



Herausforderung frühe Diagnose: Mukopolysaccharidosen anhand skelettaler Manifestationen erkennen

Dr. med. Christina Lampe, Gießen

Zusammenfassung

Die Mukopolysaccharidosen (MPS) gehören zu den lysosomalen Speicherkrankheiten, einer Gruppe von seltenen, angeborenen Stoffwechselstörungen mit einer hochgradigen Heterogenität im klinischen Bild und im Verlauf. Skelett- und Gelenkbeteiligungen sind eine der wichtigsten Krankheitsmanifestationen bei den MPS. Die Gelenkerkrankung bei den MPS ist progredient und typischerweise ohne klinische Anzeichen einer Entzündung. Die Arthropathie bei den MPS führt zu einem fortschreitenden Verlust der manuellen Fertigkeit, der Wirbelsäulenausrichtung, der Hüftgelenkfunktion und beeinträchtigt die Beweglichkeit und damit die Lebensqualität stark. Kinderärzte spielen eine Schlüsselrolle in der Früherkennung von MPS, jedoch sind die Seltenheit der Erkrankung, das variable Alter bei Symptombeginn und die Komplexität des Krankheitsbildes eine große Herausforderung. Dies gilt insbesondere für die zunächst weniger auffälligen, langsam progredienten, attenuierten Formen, die oft über Jahre unerkant bleiben. Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, da mit einer frühen und adäquaten Therapie das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden kann. In dieser Fortbildung erfahren Sie u. a., welche skelettalen Manifestationen bei MPS charakteristisch sind, woran Sie frühzeitig eine attenuierte MPS-Form erkennen können, und was im Falle eines Verdachts zu tun ist.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung wissen Sie ...

- ✓ welche skelettalen Manifestationen für MPS typisch sind,
- ✓ welche Ursachen der Gelenk- und Knochenbeteiligung bei MPS zugrunde liegen,
- ✓ warum die Früherkennung bei MPS – insbesondere bei den attenuierten Formen – so wichtig ist,
- ✓ wie Sie die attenuierten MPS-Phänotypen erkennen,
- ✓ wie Sie im Verdachtsfall vorgehen sollten,
- ✓ welche Diagnosealgorithmen Sie nutzen können,
- ✓ wodurch Ihre Verdachtsdiagnose bestätigt werden kann.

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebenbirgstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



HERAUSFORDERUNG FRÜHE DIAGNOSE: MUKOPOLYSACCHARIDOSEN ANHAND SKELETTALER MANIFESTATIONEN ERKENNEN

Dr. med. Christina Lampe, Oberärztin des Zentrums für seltene Erkrankungen an der Klinik für Kinderneurologie am Universitätsklinikum Gießen-Marburg:



Die Variabilität und Heterogenität der einzelnen MPS-Erkrankungen ist so groß, dass eine Blickdiagnose alleine nicht genügt. Nur die Kombination der Symptome führt in der Zusammenschau letztendlich zum Verdacht.

Mukopolysaccharidosen (MPS) sind seltene Stoffwechselstörungen, die zwischen 3,4 und 4,5 pro 100.000 Lebendgeburten betreffen [1]. Sie gehören zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten und werden durch spezifische Enzymdefekte verursacht, die für den Katabolismus von Glykosaminoglykanen (GAG) verantwortlich sind. GAG sind langkettige Polysaccharide, die mit einem Proteinkern verbunden sind und die Grundsubstanz des Bindegewebes bilden [2]. Der unvollständige Abbau von GAG führt zu ihrer Akkumulation in den Lysosomen von Zellen im gesamten Körper, in der Folge zu einer Multiorgandysfunktion und bei den meisten Patienten zu einer erheblichen Morbidität [2].

Weitere Grundlagen der MPS sowie Allgemeines zur MPS-Diagnostik und -Therapie können Sie in unserer CME „Mukopolysaccharidosen (MPS)“ von Dr. Christina Lampe nachlesen: <https://www.cme-kurs.de/kurse/mukopolysaccharidosen-mps>

DIE MPS SIND HOCHGRADIG HETEROGEN

Wie die meisten anderen metabolischen Erbkrankheiten zeigen die MPS eine hochgradige Heterogenität im klinischen Bild und im Verlauf. Anhand des Enzymdefektes werden sieben verschiedene MPS-Formen unterschieden (MPS I, II, III, IV, VI, VII, IX). In Abhängigkeit von der enzymatischen Restaktivität können bei fast allen MPS-Formen schwere bis attenuierte, also langsamer progredient verlaufende, Formen auftreten.

Kinder mit schnell progredienten Verlaufsformen sind schon im frühen Säuglingsalter in ihrer Symptomatik sehr auffällig und werden daher bereits in den ersten Lebensjahren diagnostiziert [3]. Bei den langsamer progredienten Verlaufsformen ist der Symptombeginn meist später, und die Symptomatik ist weniger auffällig. So vergehen Jahre, bis die korrekte Diagnose gestellt wird [4]. Daher benötigen insbesondere die langsamer progredienten, attenuierten MPS-Formen besondere Aufmerksamkeit. Letztlich lässt nur die langfristige Beobachtung des Patienten eine Beurteilung des Schweregrades zu.

Auffällig bei MPS sind die Skelett- und Gelenkbeteiligungen, die ein wichtiges diagnostisches Merkmal dieser multisystemischen Erkrankung darstellen und in dieser CME im Fokus stehen.

DIE FRÜHERKENNUNG IST BESONDERS WICHTIG

Je früher eine MPS erkannt wird, desto eher kann der Krankheitsverlauf mit einer adäquaten Behandlung positiv beeinflusst werden, denn für einen Großteil der MPS-Formen stehen neben den supportiven Behandlungen auch kausale Therapien zur Verfügung. Deshalb gilt: Je früher, desto besser, da eine frühe Behandlung die Progression aufhalten oder zumindest verlangsamen kann und sich positiv auf Morbidität und Lebensqualität auswirkt.

