



# Mukopolysaccharidosen im Überblick – Teil 1

Dr. med. Christina Lampe, Gießen

## Zusammenfassung

Mukopolysaccharidosen (MPS) sind erbliche, progredient verlaufende, lysosomale Speicherkrankheiten, hervorgerufen durch die intrazelluläre Anhäufung von Glykosaminoglykanen (sauren Mukopolysacchariden). MPS werden durch einen genetisch bedingten Mangel lysosomaler Enzyme verursacht, die für den Abbau von Glykosaminoglykanen verantwortlich sind. Die Erkrankungen manifestieren sich häufig bereits im Kindesalter. Das klinische Bild ist vielfältig und initial häufig unspezifisch. Erste Hinweise auf eine MPS können gehäufte Ohren- und Atemwegsinfekte, eine Entwicklungsverzögerung, Leisten- und eine Umbilikalhernie sein. Gelenksteifigkeit und Gelenkkontrakturen in Kombination mit Skelettveränderungen wie beispielsweise eine beidseitige Hüftdysplasie in Abwesenheit von Entzündungszeichen können erste Anzeichen darstellen. Im Verlauf können fast alle Organsysteme betroffen sein. Da es kein spezifisches „MPS-Symptom“ gibt, sondern erst die Summe vieler unspezifischer und variabler Symptome zur Diagnose führt, werden MPS oft übersehen oder mit rheumatologischen Erkrankungen verwechselt. Eine frühe Diagnosestellung und rechtzeitige Einleitung des Therapiemanagements können die Lebensqualität der Betroffenen verbessern, das Voranschreiten der Erkrankung verlangsamen und schweren Komplikationen vorbeugen. Für die Therapie stehen für einige MPS-Formen eine spezifische Enzymersatztherapie, in einigen Fällen auch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation, zur Verfügung. Die genetische Beratung betroffener Familien hat einen hohen Stellenwert für die Prävention.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die pathogenetischen Grundlagen der Mukopolysaccharidosen (MPS),
- ✓ die Einteilung und die klinischen Merkmale unterschiedlicher MPS-Formen,
- ✓ die Manifestationen der Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I),
- ✓ das diagnostische Vorgehen und die wichtigsten Differenzialdiagnosen bei MPS.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als PDF zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lern-erfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 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.

## Fortbildungspartner

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



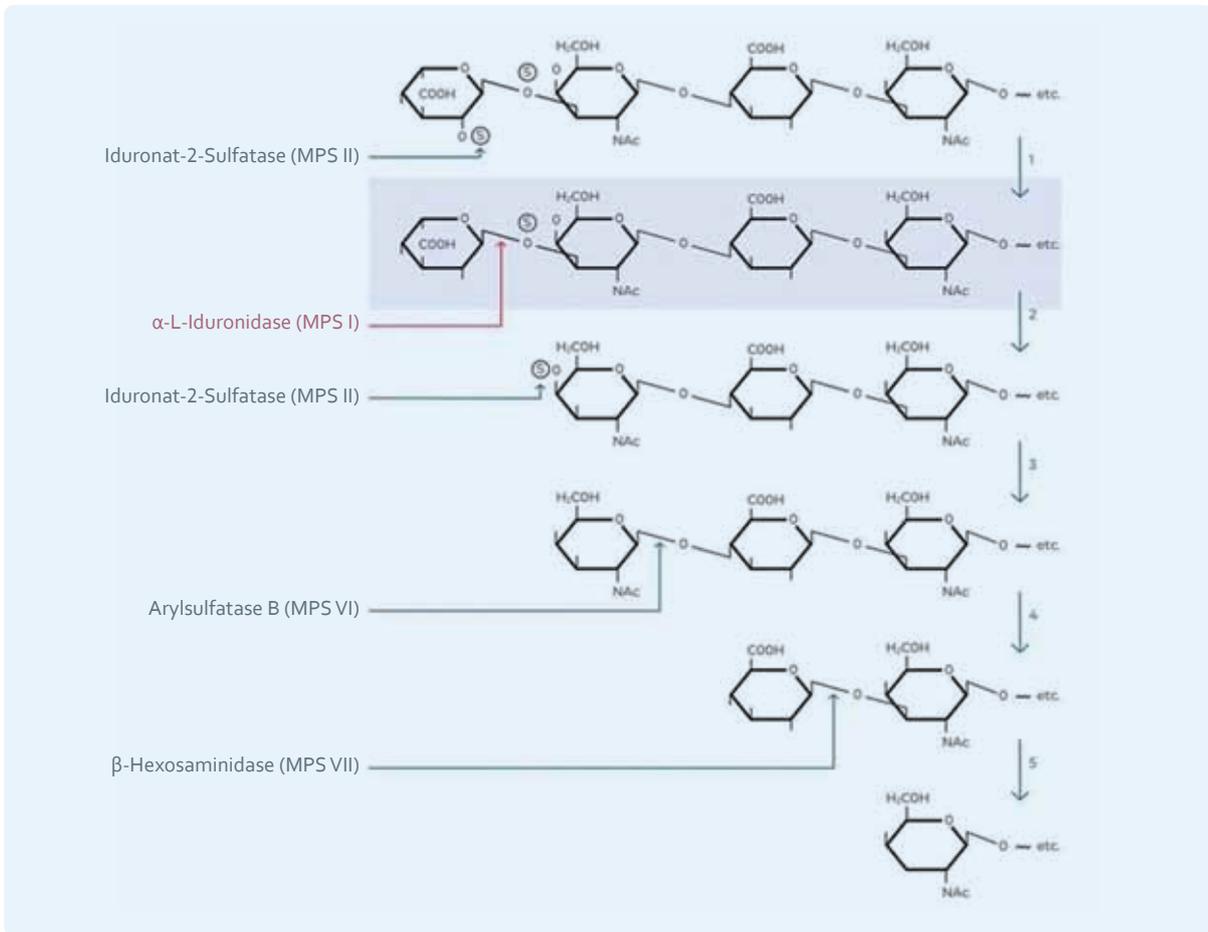
## EINLEITUNG

Mukopolysaccharidosen (MPS), wie z. B. die Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I), gehören zur Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten (LSD, engl. lysosomal storage disorders). LSD zählen zu den seltenen Erkrankungen. Insgesamt sind über 50 verschiedene LSD-Erkrankungen beschrieben. Dabei handelt es sich um genetisch bedingte Stoffwechselstörungen, die durch das gänzliche Fehlen oder einen Mangel von lysosomalen Enzymen verursacht werden [1]. Lysosomen spielen eine zentrale Rolle beim Abbau von zellulären Substraten. Der Abbau dieser Substrate wird von spezifischen lysosomalen Enzymen katalysiert. Bei MPS sind bestimmte lysosomale Enzyme durch Mutationen nicht mehr oder nur noch eingeschränkt funktionsfähig. Infolge kommt es zu einer Akkumulation der entsprechenden Substrate in den Lysosomen, da diese durch die verminderte oder fehlende Enzymaktivität nicht mehr abgebaut werden können [2, 3]. Die Akkumulation der Substrate in den Lysosomen führt langfristig zu Zell-, Gewebe- und Organschäden.

