

# *Forum Sanitas*

Das informative Medizinmagazin

Sonderdruck aus  
3. Ausgabe 2023

## Die Tyrosinämie Typ 1

**Prof. Dr. med. Clemens Kamrath**

Leitung Ambulanz für angeborene Stoffwechselerkrankungen  
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen  
Feulgenstr. 12  
35385 Gießen  
[www.ukgm.de](http://www.ukgm.de)



# Die Tyrosinämie Typ 1

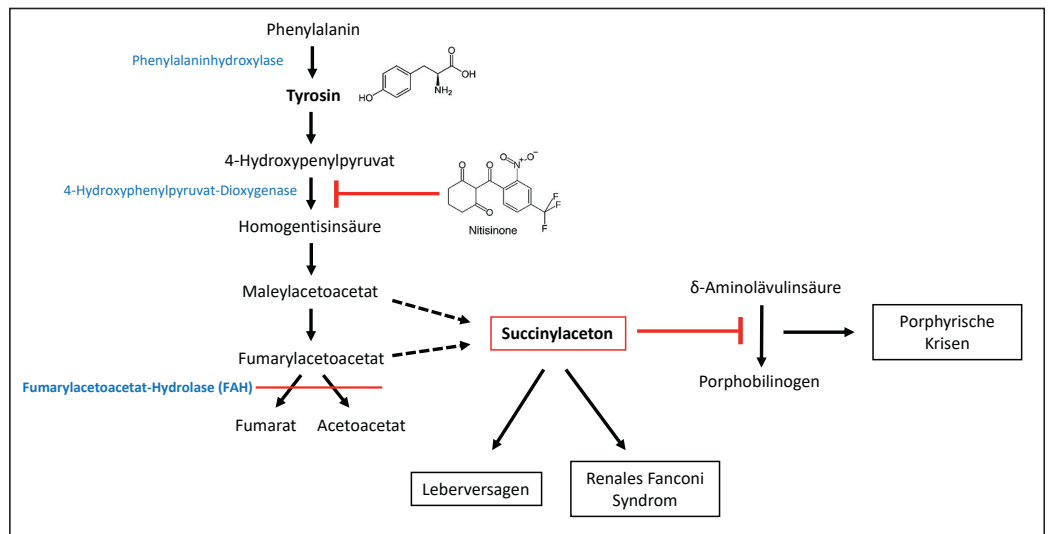


Abbildung 1

## Einleitung

Die hereditäre Tyrosinämie Typ 1 (HT-1) - auch als hepatorenale Tyrosinämie (OMIM 276700) bezeichnet - ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, die autosomal rezessiv vererbt wird und die bei etwa einem von 100.000 Neugeborenen auftritt. Die Erkrankung wird durch einen Defekt im letzten Enzym des Tyrosinabbaus, der Fumarylacetoacetat-Hydrolase (FAH), verursacht. Der Mangel an FAH ist ursächlich für die Anhäufung des toxischen Stoffwechselproduktes Succinylaceton verantwortlich. Die Erkrankung betrifft vor allem Leber, Nieren und periphere Nerven. Es werden zwei klinische Phänotypen von HT-1 unterschieden: eine „akute“ Form, die bereits in den ersten Lebenswochen oder -monaten symptomatisch wird und zu einem Lebersversagen führt, und eine „chronische“ Form, die mit einer fortschreitenden Lebererkrankung und einem erhöhten Risiko für hepatozelluläre Karzinome assoziiert ist. Unbehandelt kann die HT-1 (oft noch vor dem 10. Lebensjahr) einen tödlichen Verlauf durch Lebersversagen nehmen.