Die Herausforderung für den Kinderarzt und auch für andere Fachärzte besteht darin, die meist sehr unspezifischen Symptome zu erkennen, zusammenzuführen

und richtig einzuordnen. Die Verdachtsdiagnose MPS wird in der Regel durch eine Kombination verschiedener Merkmale gestellt, wobei die skelettalen Manifestationen eine äußerst wichtige Rolle spielen. Zur Diagnosesicherung kommen dann einfach durchzuführende Trockenbluttests (Enzymtests) zum Einsatz. Für die weitere Versorgung und Therapieeinstellung werden die Patienten in der Regel an ein spezialisiertes Expertenzentrum überwiesen.

TYPISCHE SKELETT- UND GELENKVERÄNDERUNGEN BEI MPS

Charakteristisch für die meisten MPS-Formen sind neben Gelenkkontrakturen und -steifigkeit auch skelettale Deformitäten [3, 5, 6]. Folgende orthopädischen Veränderungen können **bereits ohne röntgenologischen Befund** auffallen und sind je nach Verlaufsform stärker oder schwächer ausgeprägt [4, 7]:

- Kleine Statur, gedrungener Körperbau (attenuierte Verlaufsformen)
- Disproportionierter Kleinwuchs mit kurzem Rumpf und fast normal langen Extremitäten (schwerere Verlaufsformen)
- Schlaaffe oder überstreckbare Gelenke (nur bei MPS IV)
- Gelenkkontrakturen (Finger/Hände, Knie, Ellenbogen, Schultern) ohne Entzündungszeichen
- Gelenkversteifungen v. a. der großen Gelenke
- Hüftprobleme (Hüft dysplasie)
- Kiel- oder Trichterbrust
- Wirbelsäulenverkrümmung (Kyphose, Skoliose, Hyperlordose, Gibbus)
- X-Beinstellung der Kniegelenke (Genua valga)
- Verbreiterter Mittelfuß
- Fehlstellungen der Füße (Knick-Senkfuß, Spitzfuß)
- Karpaltunnelsyndrom
- Verdickte und verkürzte Finger mit verbreiterter Mittelhand („Klauenhände“)
- Triggerfinger

Auf einige Besonderheiten von Gelenkversteifungen und -kontrakturen, Hüft dysplasie, X-Beinstellung, Wirbelsäulenverkrümmung, Rückenmarkskompression, Karpaltunnelsyndrom und Triggerfinger werden wir später noch ausführlicher eingehen.

BESONDERHEIT BEI MPS: DYSOSTOSIS MULTIPLEX

Als „Dysostosis multiplex“ werden die radiologisch sichtbaren Veränderungen bei MPS bezeichnet. Alle Formen von MPS-Erkrankungen weisen mehr oder weniger stark eine Dysostosis multiplex auf. Dabei müssen nicht immer alle Skelettveränderungen bei allen Kindern auftreten [3]. Im Röntgenbild können je nach Ausprägung folgende Skelettveränderungen auffallen [3, 5, 6]:

- Eine verdickte Schädelkalotte,
- anomal J-förmige Sella turcica,
- ruderblattförmige Rippen,
- kurze, oft verdickte Schlüsselbeine,
- abgeflachte Wirbelkörper mit Hakenwirbelbildung,
- abgerundete Beckenschaufeln,
- steil gestellte Hüftpfanne und dysplastische Hüftköpfe,
- verkürzte und plumpe Röhrenknochen,
- hypoplastische Epiphysen, verdickte Diaphysen sowie
- verdickte und verkürzte Phalangen (sog. Zuckerhut-Phalangen).

PATHOPHYSIOLOGIE DER KNOCHEN- UND GELENKMANIFESTATIONEN BEI MPS

Es wird angenommen, dass die Akkumulation von teilweise abgebauten Glykosaminoglykanen (GAG) in Bindegewebszellen und Chondrozyten für die meisten der muskuloskelettalen Manifestationen verantwortlich ist [8]. Gelenksteifigkeit und -kontrakturen entstehen als Folge der Ablagerung von GAG in Bändern, Sehnen, Gelenkkapseln und anderen Weichteilen. Zusätzlich tragen epiphysäre und metaphysäre Deformitäten aufgrund eines gestörten Skelettaufbaus dazu bei [9]. Steifigkeit und Kontrakturen können sämtliche Gelenke betreffen, jedoch mit unterschiedlichen Progressionsraten [10]. Die Gelenkerkrankung bei den MPS ist progredient und weist typischerweise keine lokalen und systemischen Anzeichen einer Entzündung auf [4, 6, 11, 12].

KLINISCHES BILD DER GELENK- UND SKELETTBETEILIGUNG AM BEISPIEL VON MPS I

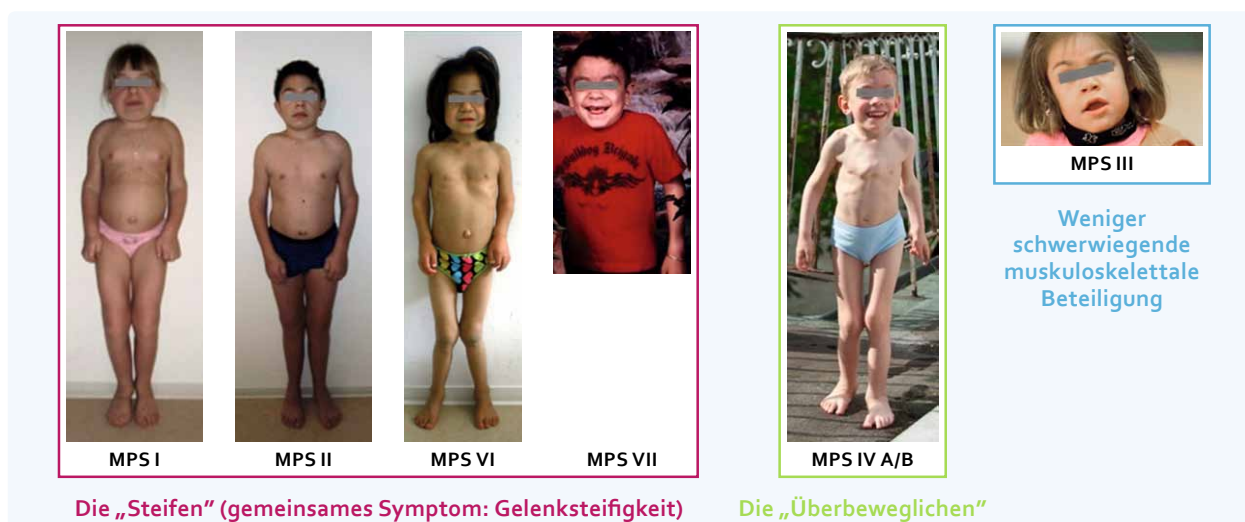
Im Hinblick auf Gelenk- und Skelettmanifestationen ist das klinische Erscheinungsbild von MPS I, II, VI und VII sowohl bei schweren als auch bei langsam progredienten Verlaufsformen recht ähnlich [4]. Das Alter bei Erstmanifestation der Symptome ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung: So treten die Symptome bei der schweren Verlaufsform von MPS I, Morbus Hurler, Median mit sechs Monaten auf, bei Patienten mit Morbus Scheie, der langsam progredienten MPS-I-Verlaufsform, hingegen durchschnittlich mit 5,3 Jahren [13].