Die meisten MPS-Formen werden autosomal rezessiv vererbt. Bei gesunden Eltern, die jeweils ein mutiertes Allel aufweisen und somit gesunde Träger für MPS I sind, erkranken die Nachkommen mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % [4]. Die mittlere Häufigkeit der MPS liegt weltweit bei 3,5/100.000 Geburten mit einer Schwankung von 1,8 (Skandinavien) bis 3,8 (Irland) [1]. Allerdings wird die Anzahl der Patienten mit MPS vermutlich unterschätzt. Insbesondere Patienten mit weniger schweren oder langsameren Krankheitsverläufen werden wahrscheinlich häufig nicht erkannt [4]. Kinder mit MPS erscheinen nach der Geburt zunächst unauffällig. Die jeweilige Mutation führt allerdings in der Folge fortschreitend zu Schäden in verschiedenen Gewebe- und Organsystemen, einschließlich Skelett, Gelenke, Herz, Lunge, Augen, Ohren, Haut, Zähne, Atemwege, Leber, Milz und zentrales Nervensystem. MPS sind somit chronisch progrediente Multisystemerkrankungen [2, 3, 5, 6]. Um ein Voranschreiten der Erkrankung zu verhindern, ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung von kritischer Bedeutung [3]. Das Verständnis von MPS wurde in den letzten Jahren wesentlich erweitert. Damit verbunden wurden auch neue Therapiemöglichkeiten entwickelt und die Prognose der betroffenen Patienten verbessert [3, 4]. So steht beispielsweise heute für die MPS I, II, IV-A, VI und VII eine rekombinante Enzymersatztherapie zur Verfügung [7, 8].

## PATHOGENESE DER MUKOPOLYSACCHARIDOSEN

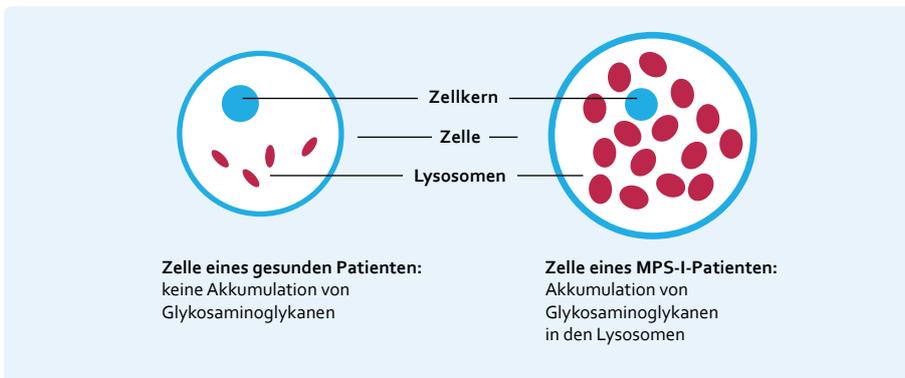
Primäre Ursache der MPS sind Mutationen von Genen, die lysosomale Enzyme kodieren [3]. Aufgabe dieser Enzyme ist der intralysosomale Abbau von Glykosaminoglykanen. Glykosaminoglykane, früher auch als Mukopolysaccharide bezeichnet, sind komplexe Zuckermoleküle, die der Erkrankungsgruppe der Mukopolysaccharidosen ihren Namen verleihen [5]. Die wichtigsten Glykosaminoglykane sind Chondroitin-4-sulfat, Chondroitin-6-sulfat, Heparansulfat, Dermatansulfat, Keratansulfat und Hyaluronan [9]. Glykosaminoglykane dienen u. a. als strukturelle Komponenten der extrazellulären Matrix oder sind als Signalmoleküle an der Modulation verschiedener zellulärer Prozesse beteiligt. Welches Glykosaminoglykan sich ansammelt, ist abhängig von dem spezifischen Enzym, das in seiner Funktion beeinträchtigt ist oder gänzlich fehlt (● **Abb. 1**). Daraus ergeben sich dann die entsprechenden klinischen Merkmale [3]. Obwohl die Pathophysiologie nicht vollständig verstanden ist, scheint sich die Akkumulation von Glykosaminoglykanen störend auf die Zellfunktionen auszuwirken. Dies führt zur Beeinträchtigung der physiologischen Zellfunktion und Störung der Gewebe- und Organhomöostase (● **Abb. 2**). Damit verbundene inflammatorische Prozesse resultieren in einer Zytokinausschüttung und frühen Apoptose [5]. Die Enzymrestaktivität korreliert allerdings nur eingeschränkt mit dem klinischen Erscheinungsbild. Wahrscheinlich



beeinflussen sowohl externe als auch weitere genetische Faktoren den Phänotyp zusätzlich. Daher treten selbst bei Geschwistern, die Träger derselben Mutation sind, unterschiedliche Krankheitsausprägungen auf [10, 11].

**Abbildung 1**

Enzymatische Kaskade des Abbaus von Glykosaminoglykanen. Die MPS-Variante (in Klammern) und damit die klinische Symptomatik unterscheiden sich je nach betroffenem Enzym



**Abbildung 2**

Pathologische Akkumulation von Substraten in den Lysosomen bei MPS (Bildquelle: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)

**ALLGEMEINE SYMPTOME DER MUKOPOLYSACCHARIDOLEN**

Häufige Symptome bei schwer betroffenen Patienten mit MPS I, II, VI und VII sind ein disproportionierte Kleinwuchs, ein kurzer Hals, vergrößerte Gesichtszüge, Hornhauttrübung (nicht bei MPS II), Makroglossie, thorakolumbale Kyphoskoliose, häufige Otitiden, gehäufte Atemwegsinfekte, Herz-/Lungenbeteiligung, Hepatosplenomegalie, Steifigkeit und Kontraktur von Gelenken, typische Skelettveränderungen (Dysostosis multiplex) sowie Hernien. Mitunter tritt eine Demenz auf, die nach zunächst normaler geistiger Entwicklung bereits im Kindesalter beginnt (● **Tab. 1**) [4].

**Tabelle 1**  
Allgemeine Symptome der Mukopolysaccharidosen; adaptiert nach [4]

ORGANSYSTEM	STÖRUNGEN
<b>Aussehen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● disproportionierte Minderwuchs</li> <li>● vergrößerte Gesichtszüge</li> <li>● kurzer Hals</li> <li>● Hirsutismus</li> </ul>
<b>Atemwege</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● verlegte obere Atemwege mit häufigen Infektionen</li> <li>● obstruktive Schlafapnoe</li> <li>● restriktive Ventilationsstörungen</li> <li>● Trachealstenose oder Tracheomalazie</li> </ul>
<b>Muskuloskelettal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dysostosis multiplex</li> <li>● als Beispiel der Dysostosis multiplex beidseitige degenerative Hüft dysplasie</li> <li>● thorako-lumbale Kyphose oder Kyphoskoliose (Gibbus)</li> <li>● Gelenkkontrakturen</li> <li>● Coxa und Genua valga</li> <li>● Klauenhände</li> <li>● Hypermobilität der Gelenke (MPS IV)</li> </ul>
<b>Kardial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Kardiomyopathie</li> <li>● Stenosen oder Insuffizienzen der Herzklappen</li> <li>● koronare Herzerkrankung</li> </ul>
<b>Gastrointestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hepatosplenomegalie</li> <li>● Nabel- und Leistenhernien</li> <li>● Schluckstörungen</li> <li>● Diarrhoe</li> <li>● Speichelfluss</li> </ul>
<b>Peripheres Nervensystem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Engpasssyndrome (insbesondere Karpaltunnelsyndrom)</li> </ul>
<b>ZNS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hydrozephalus</li> <li>● atlantoaxiale Instabilität (insbesondere MPS IV)</li> <li>● Kompression des Rückenmarkes am kraniozervikalen Übergang</li> <li>● epileptische Anfälle</li> <li>● Verhaltensauffälligkeiten (Hyperaktivität, insbesondere MPS III)</li> <li>● Schlafstörungen (MPS III)</li> <li>● Demenz (MPS I Hurler, MPS II schwer Betroffene, MPS III, and MPS VII)</li> </ul>
<b>Auge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● verminderter Visus</li> <li>● Glaukom</li> <li>● retinale Dystrophie</li> <li>● Hornhauttrübung (außer MPS II)</li> </ul>
<b>HNO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Makroglossie</li> <li>● kombinierte Hörstörungen</li> <li>● rezidivierende Otitis media</li> </ul>
<b>Dental</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Zahnschmelzdefekte</li> <li>● Karies</li> <li>● odontogene Abszesse</li> </ul>

