

Wissen, was kommt!

Elternratgeber: Was sind Mukopolysaccharidosen?



Eine Krankheit, viele Varianten

Ohr- und Atemwegsinfektionen, Durchfall oder Kopfschmerzen – bei kleinen Kindern sind diese Krankheiten alltäglich. Grund zur Sorge bieten sie jedoch selten. Einzelnen betrachtet könnten Symptome wie diese nicht als Zeichen einer übergeordneten Krankheit erkannt oder aufgrund der Ähnlichkeit mit anderen Krankheitsbildern nicht richtig gedeutet werden. Dabei kommen seltene Erkrankungen häufiger vor, als Sie vielleicht denken: Etwa 6.000 seltene Krankheiten sind bekannt, mehr als vier Millionen Menschen in Deutschland sind betroffen. Rund 75 % der Patienten mit seltenen Krankheiten sind Kinder. Einer von circa 7.700 Menschen in Deutschland leidet an einer Form der seltenen Erkrankung Mukopolysaccharidose (MPS). Schon beim Verdacht, dass ein Kind

ernsthaft erkrankt sein könnte, kommt das Gefühl von Verunsicherung auf. Umso wichtiger ist es für Sie, die Fakten zu kennen. Es gibt Therapien, die den Verlauf der Mukopolysaccharidosen positiv beeinflussen können. Da die Symptome dieser Krankheit stark variieren, ist es entscheidend, die verschiedenen Anzeichen frühzeitig in ihrer Gesamtheit zu erkennen. Denn je früher MPS diagnostiziert wird, umso eher kann die Krankheit stabilisiert oder gemildert werden.

Was ist MPS, welche Ursache liegt dieser Krankheit zugrunde und wie wird sie diagnostiziert? Antworten auf diese und andere Fragen finden Sie im Folgenden – übersichtlich, informativ und kompakt auf den Punkt gebracht.

Was ist MPS?

Mukopolysaccharidosen (MPS) sind seltene erbliche Stoffwechselstörungen, die zu der Gruppe der sogenannten lysosomalen Speicherkrankheiten gehören. Man unterscheidet folgende Hauptformen:

- MPS I (Morbus Hurler/Scheie)
- MPS II (Morbus Hunter)
- MPS III A, B, C und D (Morbus Sanfilippo A–D)
- MPS IV A und B (Morbus Morquio A und B)
- MPS VI A und B (Morbus Maroteaux-Lamy A und B)
- MPS VII (Morbus Sly)
- MPS IX

Bei den meisten MPS-Formen können wegen des angeborenen Mangels bestimmter Enzyme, die in kleinen Zellorganellen (den Lysosomen) eine wichtige Rolle bei der Wiederverwertung verschiedener körpereigener Grundbausteine spielen, bestimmte Stoffwechselprodukte nicht verarbeitet werden. Dadurch sammeln sich schädliche Stoffwechsel-Zwischenprodukte an, die auf Dauer Organe und Teile des Körpers, insbesondere Herz, Lunge, Augen, Ohren, Skelett und häufig auch das zentrale Nervensystem, schädigen. In den meisten Fällen sind die Neugeborenen noch unauffällig und entwickeln erst im Laufe der ersten Lebensmonate/-jahre spezifische Symptome.



Ursache ist ein genetischer Defekt

Viele seltene Erkrankungen sind genetisch bedingt und können von den Eltern an ihre Kinder weitergegeben werden. Wie genau die Vererbung funktioniert, wird im Folgenden erklärt. Die meisten Mukopolysaccharidosen folgen dem autosomal-rezessiven Erbgang. Nur bei Morbus Hunter (MPS Typ II) handelt es sich um eine Erbkrankheit, die dem X-chromosomalen Erbgang folgt.