Daten einer MPS-I-Registerstudie zeigen, dass bei Scheie-Patienten erstmals Gelenkkontrakturen, Dysostosis multiplex und Hüft dysplasie im medianen Alter von 7,6 bis 8,4 Jahren auftraten. Bei Hurler-Scheie-Patienten fielen erstmals im Alter von 4,1 bis 4,6 Jahren Dysostosis multiplex, Gelenkkontrakturen und Kyphose/Gibbus auf [13]. Dies sind jedoch in der Regel nicht die ersten Symptome. Erstsymptome der attenuierten Verlaufsformen sind meist unspezifisch wie rezidivierende Infekte der Atemwege und Ohren sowie Nabel- und Leistenhernien. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik wird die Diagnose meist erst viel später, und zwar Median mit 9,4 Jahren gestellt [13].

Schon früh im Krankheitsverlauf kann bei den attenuierten MPS-I-Formen eine Beteiligung der distalen Interphalangealgelenke (DIP) sowie der Schulter- und Kniegelenke beobachtet werden [9, 10]. Durch die Steifigkeit in den DIP kommt es nach und nach zur charakteristischen Ausprägung einer Klauenhand, die oft zu Einschränkungen der Feinmotorik der Hände führt [14]. Bei MPS III sind die Gelenke weniger betroffen. MPS-IV-Patienten weisen hingegen eine Hypermobilität der Gelenke und in der Regel eine schwerere skelettale Dysplasie auf als die anderen MPS-Formen [6] (■ Abb. 1).

Abbildung 1

Gemeinsamkeiten der muskuloskelettalen Symptomatik bei MPS
Bildquelle: Dr. Lampe



Eine weitere typische muskuloskelettale Manifestation der MPS sind Wachstumsstörungen und Kleinwüchsigkeit. Diese treten bei allen MPS-Patienten auf, unabhängig von Typ oder Schweregrad [10] (● **Abb. 2**). Bei den attenuierten Formen können bereits im Alter von neun Monaten leichte Abweichungen von der normalen Wachstumskurve auftreten. Unabhängig von der MPS-Form fallen signifikante Wachstumsdefizite vor dem zwölften Lebensjahr und ein geringerer oder fehlender pubertärer Wachstumsschub auf [10].

Eine Wirbelsäulenverkrümmung ist häufig und kann zu Gibbus, Skoliose, Kyphose und Rückenmarkskompression führen. Gelenkkontrakturen, -steifigkeit und -schmerzen sowie beidseitige Hüft dysplasie sind auffällige Manifestationen der attenuierten Verlaufsformen von MPS I, II, VI und VII [4] (siehe Abb. 2). Bei den schwereren Verlaufsformen können Makrozephalie sowie Deformitäten des Brustkorbes auftreten [5].

Abbildung 2

Skelettale Manifestationen bei den verschiedenen MPS-Formen (mod. nach [5])

Klinisches Bild	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII	MPS IX
Kleine Statur	++	++	+	+++	++	++	–
Kyphose/Gibbus	++	++	+	–	++	++	–
Valgusdeformität der Knie	++	++	–	+++	++	++	–
Brustkorbveränderungen	+	+	–	+++	+	+	–
Skoliose	++	++	+	+++	++	+	–
Hüft dysplasie	+++	++	++	+++	++	+++	–
Atlantoaxiale Instabilität	–	–	–	+++	++	+	–
Rückenmarkskompression	++	++	–	+++	++	++	–
Arthropathie	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++
Gelenksteifigkeit/Kontraktur	+++	+++	++	+	+++	+++	+++
Hypermobile Gelenke	–	–	–	+++	–	–	–
Gelenkerguss	–	–	–	–	–	–	+++

MÖGLICHE AUSWIRKUNGEN DER ARTHROPATHIE

Die Arthropathie bei den MPS führt zu einem fortschreitenden Verlust der manuellen Fertigkeit, der Wirbelsäulenausrichtung, der Hüftgelenkfunktion und beeinträchtigt die Beweglichkeit und damit die Lebensqualität stark [5]. Im Folgenden werden die wichtigsten Gelenk- und Skelettmanifestationen, die bei MPS-Patienten auftreten können, und deren Folgen ausführlicher dargestellt:

GELENKSTEIFIGKEIT UND -KONTRAKTUREN KÖNNEN RHEUMA IMITIEREN

Gelenksteifigkeit und Bewegungseinschränkungen bei fehlender Entzündung sind oft die ersten Symptome, wegen derer ein Patient an einen Rheumatologen überwiesen wird [10]. Tatsächlich können Steifigkeit und Kontrakturen rheumatische Erkrankungen, z. B. eine rheumatoide Arthritis (RA) oder eine juvenile idiopathische Arthritis (JIA), imitieren. Jedoch gibt es einige wichtige Unterscheidungsmerkmale:

