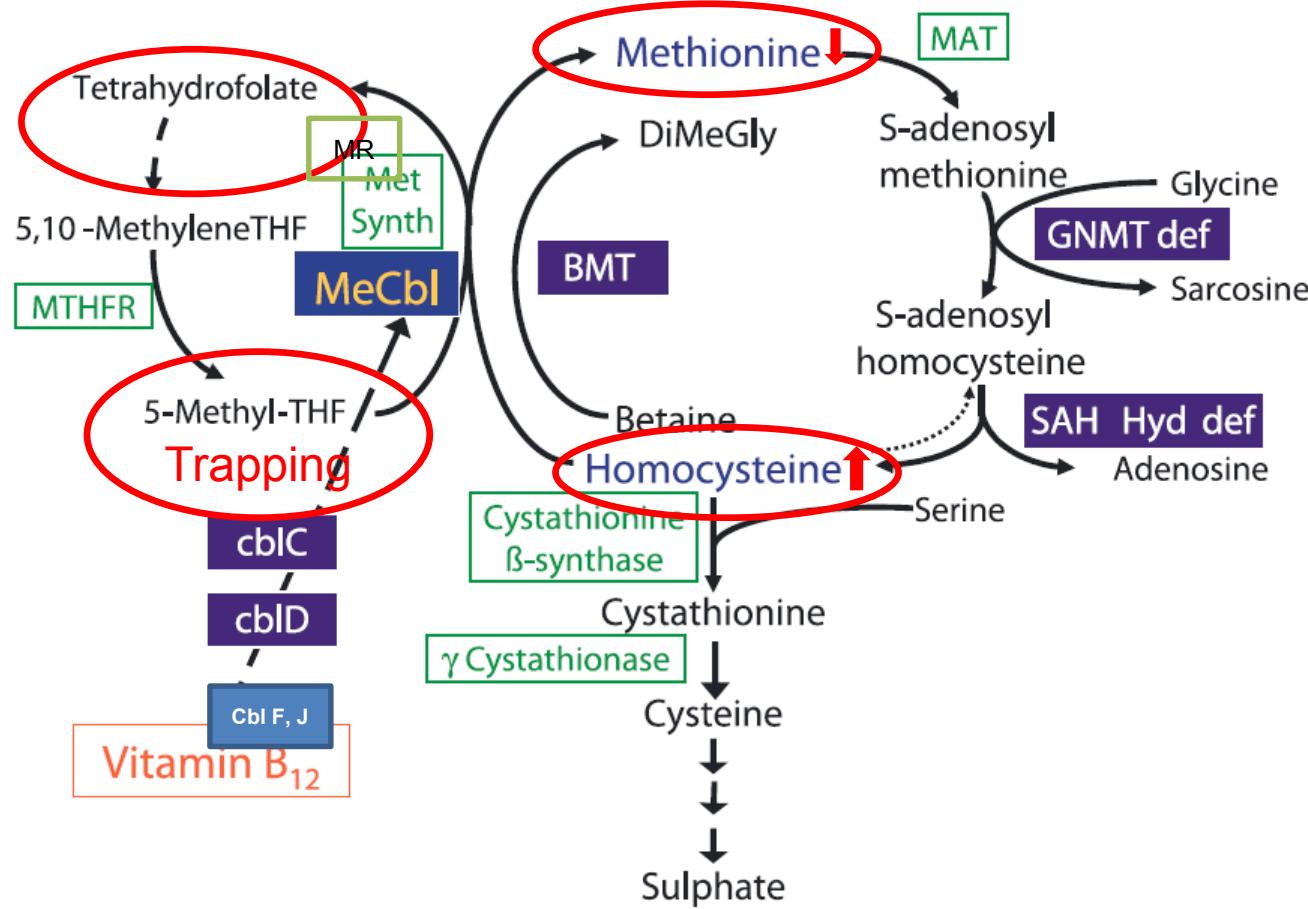


Methylcobalamin “Mangel“





Outline of Homocysteine Metabolism





AK *2/2014 Vorstellung 06/2014

Beim Kinderarzt Vorstellung wg. 3 Episoden:

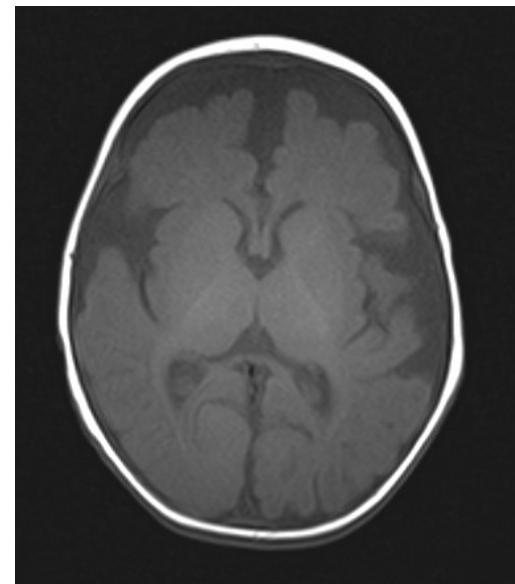
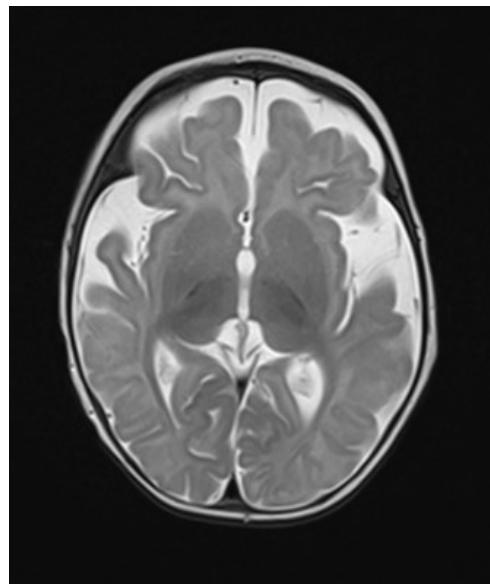
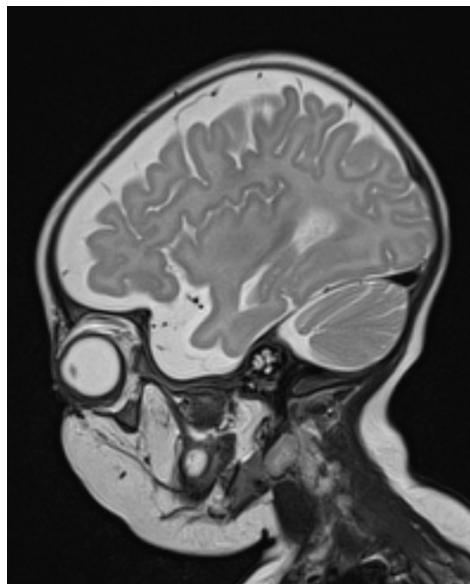
wach, plötzliches Innehalten, starrer Blick, Lippenzyanose
Nach etwa 30 Sekunden Weinen, dann wieder „normal“

Seit 4-5 Tagen Husten und Schnupfen, Trinkmenge wie immer

Elter konsanguin (Großcousin/-cousine).
37+x SSW, 2. Kind. Erstes Kind 2,5 Jahre, lt. Eltern normal entwickelt.

