

Diagnose und Therapie des Morbus Hunter: HNO-Ärzte in einer Schlüsselrolle



Annerose Keilmann

Morbus Hunter, auch als Mucopolysaccharidose Typ II bezeichnet, ist eine seltene, genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten, die unbehandelt einen schweren Verlauf mit verkürzter Lebenserwartung haben kann. Die ersten Symptome sind bereits im Kleinkindalter zu sehen, (fast) nur Jungen sind betroffen. Baldmöglichst erkannt, kann die Progression der Erkrankung günstig beeinflusst werden. Eine ganze Palette typischer Symptome, die früh im Verlauf der Erkrankung auftreten und diagnostisch wegweisend sind, betrifft den Kopf-Hals-Bereich. Dazu gehören häufige Infekte der oberen Atemwege, Paukenergüsse, Mittelohrentzündungen und Hörverlust. Dem HNO-Arzt kommt deshalb bei der Diagnosestellung eine Schlüsselrolle zu.

Mukopolysaccharidosen (man unterscheidet sieben verschiedene Formen mit insgesamt 11 verschiedenen Enzymdefekten, Tab. 1) sind seltene, angeborene lysosomale Speicherkrankheiten – mit weitreichenden Konsequenzen für den Patienten und dessen Eltern.

Die Ätiologie ist bekannt: Ein genetischer Defekt führt zu einer gestörten

Aktivität lysosomaler Enzyme, die den Abbau von Glykosaminoglykanen (GAGs) katalysieren. Glycosaminoglykane wurden früher in der Biochemie »Mucopolysaccharide« genannt, woher der Name der Erkrankungen kommt. Diese GAGs kommen vor allem in Knochen, auf Gelenkoberflächen, Knorpel und Bindegewebe vor. Unvollständig metabolisierte Substrate der GAGs, wie zum Beispiel Dermatan-, Heparan- oder Keratansulfat, reichern sich insbesondere in den Lysosomen in diesen Geweben an.

Eine der häufigeren Mukopolysaccharidosen (MPS) ist der Typ MPS II, der auch als Morbus Hunter bezeichnet wird. Bei MPS II ist die Aktivität des Enzyms Iduronat-2-Sulfatase (IDS-2) eingeschränkt oder fehlt vollständig. Eine intakte IDS-2 spaltet das O-ständi-

ge Sulfat von Dermatan- und Heparansulfat ab. Bei einem Defekt akkumulieren Dermatansulfat und Heparansulfat und lagern sich in den Lysosomen ab; sie finden sich aber auch in Plasma, Urin und der Spinalflüssigkeit.

Klinisch besteht bei Morbus Hunter ein weites Spektrum an Schweregraden, von milden Verlaufsformen bis hin zu sehr schweren Verlaufsformen. Typischerweise sind immer die Atemwege, das Skelett- und Gelenksystem sowie das Herz betroffen, bei schwerem Verlauf auch das ZNS (1–3).

X-chromosomal rezessiv vererbt

Der Morbus Hunter wird X-chromosomal rezessiv vererbt und betrifft des-

Tabelle 1

| Übersicht über die Mukopolysaccharidosen (MPS) | | |
|--|--|---|
| MPS-Typ | Name | Enzymdefekt |
| MPS I | Morbus Hurler Morbus Scheie Morbus Hurler-Scheie | α -L-Iduronidase |
| MPS II | Morbus Hunter | Iduronat-2-Sulfatase |
| MPS III | Morbus Sanfilippo A Morbus Sanfilippo B Morbus Sanfilippo C Morbus Sanfilippo D | N-Sulfoglucosamin-Sulfohydrolase α -N-Acetylglucosaminidase α -Glucosaminid-Acetyltransferase N-Acetylglucosamin-6-Sulfatase |
| MPS IV | Morbus Morquio A Morbus Morquio B | Galaktose-6-Sulfatase β -Galaktosidase |
| MPS VI | Morbus Maroteaux-Lamy | N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatase |
| MPS VII | Morbus Sly | β -Glucuronidase |
| MPS IX | Morbus Natowicz | Hyaluronidase |

Tabelle 2

Frühe Zeichen und Symptome des Morbus Hunter (4)

- Grobe Gesichtszüge
- Rezidivierende Atemwegsinfekte
- Chronische Rinorrhoe
- Obstruktion der oberen Atemwege, lautes Atmen, Schnarchen
- Rezidivierende Mittelohrentzündungen
- Hörverlust
- Herzgeräusche
- Hepatomegalie
- Nabel- und Leistenhernien
- Rezidivierende wässrige Diarrhö
- Gelenksteifigkeit
- Entwicklungsverzögerung und Sprachstörungen (beim schweren Phänotyp)



Der Schweregrad hängt davon ab, inwieweit der Gendefekt die Aktivität des Enzyms Iduronat-2-Sulfatase einschränkt. Bei vollständiger Inaktivität sind die Konsequenzen weitreichender, eine höhere Restenzymaktivität korreliert mit geringer ausgeprägten neurologischen Problemen, variablem Beginn und einer langsamerer Progression (5).

In Deutschland liegt die Inzidenz eines Morbus Hunter bei den neugeborenen Jungen bei 1,3 pro 100.000 (6).

Unterscheiden: neuropathisch – nicht-neuropathisch

Der Krankheitsverlauf bei Patienten mit Morbus Hunter ist sehr variabel, sowohl mit Blick auf den Beginn der Erkrankung, deren Schweregrad und deren Progression.

Man unterscheidet zwischen den meist milder verlaufenden, nicht-neuropathischen Formen (keine ZNS-Beteiligung) und den häufigeren und schwerer verlaufenden neuropathischen Formen (mit ZNS-Beteiligung). Zwei Drittel der Jungen entwickeln eine neuropathische Verlaufsform mit einem Beginn der Symptome zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr (7). Bei ihnen kommt es zunächst zu einer Stagnation und schließlich zu einer Regression der psychomotorischen Entwicklung, zu Verhaltensstörungen und kognitiven Einschränkungen. Sowohl die neuropathischen wie auch die nicht-neuropathischen Symptome sind dann rasch progredient; die Kinder versterben häufig bereits in der zweiten Lebensdekade an kardialen, pneumologischen oder neurologischen Komplikationen.