Im Gegensatz zu Patienten mit entzündlicher Arthritis zeigen MPS-Patienten weder die typische Morgensteifigkeit noch eine Verbesserung der Steifigkeit durch Bewegung [15]. Darüber hinaus fehlen lokale Entzündungszeichen wie Schwellung, Wärme und Druckempfindlichkeit sowie systemische Entzündungszeichen. Laborparameter wie C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkung (Erythrozyten-Sedimentationsrate, ESR) oder die Zahl der Leukozyten sind in der Regel nicht erhöht, und der Rheumafaktor ist negativ [11, 16, 17]. Wenn einige Gelenke bei MPS-

Patienten ein geschwollenes Aussehen haben, beruht dies meist auf einer knöchernen Deformität, im Gegensatz zum Vorhandensein von Synovialergüssen bei RA oder JIA [9]. Anders als bei Rheumapatienten sind bei Patienten mit MPS vor allem die distalen (DIP) und seltener die proximalen Interphalangealgelenke (PIP) oder die Fingergrundgelenke betroffen [9]. Die phalangeale Dysostose und die synoviale Verdickung führen zu einer charakteristischen Krallenhanddeformität, die ein typisches MPS-Merkmal ist und den Verdacht auf MPS wecken kann. Ein weiterer Hinweis kann das fehlende oder nur begrenzte Ansprechen der Gelenkbeschwerden auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) oder andere entzündungshemmende Behandlungen sein [11, 15].

HÜFTDYSPLASIE

MPS-I-Registerdaten zeigen, dass etwa 25 % der Kinder mit attenuierten Verlaufsformen von MPS I eine Hüftdysplasie aufwiesen, die im medianen Alter von 6,2 Jahren (Hurler-Scheie) bzw. 8,4 Jahren (Scheie) erstmals auftrat [13]. Typische Veränderungen der Hüfte sind extrem flache Acetabula, eine Entrundung des Hüftkopfes und ein vergrößerter Hals-Diaphysen-Winkel. Die Folgen sind zunehmende Bewegungseinschränkungen und Schmerzen, obwohl viele radiologische Veränderungen nicht mit den klinischen Symptomen korrelieren [6]. Das bedeutet, dass die Beschwerden sehr viel stärker oder schwächer ausfallen können, als der radiologische Befund vermuten lässt. Auffällig ist oftmals der durch die Hüftdysplasie bedingte watschelnde Gang der Kinder [3].

X-BEINSTELLUNG (GENUA VALGA)

Genua valga sind häufige Skelettmanifestationen bei MPS. Schwere Valgusdeformitäten werden bei Kindern mit MPS IV sowie bei den attenuierten MPS-I-Formen Hurler-Scheie und Scheie beobachtet [18]. Mit Beginn der Gehfähigkeit schreitet die Fehlstellung allmählich fort. Im späteren Verlauf der Erkrankung können die Kniegelenke der Betroffenen so stark abgewinkelt sein, dass sie bei durchgestreckten Beinen aneinanderreiben (● Abb. 3). Die Abweichungen der Beinachsen verursachen eine ungleiche Lastverteilung im Kniegelenk, die zu Ganganomalien, arthrotischen Veränderungen und Schmerzen führen.

Abbildung 3

Valgusdeformität von Knie und Knöchel, Hüftdysplasie und Pes planus bei MPS I und MPS IV
Bildquelle: Dr. Lampe



MPS I



MPS IV



FUSSDEFORMATIONEN

Typische Deformitäten bei MPS sind Spitzfuß, Rückfußvalgus, Vorfußadduktus mit Vorwölbung des ersten Mittelfußköpfchens und mit Krallenzenen. Auch ein Hohlfuß und Klumpfußdeformitäten werden beobachtet [9]. Ein Valgus des Sprung-

gelenkes tritt ebenfalls recht häufig auf [6]. Die Hüft- und Knieproblematik zusammen mit einer verkürzten Achillessehne führen oft dazu, dass die Kinder auf den Zehenspitzen gehen [9, 19]. Die Kombination aus Gelenkkontrakturen, Fußanomalien, Hüftgelenkdysplasie und X-Beinstellung kann einen erheblichen Einfluss auf das Gangbild und die Fähigkeit zum selbstständigen Gehen haben [9].