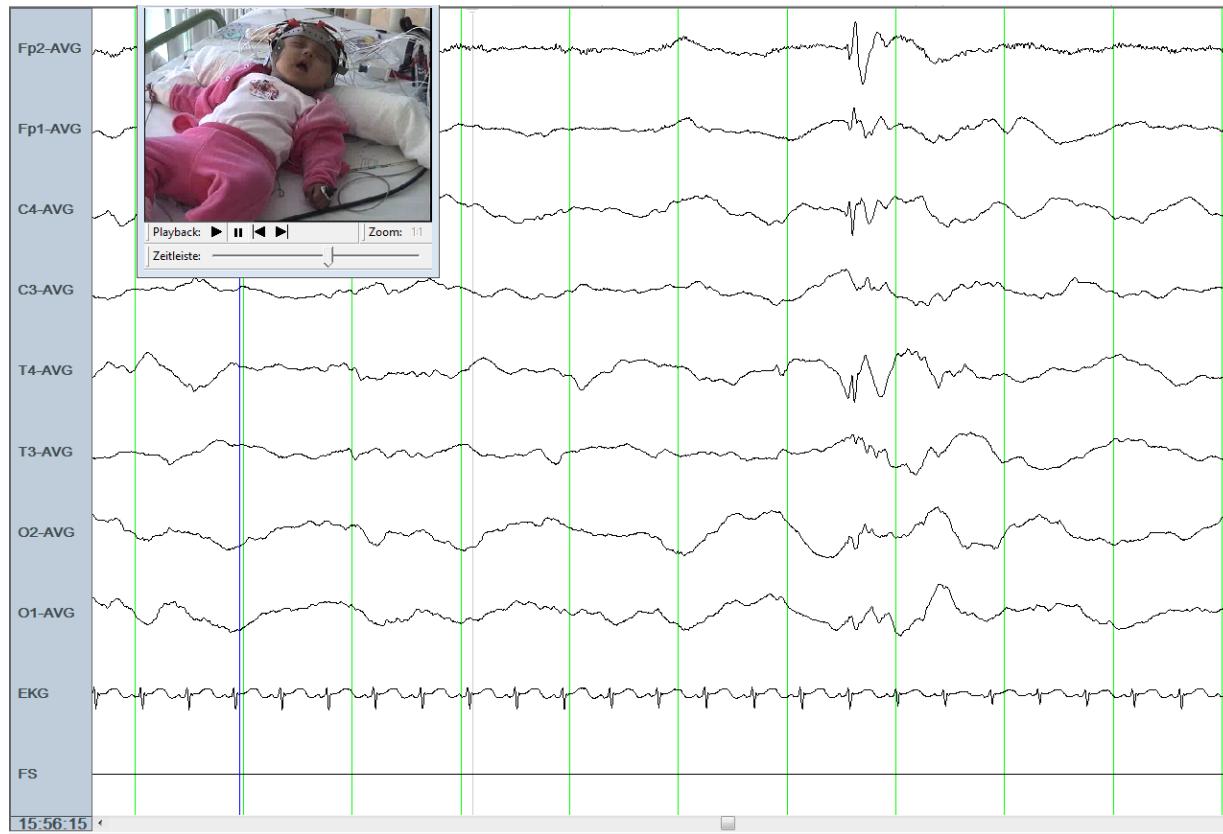


AK *2/2014 MRT 06/2014



Beurteilung:

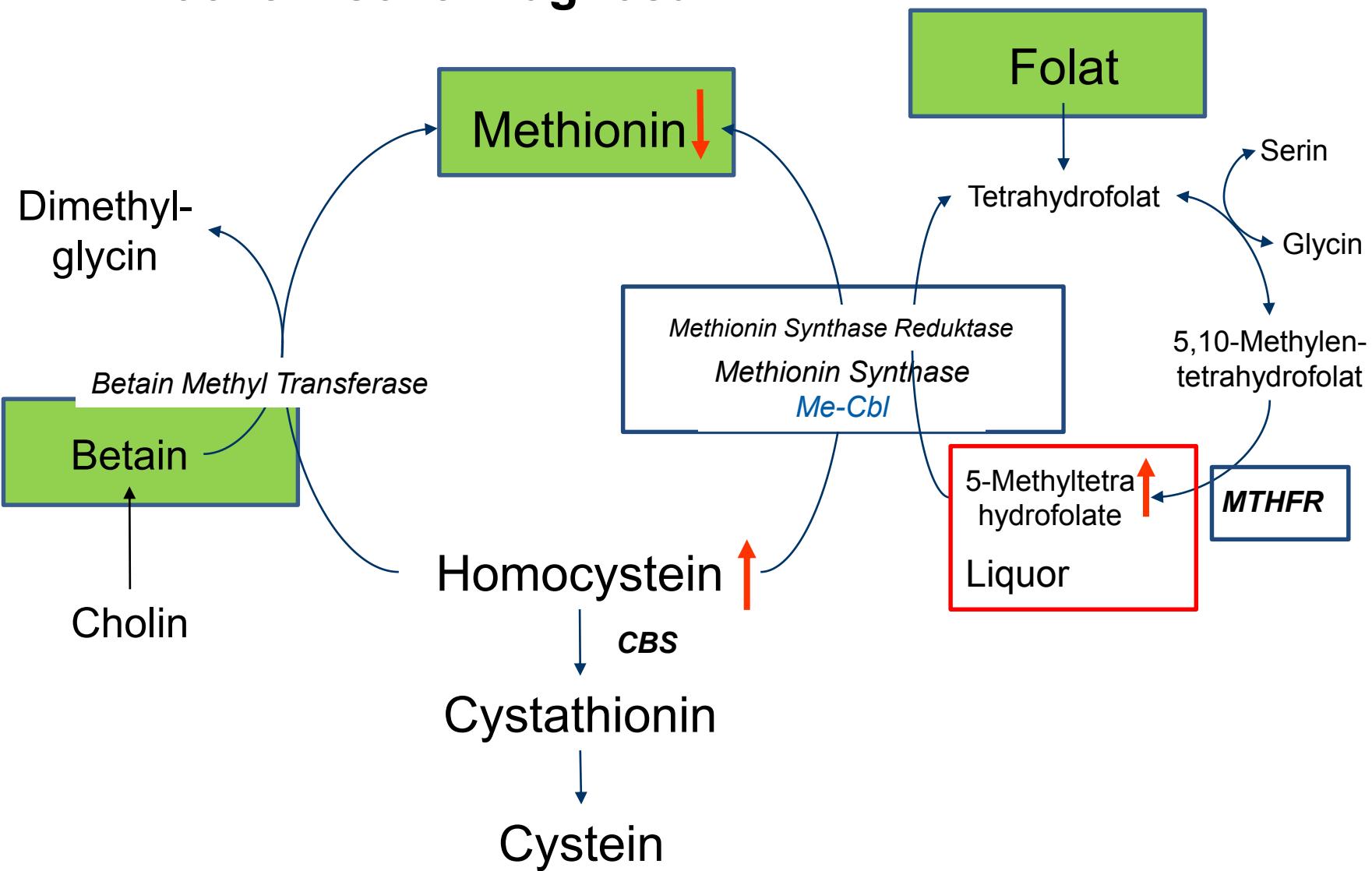
- Frontotemporale Hirnatrophie, weite Inselzisternen
- Vereinbar mit Glutarazidurie Typ 1
 - Untypisch: normales Striatum und Marklager.
- DD: Stoffwechselerkrankungen anderer Genese