## EINTEILUNG DER MUKOPOLYSACCHARIDOSEN

Manche MPS-Formen ähneln sich in ihrer Symptomatik und sind, vor allem anfangs, klinisch schwer voneinander zu unterscheiden. Abhängig vom angereicherten Glykosaminoglykan und dem zugrunde liegenden Enzymdefekt unterscheidet man bei den MPS zwischen mehreren Krankheitsformen. Es sind elf Enzymdefekte für sieben verschiedene MPS-Formen beschrieben (● Tab. 2).

**Tabelle 2**

Klinik und Genetik der Mukopolysaccharidosen (MPS); adaptiert nach [1]

Abkürzungen: Ac = Amnionzellkulturen; Af = Amnionflüssigkeit; AR = autosomal-rezessiv; C = Chorionzotten; F = Fibroblastenkultur; H = [Morbus] Hurler; S = [Morbus] Scheie; HS = [Morbus] Hurler-Scheie; MIM = Mendelian Inheritance in Man Catalogue; L = Leukozyten; S = Serum; XLR = X-chromosomal-rezessiv

MPS-Typ	Name	Vererbung	Gen	Chromosom	Klinische Hauptmerkmale	Defektes Enzym	Nachweis in	MIM-Nummer
I-H	Hurler	AR	<i>IDUA</i>	4p16.3	Ausgeprägter Hurler-Phänotyp, thorakolumbale Kyphoskoliose, frühe Entwicklungsverzögerung, Hornhauttrübung, Tod meist vor dem 15. Lebensjahr	α-L-Iduronidase	L, F, Ac, CV	252.800 607.014
I-S	Scheie	AR	<i>IDUA</i>	4p16.3	Gelenkkontrakturen, Hornhauttrübung, Aorteninsuffizienz, normale Intelligenz, gute Lebenserwartung	α-L-Iduronidase	L, F, Ac, CV	607.016
I-HS	Hurler-Scheie	AR	<i>IDUA</i>	4p16.3	Intermediäres Erscheinungsbild	α-L-Iduronidase	L, F, Ac, C	607.015
II	Hunter	XLR	<i>IDS</i>	Xq28	– <b>Schwerer Verlauf:</b> ähnlich MPS I-H, aber keine Hornhauttrübung – <b>Leichter Verlauf:</b> spätere Manifestation, weniger ausgeprägte Gesichtsveränderungen, Überleben bis ins Erwachsenenalter ohne oder mit leichter geistiger Behinderung	Iduronat-2-Sulfatase	S, F, Af, Ac, C	309.900
III-A	Sanfilippo A	AR	<i>HSS</i>	17q25.3	Schlafstörungen, Aggressivität, Umtriebigkeit und andere Verhaltensstörungen, progredienter Verlust kognitiver Fähigkeiten, nur wenig vergrößerte Gesichtszüge, dickes Haar, kein Kleinwuchs; gelegentlich Überleben bis ins Erwachsenenalter	Typ A: Heparan-N-Sulfatase	L, F, Ac, C	252.900 605.270
III-B	Sanfilippo B	AR	<i>NAGLU</i>	17q21	Wie IIIA	N-Ac-α-Glukosaminidase	S, F, Ac, C	252.920
III-C	Sanfilippo C	AR	<i>HGSNAT</i>	8p11–q13	Wie IIIA	Ac-CoA-Glukosaminid-N-Acetyl-Transferase	F, Ac	252.930
III-D	Sanfilippo D	AR	<i>GNS</i>	12q14	Wie IIIA	Typ D: N-Acetylglukosamin-6-Sulfatase	F, Ac	252.940 607.664
IV-A	Morquio A	AR	<i>GALNS</i>	16q24.3	Kleinwuchs mit kurzem Rumpf, sehr milde Hornhauttrübungen, atlantoaxiale Instabilität, charakteristische Skelettdysplasie mit Hypermobilität der Gelenke, Endgröße unter 125 cm bei schwerer Verlaufsform	Typ A: Galaktose-6-Sulfatase Typ B: β-Galaktosidase	L, F, Ac	253.000
IV-B	Morquio B	AR	<i>GLB1</i>	3p21.33	Wie IV-A, aber leichter, Endgröße über 125 cm	β-Galaktosidase	L, F, Ac, C	253.010 230.500
VI	Maroteaux-Lamy	AR	<i>ARSB</i>	5q11–q13	Hurler-Phänotyp mit Hornhauttrübung, normale Intelligenz, schwere und attenuierte Formen beschrieben	N-Ac-Galaktosamin-α-4-sulfat-Sulfatase (Arylsulfatase B)	L, F, Ac	253.200
VII	Sly	AR	<i>GUSB</i>	7q21.11	Variables Erscheinungsbild vom Hydrops fetalis bis zum leichten Hurler-ähnlichen Erscheinungsbild. Besonders grobe lymphozytäre Einschlüsse (Alder-Granulationen)	β-Glukuronidase	S, F, Ac, C	253.220
IX	Hyaluronidase-mangel	AR	<i>HYAL1</i>	3p21.3–p21.2	Periartikuläre Auftreibungen, kein Hurler-Phänotyp	Hyaluronidase 1	S	601.492

**MUKOPOLYSACCHARIDOSE TYP I**

Je nach Verlaufsform und Alter stehen verschiedene Symptome im Vordergrund (■ **Tab. 3**) [2]. Bei Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I) handelt es sich um eine Multisystemerkrankung mit einem großen Spektrum an Symptomen, die je nach Ausprägung zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten [2]. Aus historischen Gründen wird im Rahmen der Nomenklatur der MPS I zwischen dem Morbus Hurler (MPS I-H) und dem Morbus Scheie (MPS I-S) unterschieden. Diese beiden

**Tabelle 3**

Frühzeichen von MPS I; je nach Verlaufsform und Alter stehen bei der MPS I verschiedene Symptome im Vordergrund; adaptiert nach [1]