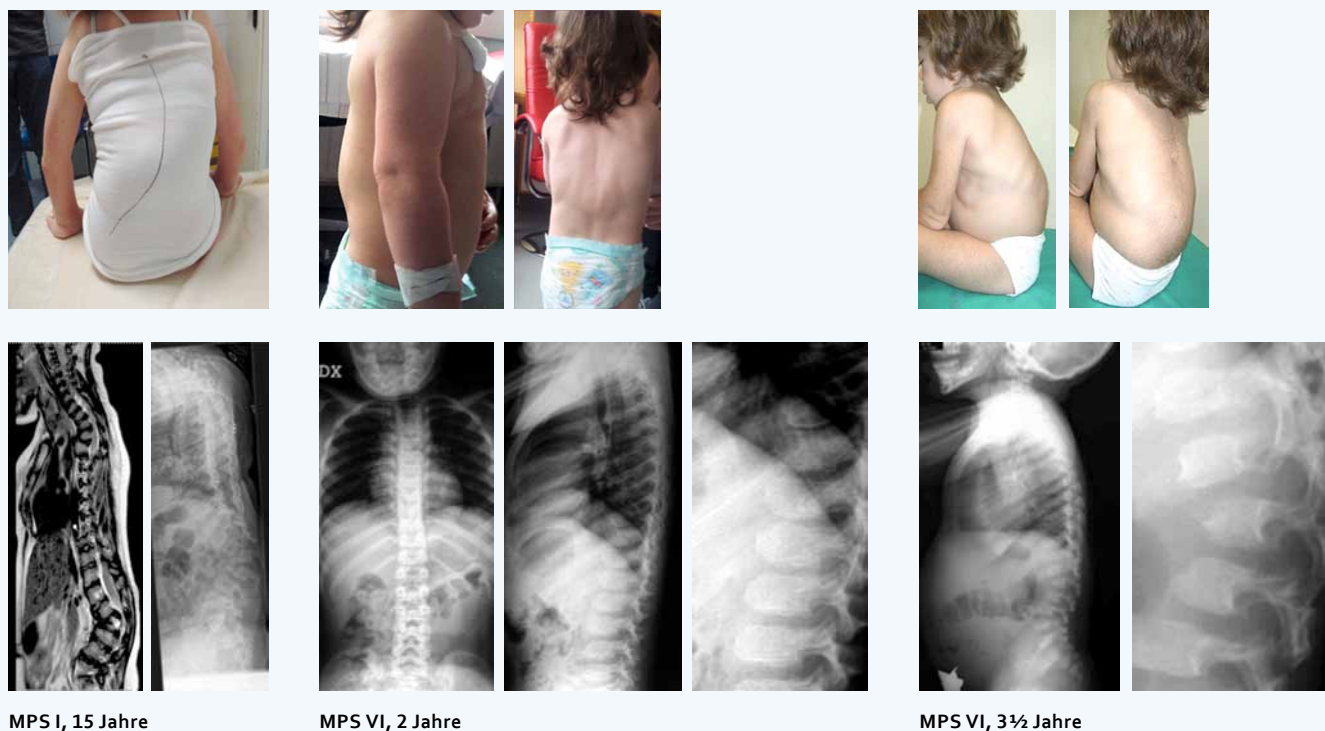
KYPHOSE, SKOLIOSE, GIBBUS

Die Wirbelsäule kann bei nahezu allen MPS-Formen verkrümmt sein. Das Spektrum reicht von leichten Skoliosen, Kyphosen und Kyphoskoliosen (bei attenuierten MPS-Formen) bis zum Gibbus bei schweren Verläufen (● **Abb. 4**). In einer MPS-I-Registerstudie wiesen etwa 70 % der Patienten mit dem Hurler-Phänotyp eine Kyphose oder einen Gibbus auf, aber nur 33,5 % der Hurler-Scheie- und 21,3 % der Scheie-Patienten [13]. Bei den Hurler-Patienten zeigte sich ein Gibbus im Median schon früh im ersten Lebensjahr. Bei Hurler-Scheie trat die Wirbelsäulenverkrümmung erst im medianen Alter von 4,6 Jahren auf [13].

Abbildung 4

Typische Kyphoskoliose bei MPS I und MPS VI

Bildquelle: Dr. Lampe



MPS I, 15 Jahre

MPS VI, 2 Jahre

MPS VI, 3½ Jahre

RÜCKENMARKSKOMPRESSION

Im späteren Verlauf der Erkrankung sind Probleme mit der Halswirbelsäule bei Kindern mit MPS extrem häufig [18]. Da diese lebensbedrohlich sein können, ist hier eine sorgfältige Überwachung wichtig. Insbesondere bei MPS IV kann die Hypermobilität der Gelenke zu einer Instabilität im Bereich der beiden ersten Halswirbel führen mit dem Risiko einer Kompression des Rückenmarkes [18, 20]. Auch bei MPS VI und bei schwerer unbehandelter MPS I (M. Hurler) wurde über eine atlantoaxiale Instabilität berichtet [18]. Bei attenuierten Formen von MPS I kann es ebenfalls zu einer Einengung des Wirbelkanals im Halsbereich kommen und sich eine zervikale Myelopathie entwickeln [18]. Die Symptome durch die Einengung des Rückenmarkes sind meist schleichend, vielfältig und unspezifisch.

KARPALTUNNELSYNDROM UND TRIGGERFINGER

Bei MPS I, II und VI sind ein häufig beidseitig auftretendes Karpaltunnelsyndrom (KTS) und Triggerfinger oft zu beobachten [6]. Ursache sind Ablagerungen von GAG-Speichermaterial um die Sehnen und Bänder herum und eine daraus resultierende Kompression des Medianusnerven. Bei den attenuierten MPS-I-Formen entwickelt sich ein KTS erst spät im Verlauf der Erkrankung: Im Median sind Scheie-Patienten, die zu über 50 % von einem KTS betroffen sind, bei Symptombeginn 12,5 Jahre alt. Hurler-Scheie-Patienten sind zu etwa 28 % betroffen und bei Symptombeginn 7,4 Jahre alt [13]. Frühsymptome des Karpaltunnelsyndroms können Schmerzen, Kribbeln und Taubheitsgefühle der Hände sein, die zu Problemen mit der Feinmotorik führen können. Häufig ist die Entstehung eines Karpaltunnelsyndroms jedoch so schleichend, dass diese typischen klinischen Zeichen fehlen. Da ein KTS in der Kindheit nur selten vorkommt, kann dies ein Hinweis auf das Vorliegen einer MPS sein [10].