- kontinuierlich irreguläre, partiell etwas monotone Mischaktivität
- keine weiteren physiologischen Schlafgraphoelemente
- Nachweis multifokaler epilepsietypischer Potentiale rechts bzw. links temporal betont.



AK – Biochemische Diagnostik





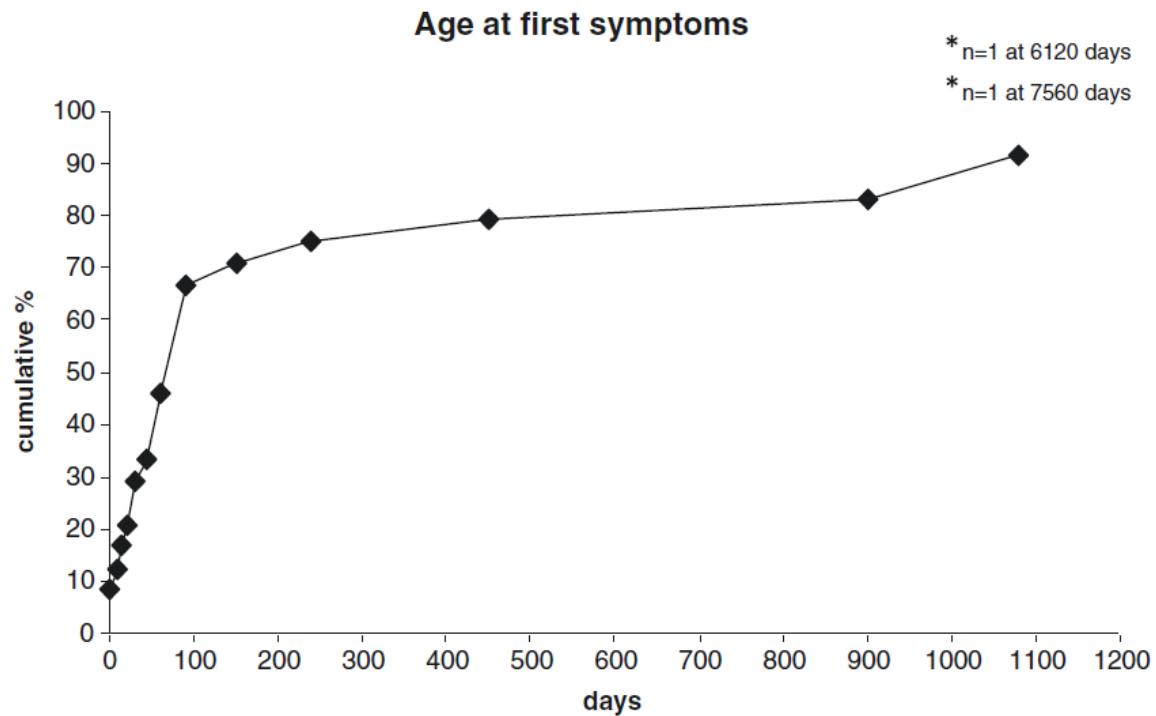
Bestimmung	28.06.14	29.06.14	30.06.14
└─ Klinische Chemie			
└─ CRP i.S. (immun. Trübungstest)		4.22	
└─ Magnesium i.S. (Xyldilblau Meth.)			
└─ anorg. Phosphat i.S. (Molybdat)			
└─ Kreatinin i.S. (Jaffe o. Enteiweißung)	<0.20		
└─ Harnstoff i.S.	7		
└─ Harnsäure i.S. (enz. Farbtest)	1.8		
└─ Gesamteiweiss (photom.) i.S. (Biu ...)	4.2		
└─ Albumin(turb.) quant. i.S. (Turbidi ...)	2.8	2.7	
└─ Bilirubin ges. i.S. (enz. Farbtest)	0.5		
└─ GOT i.S. (IFCC)	15	16	
└─ GPT i.S. (IFCC)	12	11	
└─ GGT i.S. (nach Szasz)	6		
└─ Alk. Phosphatase i.S. (IFCC)	91		
└─ LDH i.S. (IFCC)	302	271	
└─ CK i.S. (IFCC)		179	
└─ Procalcitonin (ECLIA)	0.10		
└─ Hämatologie			
└─ Leuko (optische Impulse)	4.76	3.31	
└─ Leuko (Impedanzmessung)			
└─ Ery (WID)	2.36	2.40	
└─ Ery (Impedanzmessung)			
└─ Hb (mod. Cyanmethaemoglobin)	7.1	7.5	
└─ Hb (Photometrisch)			
└─ Hämatokrit (Impulshöhensumme)	21.0	21.9	
└─ Hämatokrit (Photometrisch)			
└─ MCH (berechneter Wert)	30.1	31.3	
└─ MCH (Impedanzmessung)			
└─ MCHC (berechneter Wert)	33.8	34.2	
└─ MCHC (Impedanzmessung)			
└─ MCV (berechneter Wert)	89.0	91.3	
└─ MCV (Impedanzmessung)			
└─ Thrombozyten (WID)	52	56	



Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data

M. Huemer • C. Bürer • P. Ješina • V. Kožich • M. A. Landolt • T. Suormala •
B. Fowler • P. Augoustides-Savvopoulou • E. Blair • K. Brennerova • A. Broomfield •
L. De Meirlier • G. Gökcay • J. Hennermann • P. Jardine • J. Koch • S. Lorenzl •
A. S. Lotz-Havla • J. Noss • R. Parini • H. Peters • B. Plecko • F. J. Ramos • A. Schlune •
K. Tsikas • M. Zerjav Tanešek • M. R. Baumgartner

Fig. 1 Age at first symptoms (cumulative frequency) in 24 patients with the cblE and cblG defect

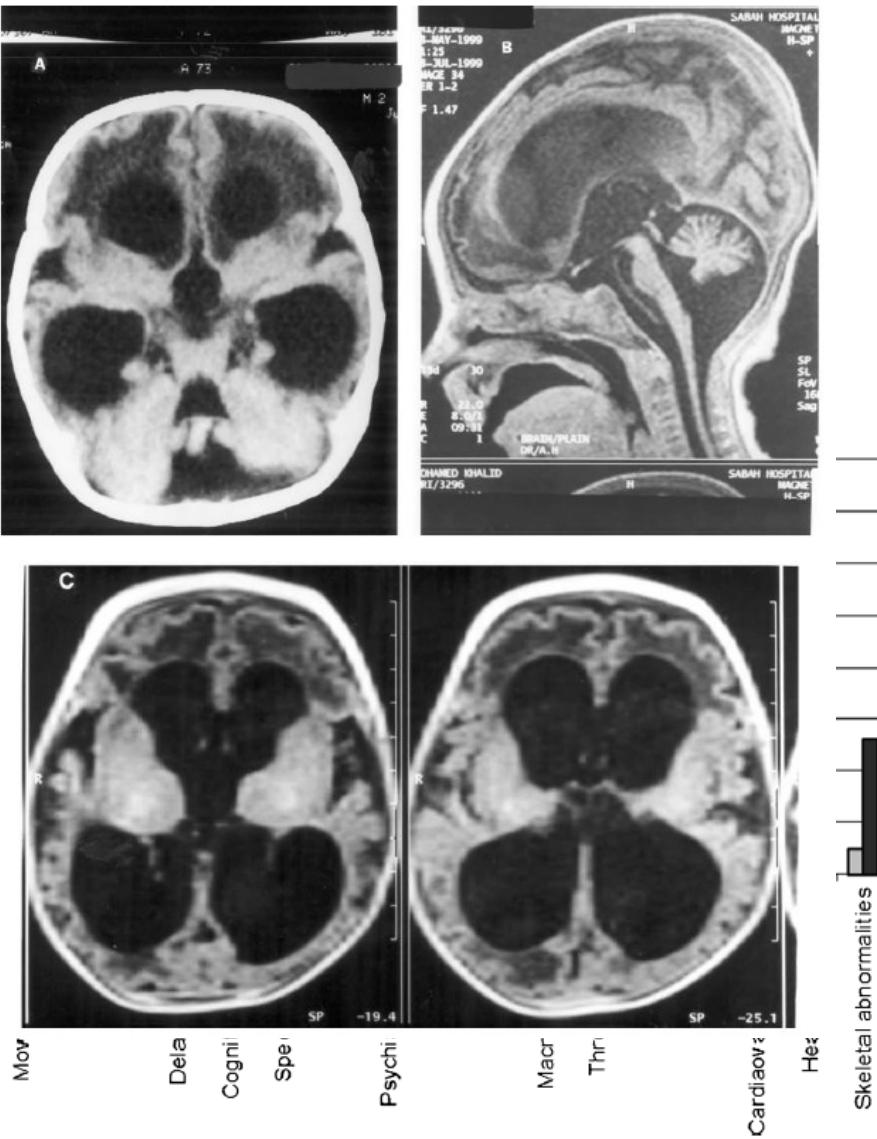
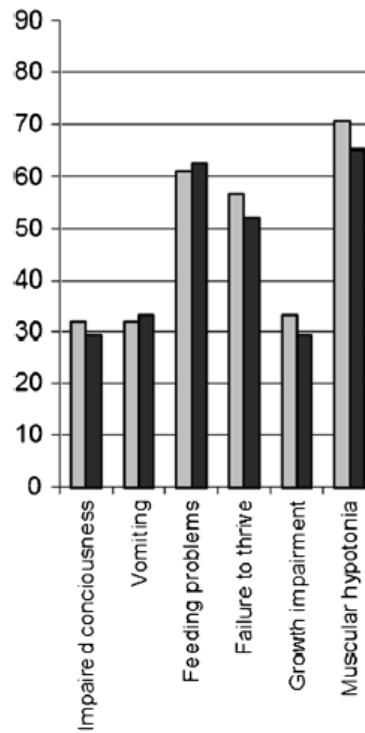




Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data

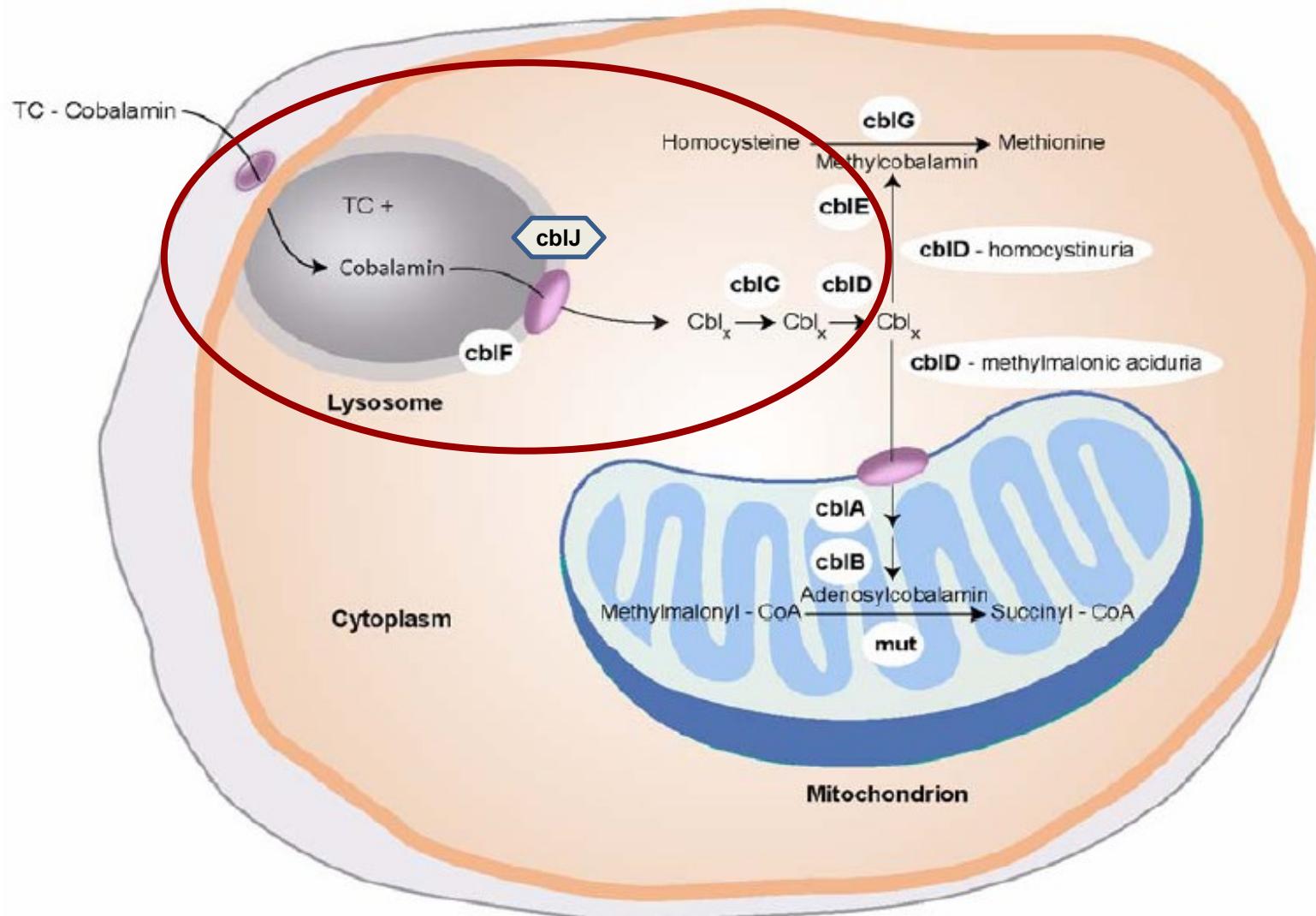
M. Huemer · C. Bürer · P. Ješina · V. Kožich · M. A. Landolt · T. Suormala · B. Fowler · P. Augoustides- Savvopoulou · E. Blair · K. Brennerova · A. Broomfield · L. De Meirlier · G. Gökcay · J. Hennermann · P. Jardine · J. Koch · S. Lorenzl · A. S. Lotz-Havla · J. Noss · R. Parini · H. Peters · B. Plecko · F. J. Ramos · A. Schlune · K. Tsiakas · M. Zerjav Tansek · M. R. Baumgartner

Fig. 2 Clinical presentation at onset and during the course of the disease (%) in 24 individuals with the cblE and cblG defect





Kombinierter Mangel





CbIC: Klinische Präsentation

- **Early-onset:** akuter Beginn mit Nahrungsverweigerung, Hypotonie, Bewusstseinsstörungen neonatal - 1. Lj. = MMA
- **Late-onset:** schleichender Beginn, neurolog. Probleme führend (Bewegungsstörung, mentale Retardierung, Krampfanfälle, psychiatrische Auffälligkeiten)
 - **Makrozytäre Anämie, Panzytopenie,** Gedeihstörung, metabolische Azidose, neurologische Probleme (Entwicklungsverzögerung, Mikro-/Makrozephalie, Krampfanfälle, Bewegungsstörungen),
 - Nephropathie, Hepatopathie, Kardiomyopathie, ophthalmologische (v.a. **Retinopathie, Makuladegeneration**) und dermatologische Auffälligkeiten, atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)



Late onset Cbl- C Defekt

Pediatric Hematology and Oncology, 22:717, 2005 Susan Wu et al

COBALAMIN C DISEASE PRESENTING WITH HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS

Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease.

E. Roze et al Arch Neurol 60, 2003

Peripherie Neuropathie

Subakute Hinterstrangdegeneration (beatmungspflichtig)

Executive dysfunction in hyperhomocystinemia responds to homocysteine lowering

Treatment AL Boxer et al. Neurology 64, 2006

Arterielle Hypertension (unter Kontrolle)

Krampfanfälle

Progressive Leukencephalopathie

Eigene Patientin aus Ulmer Zeiten:

17 Jahre alt, Rollstuhlpflichtig

D: Multiple Sklerose Hinterstrangsymptomatik

Methylmalonic acidemia, cobalamin C type, presenting with cutaneous manifestations

