IN 5 SCHRITTEN LYSOSOMALE SPEICHERERKRANKUNGEN ERKENNEN

Die U7a ist der beste Zeitpunkt …

In diesem Kit finden Sie Informationen und Material für die systematische Abfrage zum Ausschluß einer Lysosomalen Speichererkrankung.

Foto: Daniel Burdach

INHALT

03 Einleitung + Vorgehen

04 Alpha-Mannosidose

05 MPS I (Morbus Hurler / Scheie)

06 MPS II (Morbus Hunter)

07 MPS III (Morbus Sanfilippo)

08 MPS IV (Morbus Morquio)

09 MPS VI (Morbus Maroteaux-Lamy)

12 Kontakte und Adressen

20 Nachbestellungen und Kontakt

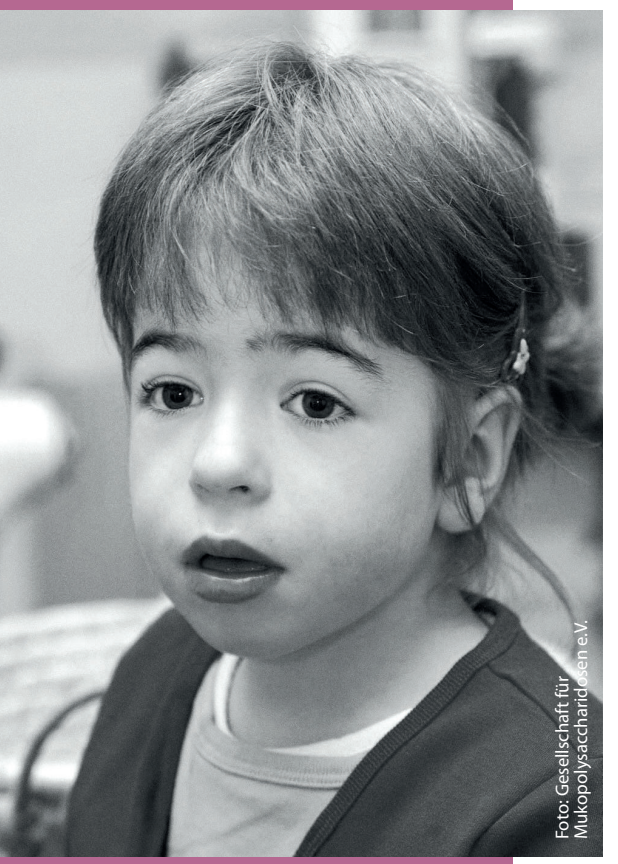


Foto: Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.

LYSOSOMALE SPEICHERERKRANKUNGEN ...

DIE GAR NICHT SO SELTENEN KRANKHEITEN

Liebe Kollegin, lieber Kollege,

Lysosmale Speichererkrankungen sind eine Gruppe von etwa 50 erblich bedingten Stoffwechselerkrankungen. Sie sind genetisch, multisystemisch, chronisch fortschreitend, extrem heterogen und tödlich. Die Inzidenz ist 1.8000. Das zugrunde liegende Prinzip ist ein Mangel oder eine Dysfunktion eines Enzyms, verursacht durch einen Gendefekt, welches zur Anhäufung nicht abgebauter Abbauprodukte in den Zellen führt. Hervorzuheben ist die extreme Heterogenität im klinischen Bild – auch innerhalb der einzelnen Erkrankungen

- Die Kinder kommen oft gesund wirkend zur Welt
- Die Erstsymptome sind meist unspezifisch und nur die Kombination der Symptome führt zur Diagnose
- Krankheitsspezifischere Symptome folgen oft erst später

Hier sollen die 7 Formen der Mukopolysaccharidose (MPS) und die Alpha-Mannosidose dargestellt werden. Für einige ist eine Therapie – in Form einer Enzym-Ersatz-Therapie – verfügbar.

Die MPS Erkrankungen und die Alpha-Mannosidose ähneln sich klinisch: gehäufte Infekte und Hörstörungen, Entwicklunsgverzögerungen, Gesichtsdysmorphien und spezifische Skelettdeformitäten (Dysostosis multiplex) sind typisch.

Lysosomale Speichererkrankungen werden oft erst (zu) spät erkannt, einige sind jedoch behandelbar. Eine frühe Diagnose und damit ein früher Beginn der Therapie kann eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bewirken!

Mit diesem Testkit zur U7a soll Ihnen die Möglichkeit gegeben werden, einige dieser Erkrankungen, für die eine zugelassene Therapie erhältlich ist, frühzeitig zu diagnostizieren.

