



Morbus Hunter in der Pädiatrie: Frühzeitig erkennen, früh behandeln

Mit der Expertise von:

PD Dr. med. Nicole Maria Muschol & Dr. med. Ali Tunç Tuncel
(Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) (Universitätsklinikum Heidelberg)

Lernziele:

- Ursachen & Prävalenz des Morbus Hunter
- Symptome frühzeitig erkennen
- Diagnostik & Therapieoptionen
- Vertiefung der Lerninhalte anhand von 2 Patientenfällen

Diese Fortbildung findet statt mit
freundlicher Unterstützung von:



CME-zertifizierte Fortbildung:



Besuchen Sie uns auch online unter www.healthcme.de! Dort können Sie die Lernerfolgskontrolle bequem online bearbeiten und direkt versenden. Zusätzlich steht Ihnen dort auch dieses CME-Modul im PDF-Format zur Verfügung. Alternativ können Sie die Lernerfolgskontrolle auf der Rückseite dieser Broschüre ausfüllen und uns per Fax zusenden. Sie erhalten dann das Teilnahmezertifikat. Die Ärztekammer Niedersachsen hat für die Fortbildung 2 CME-Punkte ab 7 richtigen Antworten anerkannt.

Ursachen & Prävalenz des Morbus Hunter

Was ist Morbus Hunter

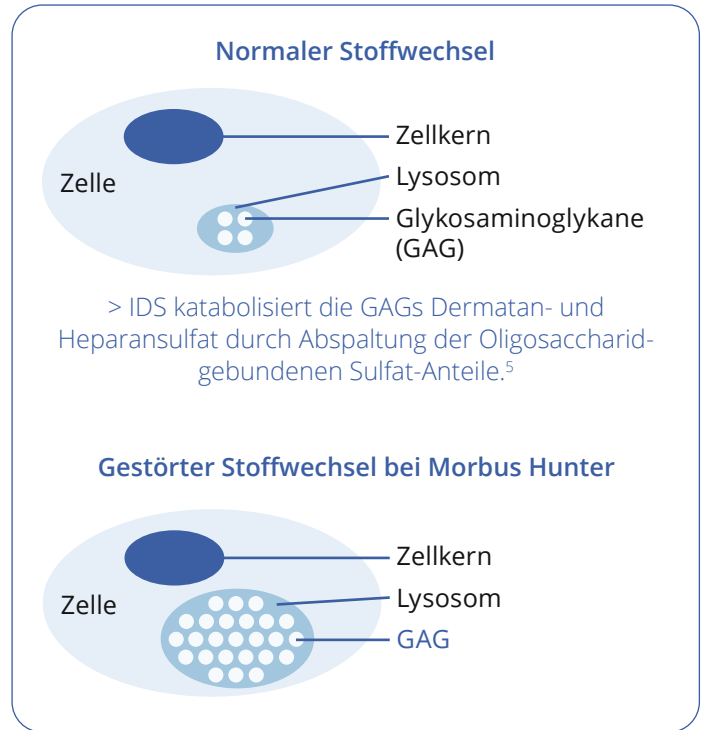
Morbus Hunter, auch bekannt als Mukopolysaccharidose Typ II (MPS II), ist eine progrediente lysosomale Speicherkrankheit, bei der sich Stoffwechselprodukte im Körper ansammeln.¹

Die Erkrankung wird durch einen Mangel oder Fehlen des Iduronat-2-Sulfatase (IDS)-Enzyms verursacht, was durch eine Mutation im *IDS*-Gen ausgelöst wird.¹⁻³ Konkret kommt es zu einer progredienten Anhäufung von Glykosaminoglykanen (GAG). Diese interferiert mit der Zellfunktion in allen Organsystemen.^{2,4}



Gut zu wissen

Da es sich bei Morbus Hunter um eine multi-systemische Krankheit handelt, geht er mit vielen verschiedenen Anzeichen und Symptomen einher. Das Spektrum umfasst dabei somatische (nicht-neuropathische) sowie neurologische (neuropathische) Symptome. Neurologische Beeinträchtigungen zeigen fast 7 von 10 Patient:innen mit Morbus Hunter.^{2,4}

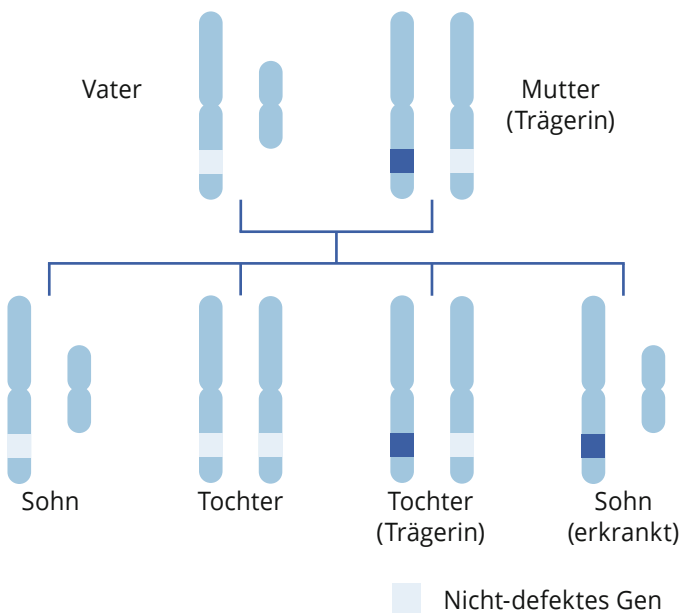


Morbus Hunter ist eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung⁶

Morbus Hunter tritt mit einer Prävalenz von ca. 1:140.000 bis 1:156.000 auf.^{6,7} Es ist fast ausschließlich das männliche Geschlecht betroffen.⁶ Heterozygote Frauen verfügen i. d. R. über 50 % ihrer normalen Iduronat-2-Sulfatase-Aktivität und sind asymptomatisch.⁸

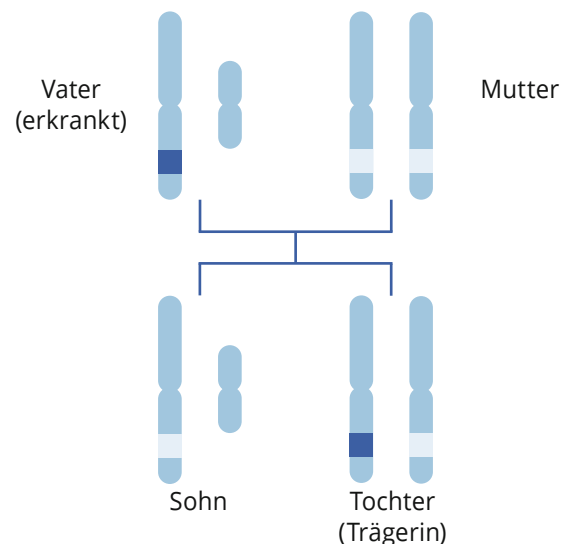
Beispiel 1

50%-ige Wahrscheinlichkeit, dass eine betroffene Mutter das X-Chromosom mit dem defekten Gen an ihre Kinder weitergibt