Bei der milder verlaufenden, nicht neuropathischen Verlaufsform treten erste Symptome oft verzögert auf, manchmal erst in der späteren Kindheit oder frühen Adoleszenz (4). Entsprechend spät wird die Krankheit erkannt. Die Patienten zeigen eine normale oder nur leicht eingeschränkte Intelligenz und können das Erwachsenenalter er-

halb nahezu nur das männliche Geschlecht. Frauen sind Konduktorinnen, die die genetische Veranlagung an ihre Töchter weitergeben können. Da sie symptomfrei sind, lassen sie sich nur durch eine genetische Analyse identifizieren (siehe Diagnostik).

Für Morbus Hunter konnten bislang mehr als 330 Mutationen auf dem IDS-Gen (dm Xq28), identifiziert werden, manche nur innerhalb einer Familie.

Der Genotyp lässt keinen zwingenden Schluss auf den Phänotyp zu. So kann der Phänotyp selbst bei Personen mit der gleichen Mutation variieren. Zwar gehen komplette beziehungsweise partielle Gendeletionen oder Gen-/Pseudogen-Veränderungen meist mit schweren Ausprägungen einher. Andererseits können aber auch Punktmutationen krankheitsauslösend sein, die nur zum Austausch einzelner Aminosäuren führen (4).

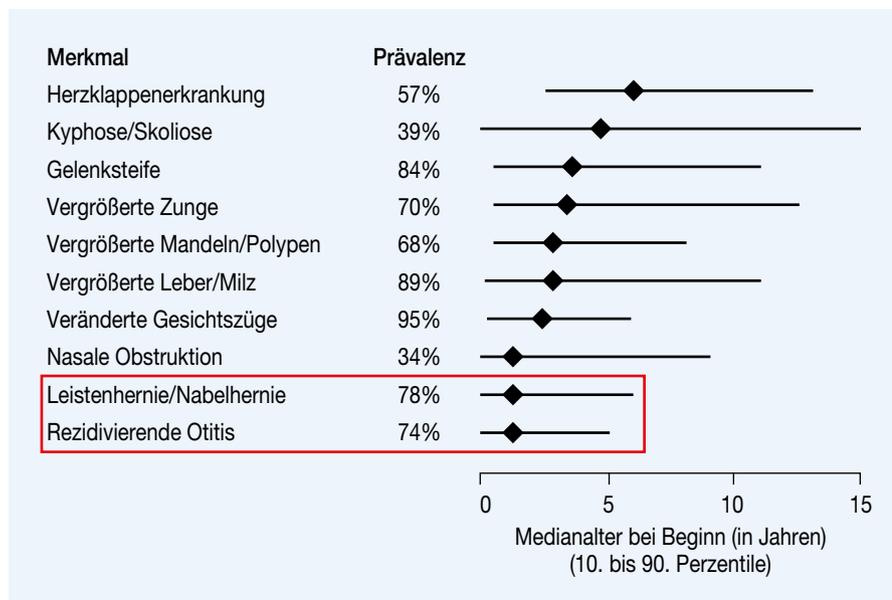
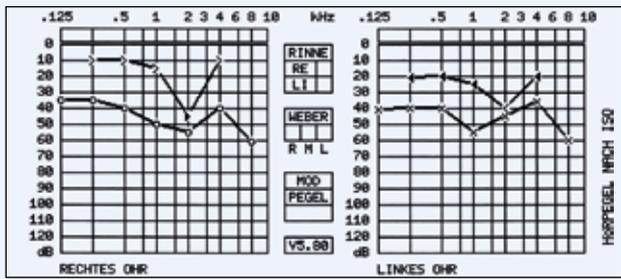
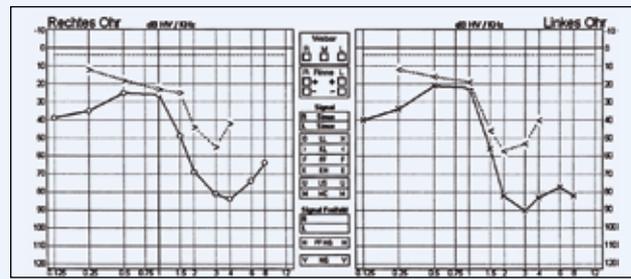


Abb. 1: Prävalenz und Alter bei Beginn der Symptome (17)



a) Im Alter von 5 Jahren kombinierte Schwerhörigkeit beidseits. Mit noch mäßigem Innenohranteil, nämlich jeweils einer Senke bei 2 kHz, rechts auf 45 dB, links auf 40 dB, bds. Schalleitungsschwerhörigkeit bei Paukenerguss, reversibel nach der Einlage von Paukenröhrchen beidseits



b) Derselbe Patient im Alter von 17 Jahren. Nun deutliche Zunahme der Schallempfindungsschwerhörigkeit, sie betrifft vor allem die Frequenzen ab 1 kHz. Weiterhin Schalleitungsanteil trotz unauffälliger Tympanometrie und obwohl bei der Ohrmikroskopie das Mittelohr belüftet erscheint. Der Schalleitungsanteil dürfte also eher durch Granulationen oder Narben im Mittelohr bedingt sein. Der Patient trägt Hörgeräte und versteht damit besser als ohne Hörgeräte

Abb. 2a und b: Audiogramm eines Patienten mit MPS II im Alter von 5 und 17 Jahren

reichen und bis zu 60 Jahre oder älter werden (2, 7–11).

Auf das »Symptomcluster« achten

Die Diagnose »Morbus Hunter« wird meist (zu) spät gestellt, nämlich dann, wenn es bereits zu irreversiblen Schädigungen der Organe gekommen ist. Tatsächlich ist die Diagnosestellung der sehr seltenen Erkrankung eine Herausforderung. Das liegt an der individuell stark variierenden Symptomatik und der unterschiedlich schweren Ausprägung der Erkrankung, aber auch an den wenig spezifischen typischen Anzeichen, die auch bei einer ganzen Reihe der häufigen, unproblematischen Kinderkrankheiten auftreten. Das gilt insbesondere für Patienten mit milder, nicht neuropathischer Verlaufsform (4).