Lassen Sie bitte die Eltern den beiliegenden Fragebogen ausfüllen. Wurden 3 oder mehr Fragen mit „Ja“ beantwortet, sollte die Diagnostik mit einer der beiliegenden Trockenblutkarten durchgeführt werden.

SO NUTZEN SIE DAS TEST-KIT

1. Schauen Sie sich diese Broschüre durch, hier finden Sie Informationen zu den Krankheitsbildern.
2. Den Umfragebogen mit 14 Fragen lassen Sie bitte direkt bei der U7a von den Eltern ausfüllen.
3. Werden mehr als 3 Fragen mit „Ja“ beantwortet, führen Sie einen Trockenblutkarten-Test durch.
4. Bitte senden Sie die Trockenblutkarte an das Labor.
5. Nach wenigen Tagen erhalten Sie die Auswertung.

Mit den Trockenblutkarten können alle bisher behandelbaren MPS Formen sowie die Alpha-Mannosidose diagnostiziert werden (weitere Informationen dazu unter **www.di-ch.de**).

Damit das Kind während des Ausfüllens des Fragebogens auch etwas zu tun hat, gibt es einen spielerischen Malbogen, den Sie bei Bedarf ausgeben können.

Trockenbluttests können Sie gerne unter der im Inhaltsverzeichnis aufgeführten Adresse nachbestellen.

Dr. Christina Lampe,
Oberärztin für seltene Erkrankungen Kinderheilkunde/ Jugendmedizin

Foto: Dr. Christina Lampe

ALPHA-MANNOSIDOSE

EINE LYSOSOMALE SPEICHERKRANKHEIT

Die Alpha-Mannosidose beruht auf dem Mangel des Enzyms Alpha-Mannosidase. Im Gegensatz zu den Mukopolysacchridosen ist bei der Alpha-Mannosidose der Abbau von mannosereichen Oligosacchariden gestört. Viele Organe können davon betroffen sein (vor allem das Gehirn, das Gehör, das Immunsystem und das Skelettsystem). Es sind verschiedene Schweregrade der Erkrankung bekannt, der Übergang ist jedoch fließend.

Eine Hörstörung im Kindesalter in Kombination mit rezidivierenden Infekten und einer Entwicklungsverzögerung sollte an eine Alpha-Mannosidose denken lassen.

Symptome

Alpha-Mannosidose

Kleinkind
- beidseitige Hörstörungen
- rezidivierende Infekte
- motorische und/oder geistige Entwicklungsstörungen
- Gesichtsdysmorphien

Jugendalter/junge Erwachsene
- Skelettdeformitäten
- Arthrose/Arthitis
- Ataxie
- Myopathie
- psychiatrische Symptome

Foto: Chiesi GmbH

MPS I

(MORBUS HURLER / SCHEIE)

Die Mukopolysaccharidose Typ I beruht auf einem Mangel des Enzyms Iduronidase. Die MPS I kann mit und ohne geistige Beteiligung einhergehen.

Es sind 3 Schweregrade bekannt:

1. DER MORBUS HURLER (MPS I H)

Die schwerste klinische Verlaufsform des Iduronidase-Mangels wird als M. Hurler bezeichnet. Meist wird die Diagnose schon im frühen Kindesalter gestellt. Das Kind mit der Hurler-Krankheit zeigt ein ganz typisches Aussehen mit vielen Krankheitssymptomen und einer Einschränkung der geistigen Entwicklung. Bis zum 2 ½ Lebensjahr ist eine Knochenmarkstransplantation die Therapie der Wahl, die den Verlust kognitiver Fähigkeiten aufhalten kann, sodass eine frühe Diagnose essentiell ist.

2. DER MORBUS SCHEIE (MPS I S)

Die milde Form von MPS I wird als Morbus Scheie (MPS I S) bezeichnet. Bei Patienten mit M. Scheie sind vor allem das Skelettsystem, die Augen (Hornhauttrübung) und das Herz betroffen. Manche Patienten werden erst im Pubertätsalter oder im Erwachsenenalter diagnostiziert.

3. MORBUS HURLER–SCHEIE (MPS I H–S)

Alle Formen der MPS I-Erkrankung, die nicht eindeutig der schweren oder der milden Verlaufsform zuzuordnen sind, werden als Hurler / Scheie-Krankheit (MPS I H / S) bezeichnet. Meist haben Hurler-Scheie-Patienten einen eher schweren Krankheitsverlauf, sind aber in ihrer geistigen Entwicklung nur leicht oder gar nicht beeinträchtigt.