## Pathophysiologie (Abb. 1)

Die Aminosäure Tyrosin wird sowohl direkt aus der Nahrung als auch durch Umwandlung von Phenylalanin durch die Aktivität der Phenylalaninhydroxylase bereitgestellt. Die Akkumulation von Stoffwechselprodukten proximal des FAH-Mangels ist für die klinischen Auswirkungen der Erkrankung verantwortlich. Succinylaceton ist sowohl leber-, tubulo- und neurotoxisch und führt zu Leberschädigung, renalem Fanconi-Syndrom und porphyrischen Anfällen. Die neurologischen (porphyrischen) Krisen entstehen durch eine direkte Hemmung der

Porphobilinogensynthese in der Häm synthese mit Anhäufung von  $\delta$ -Aminolävulinsäure.

## Symptomatik (Abb. 2)

Frühe Anzeichen und Symptome der Tyrosinämie sind meist Folge der akuten Leberschädigung und können bereits im Säuglingsalter auftreten. Dazu gehören Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Gelbsucht, Blutungen, eine vergrößerte Leber und Gedeihstörungen. Da diese Symptome jedoch unspezifisch sind und die Erkrankung sehr selten ist, wird die eigentliche Diagnose häufig verzögert gestellt. Die Koagulopathie ist ebenfalls häufig ein frühes Zeichen, die sich auch ohne andere klinische Anzeichen einer Leberfunktionsstörung manifestieren kann. Jedoch ist bei der Präsentation ein Kontinuum der Schwere der Erkrankung möglich, das von Leberfunktionsstörungen und -versagen in den ersten Lebensmonaten bis hin zu einer chronischen Erkrankung mit Leberzirrhose reichen kann. Bei älteren Kindern und Erwachsenen können Symptome wie Müdigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Muskelschwäche und Knochenprobleme auftreten.

Die klinischen Symptome beginnen in der Regel vor dem 2. Lebensjahr, wobei die Mehrheit der Kinder vor dem Alter von 6 Monaten mit Anzeichen eines akuten Lebersversagens und einer Nierenfunktionsstörung mit hypophosphatämischer Rachitis und Gedeihstörungen auffällig werden. Neurologische Krisen können jederzeit auftreten und zu Atemversagen und Tod führen. Kinder mit HT-1 haben ein hohes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom und dies kann auch das erste klinische Ereignis sein.

Die akute periphere Neuropathie, die mit Episoden schmerzhafter Dysästhesien oder Lähmungen



Prof. Dr. med.  
Clemens Kamrath

einhergeht, ist eine bekannte Komplikation bei un-  
behandelten Patienten mit HT-1 und wird durch  
axonale Degeneration, sekundäre Demyelinisierung  
und möglicherweise direkte neuronale/synaptische  
Dysfunktion des Zentralnervensystems verursacht.  
Neurologische Krisen können durch eine leichte Er-  
krankung wie z. B. einen fieberhaften Infekt ausge-  
löst werden und gehen oft mit Erbrechen oder ein-  
em ileusähnlichen Bild einher. Zu den typischen  
Befunden der neurologischen Krisen gehören  
Schmerzen, die in den Beinen und gelegentlich im  
Bauch lokalisiert sind, axiale Hypertonie und  
Streckhypertonie, ausgeprägte Schwäche (die zu  
einer mechanischen Beatmung führen kann), Hypo-  
natriämie (die manchmal mit Krampfanfällen ver-  
bunden ist) und Bluthochdruck.

### Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Ohne eine frühe Diagnose und spezifische Behand-  
lung führt die Tyrosinämie Typ 1 zu schweren Kom-  
plikationen und zum Tod. Vor der Zulassung von  
Nitisinon (Nitisinon wurde in der EU 2005 als Or-  
phan Drug für die Behandlung der Tyrosinämie  
Typ 1 zugelassen) verstarben 90 % der HT-1- Pati-  
enten in den ersten beiden Lebensjahren. Zu den  
fortgeschrittenen Symptomen gehörten Leberver-  
sagen, Nierenschäden mit der Entwicklung einer  
Tubulopathie bis zum Fanconi-Syndrom, neurologi-  
sche Probleme wie Entwicklungsverzögerungen,  
Muskelkrämpfe und geistige Behinderung. Folgen  
einer renalen Tubulusfunktionsstörung sind hypo-  
phosphatämische Vitamin D-resistente Rachitis,  
Hyperaminoazidurie, renal tubuläre Azidose auf-  
grund eines Bicarbonatverlusts, Proteinurie und  
Kleinwuchs. Im langfristigen Verlauf entwickelten  
ca. 25 - 30 % der betroffenen Kinder ein hepato-  
zelluläres Karzinom.