Gleichzeitig sorgt das seltene Auftreten des Morbus Hunter, der meist nicht im diagnostischen Fokus steht, für eine verzögerte Diagnostik, vor allem, wenn keine positive Familienanamnese vorliegt. Doch ein genauer Blick lohnt, um die Krankheit nicht zu übersehen. Denn es steht eine kausale Therapie zur Verfügung, mit der sich der Krankheitsverlauf zumindest günstig beeinflussen lässt. Gerade in der HNO-ärztli-

chen Praxis fallen die Patienten schon im Säuglings- und frühen Kleinkindalter durch rezidivierende Otitiden und Infekte der oberen Atemwege auf. Auch ein Hörverlust kann wegweisend sein, ebenso wie eine obstruktive Schlafapnoe. Dem HNO-Arzt kommt deshalb in der Erstdiagnose, aber auch in der weiteren Betreuung dieser Kinder eine Schlüsselrolle zu. Diagnostisch entscheidend ist es, auf das gesamte Symptomcluster zu achten, mit dem sich das Kleinkind präsentiert (siehe Tabelle 2).

Immerhin leiden drei Viertel der Kinder unter rezidivierenden oder chronischen Paukenergüssen und Mittelohrentzündungen, gleichzeitig treten in diesem Alter bei knapp 80% der Kinder mit Morbus Hunter Leisten- oder Nabelhernien auf. Zusätzlich kann das typische Aussehen einen entscheidenden Hinweis auf einen Morbus Hunter geben (Abb. 1).

Die Inzidenz ist mit 1,3 pro 100.000 neugeborenen Jungen extrem niedrig. Eine Kalkulation aus verschiedenen Datenquellen (12–16) kommt zu einem interessanten Ergebnis: Müssen bei Jungen unter sechs Jahren die Mandeln oder Polypen in Folge chronischer Infekte entfernt werden und liegt gleichzeitig eine Nabel- oder Leistenhernien vor, so kann man in dieser Pa-

tientengruppe schon eine Häufigkeit von zirka 1:400 annehmen.

Typische Kopf-Hals-Befunde bei Morbus Hunter

Rezidivierende Otitiden und Paukenergüsse

Kleine Patienten mit Morbus Hunter fallen schon früh mit rezidivierenden oder chronischen Paukenergüssen und Mittelohrentzündungen auf, die bei jüngeren Kindern zu einer Schalleitungsschwerhörigkeit führen können (Abb. 2a u. b). 51,4% der Patienten im »Hunter Outcome Survey« (HOS) wurden deswegen mit Paukenröhrchen versorgt. Ältere Kinder, Jugendliche und erwachsenen Patienten mit MPS II leiden meist zusätzlich unter einer Schallempfindungsschwerhörigkeit (13).

Hörverlust

Fast alle Morbus-Hunter-Patienten entwickeln eine Schwerhörigkeit (8). Dabei kann es sich um eine Schalleitungsschwerhörigkeit oder um eine Innenohrschwerhörigkeit handeln (18). Eine reine Innenohrschwerhörigkeit ist bei Morbus Hunter häufiger als bei allen anderen MPS-Formen (19). Schalleitungsstörungen können Folge der Paukenergüsse, von chronischen Mittel-

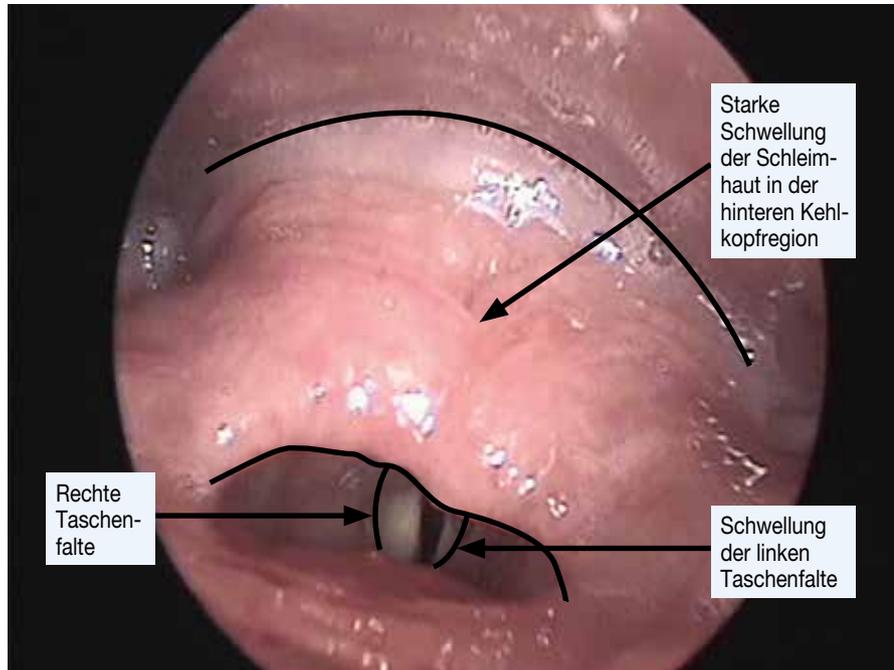


Abb. 3: Kehlkopf eines Hunter-Patienten mit Schwellungen der Schleimhaut in der hinteren Kehlkopfregion und der linken Taschenfalte

Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)