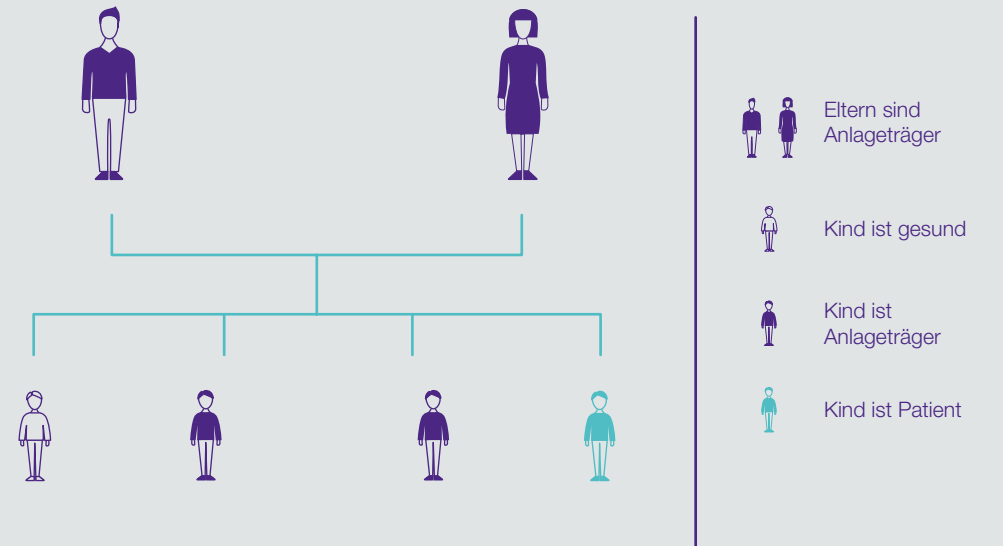
Vererbung der MPS-Typen I, III, IV, VI, VII und IX

Diese MPS-Formen werden autosomal-rezessiv vererbt. Sie werden durch Defekte (Mutationen) in Erbanlagen (Genen) verursacht, die unabhängig vom Geschlecht vererbt werden (autosomal). Alle autosomalen Erbanlagen liegen in jeder Zelle in doppelter Form vor – jeweils eine Erbanlage stammt von der Mutter und eine vom Vater. Bei Patienten mit den o. g. MPS-Typen ist sowohl die mütterliche als auch die väterliche Erbanlage defekt.

Personen mit einer defekten und einer intakten Erbanlage (sogenannte heterozygote Anlageträger) sind nicht von MPS betroffen, da die Aktivität des intakten Gens ausreicht, um die entsprechende Funktion zu gewährleisten. Sie können nur durch eine prädiktive (vorhersagende) genetische Untersuchung erkannt werden. Heterozygote Anlageträger vererben mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % entweder das intakte oder das defekte Gen

an ihre Kinder. Wenn beide Eltern heterozygote Anlageträger für dasselbe Gen sind, besteht für deren Kinder ein Erkrankungsrisiko von 25 %. Verwandte von heterozygoten Anlageträgern sind mit erhöhter Wahrscheinlichkeit ebenfalls heterozygot. Ein Erkrankungsrisiko für deren Kinder besteht jedoch nur, wenn auch der Partner/die Partnerin heterozygot für dasselbe Gen ist. In Familien ohne Betroffene entspricht diese Heterozygoten-Wahrscheinlichkeit der der jeweiligen Bevölkerung. Im Zweifelsfall kann diese Frage durch eine prädiktive genetische Untersuchung geklärt werden.

Autosomal-rezessiver Erbgang



Vererbung von Morbus Hunter (MPS Typ II)

Bei dieser MPS-Form handelt es sich um eine Erbkrankheit, die dem X-chromosomalen Erbgang folgt. Ursache des Morbus Hunter ist ein Mangel des Enzyms Iduronat-2-Sulfatase, das in kleinen Zellorganellen, den Lysosomen, vorliegt. Dieser Enzymmangel wird durch einen genetischen Defekt auf einem Gen (dem IDS-Gen) verursacht, so dass nicht genügend von diesem Enzym gebildet werden kann. Das IDS-Gen befindet sich auf dem X-Chromosom.