Bis Anfang der 90er Jahre waren die einzigen  
verfügbaren Strategien zur Behandlung von Pati-  
enten mit HT-1 eine proteinarme Diät mit Redukti-  
on von Phenylalanin und Tyrosin sowie eine Leber-  
transplantation bei einem Leberversagen oder  
einem hepatozellulären Karzinom. Die Wirksamkeit  
dieser Strategien war jedoch teilweise enttä-  
uschend. So lag die 1-Jahres-Überlebensrate für  
Kinder, die vor dem Alter von 6 Monaten auf eine  
proteinreduzierte Diät gesetzt wurden, nur bei ca.  
50 %.

### Therapie

Die Einführung von Nitisinon (2-[2-Nitro-  
4-trifluormethylbenzoyl]-1,3-cyclohexandion;  
NTBC) als spezifische Therapie der HT-1 hat den  
klinischen Verlauf und die Prognose der von HT-1  
betroffenen Menschen grundlegend verändert.

Untersuchungen konnten nachweisen, dass Niti-  
sinon ein potenter Inhibitor der 4-Hydroxyphenyl-  
pyruvat-Dioxygenase ist, die die Umwandlung von  
4-Hydroxyphenylpyruvat in Homogentisinsäure im  
katabolen Abbauweg von Tyrosin katalysiert. Durch  
die Blockade des proximalen Tyrosinabbauweges

### HT-1 – Klinische Manifestation

- ◊ Hauptsächlich betroffene Organe: Leber, Nieren und periphere Nerven
- ◊ **Leber:** Akutes Leberversagen, Gerinnungsanomalien, Aszites, Ödeme. Patienten entwickeln eine Zirrhose, Leberknötchen und ein Hepatokarzinom.
- ◊ **Niere:** tubuläre Störungen, Aminoazidurie, Glykosurie, Phosphaturie und renale tubuläre Azidose. Nierenerkrankungen entwickeln sich weiter zu Nephrokalzinose, Glomerulosklerose und chronischer Niereninsuffizienz
- ◊ **Neurologische Erkrankung:** porphyrieähnliches Syndrom: Schmerzen (Bauchschmerzen), Schwäche, Bluthochdruck. Die Patienten können eine progressive motorische Neuropathie entwickeln, wobei die Atemnot eine Beatmung erfordern kann.
- ◊ HT-1 entsteht in der frühen Kindheit und tritt in drei klinischen Formen auf: **akut, subakut und chronisch.**

Abbildung 2

hemmt Nitisinon die Bildung des toxischen Stoff-  
wechselmetaboliten Succinylaceton bei Patienten  
mit Tyrosinämie Typ 1.

Eine wirksame medikamentöse Behandlung er-  
fordert jedoch eine frühzeitige Identifizierung der  
betroffenen Kinder, um optimale Langzeitergebnisse  
zu erzielen. Eine zeitige Diagnosestellung und  
ein früher Therapiebeginn bereits in der Neugebo-  
renenperiode mit Nitisinon und Ernährungsthera-  
pie sind für die Prognose entscheidend, insbeson-  
dere für das Auftreten von Komplikationen wie  
hepatozelluläre Karzinome und neurokognitive Be-  
einträchtigungen.

### Neugeborenen-Screening auf die Tyrosinämie Typ 1 (Abb.3)

Die rein klinische Diagnosestellung im frühen Le-  
bensalter ist aufgrund der mit Latenz auftretenden  
und zum Teil unspezifischen Symptomatik nicht  
zielführend. Erste Versuche des Neugeborenen-  
Screenings zur Erkennung präsymptomatischer  
Säuglinge mit HT-1 durch Messung des Tyrosin-  
spiegels erwiesen sich diagnostisch als unzuverlässig.  
Die Verwendung von Succinylaceton aus dem Tro-  
ckenblut zeigt eine äußerst hohe Sensitivität und  
Spezifität und hat sich als zuverlässiger Marker zur  
Identifizierung betroffener Neugeborener etabliert.