Beispiel 2

Ein erkrankter Vater vererbt das X-Chromosom mit dem defekten Gen an alle Töchter



Symptome frühzeitig erkennen

Bei Morbus Hunter sind **neuropathische** (schwere Form) und **nicht-neuropathische** (attenuierte Form) Verlaufsformen möglich. Beide Formen zeigen somatische Anzeichen und Symptome, wobei die neuropathische Form zusätzlich kognitive Einschränkungen zeigt.¹

Mögliche Symptome der neuropathischen Verlaufsform

Entwicklung & Neurologie

- Entwicklungsstörungen⁹
- Verhaltens- & Schlafstörungen⁹
- Progredienter Verlust kognitiver & funktioneller Fähigkeiten⁹
- Epilepsie⁹
- Hydrozephalus⁹
- Papillenschwellung^{6,9}
- Schwerhörigkeit^{6,9}
- Schluckstörungen^{6,9}
- Karpaltunnelsyndrom⁹
- Fein- und grobmotorische Auffälligkeiten⁶
- Rückenmarkskompression⁶
- Chronische Diarrhoe^{6,9}

Typische nicht-neuropathische Symptome, die einen Verdacht auf Morbus Hunter wecken sollten

Augen¹⁰

- Retinopathie (i. d. R. ohne Hornhauttrübung)

Herz⁶

- Klappenerkrankungen ▶ Hypertrophie des linken & rechten Ventrikels ▶ Herzversagen

Gesichtszüge⁶

- Normal bei Geburt, Makrozephalie
- Im Alter von 2 – 4 Jahren: vorgewölbte Stirn, geschwollene Augenlider, volle Wangen, tiefliegende Nasenwurzel, breite Nase, wulstige Lippen, fleischige Ohren, kurzer Hals

Gastrointestinal⁶

- Nabel- & Leistenhernie
- Aufgeblähtes Abdomen (Hepatosplenomegalie)
- Chronische Diarrhoe

HNO⁶

- Rezidivierende Otitiden, progredienter Hörverlust
- Makroglossie, Mandeln & Polypen
- Schwierigkeiten beim Kauen & Schlucken

Skelett

- Kleinwuchs, klauenartige Hände, Gelenksteifigkeit, Zehenspitzengang⁶
- Dysostosis multiplex¹⁰
- Hüftdysplasie¹⁰
- Karpaltunnelsyndrom⁹
- Wirbelsäulendeformitäten¹¹

Atemwege

- Infektionen der oberen & unteren Atemwege⁹
- Obstruktive & restriktive Atemwegserkrankungen⁶
- Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom⁶

Erste Anzeichen und Symptome einer Ansammlung von Glykosaminoglykanen äußern sich bei den meisten betroffenen Kindern im Alter von 2 – 4 Jahren. Typische Anzeichen des Morbus Hunter sind faziale Merkmale, Gelenksteifigkeit, Hepatosplenomegalie, rezidivierende Otitiden & Hernien (Nabel- & Leistenbrüche; im Alter von 1 – 2 Jahren).^{2,11} Morbus Hunter frühzeitig zu erkennen ist eine Herausforderung, denn viele seiner Anzeichen sind übliche Beschwerden in der Kindheit und erst in der Kombination weisen sie auf das Vorliegen von Morbus Hunter hin.^{2,8,11}



Gut zu wissen

Eine kontinuierliche interdisziplinäre klinische Betreuung von Patient:innen mit Morbus Hunter ist lebenslang notwendig.^{2,9}

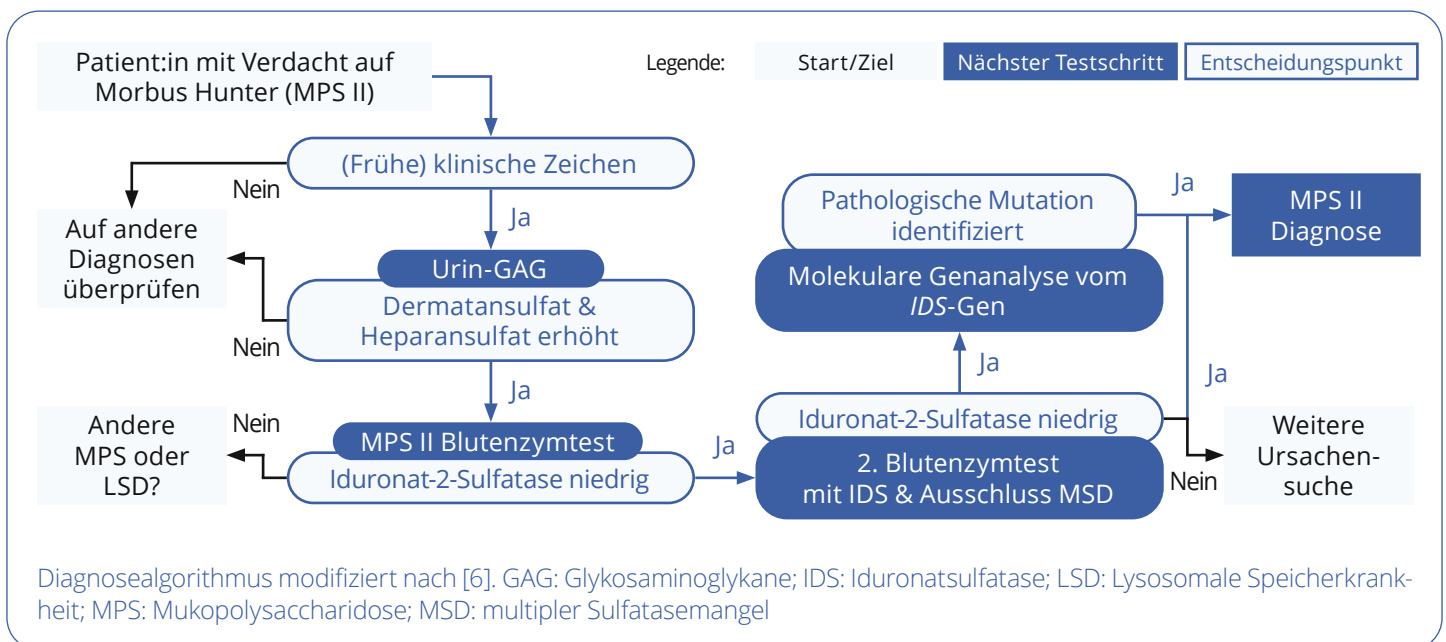
Morbus Hunter Diagnoseschema aus der klinischen Praxis

Dr. Tuncel erläutert das Diagnoseschema aus klinischer Sicht

Wenn **frühe klinische Zeichen** vorliegen und der klinische Verdacht einer MPS II geäußert wird, ist **der erste Schritt die Bestimmung der Gesamt-Glykosaminoglykane, kurz GAG, im Urin**. Diese werden im Urin zunächst photometrisch gemessen. Bei erhöhter Konzentration der Gesamt-Glykosaminoglykane im Urin kann dann gegebenenfalls eine Mukopolysaccharid-Gelelektrophorese angeschlossen werden. Hier zeigt sich bei Vorliegen einer MPS II eine erhöhte Ausscheidung von Dermatansulfat und Heparansulfat im Urin.