Da Jungen von ihrer Mutter ein X-Chromosom und vom Vater ein Y-Chromosom als Geschlechtschromosomen geerbt haben, führt der funktionelle Ausfall des IDS-Gens auf ihrem einzigen X-Chromosom bereits zum Vollbild der Krankheit.

Mädchen verfügen in jeder Zelle über zwei X-Chromosomen (ein mütterliches und ein väterliches). Ein defektes IDS-Gen führt bei ihnen in den allermeisten Fällen nicht zu Krankheitssymptomen, da das intakte Gen auf dem zweiten X-Chromosom für die Produktion einer ausreichenden

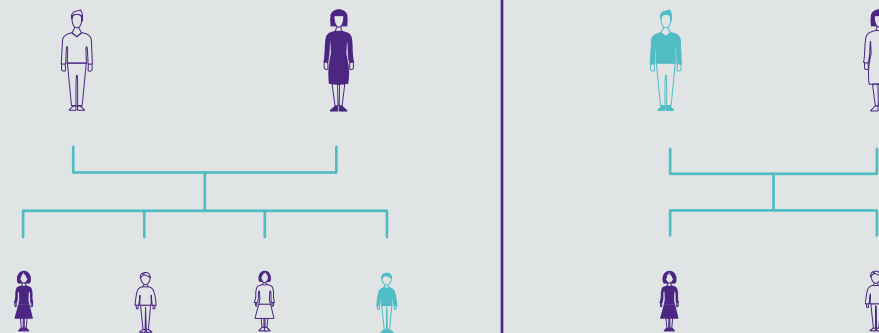
Enzymmenge sorgt. Frauen, die auf einem ihrer beiden X-Chromosomen ein fehlerhaftes IDS-Gen tragen (sogenannte Überträgerinnen), vererben das X-Chromosom mit dem defekten IDS-Gen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ihre Kinder, da sie zufällig entweder das X-Chromosom mit dem intakten IDS-Gen oder das X-Chromosom mit dem veränderten IDS-Gen weitergeben. Erbt eine Tochter das defekte IDS-Gen von ihrer Mutter, erkrankt sie in der Regel nicht, weil sie von ihrem nicht betroffenen Vater ein X-Chromosom mit einem intakten IDS-Gen erbt. Erbt jedoch ein Sohn das defekte IDS-Gen von seiner Mutter, wird er an Morbus Hunter erkranken, da er nur das eine (mütterliche) X-Chromosom mit dem defekten IDS-Gen hat.

Das heißt aber nicht, dass jeder Patient das fehlerhafte IDS-Gen von seiner Mutter geerbt haben muss. Bei einer sogenannten Spontanmutation trägt die Mutter die Veranlagung nicht.

X-chromosomal-rezessiver Erbgang

Anlageträgerin gibt defektes IDS-Gen mit 50% Wahrscheinlichkeit an ihre Nachkommen weiter. Betroffene Söhne erkranken an Morbus Hunter, die betroffenen Töchter sind Anlageträgerinnen.

Morbus-Hunter-Patient gibt defektes IDS-Gen an alle Töchter, aber keinen seiner Söhne weiter. Seine Töchter sind alle Anlageträgerinnen.



Vater / Mutter ist gesund

Sohn / Tochter ist gesund

Vater ist Patient

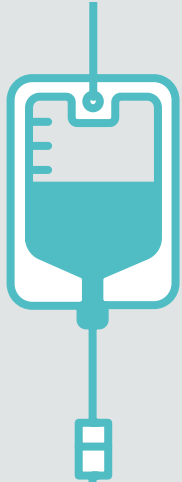
Sohn ist Patient

Mutter ist Anlageträgerin

Tochter ist Anlageträgerin

Therapiemöglichkeiten

Für einige Formen von MPS steht den Patienten eine Enzymersatztherapie zur Verfügung. Dabei wird das fehlende Enzym über eine Infusion zugeführt. Da das Enzym mit der Zeit verbraucht wird, muss die Infusion lebenslang regelmäßig wiederholt werden. Neben der Enzymersatztherapie sind auch andere Begleittherapien zur Linderung der Symptome sinnvoll. Allen ist gemeinsam, dass für die optimale Wirkung eine möglichst **frühzeitige Anwendung wichtig** ist.