0 – 6 MONATE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Initial übernormales Wachstum und Kopfgröße</li> <li>● Chronische Infektionen der oberen Atemwege</li> <li>● Chronische Otitis media</li> <li>● Nabel- oder Leistenhernien</li> </ul>
6 MONATE BIS 12 JAHRE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Veränderungen der Gesichtszüge</li> <li>● Trübung der Kornea</li> <li>● Chronische Infektionen der oberen Atemwege</li> <li>● Chronische Otitis media</li> <li>● Hepatosplenomegalie</li> <li>● Skelettveränderungen</li> <li>● Gelenkkontrakturen</li> <li>● Entwicklungsverzögerung</li> <li>● Wachstumsverlangsamung</li> </ul>
≤ 12 JAHRE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trübung der Kornea</li> <li>● Klappenvitien</li> <li>● Gelenkkontrakturen</li> </ul>

klinischen Zustandsbilder können zugleich als die Pole eines kontinuierlichen Spektrums verstanden werden, zwischen denen sich der jeweils individuelle Schweregrad der Erkrankung manifestiert [10]. Eine klare biochemisch oder genetisch begründbare Trennlinie zwischen diesen beiden Formen existiert nicht. Bei den mittelschweren Verlaufsformen wird auch vom Morbus Hurler-Scheie gesprochen. Häufig manifestiert sich die Erkrankung bereits im Säuglings- oder Kindesalter. Da die Kinder bei Geburt zunächst gesund erscheinen, sich anfangs normal entwickeln und die auftretenden Symptome vielfach unspezifisch sind, lassen die Beschwerden oft zuerst an typische Kinderkrankheiten denken:

- Häufige Atemwegsinfekte
- Wiederkehrende Otitiden
- Nabel- und/oder Leistenhernien
- Chronische Rhinitis
- Atemgeräusche wie Schnaufen oder Schnarchen

Im Verlauf der Erkrankung und je nach Alter und Ausprägung kommen weitere, meist progrediente Symptome hinzu, wie z. B.:

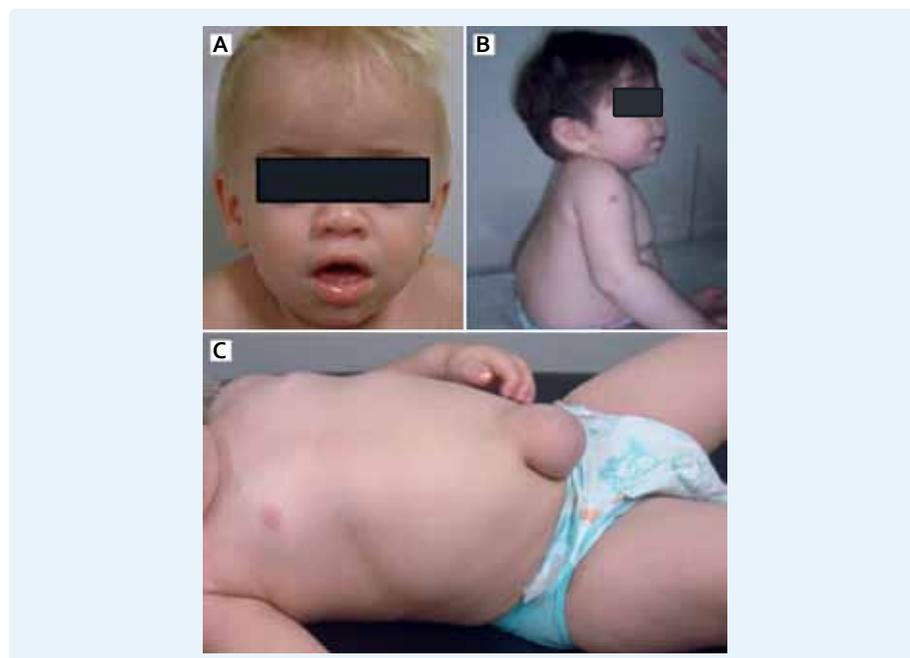
- Gelenkkontrakturen und Gelenksteifigkeit
- Veränderung der Wirbelsäule (Kyphose/Skoliose/Gibbus)
- Hornhauttrübung
- Verzögerung in der Entwicklung
- Herzklappenvitien

MPS I ist variabel im Krankheitsbeginn, in der Schwere der Erkrankung und im Krankheitsverlauf. Da ein typisches Erstsymptom fehlt, ist die Diagnose anfangs erschwert. Die Kombination der genannten Symptome sollte allerdings den Verdacht auf MPS lenken [2]. Die drei klinischen Formen von MPS I können anhand des zeitlichen Verlaufes differenziert werden (● Tab. 4). Die Übergänge zwischen ihnen können jedoch fließend sein. Manchmal kann die genetische Untersuchung hilfreich sein, eine klare Genotyp-Phänoyp-Korrelation gibt es jedoch nicht.

	M. HURLER	M. HURLER-SCHEIE	M. SCHEIE
<b>Medianes Alter bei Erstmanifestation</b>	0,5 Jahre	2,0 Jahre	4,9 Jahre
<b>Progredienz</b>	Schnell	Mittel	Langsam
<b>Kognitiver Status</b>	Ausgeprägte Verzögerung der geistigen Entwicklung, Verlust des bereits Erlernten	Geistige Retardierung möglich	Keine geistige Beeinträchtigung
<b>Lebenserwartung von unbehandelten Patienten</b>	<10 Jahre	<30 Jahre	Fortgeschrittenes Erwachsenenalter

### Morbus Hurler – schwere Verlaufsform mit schneller Krankheitsprogression und mentaler Retardierung

Die Krankheit manifestiert sich bereits beim Säugling. Sie ist progredient und führt unbehandelt meist schon vor dem zehnten Lebensjahr zum Tod. Erste Symptome der Erkrankung sind zunächst unspezifisch: Nabel- und/oder Leistenbrüche (Hernien), häufige Atemwegsinfektionen, Atem- und Schnarchgeräusche [1, 2]. Junge Säuglinge erscheinen zunächst für ihr Alter eher zu groß. Im zweiten Lebenshalbjahr stellen sich thorakale Kyphose, vergrößerte Gesichtszüge, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit und Hepatosplenomegalie ein. Spätestens im zweiten Lebensjahr wird die psychomotorische Behinderung deutlich (● Abb. 3). Das Vollbild der Erkrankung ist bis zum vierten Lebensjahr erreicht. Betroffene Kinder bleiben auch in der weiteren Entwicklung kleinwüchsig. Wird die Erkrankung nicht behandelt, kann der Morbus Hurler innerhalb der ersten zehn Lebensjahre zum Tod durch kardiorespiratorisches Versagen führen [1]. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation vor Abschluss des zweiten Lebensjahres kann den Verlust kognitiver Fähigkeiten



**Tabelle 4**

Exemplarische Darstellung verschiedener Verlaufsformen von MPS I; zusammengefasst nach [6, 12, 13]

**Abbildung 3**

MPS I-Morbus Hurler – typische Symptome. A) Vergrößerte Gesichtszüge B) Gibbus C) Nabelhernie.

Bildquellen: A) und C) [14], B) mit freundlicher Genehmigung von Dr. Norberto Guelbert

aufhalten, die Hepatosplenomegalie und Mukopolysaccharidausscheidung reduzieren, die Lebenserwartung verlängern sowie die Progredienz von Herzerkrankungen und der Hornhauttrübung verlangsamen. Sie wirkt sich jedoch nur geringfügig auf die Skelettdysplasie aus. Eine durchgehende Enzymsubstitution vor und nach der Transplantation verbessert die Ergebnisse. Eine Enzymsubstitution ohne Stammzelltransplantation verbessert Gelenkbeweglichkeit und kardiopulmonale Funktionen, verhindert aber nicht die fortschreitende Neurodegeneration [1].