Bei einer erhöhten Ausscheidung dieser Substanzen ist jedoch MPS II nicht die einzige **Differenzialdiagnose**. Die erhöhte Ausscheidung von Dermatansulfat und Heparansulfat im Urin wird auch bei MPS I und MPS VI beobachtet, weswegen die Bestimmung der entsprechenden **Enzymaktivitäten** ebenfalls erfolgen soll. Die Erkrankung MPS II ist bedingt durch den Mangel bzw. Defekt des Enzyms Iduronat-2-Sulfatase, deren Aktivität im Blut oder in Fibroblasten bestimmt werden kann. Eine normale Aktivität der Iduronat-2-Sulfatase macht das Vorliegen einer MPS II sehr unwahrscheinlich. Allerdings ist die Diagnose einer MPS II auch nicht sichergestellt, wenn die **Iduronat-2-Sulfatase-Aktivität reduziert** ist.



In diesem Fall sollte die Aktivität mindestens einer weiteren Sulfatase, zum Beispiel die der Arylsulfatase A, deren Mangel zu dem Krankheitsbild der metachromatischen Leukodystrophie führt, **untersucht werden**. Ist die Aktivität weiterer Sulfatasen erniedrigt, könnte ein multipler Sulfatase-Mangel vorliegen. Die Symptome dieser Krankheit können der von MPS II sehr ähnlich sein. Wenn eine **isoliert reduzierte Aktivität der Iduronat-2-Sulfatase** vorliegt, erhärtet sich der Verdacht des Vorliegens einer MPS II.

Nun sollte zur **Bestätigung bzw. Unterstützung der biochemischen Diagnose eine molekulargenetische Analyse des IDS-Gens** veranlasst werden. Da es sich bei MPS II um eine X-chromosomal vererbte Erkrankung handelt, weisen männliche Patienten eine hemizygoten Variante auf dem X-Chromosom auf. Damit ist die Diagnose einer MPS II auch molekulargenetisch bestätigt.

Warum eine frühe Diagnose & Therapie von Morbus Hunter wichtig ist

PD Dr. Muschol erklärt, warum eine frühe Diagnose & Therapie wichtig ist

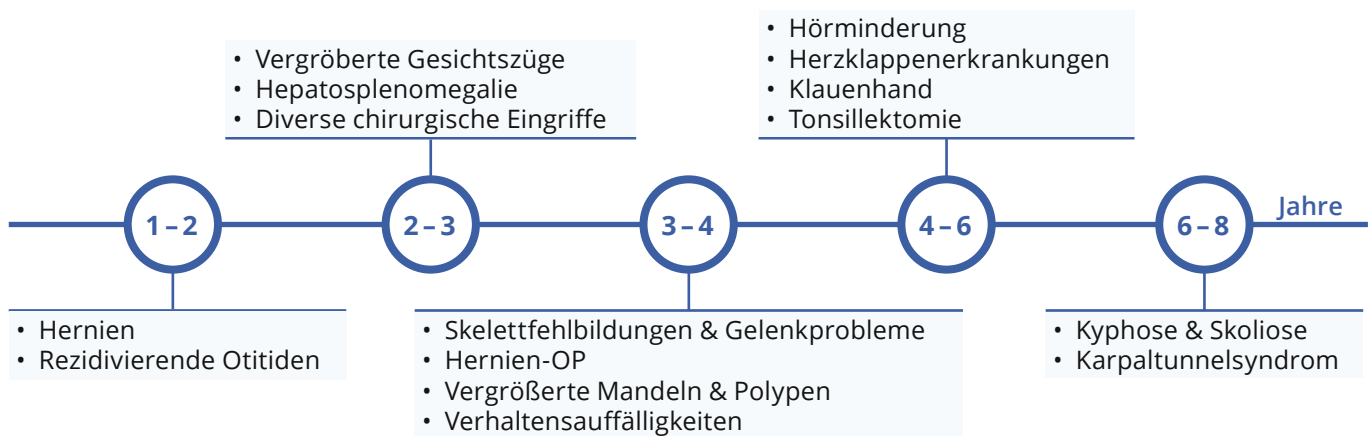
Die Diagnosestellung eines Morbus Hunter ist immer eine gewisse Herausforderung. Das liegt an mehreren Aspekten. Speicherkrankheiten sind chronisch fortschreitende Krankheiten, d. h. im Laufe des Lebens speichere ich immer mehr Substanzen und damit kommen auch Symptome über die Zeit immer stärker zum Vorschein. Am Anfang sind nur wenige Symptome da oder eben auch sehr unspezifische Symptome, wie z. B. Durchfälle, Infekt-Häufungen oder ein dicker Bauch.

Erst mit der Zeit kommen dann weitere Symptome hinzu. Im Grunde muss der betreuende Arzt oder die betreuende Ärztin in dem Moment aufmerksam werden, wenn verschiedene Organsysteme betroffen sind, und daran denken, dass dem eine Grunderkrankung zugrunde liegen könnte. Damit kann man auf die Spur des Morbus Hunter kommen.



Wenn man die Diagnose früh stellt, hat das erhebliche Vorteile, weil man eben auch früh eine Therapie einleiten kann, in der Regel eine Enzymersatztherapie. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass ein früher Therapiebeginn mit erheblich verbessertem Outcome einhergeht, das trifft sowohl auf die Enzymersatztherapie zu als auch auf mögliche zukünftige Therapieoptionen, z. B. im Rahmen klinischer Studien.

Beispielhafter Verlauf



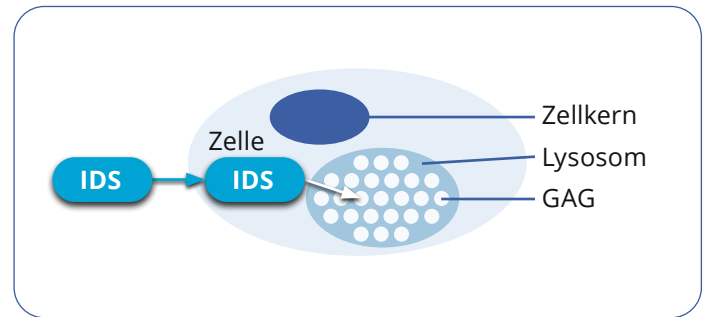
Expert:innen-Tipp

Bei Verdacht auf Morbus Hunter Patient:in für eine frühzeitige Beurteilung, Diagnose und Nachsorge an ein Fachzentrum überweisen.