WAS DEN VERDACHT AUF EINE ATTENUIERTE MPS LENKEN KANN

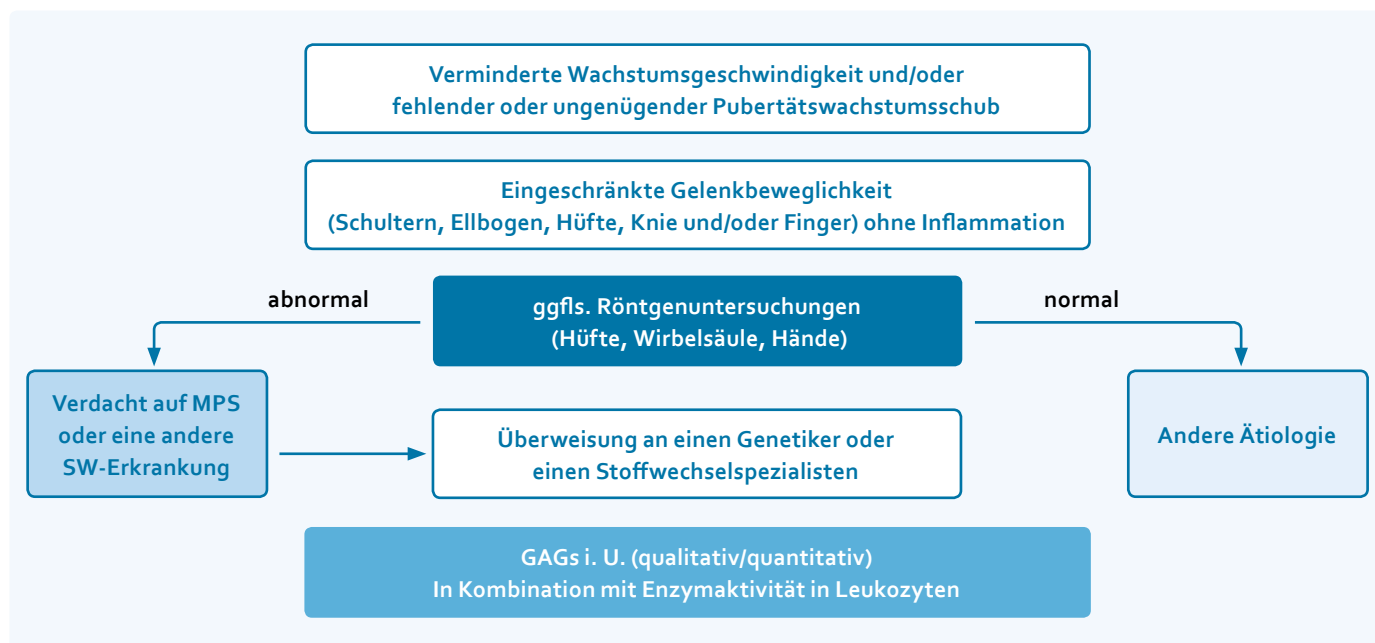
Ein wesentliches Merkmal aller MPS-Formen sind Wachstumsstörungen und Kleinwüchsigkeit. Allerdings wird im ersten Lebensjahr sowohl bei schweren als auch bei attenuierten Phänotypen ein normales oder sogar ein verstärktes Wachstum beobachtet. Erst ab einem Alter von zwei Jahren kann beispielsweise die Körpergröße bei den attenuierten MPS-I-Formen von den Referenzkurven abweichen. Ab einem Alter von etwa neun Jahren können die Patienten mit ihrer Körpergröße unter die dritte Perzentile fallen [21]. Zudem ist bei allen Formen der attenuierten MPS der fehlende oder nur minimal ausgeprägte pubertäre Wachstumsschub von 2 bis 5 cm gegenüber den im Normalfall zu erwartenden 20 bis 25 cm auffällig [10].

DIAGNOSEALGORITHMUS I – AUSGEHEND VON WACHSTUMSSTÖRUNGEN

Ausgehend von einer Wachstumsverzögerung haben französische Pädiater folgenden Diagnosealgorithmus entwickelt, mit dem die attenuierten Formen von MPS I, II, IV, VI, VII und IX frühzeitig erkannt werden können [10] (● Abb. 5).

Abbildung 5

Diagnostischer Algorithmus für attenuierte Mukopolysaccharidosen (AMPS) (mod. nach [10])



Die wichtigste Aussage dieses Algorithmus: Sobald sich ein abweichendes Wachstumsmuster zeigt, das sich weder durch die erhobene Anamnese noch durch die Größe der Eltern erklären lässt, und zugleich die Gelenkbeweglichkeit

eingeschränkt ist, sollte der Verdacht auf eine zugrunde liegende Stoffwechselerkrankung wie MPS aufkommen.

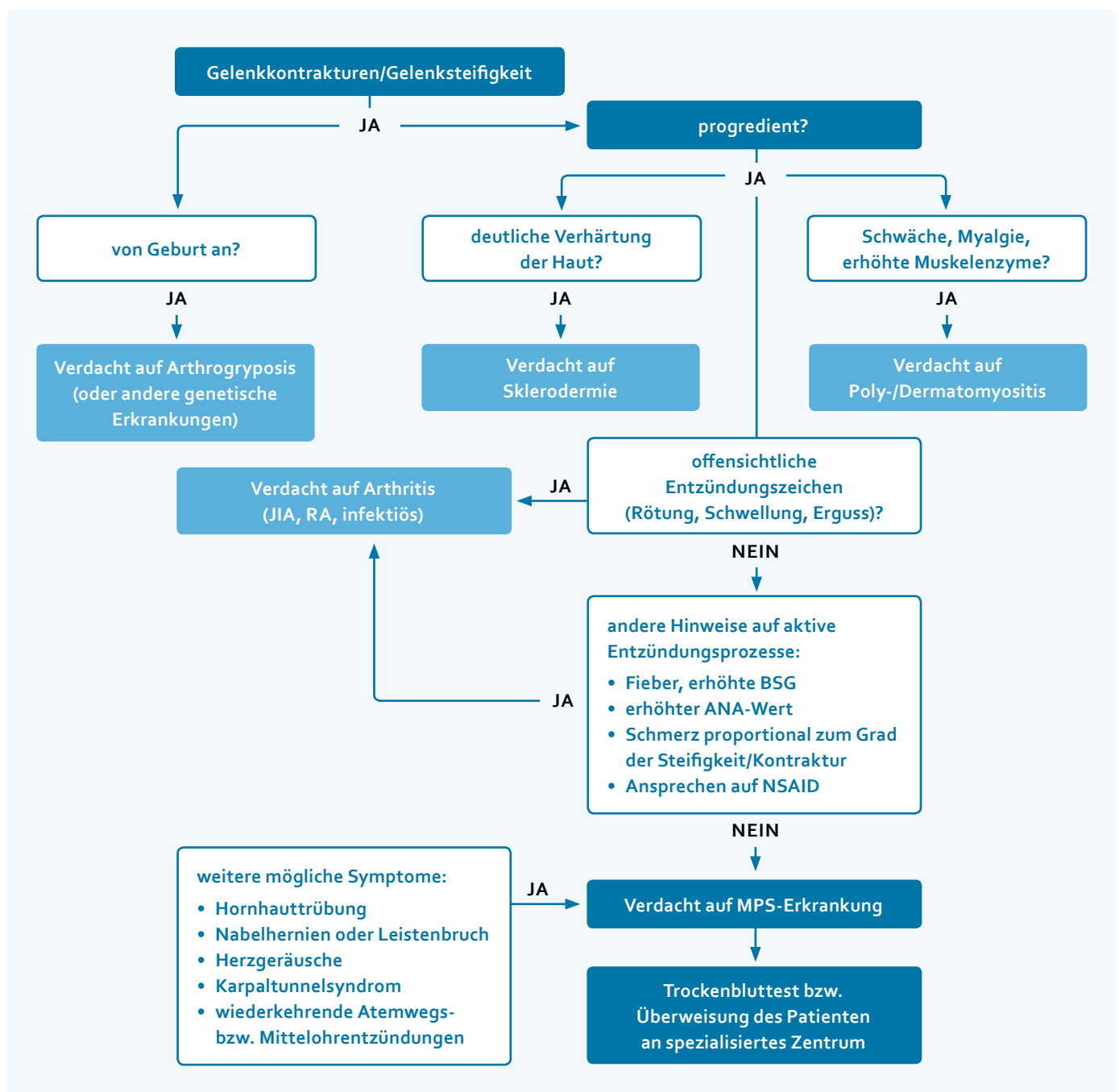
Die wichtigsten radiologischen Befunde sind in der Bildgebung von Hüfte, Wirbelsäule und Händen zu sehen, auch wenn diese bei den attenuierten Formen erwartungsgemäß nicht so eindeutig ausfallen wie bei den schweren Formen der Erkrankung [10]. Sobald ein klinischer Verdacht auf MPS oder eine andere Stoffwechselerkrankung besteht, wird empfohlen, den Patienten an einen Spezialisten für Stoffwechselstörungen zu überweisen [10].