Symptome

Morbus Scheie

Kleinkind
- leichte Kontrakturen der Finger
- Leistenhernien, Nabelhernie
- rezidivierende Infekte

Schulkind
- zunehmende Gelenkkontrakturen
- Hornhauttrübung
- Karpaltunnelsyndrom
- Skelettveränderungen
- später: Herzklappenveränderungen

Morbus Hurler / Hurler-Scheie

Säugling
- Gibbus
- Kiel- oder Trichterbrust
- Leistenhernien, Nabelhernie
- gehäufte Infekte der Atemwege
- Makrozephalie
- struppiges, dichtes Haar, ausgeprägte Körperbehaarung
- grobe Gesichtszüge, Makroglossie

Kleinkind
- zunehmende Gelenkkontrakturen
- Klauenhände
- Hörstörungen, Otitiden
- Kleinwuchs mit plumpen Extremitäten
- vorgewölbtes Abdomen
- Hornhauttrübung

Weitere Verdachtsmomente
- weitere Skelettdeformitäten (z.B. Hüftdysplasie)
- Schlafstörungen
- Herzgeräusch, Herzklappenveränderungen
- verzögerte psychomotorische Entwicklung und geistige Rückschritte

Zusatzinfos

Morbus Hurler bezeichnet die schwerste Verlaufsform der MPS I. Zum Morbus Hurler-Scheie werden verschiedene Zwischenformen gezählt, bei denen die Hurler-typischen Merkmale abgeschwächt oder im zeitlichen Verlauf später auftreten. Morbus Scheie ist die „mildeste" Form der MPS I, die Betroffenen haben keine kognitive Einschränkung.

MPS II

(MORBUS HUNTER)

Bei Patienten mit MPS II fehlt das Enzym Iduronat-2-Sulfatase.

Die MPS II kann mit und ohne geistige Beteiligung auftreten. Bei Patienten mit einer geistigen Beteiligung zeigt sich zunächst eine Entwicklungsverzögerung, die dann im Vorschulalter in einen Verlust der kognitiven Fähigkeiten und der Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten übergeht.

Typische Erstsymptome bei MPS II sind rezidivierende Infekte der Atemwege und Ohren, Leisten- und eine Umbilikalhernie, eine Makrocephalie und eine Entwicklungsverzögerung.

Symptome

Morbus Hunter

Kleinkind

- Leistenhernien, Nabelhernie
- rezidivierende Infekte der oberen Atemwege
- struppiges, dichtes Haar, ausgeprägte Körperbehaarung
- grobe Gesichtszüge, kurzer Hals
- Hörstörungen, Otitiden
- Peau d'orange (Hautveränderung, z. B. an Rücken, Extremitäten)

Weitere Verdachtsmomente

- Zehenspitzengang
- Makroglossie
- Herzgeräusch,Kardiomyopathie, Herzklappenveränderungen
- Karpaltunnelsyndrom
- Gibbus und Hühnerbrust
- chronische Durchfälle
- verzögerte oder rückschrittliche psychomotorische Entwicklung

Foto: Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.

Zusatzinfos

Die MPS II wird X-chromosomal vererbt, d. h. die Patienten sind männlich. Mütter sind Überträgerinnen der Erkrankung und gesund.

MPS III

(Morbus Sanfilippo)

Wir kennen vier verschiedene Enzymdefizite, die zu dem selben klinischen Phänotyp führen. Je nachdem, welches Enzym fehlt, nennt man die Krankheit Sanfilippo Typ A, B, C oder D. Die häufigste Form ist Typ A. Am seltensten tritt Typ D auf.

Typisch ist eine Entwicklungsverzögerung in Kleinkindalter, gefolgt von einer Stagnation und dann einem kontinuierlichen Verlust der kognitiven Fähigkeiten sowie der Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität. Die somatischen Symptome sind eher subtil.