Therapieoptionen

Die einzige zugelassene Therapieoption: Idursulfase

Das Enzym Iduronat-2-Sulfatase (IDS) ist bei Patienten mit Hunter-Syndrom nicht oder nur in unzureichendem Maße vorhanden. Daher sammeln sich zunehmend Glykosaminoglykane (GAG) in den Zellen an. **Idursulfase** ist eine gereinigte Form des rekombinant hergestellten lysosomalen Enzyms Iduronat-2-Sulfatase. Spezielle Moleküleigenschaften ermöglichen die Internalisierung des rekombinanten Enzyms in die Zelle zur Aufnahme in die Lysosomen. In den intrazellulären Lysosomen zielt Idursulfase auf die Katabolisierung der angesammelten GAG ab.¹²



Gut zu wissen

Idursulfase ist zur intravenösen Langzeitbehandlung von Patienten mit Hunter-Syndrom (Mukopolysaccharidose II) zugelassen¹⁴ und aktuell die einzige zugelassene kausale Therapieoption.¹⁵

Studiendaten zur Überlebenszeit unter Idursulfase¹⁶

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Morbus Hunter unter Behandlung mit Idursulfase betrug 33,0 Jahre gegenüber 21,2 Jahre bei unbehandelten Hunter-Patienten*.¹⁶ Weitere beobachtete klinische Effekte einer Idursulfase-Therapie bei Patienten mit Morbus Hunter:¹⁷⁻²¹

- Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit, Lungenfunktion und kardialen Funktion
- Beschleunigtes Wachstum bei frühzeitigem Therapiebeginn

Experimentelle & potenzielle zukünftige Therapieoptionen

Zur Stammzelltransplantation (Tx; experimenteller Ansatz²²) bei Morbus Hunter ist die Datenlage begrenzt und heterogen.¹³ Die Datenlage deutet auf gemischte Ergebnisse bzgl. Milderung der neuropathischen Manifestationen hin.¹³ Es ist unklar, ob ein langfristiger Behandlungsbenefit bei Patient:innen mit schweren Verlaufsformen erzielt werden kann^{13,23-24} (**siehe 2. Kasuistik, S. 9**). Beispiele für potenzielle zukünftige Therapieoptionen, die in der Erforschung sind:

- Modifizierte Enzymersatztherapien (u. a. mit Fusionsproteinen)⁵
- Gentherapie^{5,25-27}
- Anti-inflammatorische Therapie²⁸



Gut zu wissen

Spezialisierte Kolleg:innen in Fachzentren behalten die aktuell zugelassenen Therapieoptionen und den Stand der Forschung kontinuierlich im Blick. Überweisen Sie daher bei Verdacht auf Morbus Hunter Ihre Patient:innen für eine frühzeitige Beurteilung, Diagnose und Nachsorge an ein Fachzentrum.

Kasuistik 1: Vorstellung des Patienten

In diesem Fall handelt es sich um einen mittlerweile 18-jährigen Patienten mit Morbus Hunter (MPS II). Der Patient ist in der 39. + 4 Schwangerschaftswoche (SSW) mit einem Geburtsgewicht von 3.200 g, einer Körperlänge von 51 cm und einem Kopfumfang von 34 cm auf die Welt gekommen. Alle Körpermaße lagen damit zum Zeitpunkt der Geburt dem Gestationsalter entsprechend im Referenzbereich.

Seine ersten freien Schritte machte der Patient im Alter von 11 Monaten. Im Alter von 2 Jahren fiel er mit einem vorgewölbten Bauch und einer vorgewölbten Stirn auf. Daraufhin begann die Suche nach einer übergeordneten Ursache. Bis zu diesem Zeitpunkt war seine Sprachentwicklung altersentsprechend. In den darauffolgenden Monaten wurde die Verdachtsdiagnose einer MPS II ausgesprochen, die sich dann durch biochemische und molekulargenetische Untersuchungen bestätigt hat.



* Ergebnisse einer internationalen, prospektiven Registerstudie zur Langzeitbeobachtung des Überlebens von Morbus Hunter Patienten (N = 895 gesamt) unter Idursulfase (N = 800) im Vergleich mit unbehandelten Hunter-Patienten (N = 95).¹⁶

Kasuistik 1: Laborbefunde zur Diagnostik

Laborbefunde

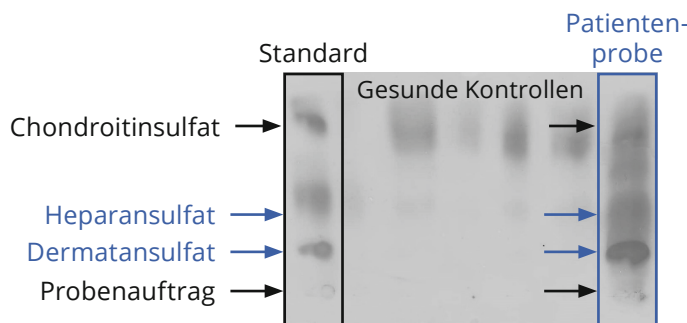
Urinuntersuchung

Urin-Kreatinin 87,6 mg/dl
pH-Wert 5

Lysosomale Diagnostik

Mukopolysaccharid-Suchtest: **60,5** mg/mol Kreatinin
(Normbereich: 0 – 21)

Lysosomale Diagnostik: MPS-Elektrophorese



Die Auftrennung zeigte ein auffälliges Verteilungsmuster der Glykosaminoglykane (GAG) mit einer **vermehrten Ausscheidung** von **Heparansulfat** und **Dermatansulfat**.

Angesichts der erhöhten Ausscheidung von Heparan- und Dermatansulfat im Urin war dies dringend verdächtig auf eine Mukopolysaccharidose Typ I, II oder VII. Eine weitere Abklärung war nötig. Im nächsten Schritt wurden daher Enzymaktivitäten im Plasma und in Leukozyten bestimmt.

Lysosomale Diagnostik im Plasma

Iduronat-Sulfatase	0 mU/ml (Norm. 1,05 – 5,58)
β-Glukuronidase (Referenz)	0,48 mU/ml (Norm. 0,19 – 1,52)
Chitotriosidase	31,6 nmol/ml/Stunde (Norm. 0,0 – 100,0)

Lysosomale Diagnostik in Leukozyten

α-L-Iduronidase	0,114 mU/mg (Norm. 0,023 – 0,138)
Iduronat-Sulfatase	0 mU/mg (Norm. 0,07 – 0,41)
Arylsulfatase B	1,72 mU/mg (Norm. 0,70 – 2,95)
β-Galaktosidase (Referenz)	1,81 mU/mg (Norm. 0,70 – 2,40)