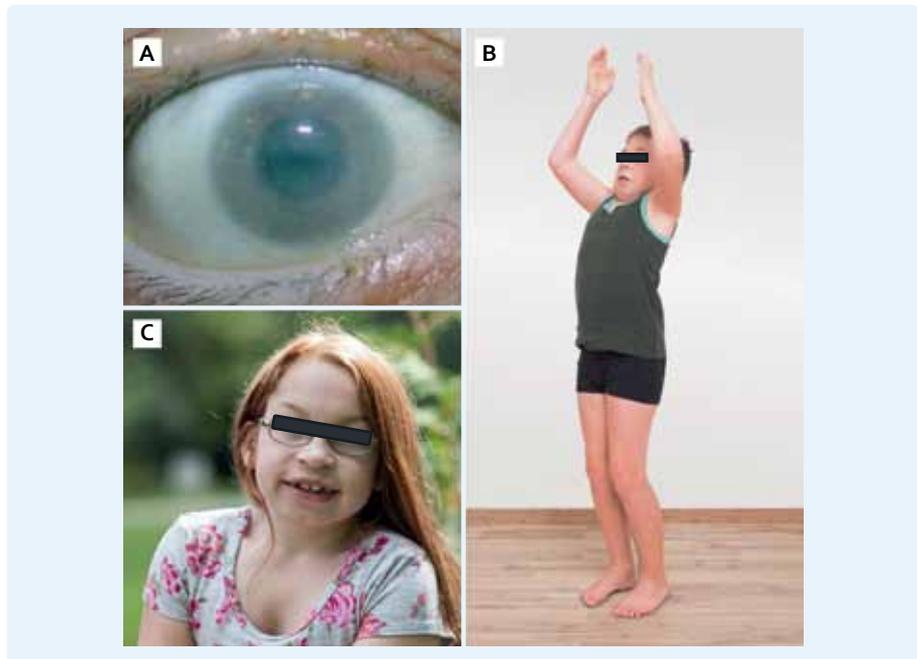
**Morbus Hurler-Scheie und Morbus Scheie – attenuierte Verlaufsformen mit mittlerer bis langsamer Krankheitsprogression**

Die beiden attenuierten Verlaufsformen der MPS I, Morbus Hurler-Scheie und Morbus Scheie, unterscheiden sich untereinander vor allem bezüglich Alter bei Symptombeginn und der Erkrankungsprogression. Während beim Morbus Hurler-Scheie die ersten Symptome bereits im Alter von zwei bis drei Jahren auffallen und eine eher mittlere Progressionsgeschwindigkeit aufweisen, treten die Symptome bei der langsam progredienten Verlaufsform, dem Morbus Scheie (auch Scheie-Syndrom), erst etwa im fünften Lebensjahr auf. Leitsymptom sind Gelenkkontrakturen, vor allem der Finger- und Schultergelenke. Einige Kinder fallen auch durch eine Verlangsamung des Längenwachstums auf und verlassen ihre Wachstumsperzentile oder der Pubertätswachstumsschub bleibt aus. Im Gegensatz zur schweren Verlaufsform Morbus Hurler weisen die attenuierten Verlaufsformen keine, oder im Falle des Morbus Hurler-Scheie, nur eine geringe mentale Retardierung auf. Die Gesichtsdysmorphie erscheint bei beiden Verlaufsformen milder, beim Morbus Scheie tritt sie erst spät im Krankheitsverlauf in Erscheinung (● Abb. 4) [6, 12, 13]. Die Aortenklappen, seltener andere Herzklappen, sind meist verdickt. Eine Schwerhörigkeit kann vorkommen.

**Abbildung 4**

A) Hornhauttrübung; B) Gelenkkontrakturen an Händen, Ellenbogen, Finger- und Schultergelenken bei Patienten mit Morbus Scheie; C) Gesichtsdysmorphie bei Patientin mit Morbus Hurler-Scheie

Bildquellen:  
A) mit freundlicher Genehmigung von Munoz V, B) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, C) Genzyme Corporation

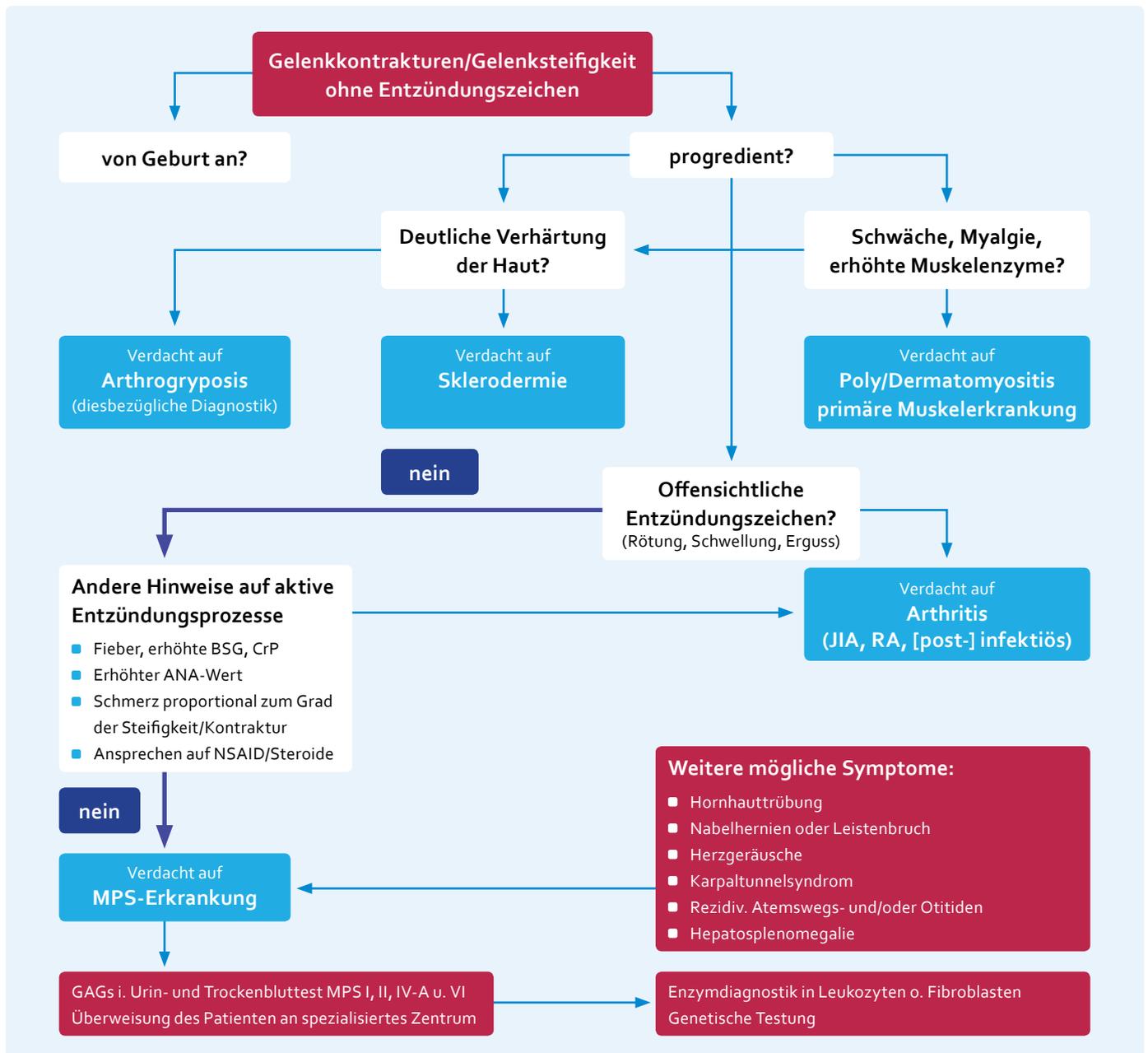


**DIAGNOSESTELLUNG**

Die Vielzahl von Symptomen und der betroffenen Organsysteme erfordert die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit [1]. Das Hurler-Syndrom wird aufgrund des rasch progredienten und offensichtlichen Verlaufes meist schnell diagnostiziert. Bei den attenuierten Formen Morbus Hurler-Scheie und insbesondere bei Morbus Scheie ist die Diagnosestellung jedoch eine größere Herausforderung, da die Erkrankung langsamer fortschreitet und die Symptome subtiler erscheinen [13]. Einzelnen betrachtet wirken die ersten Symptome einer MPS I wie typische