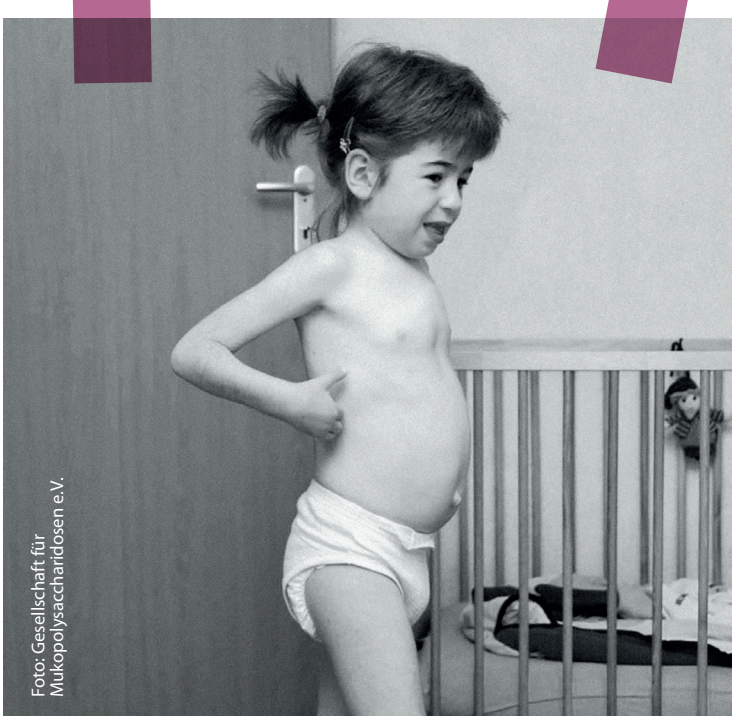


Foto: Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.

Symptome

Morbus Sanfilippo

Säugling
- äußerlich oft völlig unauffällig

Kleinkind
- adenoide Fazies (offen stehender Mund bei vergrößerten Mandeln, Mundatmung)
- rezidivierende Mittelohrentzündungen und Infekte der oberen Luftwege
- Schwerhörigkeit, Otitiden
- dichtes Haar und dichte Brauen
- verwaschene Sprache

Weitere Verdachtsmomente
- Hyperaktivität bzw. rastloses, unstetes, phasenweise aggressives Verhalten
- stereotype Verhaltensweisen
- Konzentrationsstörungen
- Schlafstörungen
- chronischer Durchfall

Zusatzinfos

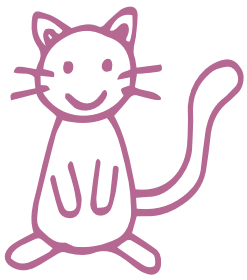
Die zunächst eher unspezifische körperliche Symptomatik führt häufig dazu, dass die Kinder durch ihr auffällig rastloses und u. U. aggressives Verhalten als „schlecht erzogen" eingestuft oder als ADHS-Kind fehldiagnostiziert werden.

MPS IV

(MORBUS MORQUIO)

Bei MPS IV oder Morbus Morquio können zwei verschiedene Enzyme fehlen, die zu einem klinisch gleichen Krankheitsbild führen. Entsprechend gibt es auch zwei verschiedene Formen der MPS IV: Morbus Morquio Typ A und Morbus Morquio Typ B.

Hauptsächlich ist es eine muskuloskeletale Erkrankung. Bei den klassischen MPS IV Patienten kommt es im Alter von 2-3 Jahren zu einem Verlassen der Wachstumskurve, die Gelenke sind im Gegensatz zu den anderen MPS Typen überbeweglich. Dies betrifft auch das atlanto-axial-Gelenk, wodurch es zu einer Einengung des Rückenmarkes kommen kann.



Symptome

Morbus Morquio

Säugling
- Hüftdysplasie

Kleinkind bis Schulalter
- disproportionierter Kleinwuchs (kurzer Rumpf, fast normal lange Extremitäten)
- Gelenke sind überstreckbar, schlaff
- Ulnardeviation (typische Form der Handgelenke)
- ausgeprägte Hühner- oder Trichterbrust
- X-Beine, Thorakolumbaler Gibbus
- Gesicht eher unauffällig, manchmal prominentes Kinn
- Hörstörungen, Otitiden
- Zahnschmelzdefekte

Weitere Verdachtsmomente
- „wackeliges" unsicheres Gangbild
- Schmerzen in Knien und Hüften
- Kraftlosigkeit (z. B. in den Händen)

Foto: Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.

Zusatzinfos
Im Gegensatz zu den anderen genannten Formen der MPS, handelt es sich um eine vor allem das Skelettsystem betreffende Erkrankung, bei der vordergründig der Kleinwuchs, orthopädische Auffälligkeiten und Bewegungsstörungen augenfällig sind. Anstelle der MPS-typischen Gelenkkontrakturen haben MPS IV Patienten eher schlaffe, überbewegliche Gelenke. Die Kinder entwickeln sich kognitiv altersentsprechend.

MPS VI

(Morbus Maroteaux–Lamy)

Bei Patienten mit einer MPS VI oder Morbus Maroteaux-Lamy fehlt das Enzym Arylsulfatase B.

Auffällig sind rezidivierende Infekte der Atemwege und der Ohren, eine Gangstörung mit Gelenkkontrakturen.

MPS VI Patienten haben keine kognitive Beteiligung.

Foto: Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.