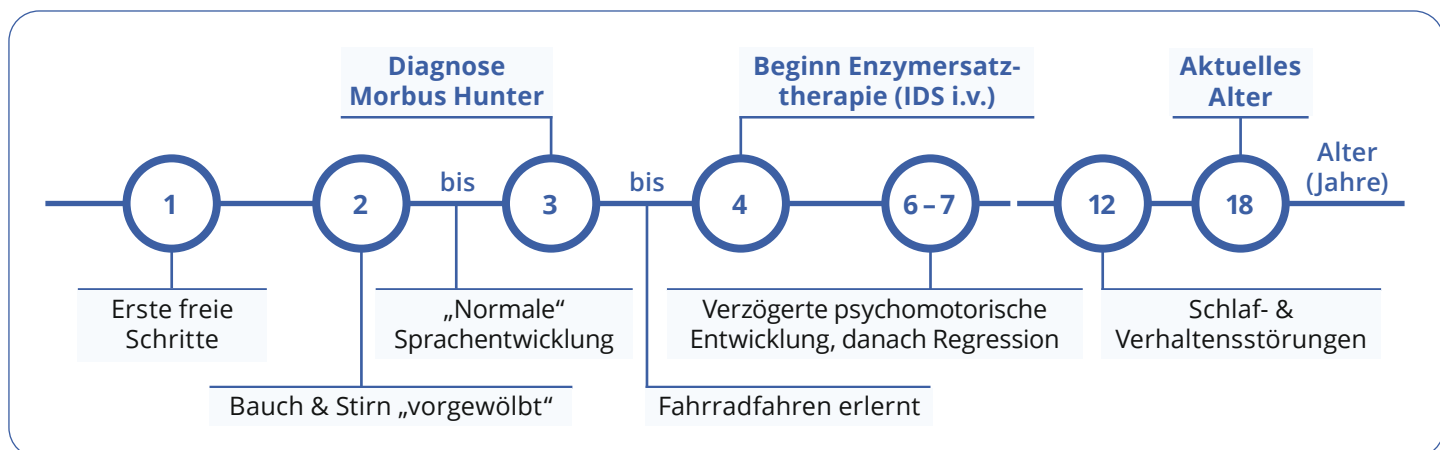
- ▶ Nicht nachweisbar niedrige Aktivität der Iduronat-Sulfatase im Plasma und in Leukozyten.
- ▶ Zusammen mit der erhöhten Ausscheidung der Gesamt-GAG sowie der vermehrten Ausscheidung von Dermatansulfat im Urin, bestätigt sich das Vorliegen eines Morbus Hunter.

Kasuistik 1: Medikamentöse Therapie und weiterer Verlauf

Umgehend nach der Diagnosestellung, etwa im Alter von 4 Jahren, ist mit der verfügbaren **Enzymersatztherapie** eine Behandlung begonnen worden.

Der Patient hat zwischen dem Alter von 3 und 4 Jahren das Fahrradfahren erlernt. Laut Angaben der Eltern sei er im Alter von ca. 7 Jahren am Höhepunkt seiner Entwicklung gewesen. Ab diesem Zeitpunkt wurde dann eine neurologische Regression beobachtet. Im Verlauf hat der Patient vor allem durch den Eintritt der **Pubertät vermehrt Verhaltens- und Schlafstörungen** entwickelt, die eine kinder- und jugendpsychiatrische Betreuung notwendig gemacht haben. In der Pubertät kamen zusätzlich zu den Verhaltens- und Schlafstörungen auch **orthopädische Probleme wie Skoliose und Hüftkopfnekrose** hinzu.

Kasuistik 1: Medikamentöse Therapie und weiterer Verlauf (Fortsetzung)



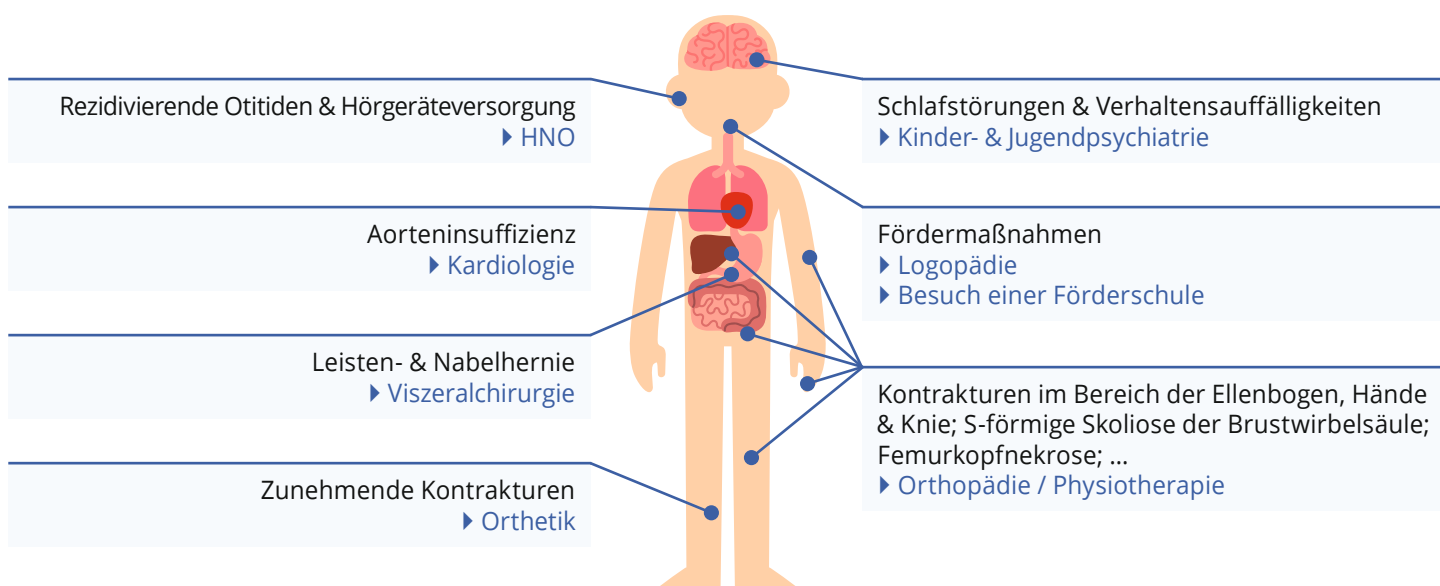
Kasuistik 1: Verhaltensauffälligkeiten als Teenager

Zu den beobachteten Verhaltensauffälligkeiten im Alter von 13 – 14 Jahren zählten:

- **Sozialer Rückzug mit Desinteresse** an täglichen Aktivitäten
- **Zunahme von autistischen Verhaltensmustern**
- Nachts im Haus umherlaufen, Lichter anmachen, Bücher lesen, sich dann zur Schwester ins Bett legen, ihr die Decke wegnehmen, sie mit Stofftieren bewerfen (**Fremdaggressionen**)
- Einmalig ist der Patient auch **aus dem Haus gelaufen**
- Kein gutes **Gefahrenbewusstsein**
- Insgesamt keine Selbst- und Fremdverletzungen