Kinderkrankheiten und lassen zunächst nicht an eine schwere genetische Multi-systemerkrankung denken. Treten die verschiedenen, scheinbar nicht zusammenhängenden Symptome jedoch gleichzeitig auf, sollten behandelnde Ärzte Verdacht schöpfen [15]. Als Suchtest lässt sich die Glykosaminoglykan-Ausscheidung im Urin (vorzugsweise 24-Stunden-Urin) nutzen (● **Abb. 5**). Dieser Test ist allerdings störanfällig, da die natürliche Glykosaminoglykan-Ausscheidung im Urin mit dem Alter ebenfalls abnimmt. Daher können bei weniger schwer betroffenen oder bereits erwachsenen Patienten Normwerte vorliegen, die dann zu einer Fehlinterpretation führen. Für die Diagnosestellung ist daher die Bestimmung der spezifischen Enzymaktivität – bei MPS I also der  $\alpha$ -L-Iduronidase – entscheidend. Der Goldstandard ist die Bestimmung der Enzymaktivität in Leukozyten oder Fibroblasten. Es sind mittlerweile aber auch Trockenbluttests verfügbar. Da die verschiedenen MPS-Formen klinisch überlappende Symptomkonstellationen aufweisen, empfiehlt sich zur breiteren Abklärung die Nutzung von sogenannten Enzympanels. Bei diesen Enzympanels werden viele Formen der MPS sowie teilweise weitere lysosomale Erkrankungen mit überlappenden Symptomen gleichzeitig getestet [4]. Ist die Enzymaktivität auffällig verringert, sollte eine genetische Analyse des IDUA-Gens erfolgen, um die Diagnose MPS I zu sichern. Bei positivem Befund sollte

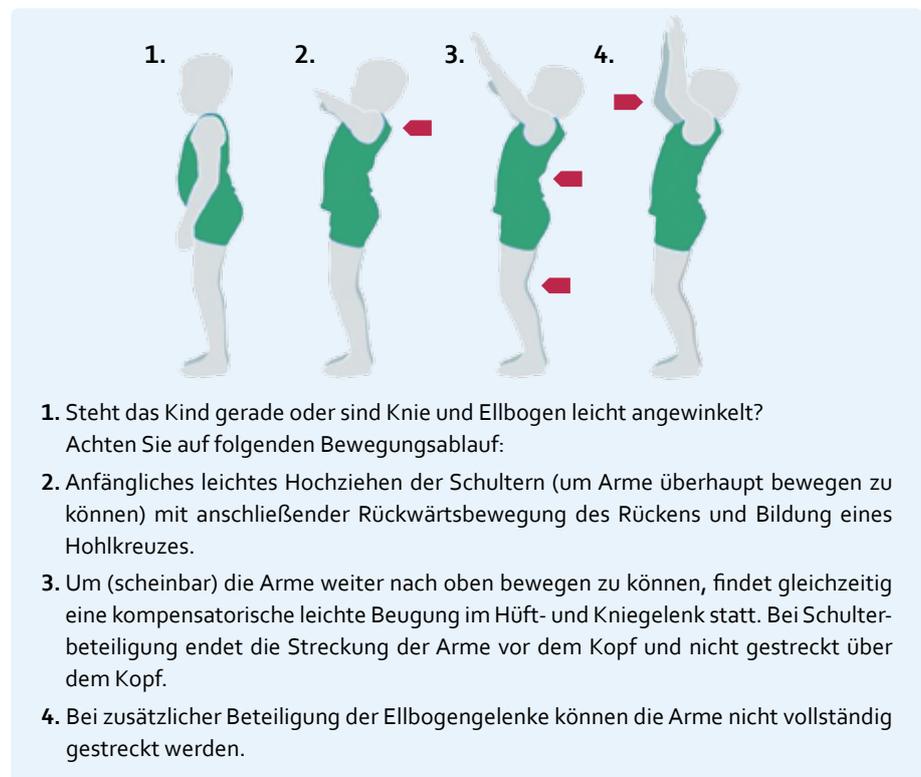
**Abbildung 5**  
Diagnose-Algorithmus MPS-Erkrankungen: (Differenzial-) Diagnostik ausgehend von Gelenkkontrakturen; adaptiert nach [4]



eine Verdachtsabklärung auch bei symptomatischen Geschwistern oder anderen Familienmitgliedern in Erwägung gezogen werden, um eine frühe Diagnose zu ermöglichen. Auch bei weiterem Kinderwunsch führt die Kenntnis der Mutation zu einer Vereinfachung der Pränataldiagnostik. Hierzu ist eine genetische Beratung essenziell. Die Diagnostik und Beratung sollten in Kooperation mit einem spezialisierten Zentrum erfolgen [15].

### TIPP FÜR DIE PRAXIS: HANDS-UP-TEST

Ob eine Bewegungseinschränkung in Gelenken vorliegt, lässt sich mit einem schnellen und einfachen Praxistest abklären (● **Abb. 6**). Hierfür soll der Patient die Arme gerade über den Kopf strecken. Auffällig ist der Test, wenn dies dem Patienten nicht gelingt und zudem kompensatorisch bestimmte Bewegungen hinzukommen. Ist dies der Fall und liegen zudem noch weitere mit MPS I vereinbare Symptome vor, sollten weiterführende diagnostische Maßnahmen veranlasst werden [16].



### WICHTIGE DIFFERENZIALDIAGNOSEN

Beispiele für ähnliche Skelettdysplasien sind die spondyloepiphysäre Dysplasie und die bilaterale Perthes-Krankheit. Aufgrund von häufigen Beschwerden der Hand-, Knie-, Schulter- und Fingerendgelenke werden Patienten mit MPS I häufig an einen Rheumatologen oder Orthopäden überwiesen. Bis zu 72 % der Gelenkkontrakturen bei MPS I werden anfangs irrtümlicherweise einer juvenilen rheumatoiden Arthritis (JIA) zugeordnet [17]. Gemeinsame Merkmale dieser Erkrankungen sind die Bewegungseinschränkungen, Schmerzen und Gelenkkontrakturen sowie ein bei der Polyarthrits meist symmetrischer Gelenkbefall. Im Gegensatz zu den rheumatischen Erkrankungen fehlen bei MPS I jedoch Entzündungszeichen und die rheumatypische Morgensteifigkeit (● **Tab. 5**). Zusätzliche Differenzialdiagnosen, die bei Verdacht auf MPS I berücksichtigt werden sollten, sind andere Formen der Mukopolysaccharidose sowie weitere lysosomale Speicherkrankheiten, wie z. B. Mukolipidosen,  $\alpha$ -Mannosidose und die multiple Sulfatase-Defizienz (Austin-Syndrom) [15]. Diese Erkrankungen treten sehr selten auf und lassen sich durch enzymatischen und molekulargenetischen Nachweis diagnostizieren.