Abbildung 3

### Das (internationale) Neugeborenen-Screening-Programm

- ◊ Das Neugeborenen-Screening ist ein lebenswichtiger Prozess, bei dem scheinbar gesunde Säuglinge mit schwerwiegenden erblichen Störungen identifiziert werden, die in der Regel metabolischen Ursprungs sind und die in der Regel durch diätische oder medikamentöse Eingriffe korrigiert werden können, bevor sie eine signifikante Morbidität oder Mortalität erleiden.
- ◊ Verzögerungen bei der Diagnose und Behandlung dieser Störungen führen zu einer Vielzahl unerwünschter Ergebnisse, einschließlich mittelschwerer bis schwerer neuropsychologischer Funktionsstörungen, geistiger Retardierung und Tod.
- ◊ Die Idee, alle Neugeborenen auf Störungen zu testen, begann in den 1960er Jahren mit der Entwicklung eines **Screening-Tests für Phenylketonurie**, einer Stoffwechselstörung
- ◊ Screening Anzahl 2020  
◊ Tyrosinämie Typ I (7) Fälle Inzidenz 1:110.449

Um die Einführung eines Neugeborenen-Bluttestprogramms für die HT-1 zu rechtfertigen, muss neben einem einfachen, sicheren, genauen und validierten Screening-Test auch nachgewiesen werden, dass eine Behandlung in der präsymptomatischen Phase zu besseren Ergebnissen für den getesteten Patienten führt als eine Behandlung nach dem Auftreten von Symptomen. In einer Reihe von Kohortenstudien (u. a. in Quebec und im Vereinigten Königreich) wurde ein klarer Vorteil einer früheren gegenüber einer späteren Behandlung festgestellt. Das Neugeborenen-Screening auf die Tyrosinämie Typ 1 durch Quantifizierung von Succinylaceton mittels Tandem-Massenspektrometrie

wird seit dem 16. März 2018 flächendeckend in Deutschland durchgeführt und erlaubt die frühe Diagnose von HT-1 in einem asymptomatischen Stadium. Die Identifizierung biallelischer pathogener Varianten im FAH-Gen bestätigt die Diagnose einer Tyrosinämie Typ 1. Bei früher und korrekter Identifizierung und angemessener medizinischer Behandlung ist für die Mehrheit, wenn nicht sogar für alle betroffenen Neugeborenen mit HT-1, ein Leben ohne Leber- oder Nierenerkrankungen zu erwarten.

Bei Therapiestart in den ersten Lebenswochen bleiben Leber- und Nierenfunktionsstörungen aus und die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms kann in den meisten Fällen verhindert werden. Die Behandlung besteht aus einer pharmakologischen Therapie mit Nitisinon in Kombination mit einer eiweißreduzierten Ernährung, supplementiert mit einer tyrosin- und phenylalaninfreien Aminosäuremischung. Kinder mit Tyrosinämie Typ 1 sollen bei dringendem Verdacht wie einem auffälligen Befund aus dem Neugeborenen-Screening mit erhöhten Succinylacetonwerten, auch wenn die genetische Konfirmationsdiagnostik noch nicht vorliegt, umgehend mit Nitisinon behandelt werden. Die Initialdosis beträgt 1 (-2) mg/kg Körpergewicht täglich. Therapieziel ist, das Succinylaceton in den Normbereich bzw. unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze zu supprimieren. Die Nitisinon-Plasmaspiegel sollten bei ca. 30–60 µmol/l liegen. Unter Nitisinontherapie ist eine Normalisierung der Leber- und Nierenfunktion zu erwarten. Tests der Leberfunktion einschließlich Gerinnung (PT, aPTT) sollten routinemäßig als Hinweis auf eine frühe HT-1-assoziierte Lebererkrankung durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte ein regelmäßiges großes Blutbild erhoben werden, da es unter der Therapie zu transientser Thrombozytopenie und Leukopenie kommen kann.