Kasuistik 1: Interdisziplinäre Betreuung & multimodale Behandlung

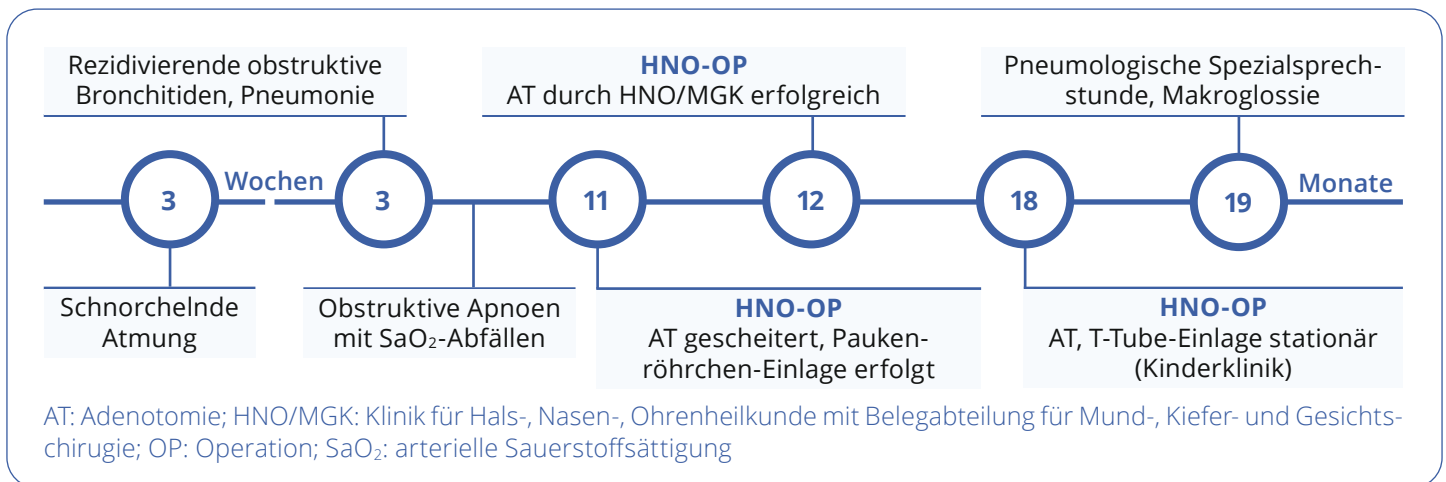
Die Übersicht der Symptome des Patienten verdeutlicht, warum eine alleinige kinderärztliche oder neuropädiatrische Betreuung in der Behandlung von Kindern mit Morbus Hunter nicht ausreichend ist. Es muss eine interdisziplinäre Betreuung und multimodale Behandlung gewährleistet werden. Diese besteht aus regelmäßigen HNO-ärztlichen, augenärztlichen, orthopädischen und kinder-kardiologischen Verlaufskontrollen. Zusätzlich zu den bereits genannten Aspekten ist eine sozialrechtliche aber auch eine psychologische Betreuung der Familien unentbehrlich.



Kasuistik 2: Vorstellung des Patienten

Wie PD Dr. Muschol im Klinikalltag auf den Patienten aufmerksam wurde

Im Klinikalltag bin ich auf den Patienten im Rahmen einer Visite auf der Säuglings- und Kleinkinderstation aufmerksam geworden. Der Patient war damals 19 Monate alt und als Belegpatient zur HNO-OP auf die Station aufgenommen worden. Eigentlich werden diese Belegpatienten von uns Pädiatern nicht visitiert. Darum hatten wir noch vor dem Zimmer beschlossen, nur einmal kurz „Hallo“ zu sagen und bei dem Patienten keine Kurvenvisite zu machen. Und in dem Moment ging die Tür von dem Zimmer auf und die Mutter stand mit dem Kind auf dem Arm in der Tür. Und es war im Grunde innerhalb von Sekunden eine Blickdiagnose. Dieses Kind wies die typischen fazialen Stigmata einer Mukopolysaccharidose auf: Es hatte struppige Haare, eine prominente Stirn, einen großen Kopf, eine tiefliegende Nasenwurzel, volle Wangen, fleischige Ohrfläppchen, eine große Zunge, einen kurzen Hals. Diese Blickdiagnose hat dann zur weiteren Diagnostik geführt.



Kasuistik 2: (Familien-)Anamnese

Familienanamnese unauffällig

- 2. Kind nicht konsanguiner Eltern
- Schwangerschaft unauffällig
- Geburt per geplanter Sectio in der 37. + 3 SSW

- Geburtsgewicht: 5.100 g
- Körperlänge: 56 cm
- Kopfumfang: 39,5 cm
- APGAR-Score: 9 / 10 / 10



Gut zu wissen

Kinder mit Morbus Hunter sind oft zunächst relativ schwer und groß, im späteren Verlauf knickt die Wachstumskurve jedoch ab.

Kasuistik 2: Klinisches Bild des Morbus Hunter

- Makrozephalus, dysmorphe Stigmata, Makroglossie
- Kardiale und pulmonale Beteiligung
- Hepatosplenomegalie, Diarrhoen, Nabel- & Leistenhernie
- Keine Hornhauttrübung
- Rekurrente HNO-Infektionen, chronische Rhinitis, Mittel- und Innenohrschwerhörigkeit
- Kleinwuchs, Gelenkkontrakturen, knöcherne Deformitäten

Neuropathische Form:

- Entwicklungsstörung, Demenz, Verhaltensauffälligkeiten, Epilepsie



Kasuistik 2: Laborwerte & Diagnose

- Glykosaminoglykane (GAG) im Urin: 107 mg/mmol Krea (-21,3)
- Enzymaktivität der Iduronat-2-Sulfatase (IDS): nicht nachweisbar
- Molekulargenetik (IDS-Gen): Nachweis von Nonsense-Variante

► **Diagnose Morbus Hunter im Alter von 21 Monaten bestätigt**

Kasuistik 2: Untersuchungen nach der Diagnosestellung mit 21 Monaten

Echokardiografie:	unauffällig	NLG:	Hinweis auf Karpaltunnelsyndrom
Schlaflabor:	unauffällig	cMRT:	multiple prominente VRB
Abdomen-Sonografie:	Hepatosplenomegalie	Kognitive Testung:	altersentsprechend, dezente Sprachentwicklungsverzögerung
Orthopädisches Konsil:	keine wesentlichen Kontrakturen	Audiometrie / BERA:	unauffällig
Röntgen (Wirbelsäule, Hüfte & Hand):	Hinweise auf Dysostosis multiplex	Augenkonsil:	unauffällig

BERA: brainstem evoked response audiometry (Hirnstammaudiometrie); cMRT: craniale Magnetresonanztomografie; EKG: Elektrokardiogramm; NLG: Nervenleitgeschwindigkeitsmessung; VRB: Virchow-Robin-Räume (perivaskuläre, flüssigkeitsgefüllte Hohlräume um perforierende Arterien und Venen im Hirnparenchym)