Ein voluminöse Zunge, verdickte Schleimhaut, hyperplastische Adenoide und Tonsillen, verdickte Schleimhaut am Kehlkopfeingang und Tracheomalazie: Sie führen im Zusammenspiel mit den skelettalen Besonderheiten bei Morbus Hunter, wie Mittelgesichtshypoplasie, beeinträchtigter Mundöffnung und kurzem Hals, zu einer Atemwegsobstruktion (Abb. 3). Die Kinder atmen oft geräuschvoll oder schnarchen. Da der Thorax durch die gerade gestellten Rippen in seiner Beweglichkeit und die Lunge in ihrer Ausdehnung durch die Hepatomegalie eingeschränkt ist, besteht auch eine restriktive Ventilationsstörung (20, 23). Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung entwickelt sich häufig ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), das in Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen und einem Cor pulmonale münden kann (27). Eine Studie mit 30 Patienten im medianen Alter von neun Jahren lieferte den Beleg, dass Patienten mit Morbus Hunter schlecht schlafen (28). Der Schlaf der Kinder war charakterisiert durch obstruktive Schlafapnoe, veränderte Schlafarchitektur und reduzierten Gasaustausch. Der mediane Apnoe-Hypopnoe-Index, also die durchschnittliche Anzahl von Apnoe- und Hypopnoe-Episoden pro Stunde Schlaf, lag bei 6,4; eine obstruktive Schlafapnoe wurde bei 27 der 30 Kinder diagnostiziert. Eine Sauerstoffsättigung unter 90% trat bei 26 Kindern auf. Die Schlafstörungen korrelierten zudem mit der spirome-

ohrentzündungen, aber auch von Veränderungen des Schalleitungsapparats sein (20).

Auch GAG-Ablagerungen im Mittelohr können das Hörvermögen einschränken. Sie lagern sich im Gewebe ab und führen zu einer verdickten und ödematösen Mukosa des Mittelohrs. Da Hörverlust zu Verhaltensstörungen und Lernschwierigkeiten führen kann, ist es wichtig, die Patienten regelmäßig otologisch und audiologisch zu untersuchen. Spätestens im Erwachsenenalter ist eine Hörgeräteversorgung bei nahezu allen Patienten mit Morbus Hunter erforderlich (21, 22).

Infekte der oberen Atemwege

Infekte der oberen Atemwege sind auch bei ansonsten gesunden Säuglingen und Kleinkindern nicht selten. Bei kleinen Patienten mit Morbus Hunter treten sie aber auffällig gehäuft auf und bestimmen Morbidität und Mortalität der Kleinkinder. Auch bei den betroffenen älteren Kindern und Jugendlichen treten solche Atemwegskomplikationen gehäuft auf und sind prognostisch ungünstig. Gründe dafür sind die vergrößerte Zunge, ausgeprägte Adenoide und hypertrophe Tonsillen, die den Infekt begünstigen (23–26).

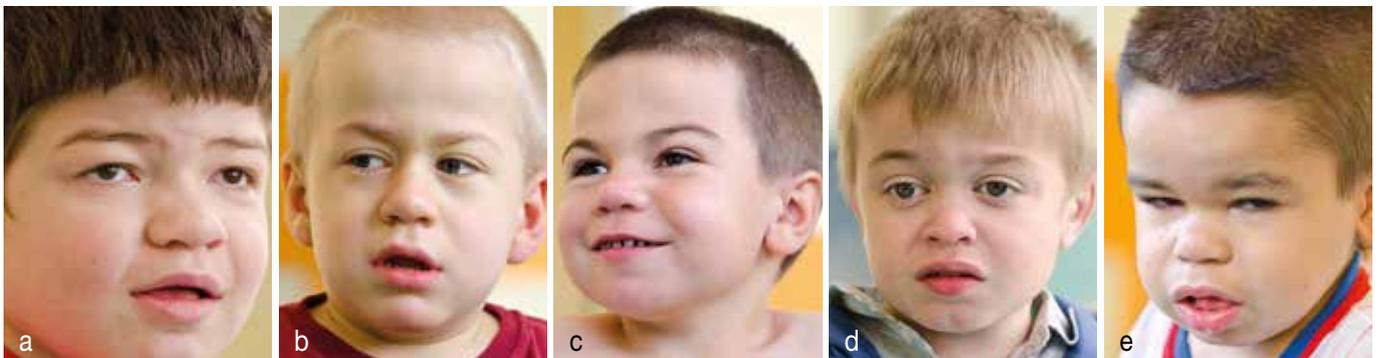


Abb. 4a–e: Unterschiedlich stark ausgeprägte Veränderungen des Gesichts bei Morbus Hunter: großer Kopf, vorstehende Stirn, dicke, buschige Haare, dicht gewachsene Augenbrauen, abgeflachte und eingesunkene Nasenwurzel, wulstige Lippen, vergrößerte Zunge, großer Zahnabstand und Prognathie

trisch gemessenen Lungenfunktion am Tag. Bei OSAS können Tonsillektomie oder Adenoidektomie zumindest vorübergehend Linderung bringen (8).

Symptomenkomplex Morbus Hunter

Besteht bei Kindern aufgrund der HNO-ärztlichen Anamnese der Verdacht auf einen Morbus Hunter, können zusätzliche, einfach zu erkennende Zeichen den Verdacht weiter erhärten:

Typische Fazies

Typisch für Patienten mit Morbus Hunter ist ein großer Kopf mit mäßig vergrößerten Gesichtszügen, einer vorstehenden Stirn, dicken, buschigen Haaren, dicht gewachsenen Augenbrauen, abgeflachter und eingesunkener Nasenwurzel, wulstigen Lippen sowie einer vergrößerte Zunge mit offenem Mund und großem Zahnabstand und Prognathie. Die Makroglossie kann zu einer Sprechstörung führen, sodass die Kinder nur schlecht zu verstehen sind. Das typische Aussehen entwickelt sich allerdings erst im Verlauf der Erkrankung und ist, insbesondere bei milden Verlaufsformen, sehr variabel ausgeprägt oder kann sogar fehlen (Abb. 4a–e).