### **Ernährungstherapie bei Tyrosinämie Typ 1**

Das Ernährungsmanagement bei mit Nitisinon behandelten Patienten verfolgt zwei Ziele:

- Die Beschränkung der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin.
- Das Sicherstellen von einer bedarfsgerechten Versorgung mit essentiellen Aminosäuren und Mikronährstoffen.

Da etwa 75 % des diätetischen Phenylalanins in Tyrosin umgewandelt wird, muss Phenylalanin in der Ernährung der betroffenen Patienten reduziert werden.

Damit die doppelte Restriktion von Phenylalanin und Tyrosin erreicht werden kann, sollte eine verringerte Menge an intaktem Nahrungsprotein verschrieben werden, als es für das Alter empfohlen wird. Um den Protein-, Energie- und Nährstoffbedarf zu decken, ist es notwendig, medizinische Lebensmittel zu verwenden, bei denen es sich um Aminosäuremischungen handelt, die frei von Phenylalanin und Tyrosin sind. Darüber hinaus sind modifizierte proteinarme Lebensmittel eine weitere hergestellte Quelle für eine phenylalanin- und tyrosinarme Ernährung.

### **Hepatozelluläres Karzinom**

Die Konzentration von Alpha-Fetoprotein wird zum Monitoring hinsichtlich der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms regelmäßig bestimmt. Nach Therapiebeginn sind die Alpha-Fetoproteinwerte oft noch längere Zeit erhöht, eine ausbleibende Normalisierung oder ein sekundärer Anstieg sind Anlass für eine Bildgebung. Primär sollte eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zur Verlaufskontrolle alle 6 – 12 Monate erfolgen. Eine höhere Sensitivität und Spezifität hat jedoch die Magnetresonanztomographie. Wegen des Risikos, Tumorzellen zu streuen, soll auf Leberbiopsien verzichtet werden.

### **Zusammenfassung**

Die Tyrosinämie ist eine seltene, aber schwerwiegende genetische Stoffwechselerkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Eine frühzeitige Diagnose und eine adäquate Behandlung sind entscheidend, um Komplikationen zu minimieren und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Aus der sich in den letzten zehn Jahren entwickelnden Literatur geht hervor, dass die frühe Anwendung von Nitisinon die Prognose für Patienten mit HT-1 entscheidend verbessert hat. Komplikationen, die zuvor mit HT-1 in Verbindung gebracht wurden, einschließlich früher Todesfälle, Leberversagen, schmerzhafter und bedrohlicher neurologischer Krisen, fortschreitender Nierenfunktionsstörungen mit hypophosphatämischer Rachitis und frühzeitiger Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, können dadurch minimiert oder sogar eliminiert werden, wenn die betroffenen Neugeborenen frühzeitig identifiziert und innerhalb der ersten vier Lebenswochen mit einer medikamentösen Behandlung und einer Diättherapie begonnen wird und diese dann konsequent umgesetzt und fortgeführt wird. Dies kann nur durch ein Neugeborenen-Screening-Programm erreicht werden. Es bleibt abzuwarten, ob die Prävention von hepatozellulären Karzinomen im Erwachsenenalter anhält.

Die laufende Forschung trägt zur Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten bei und gibt Hoffnung für Patienten mit schweren angeborenen Stoffwechselerkrankungen.

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Clemens Kamrath  
Leitung Ambulanz für angeborene  
Stoffwechselerkrankungen  
Zentrum für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Gießen und  
Marburg GmbH  
Standort Gießen  
Feulgenstr. 12  
35385 Gießen  
www.ukgm.de

Weitere Informationen:  
www.DIPHARMA-Arzneimittel.de