Kasuistik 2: Therapie des Morbus Hunter

PD Dr. Muschol erläutert die Hintergründe zu den Therapieentscheidungen

Wir haben nach der Diagnosebestätigung überlegt, welche therapeutischen Optionen zur Verfügung stehen. Neben der symptomatischen Therapie wie Logopädie, Ergotherapie, Physiotherapie etc., steht die Enzyersatztherapie als zugelassene kausale Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Mit dieser Therapie kann man gut die peripheren Manifestationen der Erkrankung erreichen, also die Speicherung in z. B. Leber und Milz oder die Atemwege, aber nicht das zentrale Nervensystem. Und das hat dann dazu geführt, dass wir mit der Familie neben der Enzyersatztherapie auch die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation diskutiert haben. Diese ist ein etabliertes Verfahren für Patienten mit MPS I, der schweren Form, dem Morbus Hurler, weil sich hier gezeigt hat, dass man durch so eine Stammzelltransplantation auch das zentrale Nervensystem erreichen kann und damit eine Neurodegeneration verhindern kann. Zur MPS II, also dem Morbus Hunter, liegen da allerdings sehr wenige Daten vor. Wir haben damals mit der Familie besprochen, dass es ein experimentelles Verfahren ist und dass man nicht sicher wissen kann, wie das Auskommen nach einer solchen Stammzelltransplantation ist.

Symptomatische Therapie

- u. a. Physiotherapie

Intravenöse Enzyersatztherapie

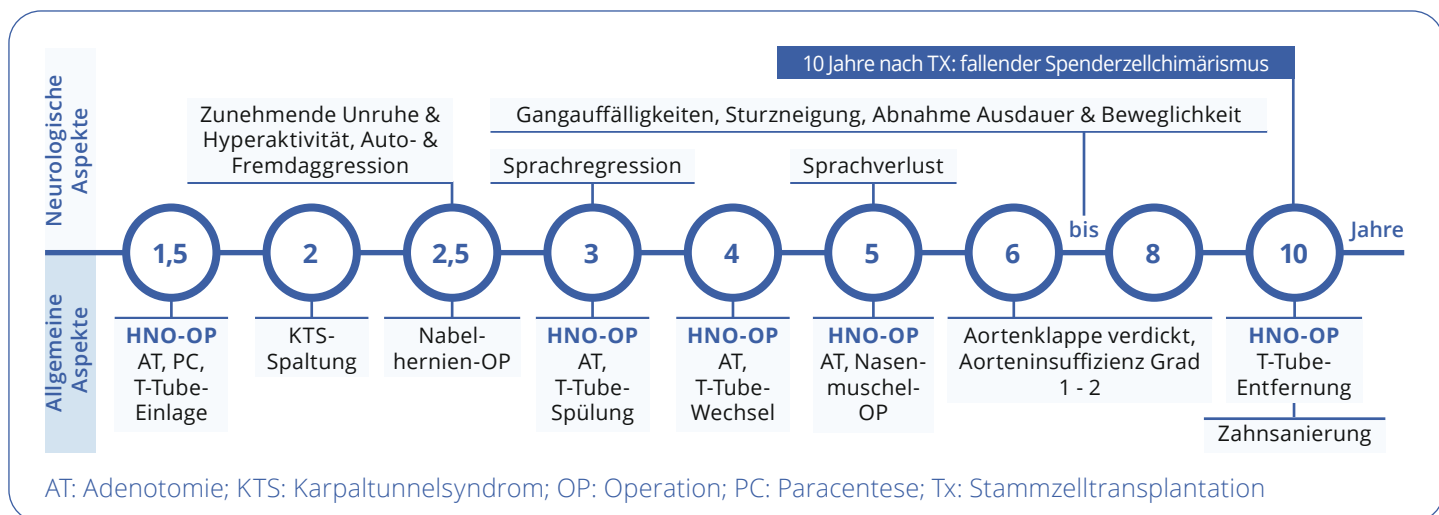
- mit rekombinanter Iduronat-2-Sulfatase (IDS)
1x pro Woche für 3 Monate
- Abbruch aufgrund allergischer Reaktion

Stammzelltransplantation

- Fremdspender-Tx im Alter von 25 Monaten

Wir haben zunächst mit einer Enzyersatztherapie begonnen, die der Patient auch am Anfang gut vertragen hat. Aber nach einiger Zeit ist es zu allergischen Reaktionen gekommen. Und die haben dann dazu geführt, dass die Familie die Therapie abbrechen wollte und dass wir dann auch den Weg der Stammzelltransplantation gegangen sind, um auch das zentrale Nervensystem zu adressieren.

Kasuistik 2: Weiterer Verlauf nach Stammzelltransplantation (Tx) mit 25 Monaten



Literatur

- Neufeld EF et al. In: SCRIVER, CR. et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001;8:3421-52.
- Burton BK & Giugliani R. Eur J Pediatr 2012;171(4):631-9.
- Meikle PJ. JAMA 1999;281(3):249-54.
- Amartino H. Eur Neurol Rev. 2015;10(01):90-4.
- Zapolnik P & Pyrkosz A. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(11):5490.
- Scarpa M et al. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:72.
- Baehner F et al. J Inherit Metab. Dis. 2005;28(6):1011-7.
- Martin R et al. Pediatrics 2008;121(2):e377-86.
- Muenzer J et al. Pediatrics 2009;124(6):e1228-39.
- Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. 2007 [Update Oktober 2018]. In: Adam MP et al. GeneReviews.
- Wraith JE et al. Genet Med. 2008;10(7):508-16.
- Whiteman DA & Kimura A. Drug Des Devel Ther. 2017;11:2467-80.
- Horgan C et al. Int J Mol Sci. 2022;23(9):4854.
- Fachinformation Elaprase®. Stand November 2022.
- McBride KL et al. Genet Med. 2020;22(11):1735-42.
- Burton BK et al. J Inherit Metab Dis. 2017;40(6):867-74.
- Muenzer J et al. Mol Genet Metab. 2007;(90):329-37.
- Muenzer J et al. Genet Med. 2006;8(8):465-73.
- Muenzer J et al. Genet Med. 2011;13(2):95-101.
- Schulze-Frenking G et al. J Inherit Metab Dis. 2011;34(1):203-8.
- Giugliani R et al. Genet Med. 2014;16(6):435-41.
- Church H et al. Bone Marrow Transplant. 2007;39(4):207-10.
- Poe M et al. Mol. Genet. Metab. 2011;102:S35-6.
- Escolar M et al. Mol. Genet. Metab. 2013;108,S37-8.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571970> (Abruf: 21.06.2023)
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03566043> (Abruf: 21.06.2023)
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05238324> (Abruf: 21.06.2023)
- Stapleton M et al. Expert Opin Orphan Drugs. 2017;5(4):295-307.