Kleinwuchs, Gelenksteifigkeit und Gelenkkontrakturen

Charakteristisch sind, unabhängig vom Schweregrad des Morbus Hunter, auch muskuloskelettale Veränderungen. Während die Kinder in den ersten Jahren ein ähnliches Längenwachstum zeigen wie ihre Altersgenossen, wachsen sie ab dem dritten bis vierten Lebensjahr nur noch eingeschränkt, sodass es langfristig zu einem Kleinwuchs in Verbindung (4, 8) mit kurzem Rumpf und kurzem Nacken kommt. Zusätzlich finden sich Zeichen einer Dystosis multiplex mit Hüftgelenkdsdysplasie, Deformierungen der Wirbelkörper und irregulärer Ossifikation der Epiphysen in den Gelenken von Hand, Schulter und Ellbogen. Viele Patienten entwickeln eine Skoliose

oder Kyphose. Auffällig sind Kontrakturen der größeren Gelenke mit Zehengang bei Achillessehnenkontraktur sowie kleine, plumpe Hände mit Fingerkontrakturen, die typische »Klauenhand«. Die Mobilität ist eingeschränkt mit Störungen der Grob- und Feinmotorik. Eine Gelenksteifigkeit findet sich bei 84% der Kinder (20).

Hernien und Hepatomegalie

Bis zu 80% der Jungen mit Morbus Hunter entwickeln bereits in den ersten Monaten Leisten- und/oder Nabelhernien. Ein nach vorne gewölbtes Abdomen weist auf eine Hepatosplenomegalie hin, die bei bis zu 90% der Kinder auftritt. Patienten mit neuropathischer Verlaufsform leiden häufig auch unter rezidivierender wässriger Diarrhö.

Hypertrophe Kardiomyopathie und Herzklappenfehler

Kardiovaskuläre Probleme sind die Hauptursache für den frühen Tod von Patienten mit schwerem Morbus Hunter. Die Einlagerung von Dermatan- und Heparansulfat in das Gewebe des Herzens führt zu einer hypertrophen Kardiomyopathie mit Deformierung und Insuffizienz der Herzklappen sowie Rhythmusstörungen. Im Alter von fünf bis sieben Jahren lässt sich bei 57% der Kinder eine Herzklappenerkrankung nachweisen (20).

Neurologische Symptome

Neurologische Symptome treten vor allem bei der schweren neuropathischen Verlaufsform auf, sind aber auch bei milder nicht neuropathischer Verlaufsform nicht ausgeschlossen. So entwickelt ein Drittel der Kinder mit schwerer Verlaufsform eine Epilepsie, bei milder Verlaufsform sind es 5% (29). Wegweisend kann ein Karpaltunnelsyndrom sein, das bei Kindern eigentlich eine Rarität darstellt. Bei diesem Befund muss immer an die Möglichkeit einer lysosomalen Speicherkrankheit gedacht werden. Die Sprachentwicklung kann bei neuropathischem Verlauf stark gestört sein, bei

milder Verlaufsform dagegen normal, trotz vergleichbarer otologischer Veränderungen (18). Der neuropathische Verlauf geht mit schweren mentalen Entwicklungsstörungen und kognitiven Einbußen einher. Nach einer Phase der Stagnation kommt es etwa im Alter von etwa sieben Jahren zu einer Rückentwicklung, begleitet von Verhaltensauffälligkeiten. Bei milder Verlaufsform entwickelt sich das Kind dagegen altersgerecht weiter (20).

Einfach schrittweise diagnostizieren

Bei einem ersten Verdacht auf Morbus Hunter eignet sich die quantitative GAG-Messung im Urin. Sie gibt den Hinweis darauf, ob eine Mukopolysaccharidose vorliegt. Die qualitative Bestimmung der GAGs per Elektrophorese erlaubt dann die Unterscheidung der verschiedenen MPS-Typen. Um einen Morbus Hunter zweifelsfrei zu bestimmen, muss schließlich die Aktivität der IDS-2 bestimmt werden. Dazu können Leukozyten, Fibroblasten oder Plasma, auch in Form von Trockenblut, verwendet werden. Eine aktuelle Studie (30) konnte zeigen, dass fluorimetrische Messungen aus Trockenblut zur Bestimmung der IDS-Aktivität eine akzeptable Sensitivität und Spezifität bieten. Bestimmt wurde die IDS-Aktivität bei positiven und negativen Kontrollpersonen in Leukozyten und in Trockenblut. Die Leukozyten-IDS-Aktivität lag bei den negativen Kontrollen zwischen 2,71 und 17,36 nmol/mg Protein/h, bei den positiven Kontrollen zwischen 0 und 0,11 nmol/mg Protein/h. Bei den Trockenblutuntersuchungen lag die Aktivität bei den negativen Kontrollen bei 1,83 und 16,86 $\mu\text{mol/l Blut/h}$ und bei den positiven Kontrollen zwischen 0,58 und 4,32 $\mu\text{mol/l Blut/h}$. Bei einem Cut-off-Wert von 4,305 wird eine Sensitivität von 95,2%, eine Spezifität von 86,5% erreicht, bei einem Cut-off-Wert von 4,420 $\mu\text{mol/l Blut/h}$ liegt die Sensitivität bei 100%, eine Spezifität bei 86,5%. Eine Genanalyse wird empfohlen als Basis einer genetischen Beratung oder

zur Identifikation von Konduktorinnen, denn bei heterozygoten Frauen ist die IDS-Aktivität normal (31).

Symptomatische Therapie bei HNO-Problematik

Der HNO-Arzt ist nicht nur für die Diagnosestellung bei Morbus Hunter entscheidend, sondern im weiteren Verlauf auch in die Betreuung der Kinder involviert. Er ist ein wesentlicher Teil eines interdisziplinären Teams aus Kinderärzten, Pädaudiologen, Neurologen, Kardiologen, Pneumologen, Augenärzten und Psychologen. Seine Aufgabe ist die symptomatische Therapie HNO-spezifischer Probleme, etwa die Einlage von Paukenröhrchen, Adenoidektomie, Tonsillotomie oder Tonsillektomie zur Minderung der Obstruktion und des Risikos von Atemwegsinfekten und -entzündungen. In das Aufgabengebiet der Phoniatrie und Pädaudiologie fällt die regelmäßige Kontrolle des Hörvermögens und gegebenenfalls die Versorgung der Patienten mit Hörgeräten. Dies ist wegen chronischer Otitiden oder auch einer mentalen Retardierung nicht immer ganz unproblematisch und erfordert Fingerspitzengefühl (18). Auch die Beurteilung der Sprachentwicklung und die Entscheidung über die Notwendigkeit einer logopädischen Übungsbehandlung gehören dazu. Bei Patienten mit einer OSA kann die Versorgung mit einem »Continuos Positive Airway Pressure/Biphasic Positive Airway Pressure« (CPAP/BIPAP) notwendig werden, bei manchen Patienten auch eine permanente Tracheostomie und/oder Beatmung (20).