R. Howard Arch-Dermatol. 1997

Erosive desquamative Dermatitis



Klinischer Verlauf – Late onset

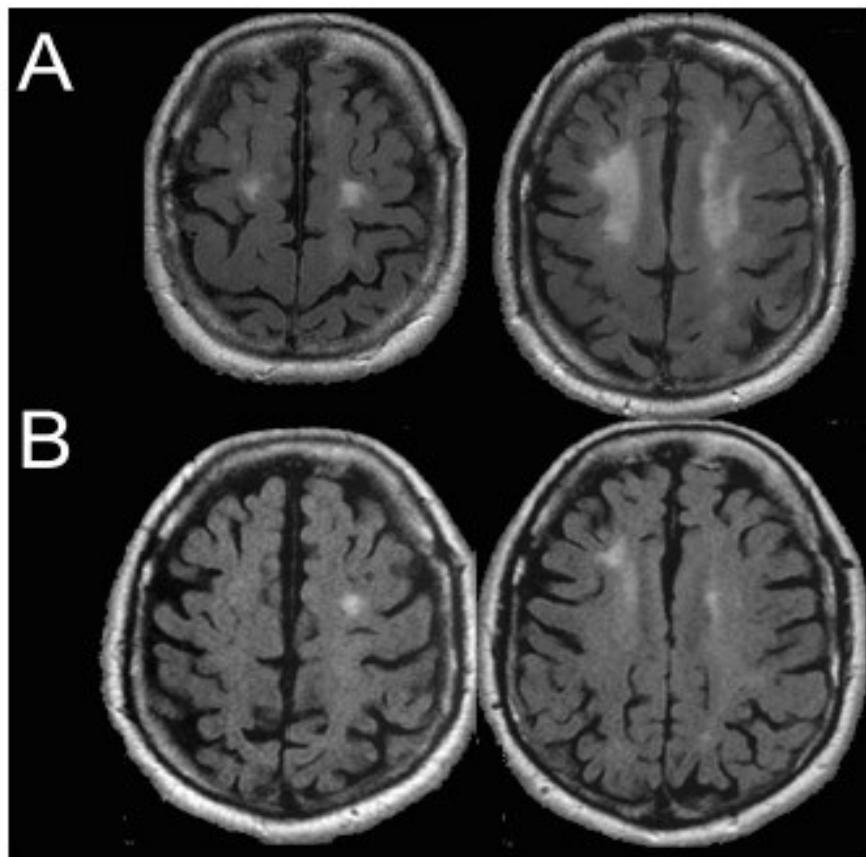


Figure 1. MRI findings in a patient with late-onset cobalamin C disease. Fluid-attenuated inversion recovery images of the patient's brain 4 months prior to initiation of total serum homocysteine (tHcy)–lowering therapy (A) and 18 months after initiation of tHcylowering therapy (B).



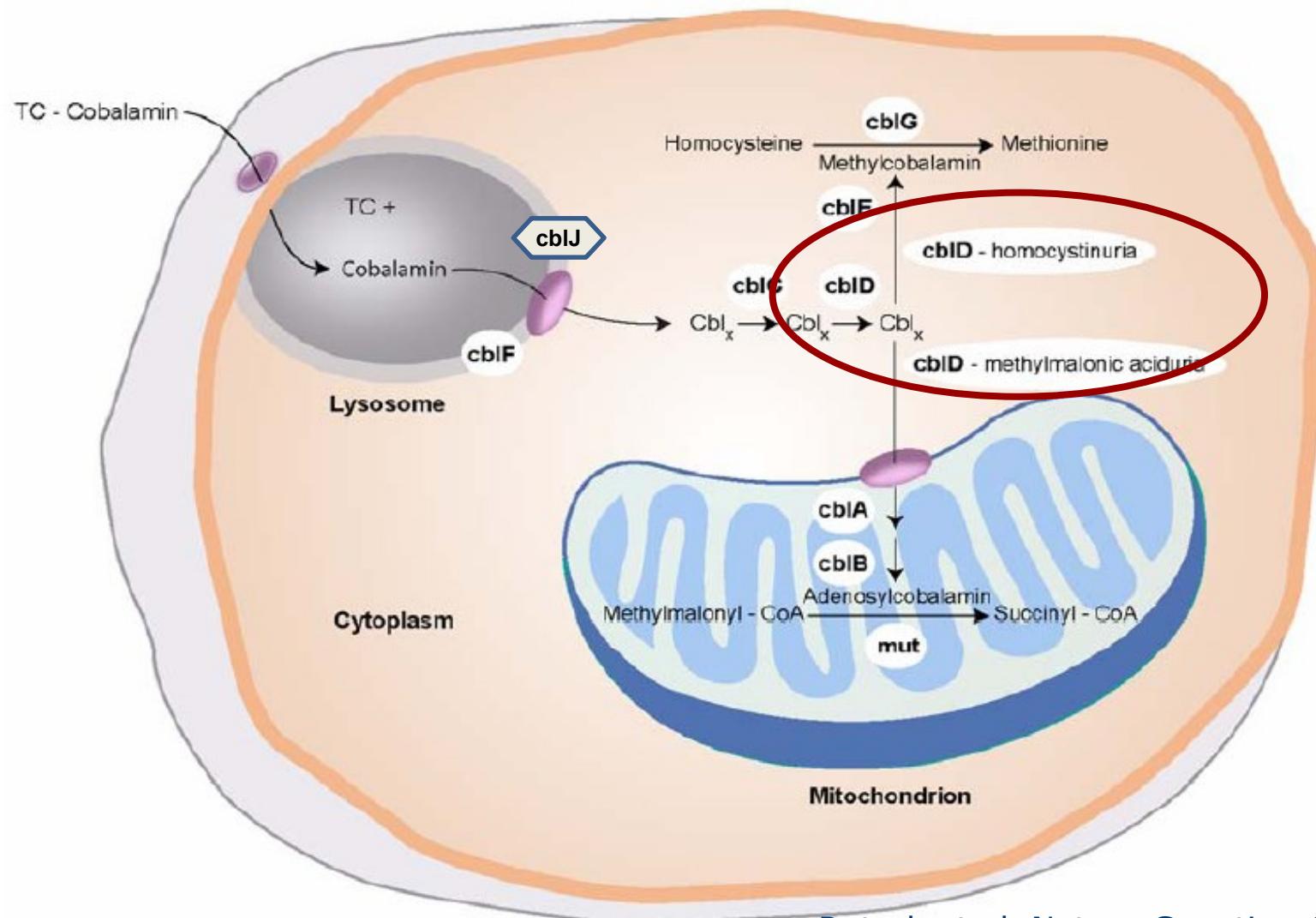
Cbl-C Klinischer Verlauf unter Behandlung

- Early onset (< 1 Jahr) n=44
 - Tot 13
 - Guter Zustand 1
 - Wenig beeinträchtigt 3
 - Mäßig behindert 11
 - Schwer behindert 14
- Late onset (> 1 Jahr) n=6
 - Tot 0
 - Guter Zustand 3
 - Wenig beeinträchtigt 2
 - Mäßig behindert 1
 - Schwer behindert 0