Die Kosten der notwendigen Therapien trägt Ihre Krankenkasse.



Tests schaffen Sicherheit

Einen ersten spezifischen Hinweis auf MPS kann durch die Untersuchung eines 24-Stunden-Sammelurins auf vermehrte Ausscheidungen von Glykosaminoglykanen (GAG-Test) geben. Die Diagnose wird durch Nachweis einer verminderten/fehlenden Enzym-Aktivität im Blut (**Enzym-Diagnostik**) gesichert. Dies kann durch einen einfachen Trockenbluttest erfolgen, der auch über einige Hersteller der Enzymersatztherapien angeboten wird.

Bei einem positiven Ergebnis wird Ihr Arzt Sie an das nächstgelegene spezialisierte Kompetenzzentrum für MPS überweisen. Vor Beginn einer Behandlung mit dem fehlenden Enzym (Enzymersatztherapie) sollte zur weiteren Absicherung einer korrekten Diagnose eine DNA-Diagnostik durchgeführt werden.

Für die Enzym- und **DNA-Diagnostik** kann Blut auf einer Trockenblutkarte oder in einem 2-ml-EDTA-Blut Röhrchen verschickt werden. Die Enzym-Diagnostik dauert etwa eine Woche, die DNA-Diagnostik etwa drei Wochen.

Ein auffälliges Ergebnis der Enzym-Diagnostik muss durch eine DNA-Diagnostik und umgekehrt eine auffällige DNA-Diagnostik durch eine Enzym-Diagnostik bestätigt werden, insbesondere wenn noch kein genetisch gesicherter Fall von MPS in der Familie bekannt ist. Denn es gibt auch genetische Veränderungen, die keine Krankheit auslösen (sogenannte Polymorphismen).

Ist in der Familie bereits ein durch DNA-Diagnostik gesicherter Fall von MPS bekannt, können Angehörige gezielt auf die bekannte familiäre genetische Ursache (Mutation) untersucht werden. Auch eine DNA-basierte **vorgeburtliche Diagnostik** ist möglich.

Genetische Analyse und Beratung

Zeigen Patienten bereits Krankheitssymptome, darf jeder Arzt (diagnostische) genetische Untersuchungen (wie Enzym- bzw. DNA-Diagnostik) veranlassen. Für die Veranlassung einer vorher-sagenden genetischen Untersuchung bei gesunden Personen wie z. B. bei möglichen Überträgerinnen ist allerdings eine Qualifikation als Facharzt oder eine entsprechende Zusatz- oder Schwerpunkt-bezeichnung erforderlich.

Vor einer genetischen Untersuchung von Betro-fenen ist weder eine **genetische Beratung**¹ noch das Angebot einer solchen gesetzlich vorgeschrie-ben. Eine genetische Beratung empfiehlt sich aller-dings immer, wenn ein auffälliges Ergebnis vorliegt.

Vor einer genetischen Untersuchung gesunder Personen und Überträgerinnen ist eine genetische Beratung gesetzlich vorgeschrieben.



¹ Genetische Beratungen dürfen gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) § 3 Abs. 3 nur von Fachärzten für Humangenetik, Ärzten mit Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik oder Ärzten mit der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung durch-geführt werden. Letztere qualifiziert allerdings nur für genetische Beratungen im eigenen Fachgebiet.

Im Rahmen einer genetischen Beratung lässt sich durch eine **Stammbaumanalyse** auch ermitteln, ob es weitere mögliche Betroffene oder Anlage-träger in der Familie gibt. Diesen Personen sollte eine genetische Beratung angeboten werden.