DIAGNOSEALGORITHMUS II – AUSGEHEND VON GELENKKONTRAKTUREN

Die Eltern sind meist die ersten, die Gelenkanomalien bei ihrem Kind bereits im Alter von zwei bis vier Jahren bemerken, insbesondere in den Schultern, Händen und Knien. Das Kind hat oft Schwierigkeiten beim Heben der Arme und Bewegungen der Schultern, z. B. beim Anziehen. Es verhält sich ungeschickt beim Halten eines

Abbildung 6

Algorithmus zur Differenzialdiagnostik bei Gelenkkontrakturen (mod. nach [11])



Bleistiftes oder hat Probleme, seine Füße flach aufzusetzen und Schuhe zu tragen. Manche Kinder klagen auch beim Gehen über Schmerzen in den Hüften und im Rücken [10]. Die körperliche Untersuchung zeigt eine eingeschränkte Gelenkfunktion und verringerten Bewegungsumfang (Range of Motion, ROM). Meist ist die Streckung von Fingern, Ellenbogen, Schultern, Hüften und Knien beeinträchtigt, während die Beugung der Gelenke oft erhalten bleibt [10]. Allerdings sind die Symptome bei Patienten mit der attenuierten Verlaufsform der MPS oft subtil und unspezifisch. Die früh auftretenden Gelenkkontrakturen führen häufig zur Verwechslung mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen [4, 11]. Ein internationales Expertenteam hat daher – ausgehend von Gelenkkontrakturen/Gelenksteifigkeit – einen weiteren Algorithmus entwickelt, der bei der Differenzialdiagnose von MPS hilfreich sein kann [11] (■ **Abb. 6**).

Die wichtigste Aussage dieses Algorithmus: Progrediente Gelenkkontrakturen und Gelenksteifigkeit in Abwesenheit von systemischen und lokalen Entzündungszeichen sollten immer den Verdacht auf eine MPS-Erkrankung wecken, insbesondere in Verbindung mit jedem anderen charakteristischen Anzeichen oder Symptom von MPS [11]. Verdachtsfälle sollten an ein Stoffwechselzentrum überwiesen werden.

BEI MPS-VERDACHT: ABKLÄRUNG MITTELS ENZYMTEST

Zur Erhärtung des MPS-Verdachts sollte die Enzymaktivität des defizienten Enzyms im Blut gemessen werden, z. B. die Alpha-L-Iduronidase bei MPS I. Die für den Enzymassay erforderliche Blutprobe kann als Screeningtest in der Arztpraxis einfach auf eine Trockenblutkarte (Dried Blood Spot, DBS) appliziert werden [4]. Dazu werden wenige Tropfen Blut (aus Fingerbeere, Ferse oder Ohrläppchen beim Kind) auf eine spezielle Karte aus Filterpapier aufgetropft. Sobald das Blut getrocknet ist, kann die Karte an ein spezialisiertes Labor gesendet werden, wo die Analyse der Blutproben durchgeführt wird. Zur Diagnosesicherung wird in der Regel noch eine Enzymaktivitätsmessung in EDTA-Blut und ein genetischer Test durchgeführt, mit dem die jeweilige MPS-Form zweifelsfrei bestimmt werden kann. Bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose sollte der Patient umgehend an ein spezialisiertes Stoffwechselzentrum überwiesen werden.

FAZIT

Die Variabilität und Heterogenität der einzelnen Mukopolysaccharidosen ist groß. Dennoch weisen alle MPS-Formen mehr oder weniger starke radiologische Knochen- und Gelenkveränderungen auf (Dysostosis multiplex), die ein wichtiges diagnostisches Merkmal darstellen. Die Verdachtsdiagnose wird in der Regel durch eine Kombination von klinischen und auch röntgenologischen Merkmalen gestellt. Bei einer Wachstumsminde- rung sowie bei eingeschränkter Gelenkmobilität ohne inflammatorische Anzeichen auch in Kombination mit weiteren typischen Symptomen sollte eine MPS in Betracht gezogen und über eine spezifische Enzymdiagnostik mit anschließender Genetik abgeklärt werden. Bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose sollte der Patient umgehend an ein spezialisiertes Stoffwechselzentrum überwiesen werden. Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, da mit einer frühen und adäquaten Behandlung der Krankheitsverlauf bei der Mehrzahl der bekannten MPS-Formen positiv beeinflusst werden kann.