Rosenblatt 1997

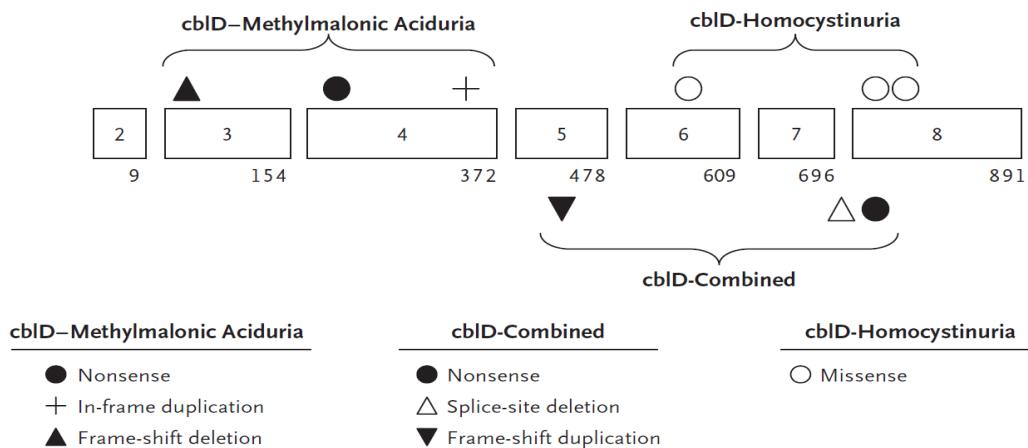


Cbl-D Defekt

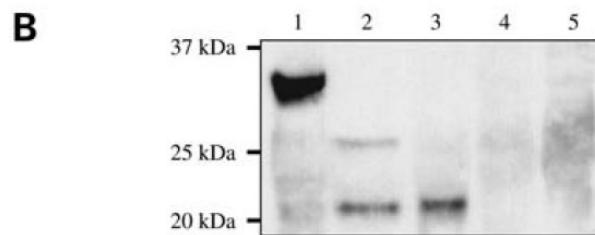




MMADHC



Coelho et al, NEJM, 2008



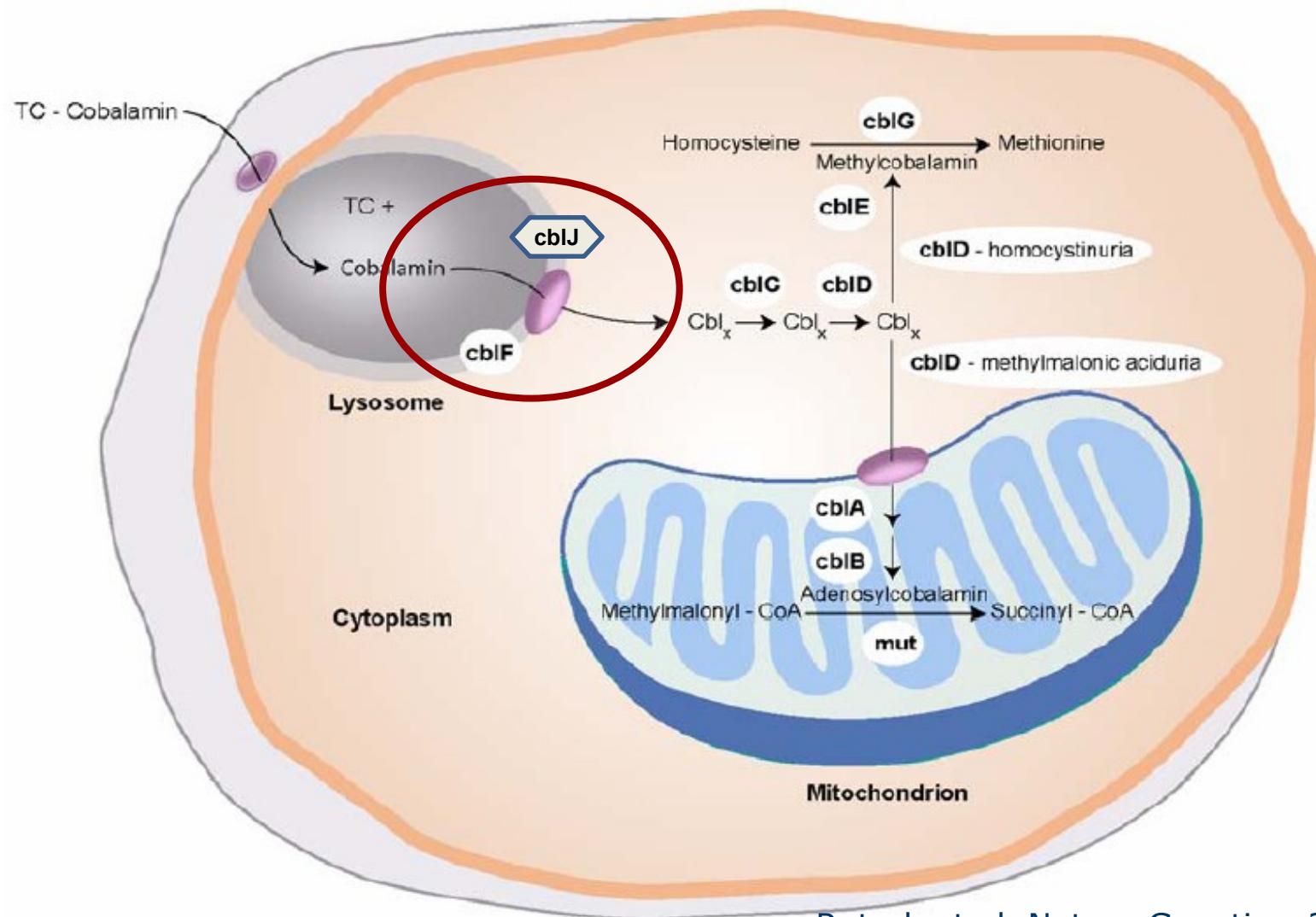
Human Molecular Genetics, 2012, Vol. 21, No. 6

Cell line	MMADHC allele
1. wt	
2. D003	c.57-64del (p.Ser20X)
3. D017	c.228dupG (p.Asn77GlufsX5)
4. D006	c.419dupA (p.Tyr140X)
5. D007	c.696+1_4_delGTGA (p.Phe204_Ala232del)

Figure 3. MMADHC mRNA and protein expression in various mutant and control cell lines. Relative levels of *MMADHC* mRNA (A) in fibroblasts of



Cbl-F/J Defekt





VOLUME 44 | NUMBER 10 | OCTOBER 2012 NATURE GENETICS

Mutations in *ABCD4* cause a new inborn error of vitamin B₁₂ metabolism Cobalamin J