**Abbildung 6**  
Hands-Up-Praxistest zur Überprüfung der Schulterbeweglichkeit; modifiziert nach [16]

	POLYARTIKULÄRE JIA	MPS I (MORBUS SCHEIE)
<b>GEMEINSAMKEITEN</b>		
<b>Führende Symptome</b>	Bewegungseinschränkung und Gelenkkontrakturen	
<b>Gelenkbefall</b>	Polyartikulärer symmetrischer Gelenkbefall	
<b>UNTERSCHIEDE</b>		
<b>Bevorzugt betroffene Gelenke</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hand-, Knie- und Sprunggelenke</li> <li>● Distales Interphalangealgelenk in der Regel nicht involviert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● alle Gelenke</li> <li>● Distales Interphalangealgelenk: Kontrakturen</li> </ul>
<b>Diskriminierende Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Entzündliche Gelenkveränderungen</li> <li>● Cave: „dry synovitis“, Schmerzen und Morgensteifigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Keine Gelenkschwellungen, -ergüsse; Cave: Fehlinterpretation einer Knochenvergrößerung</li> <li>● Relativ wenig Schmerzen, keine Besserung bei Bewegung</li> </ul>
<b>Weitere muskuloskelettale Symptome</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Karpaltunnelsyndrom (beidseitig)</li> <li>● Schnellender Finger</li> <li>● Lumbale Kyphose</li> </ul>
<b>Extramuskuloskelettale Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Uveitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hornhauttrübung</li> <li>● Hepatosplenomegalie</li> <li>● Hernien</li> <li>● Klappenvitien</li> <li>● Rezidivierende HNO-Infekte</li> </ul>
<b>Diagnosebeweisende Labortests</b>	keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↑ GAG-Ausscheidung im Urin</li> <li>● ↓ α-L-Iduronidase-Aktivität in Leukozyten</li> </ul>

## THERAPIEOPTIONEN BEI MPS

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation kann insbesondere die kognitiven Fähigkeiten stabilisieren und die Erkrankungsprogredienz verlangsamen. Eine frühzeitige Transplantation in den ersten beiden Lebensjahren kann die intellektuelle Entwicklung bei MPS I günstig beeinflussen. Eine Enzyersatztherapie mit rekombinanten lysosomalen Enzymen steht für MPS I, II, IV-A, VI und VII zur Verfügung. Unter der Behandlung ist eine Normalisierung der Urinausscheidung von Glykosaminoglykanen zu erwarten. Zudem ist in aller Regel die Hepatosplenomegalie rückläufig. Wachstum, Gelenkbeweglichkeit und körperliche Leistungsfähigkeit können verbessert werden. Die Enzymtherapie steigert zumeist die Lebenserwartung. Eine einmal eingetretene Demenz kann allerdings nicht korrigiert werden, da die Enzyme nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Außerdem werden Skelettveränderungen und Hornhauttrübung nur gering beeinflusst [1]. Für einzelne Organmanifestationen stehen verschiedene symptomatische Therapieoptionen zur Verfügung (● Tab. 6). Die spezifischen Organschäden und ihr Therapiemanagement werden im zweiten Teil dieser Fortbildung vorgestellt.

### Tabelle 5

Differenzialdiagnose JIA (Rheumafaktor-negative Polyarthritiden) – attenuierte MPS I; adaptiert nach [18]

Störung	Vorkommend bei MPS-Typ	Diagnostik, Maßnahmen
Erhöhter Hirndruck	I, II, III, VI, VII	CT, MRT, Shunt
Hornhauttrübung	I, IV, VI, VII	Hornhauttransplantation, Glaukomprophylaxe
Retinadegeneration	I, II, III	Anamnese nach Nachtblindheit kann einen Hinweis liefern
Schwerhörigkeit	Alle	Paukenröhrchen, Hörgerät
Gelenkkontrakturen	Alle außer III und IV	Physiotherapie
Gehunfähigkeit aufgrund von Gelenkschmerzen	Alle	Gelenkersatz bei guter Entwicklungsprognose
Karpaltunnelsyndrom	Alle außer IV	Elektromyografie, Dekompression
Obstruktive Apnoen	Häufig	Adenoidektomie, Tonsillektomie, CPAP nachts, Tracheoskopie, Tracheostomie
Narkoseprobleme	Alle außer III	Atlantoaxiale Instabilität, kleine Tuben, lange Aufwachphase
Mitralinsuffizienz, Aorteninsuffizienz	I, II, VI	Endokarditisprophylaxe, Klappenersatz
Atlantookzipitale Instabilität, Rückenmarkskompression	I, IV, VI	MR, operativ kraniozervikale Stabilisierung
Erethie	II, III	Neuroleptika, Ausschluss erhöhten Hirndrucks
Krampfanfälle	III, bei allen neurologischen Formen möglich	Antiepileptika
Chronische Durchfälle	II, III	Loperamid

**Tabelle 6**  
Symptomatische Behandlung der Mukopolysaccharidosen; adaptiert nach [1]

Abkürzungen:  
CPAP = continuous positive airway pressure  
CT = Computertomografie  
MR = Magnetresonanztomografie

### PRÄVENTION

Eine Prävention der Erkrankung ist nur durch genetische Beratung möglich. Bei der X-chromosomal vererbten MPS II ist hierfür eine molekulargenetische Untersuchung der Mutter erforderlich. Sekundäre Prävention durch Schwangerschaftsabbruch erfordert die pränatale Analyse der von einem betroffenen älteren Geschwisterkind bekannten Mutationen oder des Enzyms aus einer Chorionbiopsie oder Amnionzellkultur. Postnatal lassen sich einzelne Symptome durch Stammzelltransplantation oder Enzymersatz verhindern oder zumindest lindern [10].

### SCHLUSSFOLGERUNG

Die MPS I ist eine fortschreitende Multisystemerkrankung mit zahlreichen Manifestationen, die sich über ein Kontinuum von Schweregraden erstrecken. Die Vielzahl unspezifischer und sich mit zahlreichen anderen Erkrankungen überschneidender Symptome führt häufig zur Verwirrung. Fehldiagnosen und eine verspätete Therapieeinleitung sind häufig Folge, mit teils verheerenden Konsequenzen für die Betroffenen. Allerdings stehen für die behandelnden Ärzte heute umfangreiche Enzympanels zur Verfügung. Mithilfe dieser Enzympanels kann simultan auf alle

LSD mit ähnlicher Symptomatik getestet werden. Daher lässt sich festhalten, dass – obgleich es sich bei MPS und anderen LSD um komplexe Erkrankungen handelt – die Diagnostik durch die Einführung von Enzympanels wesentlich vereinfacht wurde. Entscheidend ist es, rechtzeitig den klinischen Verdacht zu schöpfen, dass es sich um eine Erkrankung aus diesem Formenkreis handeln könnte.

#### FAZIT

- Mukopolysaccharidosen (MPS) sind erbliche, chronisch progrediente lysosomale Speichererkrankungen.
- Kinder mit MPS erscheinen nach der Geburt zunächst unauffällig, im weiteren Verlauf sind jedoch zahlreiche Organsysteme betroffen.
- Die Betroffenen mit einer schweren Form fallen häufig durch disproportionalen Minderwuchs und muskuloskelettale Veränderungen auf.
- Gewisse MPS-Formen, wie z. B. MPS I (speziell Morbus Hurler), sind durch hämatopoetische Stammzelltransplantation (vor dem 2½ Lebensjahr) und Enzymsubstitution behandelbar.
- Unbehandelt können schwere MPS-Varianten wie der Morbus Hurler (schwere MPS I) bereits im Kindesalter zum Tod führen.
- Daher sind eine frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung von kritischer Bedeutung.
- Für die spezifische Diagnostik stehen die Bestimmung der Enzymaktivität sowie die molekulargenetische Analyse zur Verfügung.
- Betroffenen Familien soll eine genetische Beratung angeboten werden.