Impressum

Diese Fortbildung steht online zur Verfügung auf Health-CME: www.health-cme.de

Veranstalter dieser Fortbildung:
 KWHC GmbH
 Alewinstraße 13
 29525 Uelzen
 Telefon: + 49 581 - 973 9 180
 Fax: + 49 581 - 973 9 1811
 E-Mail: info@kwhc.de
www.kwhc.de

Geschäftsführung: Dr. Thomas Kleinoeder, Dr. Melanie Howe
 USt-ID: DE 202 127 626
 HRB 120549, registriert am Amtsgericht Lüneburg

Datenschutz

Sie erreichen den Datenschutzbeauftragten unter der oben genannten Adresse oder unter datenschutz@kwhc.de. Sie können gemäß DSGVO Auskunft über die zu Ihrer Person gespeicherten Daten verlangen. Zudem haben Sie unter Umständen das Recht auf Berichtigung, Löschung, Einschränkung und Übertragbarkeit Ihrer Daten sowie auf Widerruf und Beschwerde. Weitere Informationen zum Datenschutz und zu Ihren Rechten erhalten Sie unter www.healthcme.de/datenschutz.

Die KWHC GmbH als Veranstalter hat ihren Sitz in Uelzen, Niedersachsen, im Zuständigkeitsbereich der Ärztekammer Niedersachsen.

Medizinische Leitung dieser Fortbildung:
PD Dr. med. Nicole Maria Muschol
 Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin und Leiterin des Internationalen Centrums für Lysosomale Speicherkrankheiten (ICLD) der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Die Fortbildung „**Morbus Hunter in der Pädiatrie: Frühzeitig erkennen, früh behandeln**“ findet statt mit freundlicher Unterstützung von Takeda.

Lernerfolgskontrolle

„Morbus Hunter in der Pädiatrie: Frühzeitig erkennen, früh behandeln“



Bearbeiten und versenden Sie die Lernerfolgskontrolle direkt online unter www.healthcme.de. Dort finden Sie auch weitere lehrreiche Fortbildungen zu vielen spannenden Themen.

- Ein 2-jähriger Patient wird in Ihrer Sprechstunde vorstellig und zeigt frühe klinische Zeichen eines Morbus Hunter. Was ist laut Algorithmus der 1. Schritt für die Diagnose eines Morbus Hunter?
 - Computertomografie (CT)
 - Bestimmung der Gesamt-Glykosaminoglykane im Urin
 - Molekulare Genanalyse des *IDS*-Gens
 - Magnetresonanztomografie (MRT)
 - Nervenleitgeschwindigkeitsmessung
- Welche Aussage ist **falsch**? Morbus Hunter...?
 - ... ist auch bekannt als Mukopolysaccharidose (MPS) Typ V.
 - ... ist eine progrediente lysosomale Speicherkrankheit.
 - ... wird u. a. durch einen Mangel an Iduronat-2-Sulfatase verursacht.
 - ... ist eine multisystemische Erkrankung.
 - ... wird X-chromosomal-rezessiv vererbt.
- Wie viele Patient:innen mit Morbus Hunter zeigen neurologische Beeinträchtigungen?
 - 1 von 10
 - 7 von 10
 - 1 von 100
 - 7 von 100
 - 1 von 1.000
- Welche Aussage zu Morbus Hunter ist **falsch**?
 - Viele Anzeichen sind typische Kindheitsbeschwerden.
 - Rezidivierende Otitiden gehören zu den typischen Anzeichen.
 - Ein früher Therapiebeginn geht mit einem verbesserten Outcome einher.
 - Skelettfehlbildungen und Gelenkprobleme treten selten auf.
 - Faziale Merkmale gehören zu den typischen Anzeichen.
- Welche Aussage über Morbus Hunter ist richtig?
 - Betroffene sind bei der Geburt immer sehr leicht und klein.
 - Kinder mit Morbus Hunter sind von zunächst schwer und groß.
 - Ausschließlich das weibliche Geschlecht ist davon betroffen.
 - Es treten fast ausschließlich kognitive Symptome früh auf.
 - Betroffene können das Fahrradfahren nie erlernen.
- Welches Enzym hat bei Morbus Hunter sowohl im Plasma als auch in den Leukozyten eine nicht nachweisbar niedrige Aktivität?
 - α -L-Iduronidase
 - Arylsulfatase B
 - β -Galaktosidase
 - Chitotriosidase
 - Iduronat-2-Sulfatase
- Welche Aussage über Morbus Hunter ist **falsch**?
 - Dermatan- und Heparansulfat im Urin sind bei Betroffenen erhöht.
 - Erste Symptome treten bei den meisten betroffenen Kindern mit 2 - 4 Jahren auf.
 - Eine MPS-Elektrophorese ist ausreichend für die Diagnose.
 - Eine normale IDS-Aktivität macht das Vorliegen einer MPS II sehr unwahrscheinlich.
 - Viele seiner Anzeichen sind übliche Kindheitsbeschwerden.
- Welches Symptom ist **kein** typisches frühes Anzeichen des Morbus Hunter?
 - Infekte
 - Diarrhoe
 - Aufgeblähtes Abdomen (Hepatosplenomegalie)
 - Entwicklungsregression
 - Hernien
- Welche Aussage zu den Verlaufsformen des Morbus Hunter ist **falsch**?
 - Die neuropathische Verlaufsform geht mit Verhaltensauffälligkeiten einher.
 - Nur die nicht-neuropathische Verlaufsform zeigt somatische Anzeichen.
 - Die nicht-neuropathische Verlaufsform wird auch als attenuierte Form bezeichnet.
 - Beide Verlaufsformen zeigen somatische Anzeichen.
 - Die neuropathische Form zeigt zusätzlich kognitive Einschränkungen.
- Welche Aussage zur Therapie des Morbus Hunter ist **falsch**?
 - Eine kontinuierliche interdisziplinäre klinische Betreuung ist lebenslang notwendig.
 - Operative Eingriffe wie z. B. Paukendrainagen sind oft erforderlich.
 - Leisten- oder Nabelhernienoperationen im Kleinkindalter sind häufig.
 - Eine alleinige kinderärztliche Behandlung ist ausreichend.
 - Fördermaßnahmen wie z. B. logopädische Maßnahmen sind empfohlen.

Anrede/Titel*

Vorname*

Nachname*

Telefon

Fax

E-Mail-Adresse

Straße*

PLZ*

Ort*

Tätigkeit

Fachgebiet

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

EFN*

Mit meiner Unterschrift gestatte ich die Verarbeitung der erhobenen Daten zum Zweck und für die Dauer der Bearbeitung meiner Lernerfolgskontrolle (Art. 6 Abs. 1 S. 1 lit. a DSGVO). Nähere Erläuterungen zum Datenschutz siehe S. 11.

Ich möchte über weitere Fortbildungen von HealthCME informiert werden.

Ort, Datum*

Unterschrift*

Praxisstempel

Bitte an KWHC GmbH

* Pflichtangaben

Alewinstr. 13 • 29525 Uelzen senden

Faxnummer: 0 581 - 97 39 18 11

Einsendeschluss: 15.10.2024