Kausal behandeln mit einer Enzymersatztherapie

Seit Januar 2007 ist für die kausale Therapie des Morbus Hunter eine Enzym-Ersatz-Therapie (»Enzyme-Replacement-Therapy«, ERT) mit dem rekombinanten Enzym Idursulfase zugelassen, das in einer humanen Zelllinie produziert wird. Der Enzymmangel

Cave operative Eingriffe

Bei Patienten mit Morbus Hunter sind oft operative Eingriffe durch den HNO-Arzt indiziert, etwa die Paracentese, die Einlage von Paukenröhrchen, eine Adenotomie oder Tonsillektomie. Bei der Narkose müssen die anatomischen Besonderheiten wie etwa die eingeschränkte Mobilität des Unterkiefers und das Risiko einer Rückenmarkskompression berücksichtigt werden, aber auch bronchopulmonale oder kardiale Probleme, die das Narkoserisiko erhöhen (35, 36).

Empfohlen werden solche Eingriffe deshalb unter Mitwirkung eines mit der Krankheit erfahrenen Anästhesisten, möglichst in einem dafür spezialisierten Zentrum. Nicht umsonst gilt ein operativer Eingriff bei diesen Patienten als Hochrisikoprozedur. Die bronchoskopische Intubation ist häufig die geeignetste, und nicht selten auch die einzig durchführbare Variante (8).

wird dadurch teilweise kompensiert und die Ablagerung der GAG in den Organen reduziert. Die Zulassung stützt sich auf die Ergebnisse einer placebo-kontrollierten, doppelblinden klinischen Studie mit 96 Patienten im Alter zwischen fünf und 31 Jahren, die den Nutzen dieses Regimes über 52 Wochen belegte (32). Die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest verbesserte sich um 44,3 Meter, die forcierte Vitalkapazität nahm um 220 ml zu. Dagegen nahm die pathologische GAG-Ausscheidung im Urin ab. Beobachtet wurde zudem eine signifikante Reduktion der Hepato- und Splenomegalie um jeweils 25%. Bei Nachbeobachtungen über zwei Jahre kam es zu einer kontinuierlichen Besserung der genannten Parameter (33). Auch das Längenwachstum der Kinder wurde positiv beeinflusst. Dieser Effekt ist umso ausgeprägter, je früher die Therapie begonnen wird (34). Neurologische Symptome verbessern sich unter der Enzymersatztherapie nicht, da die Substanz die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert. Kinder unter fünf Jahren wurden bislang in klinischen Studien nicht berücksichtigt, wegen eventuell mangelnder Kooperationsbereitschaft. Erfahrungen aus klinischen Studien liegen in dieser Altersgruppe daher nicht vor. Da ein früher Therapiebeginn aber möglicherweise mit einem besseren Behandlungsergebnis assoziiert ist, sollte durchaus darüber nachgedacht wer-

den, auch Patienten unter fünf Jahren mit einer biochemisch bestätigten Diagnose eines Morbus Hunter mit einer Enzymersatztherapie zu behandeln.

Fazit

Morbus Hunter ist eine angeborene lysosomale Speicherkrankheit, die aufgrund des X-chromosomal-rezessiven Erbgangs nahezu ausschließlich bei Jungen auftritt. Bei ihnen besteht ein Defekt oder Mangel des lysosomalen Enzyms IDS-2, der zu einer Akkumulation von Glykosaminoglykanen in allen Geweben und Organen führt. Etwa zwei Drittel der Patienten leiden unter der neuropathischen Verlaufsform, die mit einer frühen Mortalität zwischen dem zehnten und zwanzigsten Lebensjahr einhergeht. Patienten mit nicht-neuropathischer Verlaufsform können 50 Jahre und älter werden. Mit einer Enzymersatztherapie lässt sich die Progression der Erkrankung günstig beeinflussen, und zwar umso besser, je früher damit begonnen wird. Entscheidend ist deshalb eine frühzeitige Diagnosestellung. Der Verdacht ergibt sich beim Vorliegen mehrerer typischer Symptome, wobei diese oft zur Vorstellung beim HNO-Arzt führen. Typisch sind rezidivierende oder chronische Paukenergüsse und Otitiden, Schallleitungs- und Schallempfindungsschwerhörigkeit sowie häufige Infekte der obe-

ren Atemwege. Zudem schnarchen die Kinder oft und können langfristig ein OSAS entwickeln. Spätestens wenn diese HNO-ärztlichen Beschwerdebilder in Kombination mit Nabel- oder Leistenhernien oder einer Hepatomegalie auftreten, sollte ein Morbus Hunter diagnostisch abgeklärt werden. Der Nachweis ist einfach und gelingt durch Bestimmung der Aktivität der IDS-2 aus Leukozyten, Plasma oder Trockenblut.