#### LITERATUR

1. Spranger J. Mukopolysaccharidosen. 2020;783–791
2. Clarke L. Mucopolysaccharidosis Type I [Updated 2021 Feb 25]. In: Adam Met al. (eds.) GeneReviews. Seattle; University of Washington 2002.
3. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. Expert Rev Mol Med 2008;10:e1
4. Lampe C et al. Milde Mukopolysaccharidose-Formen. Aktuelle Rheumatologie 2016; 41:383–389
5. Clarke LA. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator. Rheumatology 2011;50:v13–18
6. Muenzer J et al. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. Pediatrics 2009;123:19–29
7. Giugliani R et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. Genet Mol Biol 2010;33:589–604
8. Fox JE et al. First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient. Mol Genet Metab 2015;114:203–208
9. Sprenger L et al. Type 2 diabetes and the risk of cardiovascular events in peripheral artery disease versus coronary artery disease. BMJ Open Diabetes Res Care 2021;9:e002407
10. Mengel E. Mukopolysaccharidose Typ I – Seltene lysosomale Speicherkrankheit – Defizienz des lysosomalen Enzyms  $\alpha$ -L-Iduronidase. Klinikarzt 2008;37:s2–6
11. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. Expert Opin Pharmacother 2005;6:489–506
12. D'Aco K et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. Eur J Pediatr 2012;171:911–919
13. Beck M et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. Genet Med 2014;16:759–765

14. Kubaski F et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics* 2020;10:172
15. Lampe C et al. Mucopolysaccharidoses and Other Lysosomal Storage Diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:431–455
16. Foster HE, Jandial S. pGALS – paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol* 2013;11:44
17. Bruni S et al. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab Rep* 2016;8:67–73
18. Minden K. *Arthritis und Rheuma* 2019;39:438-439

#### Referentin

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

#### Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
redaktion@cme-verlag.de

#### Fortbildungspartner

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

#### Transparenzinformation

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

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

#### Bildnachweis

Titelbild: ©Philipimage – 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](http://www.cme-kurs.de)



# CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? Welche Angabe entspricht der weltweiten Prävalenz der Mukopolysaccharidosen?**

- 3,5/1.000
- 3,5/10.000
- 3,5/100.000
- 3.5/1.000.000
- <1/1.000.000

**? Welches Symptom gehört nicht zum typischen Symptomspektrum von Mukopolysaccharidosen?**

- Disproportionierter Minderwuchs
- Obstruktive Schlafapnoe
- Gelenkkontrakturen
- Klappenvitien
- Alopezie (Haarverlust)

**? Welche Aussage zur Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I) trifft *nicht* zu?**

- Bei MPS I handelt es sich um eine Multisystemerkrankung.
- Die Erkrankung manifestiert sich häufig bereits im Kindesalter.
- Morbus Hurler (MPS I-H) und Morbus Scheie (MPS I-S) können immer klar differenziert werden.
- Die Betroffenen erscheinen bei Geburt in aller Regel zunächst unauffällig.
- Wiederkehrende Atemwegsinfekte können ein frühes Zeichen der Erkrankung sein.

**? Die Symptome der Mukopolysaccharidose treten altersabhängig auf. Welches Symptom ist in aller Regel *nicht* innerhalb der ersten sechs Lebensmonate zu erwarten?**

- Initial überdurchschnittliches Wachstum und übernormale Kopfgröße
- Gelenkkontrakturen
- Chronische Infektionen der oberen Atemwege
- Chronische Otitis media
- Nabel- oder Leistenhernien

**? Welche Aussage zum Morbus Hurler (MPS I-H) trifft zu?**

- Das mediane Alter bei der Erstmanifestation ist etwa 2,0 Jahre.
- Die Progredienz ist in aller Regel langsam.
- Eine geistige Retardierung ist selten.
- Die Lebenserwartung beträgt unbehandelt etwa 30 Jahre.
- Im zweiten Lebenshalbjahr stellen sich thorakale Kyphose, vergrößerte Gesichtszüge, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit und Hepatosplenomegalie ein.

**? Welche Aussage zum Morbus Scheie (MPS I-S) ist korrekt?**

- Die Erstmanifestation ist in der Regel im jungen Erwachsenenalter.
- Die Krankheitsprogredienz ist typischerweise schnell.
- Die mediane Lebenserwartung beträgt ohne Therapie etwa 25 Jahre.
- Eine geistige Beeinträchtigung ist normalerweise nicht zu erwarten.
- Die Gesichtsdysmorphie ist zumeist ausgeprägter als beim Morbus Hurler (MPS I-H).

**? Welche Aussage zur Diagnostik von Mukopolysaccharidosen ist korrekt?**

- Als Suchtest bietet sich die Bestimmung der Glykosaminoglykan-Menge im Speichel an.
- Für die Diagnosestellung ist die Bestimmung der spezifischen Enzymaktivität – bei MPS I der  $\alpha$ -L-Iduronidase – wegweisend.
- Eine normale Glykosaminoglykan-Ausscheidung im Urin schließt eine Mukopolysaccharidose mit hoher Sicherheit aus.
- Die spezifische Enzymaktivität wird vorzugsweise aus der Rektumbiopsie bestimmt.
- Bei auffälliger Testung mittels Trockenblutkarte ist keine weitere Diagnostik erforderlich.

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

**? Welche Aussage zu den Differenzialdiagnosen von Mukopolysaccharidosen trifft *nicht* zu?**

- Die Mukopolysaccharidose kann der spondyloepiphysären Dysplasie und der bilateralen Perthes-Krankheit ähneln.
- Gelenkkontrakturen bei der Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I) werden häufig anfangs mit einer juvenilen rheumatoiden Arthritis (JIA) verwechselt.
- Wichtigstes Unterscheidungsmerkmal zwischen einer MPS I und der juvenilen rheumatoiden Arthritis (JIA) ist der zumeist unilaterale/asymmetrische Gelenkbefall bei der JIA.
- Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen einer MPS I und einer juvenilen rheumatischen Erkrankung ist das Fehlen von Entzündungszeichen bei MPS I.
- Andere, seltenere lysosomale Speicherkrankheiten können eine Mukopolysaccharidose imitieren.

**? Welche der folgenden Aussagen bezüglich der Therapie der Mukopolysaccharidosen (MPS) trifft *nicht* zu?**

- Die hämatopoetische Stammzelltransplantation kann bei MPS I die somatische Progredienz verlangsamen.
- Durch die hämatopoetische Stammzelltransplantation im Erwachsenenalter kann eine demenzielle Entwicklung rückläufig sein.
- Unter Enzyersatztherapie ist eine Normalisierung der Urinausscheidung der Glykosaminoglykane zu erwarten.
- Die Enzyersatztherapie kann eine Hepatosplenomegalie reduzieren.
- Durch Enzyersatztherapie kann die Gelenkbeweglichkeit verbessert werden.

**? Welches Enzym ist bei der Mukopolysaccharidose Typ I defekt?**

- Heparan-S-Sulfamidase
- Iduronat-2-Sulfatase
- $\beta$ -Galaktosidase
- $\alpha$ -L-Iduronidase
- Hyaluronidase 1