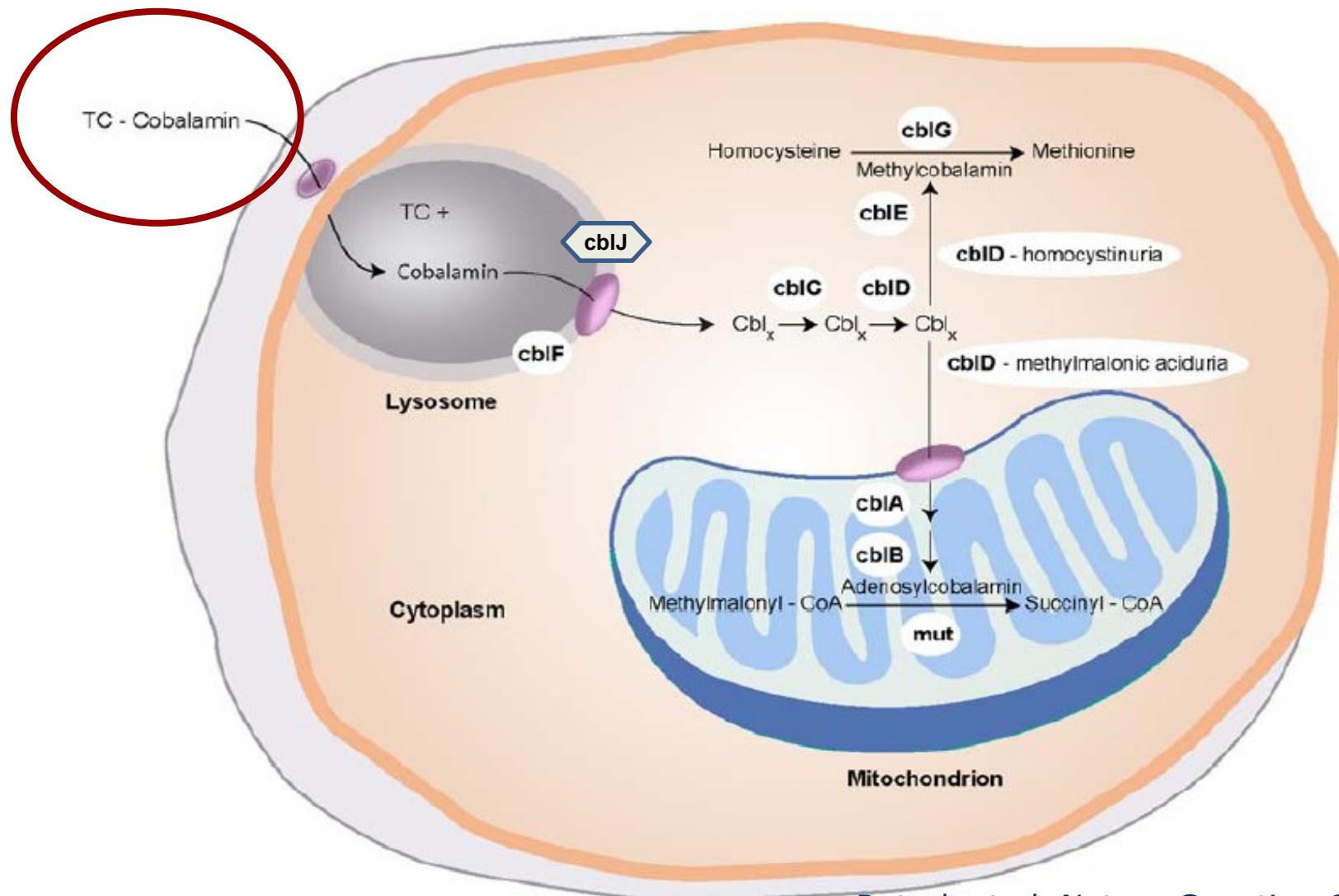
David Coelho^{1–3,16}, Jaeseung C Kim^{4,16}, Isabelle R Miousse⁴, Stephen Fung⁴, Marcel du Moulin⁵, Insa Buers⁵,

- Subject 1 (North America)
 - at birth with an abnormality in newborn screening
 - hypotonia, lethargy, poor feeding, bone marrow suppression
- Subject 2 (from Europe) in the newborn period
 - poor feeding, macrocytic anemia, heart defects (for clinical details, see the **Supplementary Note**)

Cobalamin F klinisch identisch



Cbl-F/J Defekt





Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome

Y. J. Trakadis · A. Alfares · O. A. Bodamer · M. Buyukavci · J. Christodoulou ·

a Age at presentation

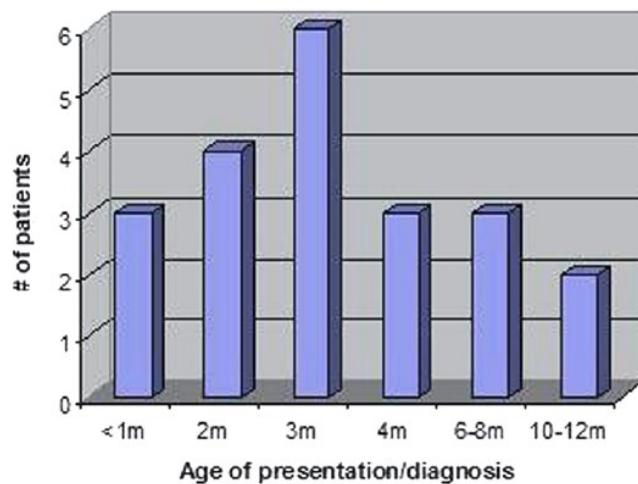


Fig. 1 A summary of the different age groups at presentation and at the

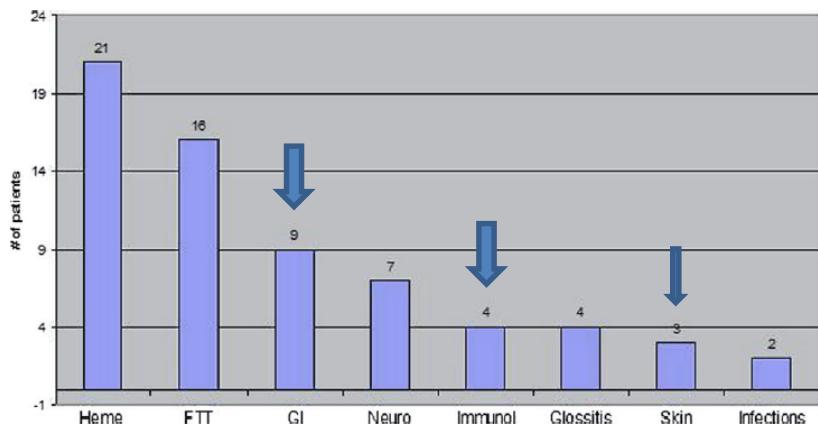


Fig. 2 Frequency of different findings in individuals included in this manuscript who were symptomatic at the time of diagnosis. Out of the 24



Intrazelluläre Vitamin B12 Stoffwechseldefekte

- Führen zu isolierten oder kombinierten Defekten der Remethylierung und des Propionatstoffwechsels
- Werden durch Bestimmung von **Homocystein** und Methylamlonsäure diagnostiziert
- Zeigen sich klinisch variabel
 - Akut neonatal
 - Neurologisch/Psychiatrisch
 - Nephrologisch
 - Hämatologisch
- Sind behandelbar – je früher desto besser



Gewidmet Dr. Dorothea Leupold