REFERENZEN

1. Baehner F et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:1011–1017
2. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50:v4–v12
3. Lampe C. Lysosomale Speicherkrankheiten. *Thieme Praxis Report* 2016;8:1–16
4. Lampe C et al. Milde Mukopolysaccharidose-Formen. *Akt Rheumatol* 2016;41(05):383–389
5. Clarke LA, Hollak CEM. The clinical spectrum and pathophysiology of skeletal complications in lysosomal storage disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(2):219–235
6. Lampe C, Lampe C. Mucopolysaccharidoses and orthopedic management (Focused also on Craniocervical Junction). *JCS* 2018;08(01):e128–e137
7. Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e. V. 2020;. MPS aufdecken. <https://cha-mps.de/symptome-finden/>. Accessed 05 Oct 2020
8. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. 2001. In: Scriver CR, Beaudet AL (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th. McGraw-Hill, New York, pp 3421–3452
9. Morishita K, Petty RE. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50 Suppl 5:v19–25
10. Guffon N et al. Growth impairment and limited range of joint motion in children should raise suspicion of an attenuated form of mucopolysaccharidosis: expert opinion. *Eur J Pediatr* 2019;178(4):593–603
11. Cimaz R et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009;7:18
12. Clarke L et al. Understanding the Early Presentation of Mucopolysaccharidoses Disorders. *JIEMS* 2018;6(5):232640981880034
13. Beck M et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med* 2014;16(10):759–765
14. Pastores GM, Meere PA. Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I). *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(1):70–78
15. Aldenhoven M et al. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1659–1965
16. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr* 2005;94(7):872–877
17. Cimaz R et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(2):196–202
18. White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50 Suppl 5:v26–vv33
19. Martin R et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 2008;121(2):e377–e386
20. Borgo A et al. Orthopaedic challenges for mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr* 2018;44(Suppl 2):123
21. Viskochil D et al. Growth patterns for untreated individuals with MPS I: Report from the international MPS I registry. *Am J Med Genet A* 2019;179(12):2425–2432

Autorin

Dr. med. Christina Lampe
Oberärztin
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Abteilung für Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie
Universitätsklinikum Gießen
Feulgenstr. 10-12
35392 Gießen

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: Racle Fotodesign – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Was wird als Dysostosis multiplex bezeichnet?

- ☐ Eine Dysplasie der bindegewebigen Strukturen
- ☐ Das Hurler-Syndrom
- ☐ Eine Verschiebung der Körperproportionen
- ☐ Die für MPS typischen radiologisch sichtbaren Veränderungen
- ☐ Fehlbildungen des Hirnschädels

? Was sind *keine* typischen Skelett- und Gelenkveränderungen bei MPS?

- ☐ Kleinwüchsigkeit
- ☐ Hüft dysplasie
- ☐ Lange dünne Finger
- ☐ Wirbelsäulenverkrümmung
- ☐ X-Beinstellung

? Welche Aussage zu Hüft dysplasie, Gelenk kontrakturen und Kyphose/Gibbus bei MPS I ist falsch?

- ☐ MPS-I-Registerdaten zeigen, dass etwa 25 % der Kinder mit attenuierten Verlaufsformen von MPS I eine Hüft dysplasie aufwiesen.
- ☐ Durch die Hüft dysplasie kommt es häufig zu einem watschelnden Gangbild.
- ☐ Das Alter bei Erstmanifestation der genannten Symptome ist unabhängig vom Schweregrad der MPS-Erkrankung.
- ☐ Durch die Steifigkeit in den distalen Interphalangealgelenken kommt es allmählich zur charakteristischen Ausprägung einer Klauenhand.
- ☐ In einer MPS-I-Registerstudie wiesen etwa 70 % der Patienten mit dem Hurler-Phänotyp eine Kyphose/Gibbus auf, aber nur 21,3 % der Scheie-Patienten.

? Welche Gelenke sind häufig schon früh im Krankheitsverlauf bei attenuierten MPS-I-Formen betroffen?

- ☐ Fingerendgelenke
- ☐ Finger mittलगelenke
- ☐ Finger grundgelenke
- ☐ Daumensattelgelenk
- ☐ Ellen-Speichen-Gelenk

? Welche Aussage zu Wachstumsstörungen bei MPS ist richtig?

- ☐ Wachstumsstörungen treten nur bei den schweren Verlaufsformen auf.
- ☐ Kleinwüchsigkeit kommt nur bei MPS I vor.
- ☐ Kinder mit MPS sind bereits bei Geburt zu klein.
- ☐ Kinder mit MPS sind nach der Pubertät häufig größer als Altersgenossen.
- ☐ Bei den attenuierten MPS-I-Formen kann bereits ab dem zweiten Lebensjahr eine Wachstumsverzögerung beobachtet werden.

? Welche Aussage ist falsch? Im Gegensatz zu Patienten mit entzündlicher Arthritis zeigen MPS-Patienten ...

- ☐ keine lokalen Entzündungszeichen.
- ☐ kein oder kaum Ansprechen auf NSAR.
- ☐ keinen erhöhten Rheumafaktor.
- ☐ keine erhöhten CRP-Werte oder Blutsenkungsraten.
- ☐ keine Steifigkeit der Fingerendgelenke.

? Welche Aussage ist richtig? Ein Karpaltunnelsyndrom ...

- ☐ entwickelt sich bei attenuierter MPS sehr früh im Krankheitsverlauf.
- ☐ tritt meist beidseitig auf.
- ☐ zeigt klinische Anzeichen einer Entzündung.
- ☐ wird ausschließlich bei Patienten mit MPS I beobachtet.
- ☐ ist kein Hinweis auf das Vorliegen einer MPS.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Fußdeformation ist bei MPS eher untypisch?

- ☐ Spitzfuß
- ☐ Fersensporn
- ☐ Hohlfuß
- ☐ Sichelfuß
- ☐ Krallenzehen

? Was ist *kein* orthopädischer Hinweis auf eine MPS?

- ☐ Wachstumsverzögerung und Gelenksteifigkeit
- ☐ Karpaltunnelsyndrom und Genua valga
- ☐ Hüft dysplasie und eingeschränkte Schulterbeweglichkeit
- ☐ Gelenkkontrakturen, erhöhte Entzündungszeichen und Morgensteifigkeit
- ☐ Kyphose und Triggerfinger

? Ein einfacher Test bei klinischem Verdacht auf MPS ist die Bestimmung von ...

- ☐ der Enzymaktivität des defizienten Enzyms mittels Trockenbluttest.
- ☐ Serumalbumin.
- ☐ Alpha-Galactosidase.
- ☐ CK-Wert.
- ☐ Kreatinin im Urin.