Weder Betroffene noch genetisch mit ihnen ver-wandte Personen dürfen wegen genetischer Untersuchungen oder aufgrund entsprechender Ergebnisse benachteiligt werden. So schreibt es das **Gendiagnostikgesetz** vor. An dieses **Benachteiligungsverbot** haben sich in gewis-sen Rahmen² auch **Arbeitgeber und Ver-sicherungsunternehmen** zu halten.

² So darf gemäß GenDG § 18 ein Versicherer weder vor noch nach Abschluss eines Versicherungsvertrages die Durchführung gene-tischer Untersuchungen oder die Mitteilung von Ergebnissen aus bereits vorgenommenen genetischen Untersuchungen verlangen, solche Ergebnisse entgegennehmen oder verwenden. Allerdings gibt es Ausnahmen für Lebens-, Berufsunfähigkeits-, Erwerbsunfä-higkeits- und Pflegerentenversicherungen, wenn Leistungen von mehr als 300.000 Euro oder mehr als 30.000 Euro Jahresrente vereinbart werden. Außerdem müssen klinisch bereits manifeste (Vor-)Erkrankungen des Versicherungsnehmers in jedem Fall angegeben werden, unabhängig davon, ob sie genetisch oder anderweitig diagnostiziert wurden.



Eine Liste genetischer Beratungs-stellen in Deutschland finden Sie unter: www.gfhev.de

Forum: Klarheit für Ihre Familie

Sie sind nicht allein: Im Folgenden finden Sie zahlreiche Fragen und Antworten zu MPS-Erkrankungen.

Warum werden genetische Untersuchungen gemacht?

Das ist ein ganz normales Vorgehen bei dem Verdacht auf eine seltene Erbkrankheit wie MPS. Genetische Untersuchungen sind seit fast 30 Jahren unverzichtbarer Bestandteil der medizinischen Diagnostik. Sie ermöglichen eine eindeutige Abklärung und bieten damit die Chance, dass Betroffene frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden können.

Warum muss man sich bei einem positiven Testergebnis in einem spezialisierten Zentrum vorstellen? Wir haben doch schon lange guten Kontakt zu unserem Kinderarzt.

Lysosomale Speichererkrankungen sind sehr selten. Die Ärzte in den spezialisierten Zentren haben durch ihre langjährige Tätigkeit enorme Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von seltenen Erkrankungen. In einem Zentrum bekommt ihr Kind die beste ärztliche Versorgung. Trotzdem sollte der Kontakt zu Ihrem Kinderarzt vor Ort unbedingt gehalten werden.

Bei meinem Sohn wurde wegen Verdacht auf Morbus Hunter eine Enzym-Diagnostik durchgeführt. Die Enzym-Aktivität lag im Normbereich. Ist jetzt ein Morbus Hunter sicher ausgeschlossen?

Ja. In Abhängigkeit von den Symptomen können allerdings weiterführende Untersuchungen sinnvoll sein, um andere Typen der Mukopolysaccharidosen auszuschließen, die dem Morbus Hunter klinisch ähneln.

Kommen für die Testung Kosten auf uns zu?

Die Kosten für die Enzym-Diagnostik und die genetische Untersuchung zahlen die Krankenkassen oder auch die Hersteller der Enzymersatztherapien. Bei privaten Krankenkassen empfiehlt es sich, zur Sicherheit vorher eine Kostenübernahmebestätigung einzuholen.

Forum: Klarheit für Ihre Familie

Bei meinem Kind sind die Symptome ja noch nicht so schlimm. Muss das mit der Testung wirklich jetzt schon sein oder kann man damit noch etwas warten?

Natürlich können Sie frei entscheiden, wann Ihr Kind getestet wird. Aber wenn Ihr Kind tatsächlich eine Mukopolysaccharidose hat, könnten eine Verzögerung der Diagnosestellung und damit möglicherweise der verzögerte Beginn der Therapie gesundheitliche Nachteile und Risiken für Ihr Kind bergen.

Wir Eltern sind doch gesund, warum hat unser Kind Morbus Hunter?