Literatur

- Martin HR, Poe MD, Reinhartsen D, Pretzel RE, Roush J, Rosenberg A, Dusing SC, Escobar ML (2008): Methods for assessing neurodevelopment in lysosomal storage diseases and related disorders: a multidisciplinary perspective. *Acta Paediatr (Suppl)* 97 (457), 69–75
- Neufeld EF, Muenzer J (2001): The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (ed): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. 3, 8th edition. McGraw-Hill, New York, 3421–3452
- Scarpa M1, Almásy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, Guffon N, Guillén-Navarro E, Hensman P, Jones S, Kamin W, Kampmann C, Lampe C, Lavery CA, Teles EL, Link B, Lund AM, Malm G, Pitz S, Rothera M, Stewart C, Tyłki-Szymanska A, van der Ploeg A, Walker R, Zeman J, Wraith JE; Hunter Syndrome European Expert Council (2011): Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 6, 72
- Burton BK, Giugliani R (2012): Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *Eur J Pediatr* 171 (4), 631–639
- Lee OJ, Kim SJ, Sohn YB, Park HD, Lee SY, Kim CH, Ko AR, Yook YJ, Lee SJ, Park SW, Kim SH, Cho SY, Kwon EK, Han SJ, Jin DK (2012): A study of the relationship between clinical phenotypes and plasma iduronate-2-sulfatase enzyme activities in Hunter syndrome patients. *Korean J Pediatr* 55 (3), 88–92
- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M (2005): Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 28 (6), 1011–1017
- Young ID, Harper PS, Newcombe RG, Archer IM (1982): A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 2. Differences between the mild and severe forms. *J Med Genet* 19 (6), 408–411
- Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, Giugliani R, Jones S, Rojas MV, Scarpa M, Beck M, Harmatz P (2012): The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome – an expert panel consensus. *Eur J Pediatr* 171 (1), 181–188
- Young ID, Harper PS (1983): The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol* 25 (4), 481–489
- Young ID, Harper PS (1982): Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child* 57 (11), 828–836
- Jones SA, Almásy Z, Beck M, Burt K, Clarke JT, Giugliani R, Hendriks C, Kroepfl T, Lavery L, Lin SP, Malm G, Ramaswami U, Tincheva R, Wraith JE; HOS Investigators (2009): Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II-a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inherit Metab Dis* 32 (4), 534–543
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF (1999): Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281 (3), 249–254
- Mendelsohn NJ, Harmatz P, Bodamer O, Burton BK, Giugliani R, Jones SA, Lampe C, Malm G, Steiner RD, Parini R; Hunter Outcome Survey Investigators (2010): Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): data from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med* 12 (12), 816–822
- Primatasta P, Goldacre MJ (1996): Inguinal hernia repair: incidence of elective and emergency surgery, readmission and mortality. *Int J Epidemiol* 25 (4), 835–839
- Cullen KA, Hall MJ, Golosinskiy A (2009): Ambulatory surgery in the United States, 2006. *Natl Health Stat Report* (11), 1–25
- Bhattacharyya N, Lin HW (2010): Changes and consistencies in the epidemiology of pediatric adenotonsillar surgery, 1996–2006. *Otolaryngol Head Neck Surg* 143 (5), 680–684
- Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J (2008): Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med* 10 (7), 508–516
- Cho YS, Kim JH, Kim TW, Chung SC, Chang SA, Jin DK (2008): Otologic manifestations of Hunter syndrome and their relationship with speech development. *Audiol Neurootol* 13 (3), 206–212
- Napientek U (2006): Hearing impairment in MPS patients. *Acta paediatrica*. 95 (Suppl 451), 114
- Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, Muenzer J (2008): Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 121 (2), e377–e386
- Keilmann A (2010): Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich bei Patienten mit M. Hunter (Mukopolisaccharidose II). 81. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie Wiesbaden, 12-16052010
- Keilmann A (2010): Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich bei Patienten mit M. Hunter (Mukopolisaccharidose II). *GMS Curr Posters, Otorhinolaryngol Head Neck Surg*
- Yoskovitch A, Tewfik TL, Brouillette RT, Schloss MD, Der Kaloustian VM (1998): Acute airway obstruction in Hunter syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 44 (3), 273–278
- Hunter C (1917): A Rare Disease in Two Brothers. *Proc R Soc Med* 10 (Sect Study Dis Child), 104–116
- Fujitani T, Kimura A, Inoue K, Okada S (1985): Pathological and biochemical study in the adenoid of mucopolysaccharidosis II. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 10 (3), 205–212
- Sasaki CT, Ruiz R, Gaito RJ, Kirchner JA, Seshi B (1987): Hunter's syndrome: a study in airway obstruction. *Laryngoscope* 97 (3), 280–285
- Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R (2001): Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 58 (2), 127–138
- Wooten WI 3rd, Muenzer J, Vaughn BV, Muehlebach MS (2013): Relationship of sleep to pulmonary function in mucopolysaccharidosis II. *J Pediatr* 162 (6), 1210–1215
- Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horovitz D, Santos ES, Monleio IL, Fett-Conte AC, Sobrinho RP, Norato DY, Paula AC, Kim CA, Duarte AR, Boy R, Valadares E, De Michelena M, Mabe P, Martinhago CD, Pina-Neto JM, Kok F, Leistner-Segal S, Burin MG, Giugliani R (2007): A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr* 96 (455), 63–70
- Rezende MM, Muller KB, Pereira VG, D'Almeida V (2014): Brazilian reference values for MPS II screening in dried blood spots – a fluorimetric assay. *Clin Biochem* 47 (13–14), 1297–1299
- Johnson BA, van Diggelen OP, Dajnoki A, Bodamer OA (2013): Diagnosing lysosomal storage disorders: mucopolysaccharidosis type II. *Curr Protoc Hum Genet* 79, Unit 17.14
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Gucavas-Calikoglu M, Vijayaraghavan S, Wendt S, Puga AC, Ulbrich B, Shinawi M, Cleary M, Piper D, Conway AM, Kimura A (2006): A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 8 (8), 465–473
- Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, Ramaswami U, Vellodi A, Wraith JE, Cleary M, Gucavas-Calikoglu M, Puga AC, Shinawi M, Ulbrich B, Vijayaraghavan S, Wendt S, Conway AM, Rossi A, White-man DA, Kimura A (2011): Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med* 13 (2), 95–101
- Schulze-Frenking G, Jones SA, Roberts J, Beck M, Wraith JE (2011): Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II. *J Inherit Metab Dis* 34 (1), 203–208
- Brama I, Gay I, Feinmesser R, Springer C (1986): Upper airway obstruction in Hunter syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 11 (3), 229–235
- Moores C, Rogers JG, McKenzie IM, Brown TC (1996): Anaesthesia for children with mucopolysaccharidoses. *Anaesth Intensive Care* 24 (4), 459–463