Symptome

Morbus Maroteaux-Lamy

Säuglings-/Kleinkindalter

- Gibbus, Kielbrust
- Gelenkkontrakturen
- X-Beine
- verbreitertes Fußgewölbe
- vorgewölbter Bauch
- Leisten-, Nabelhernien
- groß erscheinender Kopf, kurzer Hals
- struppiges, dichtes Haar, vermehrte Körperbehaarung
- grobe Gesichtszüge, Makroglossie
- Hornhauttrübung
- Skelettdeformitäten (z.B.Hüftdysplasie)
- rezidivierende Infekte der oberen Luftwege
- Herzklappeninsuffizienz
- Wachstumsverzögerung/-stagnation
- Hörstörungen, Otitiden

Zusatzinfos

Die Kinder entwickeln sich kognitiv altersentsprechend. Auch bei der MPS VI gibt es sehr unterschiedliche Schweregrade mit unterschiedlich starker bzw. schwacher oder im Entwicklungsverlauf verzögerter Ausprägung der somatischen Symptome.

MPS VII

(MORBUS SLY)

Bei MPS VII fehlt das Enzym ß-Glucuronidase.

Das Sly-Syndrom zeigt eine besonders große Variabilität hinsichtlich der klinischen Ausprägung. Sie reicht von der schwersten Form, bei der die Feten bereits tot geboren werden, bis zur leichtesten Form mit fast normaler Körpergröße und normaler geistiger Entwicklung. Dazwischen sind Fälle mit ganz unterschiedlichem Schweregrad bekannt. Die MPS VII ist ultra-selten und ähnelt der MPS I.

Foto: Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.

Symptome

Morbus Sly

Säuglings – / Kleinkindalter

- Hydrops fetalis
- Nabel- und Leistenhernien
- Hepatosplenomegalie
- Herz- und Atemwegsprobleme
- Otitiden
- Mentale Retardierung

Kleinkind- /Schulkindalter und weitere Verdachtsmomente

- grobe Gesichtszüge
- kurzer Hals
- Hornhauttrübung
- häufige Atemwegsinfekte
- Hörstörung
- eingeschränkte Lungenfunktion
- Herzklappenerkrankung
- Kleinwuchs
- Gelenkkontrakturen

Zusatzinfos
Auch bei der MPS VII zeigt sich eine große Varianz in den Schweregraden. Die mildere Variante der MPS VII geht nicht mit einer mentalen Retardierung einher.

KONTAKTE UND ADRESSEN

ZENTREN

1

Zentrum für Seltene Erkrankungen Gießen (ZSEGI)

Feulgenstr. 12
35389 Giessen

Anfragen bitte primär per Fax oder E-Mail
Fax: 0641 985 43649
E-Mail: ZSEGI@uk-gm.de
Leitende Ärztin: Dr. Christina Lampe

Kontakt: Andrea Hackemer
Tel.: 0641 985 57258

2

Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Gebäude Ost 17
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Kontakt und leitende Ärztin:
PD Dr. Nicole Muschol
(Head of International Center
for Lysosomal Disorders (ICLD))
Kinder-UKE
E-Mail: muschol@uke.de
Tel.: 040 7410-20400

3

Universitätsmedizin Mainz Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Sekretariat der Villa Metabolica:
Tel.: 06131 17-5754
Fax: 06131 17-5672

Ansprechpartnerin:
Univ.-Prof. Dr. med. Julia B. Hennermann

4

Zentrum für Lysosomale Speichererkrankungen Heidelberg

Spezialambulanz in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neuropädiatrie, Stoffwechsel, Gastroenterologie, Nephrologie

Im Neuenheim Feld 430
69120 Heidelberg
Tel: 06221 56-4837

VERBAND

Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.

Geschäfts- und Beratungsstelle
Carmen Kunkel
Herstallstraße 35
63739 Aschaffenburg
Tel.: 0 60 21 44636-0
Fax: 0 60 21 44636-22
E-Mail: info@mps-ev.de

Ansprechpartnerin für Eltern,
Patienten und Familien:
Eva Schetter
Tel.: 06021 44636-16
E-Mail: eva.schetter@mps-ev.de

NACHBESTELLUNGEN

Nachbestellungen der Trockenblutkarten
unter **www.DI-CH.de**

Foto: Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.

Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.

Geschäfts- und Beratungsstelle
Herstallstraße 35

63739 Aschaffenburg
Tel.: 0 60 21 44636-0
Fax: 0 60 21 44636-22
E-Mail: info@mps-ev.de

0500011200

MPS
Gemeinsam Hoffnung geben

Mit freundlicher Unterstützung von

Chiesi
global rare diseases