Jeder Mensch trägt einzelne defekte Erbanlagen, ohne davon etwas zu merken – wenn der Gendefekt z. B. auf einem Chromosom liegt, das doppelt vorhanden ist und eine funktionierende Genkopie ausreichend ist. Weil Frauen und Mädchen zwei X-Chromosomen haben, zeigen sie

für Erbkrankheiten, die über das X-Chromosom vererbt werden, nur selten das volle Krankheitsbild. Sie können den Gendefekt aber an ihre Kinder vererben.

Unser Sohn hat Morbus Hunter. Können wir trotzdem gesunde Kinder bekommen oder werden alle weiteren Kinder auch Morbus Hunter haben?

Jeder Sohn einer Überträgerin hat statistisch ein Risiko von 50 %, die fehlerhafte Erbanlage von seiner Mutter zu erben und dadurch zu erkranken. Allerdings besteht auch eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, dass ein Sohn die unveränderte Erbanlage erbt und nicht betroffen ist. Außerdem muss nicht jede Mutter eines Betroffenen Überträgerin sein, denn Gendefekte können gelegentlich bei Betroffenen neu entstanden sein (Spontanmutationen). In dem Fall wären alle weiteren Kinder nicht betroffen.

Meine Tochter ist 20 Jahre alt und frisch verheiratet. Kann man durch eine Enzym-Diagnostik bei ihr feststellen, ob sie Überträgerin für Morbus Hunter ist und ihre künftigen Kinder daran erkranken können?

Bei Mädchen/Frauen ist die Enzym-Diagnostik zur Feststellung eines möglichen Überträgerinnen-Status weder aussagekräftig noch sinnvoll. Für die Klärung eines möglichen Überträgerinnen-Status sind gezielte genetische Untersuchungen des IDS-Gens in einem molekulargenetischen Labor erforderlich.

Müssen sich alle Angehörigen eines Patienten mit Morbus Hunter jetzt testen lassen? Wir haben Bedenken, innerhalb der Familie unnötig viel Unruhe zu stiften.

Eine Testung empfiehlt sich vor allem bei bestehendem Kinderwunsch, bei einer Schwangerschaft oder wenn Angehörige entsprechende Symptome

zeigen. Aber natürlich können sich auch alle anderen interessierten Angehörigen genetisch beraten und testen lassen.

In unserer Familie ist nicht nur mein Sohn, sondern auch die Tochter meiner Schwester erkrankt. Das Krankheitsbild dieses Mädchens ähnelt dem des Morbus Hunter bei meinem Sohn. Kann auch bei meiner Nichte Morbus Hunter vorliegen?

Das ist eher unwahrscheinlich. Man kann diese Vermutung allerdings nicht von vornherein von der Hand weisen. Wenn im Einzelfall bei einem Mädchen der begründete Verdacht auf Morbus Hunter besteht, sind genetische Untersuchungen in einem spezialisierten Labor erforderlich.

Neben spezialisierten Ärzten in den Zentren für seltene Erkrankungen und Stoffwechsel-Schwerpunktambulanzen helfen Ihnen gerne auch die Berater in sozialpädiatrischen Zentren weiter. Doch auch der Rat von Betroffenen kann sehr hilfreich sein. Neben regionalen Selbsthilfegruppen von Familien mit MPS-Patienten steht Ihnen auch die Geschäfts- und Beratungsstelle der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V. hilfreich zur Seite.

Patientenselbsthilfe:

Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.

Geschäfts- und Beratungsstelle

Herstallstraße 35

63739 Aschaffenburg

Tel.: +49 6021 8583-73

Fax: +49 6021 8583-72

E-Mail: info@mps-ev.de

Redaktion:

Fachhumangenetikerin

Dr. Simone Heidemann aus Kiel

Facharzt für Humangenetik

Prof. Andreas Gal aus Hamburg

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Jägerstr. 27

10117 Berlin

Tel. 0800 / 295 3333 (gebührenfrei)

Fax: 07531 3666 – 1257

E-Mail: customer-servicecenter@takeda.com