Anschrift der Verfasserin:

*Univ.-Prof. Dr. med.
Annerose Keilmann
Fachärztin für HNO-,
Phoniatrie und Pädaudiologie
Stimmheilzentrum
Schwärzberg Klinik GmbH
Salinenstraße 30
74906 Bad Rappenau
E-Mail annerosekeilmann@
stimmheilzentrum.de*

CME-Fragen zu Morbus Hunter

1. Morbus Hunter ist eine vererbare lysosomale Speicherkrankheit. Welche Aussage stimmt?

- A Der Morbus Hunter wird auch als Mukopolysaccharidose III bezeichnet.
- B Der Morbus Hunter wird X-chromosomal-dominant vererbt.
- C Bei Morbus Hunter besteht ein Defekt der Iduronat-2-Sulfatase.
- D Bei Morbus Hunter lagern sich Aminoglykoside in den Lysosomen ab.
- E Konduktorinnen können anhand der GAG-Bestimmung im Urin erkannt werden.

2. Bei Morbus Hunter lassen sich neuropathische und nicht-neuropathische Verlaufsform unterscheiden. Welche Aussage ist falsch?

- A Die neuropathische Verlaufsform zeigt einen schwereren Verlauf.
- B Die nicht-neuropathische Verlaufsform tritt seltener auf.
- C Bei der nicht-neuropathischen Verlaufsform treten keine neurologischen Symptome auf.
- D Patienten mit nicht-neuropathischer Verlaufsform können das fünfzigste Lebensjahr erreichen.
- E Bei neuropathischer Verlaufsform wird die Diagnose zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr gestellt.

3. Bei welchem Symptomcluster muss nicht an einen Morbus Hunter gedacht werden?

- A Rezidivierende Otitiden plus Leistenhernien.
- B Rezidivierende Otitiden plus grobe Gesichtszüge.
- C Hörverlust im Kindesalter plus positive Familienanamnese.
- D Chronische Rinorrhö plus Obstipation.
- E Chronische Rinorrhö plus Hepatomegalie.

4. Welche Aussage ist falsch? Schwerhörigkeit ...

- A tritt bei etwa der Hälfte der Patienten mit Morbus Hunter auf.
- B ist häufiger Folge einer reinen Innenohrschwerhörigkeit als bei anderen MPS.
- C lässt sich unter anderem auf GAG-Ablagerungen im Mittelohr zurückführen.
- D kann zu Verhaltensstörungen führen.
- E kann Folge einer Schalleitungsstörung durch eitrige Otitiden sein.

5. Bei Morbus Hunter besteht ein erhöhtes Risiko für ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom. Welche Aussage stimmt nicht?

- A Vergrößerte Zunge und hyperplastische Adenoiden sind bei Morbus Hunter eine wesentliche Ursache für ein OSAS.
- B Kinder mit Morbus Hunter schnarchen häufig.
- C Muskuloskeletale Besonderheiten unterstützen die Entwicklung eines OSAS.
- D Eine permanente Tracheostomie zur Therapie der OSAS ist bei Morbus Hunter kontraindiziert.
- E Die Versorgung mit einem CPAP kann versucht werden.

6. Manche Symptome des Morbus Hunter lassen sich auf den ersten Blick erkennen. Was stimmt nicht?

- A Die typischen Gesichtszüge von Patienten mit Morbus Hunter treten in den ersten Lebenswochen auf.
- B Die meisten Patienten sind ab dem zehnten Lebensjahr kleinwüchsig.
- C Die »Klauenhand« ist eine typische muskulo-skeletale Veränderung.
- D Eine Achillessehnenkontraktur kann zu einem Zehengang führen.
- E Die Haare sind dick und buschig, ebenso die Augenbrauen.

7. Der Morbus Hunter ist eine Multisystemerkrankung mit einer Palette von Symptomen. Was stimmt nicht?

- A Typische kardiale Manifestation ist die pulmonale arterielle Hypertonie.
- B Nabel- und Leistenhernien treten bei 80% der Jungen auf.
- C Kinder mit neuropathischem Morbus Hunter zeigen in den ersten Lebensmonaten eine normale Entwicklung.
- D Eine Hepatomegalie kann die Atmung zusätzlich erschweren.
- E Chronische Otitiden erfordern häufig das Einsetzen von Paukenröhrchen.

8. Rund um die Diagnosestellung von »Morbus Hunter«: Was stimmt?

- A Die Diagnose lässt sich aufgrund der qualitativen GAG-Bestimmung im Urin stellen.
- B Die Diagnose erfordert die Bestimmung der IDS-2-Aktivität.
- C Notwendig ist eine genetische Diagnostik.
- D Für die Diagnostik ist Trockenblut nicht geeignet.
- E Für die Abgrenzung zu anderen MPS genügt die quantitative GAG-Bestimmung aus dem Urin.

9. Müssen Patienten mit Morbus Hunter einem operativen Eingriff unterzogen werden ist Vorsicht geboten. Was stimmt nicht?

- A Zu den häufigsten chirurgischen Eingriffen bei Kindern mit Morbus Hunter gehören Tonsillektomien und die Operation von Leistenhernien.
- B Eine bronchoskopische Intubation ist keine Option.
- C Das Operationsrisiko ist durch broncho-pulmonale Probleme erhöht.
- D Es besteht die Gefahr einer Rückenmarkskompression.
- E Operative Eingriffe sind möglich, aber nur unter Mitwirkung eines erfahrenen Anästhesisten.

10. Morbus Hunter kann kausal mit Idursulfase als Enzymersatztherapie behandelt werden. Was ist falsch? Idursulfase ...

- A verbessert das Längenwachstum.
- B wird aus tierischen Zelllinien gewonnen.
- C passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht.
- D erhöht die Leistungsfähigkeit der Kinder.
- E wirkt umso besser, je früher die Therapie begonnen wird.

Dieser CME-Beitrag wurde unterstützt von Shire Deutschland GmbH. Die Firma hatte keinerlei Einfluss auf Inhalt und Gestaltung.

