

6 | 2011

# Kinder- und Jugendmedizin



## Mukopolysaccharidose Typ II – Morbus Hunter

Nicole Maria Muschol, Hamburg

Zertifizierte Fortbildung  
CME-Spezial



In Zusammenarbeit  
mit der Bayerischen  
Landesärztekammer

 **Schattauer**  
www.schattauer.de

# Mukopolysaccharidose Typ II – Morbus Hunter

N. M. Muschol

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

## Schlüsselwörter

Lysosomale Speicherkrankheit, MPS II, Morbus Hunter, Enzyersatztherapie

## Zusammenfassung

Die Mukopolysaccharidose Typ II (MPS II, Morbus Hunter) ist eine seltene X-chromosomal vererbte lysosomale Stoffwechselkrankheit. Typische Symptome können u.a. vergrößerte Gesichtszüge, Skelettveränderungen, Gelenkkontrakturen, ein vermindertes Wachstum, eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung, eine Herzbeteiligung (Kardiomyopathie, Herzklappenveränderungen), eine Lungenbeteiligung (obstruktive und restriktive Ventila-

tionsstörung) und ein vorgewölbtes Abdomen bei Hepatosplenomegalie sein. Das Auftreten erster Symptome und Fortschreiten der Erkrankung ist sehr variabel. Häufig treten erste Symptome der Krankheit zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr auf, werden aber nicht mit der Erkrankung in Verbindung gebracht. Die Patienten sterben unbehandelt meist im zweiten Lebensjahrzehnt. Die Lebenserwartung ist jedoch sehr variabel und in schweren Fällen deutlich kürzer. Für den Pädiater sind Kenntnisse über die Erkrankung wichtig, da durch die Enzyersatztherapie mit Idursulfase inzwischen eine Therapie für den Morbus Hunter zur Verfügung steht.

8 % der Patienten mit Morbus Hunter beobachtet (9, 18, 25).

Das *IDS*-Gen ist auf dem X-Chromosom lokalisiert. Aus diesem Grund folgt die Erkrankung einem X-chromosomal rezessiven Erbgang. Eine weibliche heterozygote Trägerin einer *IDS*-Genmutation wird diese an statistisch 50% ihrer Söhne weitergeben, die dann an einem Morbus Hunter erkranken. Von ihren Töchtern werden statistisch 50% Trägerinnen des Gendefekts sein und können selten auch Symptome der Erkrankung entwickeln. Dies wird auf eine vorwiegende Inaktivierung des paternalen X-Chromosoms zurückgeführt. Ein betroffener Vater kann die Mutation nicht an seine Söhne weitergeben, jedoch werden alle Töchter Trägerinnen des Gendefekts sein (►Abb. 2) (18, 23).

Für die genetische Beratung von Familienangehörigen kann eine molekulargenetische Diagnostik wichtig sein und sollte den Betroffenen bzw. bei Kindern deren Eltern angeboten werden. Eine Aussage über den individuellen Verlauf der Erkrankung (Genotyp-Phänotyp-Korrelation) ist durch eine genetische Diagnostik nicht möglich. Eine pränatale Diagnostik ist mittels Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese durchführbar (1, 18, 23).

## Korrespondenzadresse

Dr. Nicole Maria Muschol  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
Tel. (040) 7410 – 52710  
Fax: (040) 7410 – 56527  
E-Mail: muschol@uke.uni-hamburg.de

## Pathophysiologie, Genetik und Inzidenz

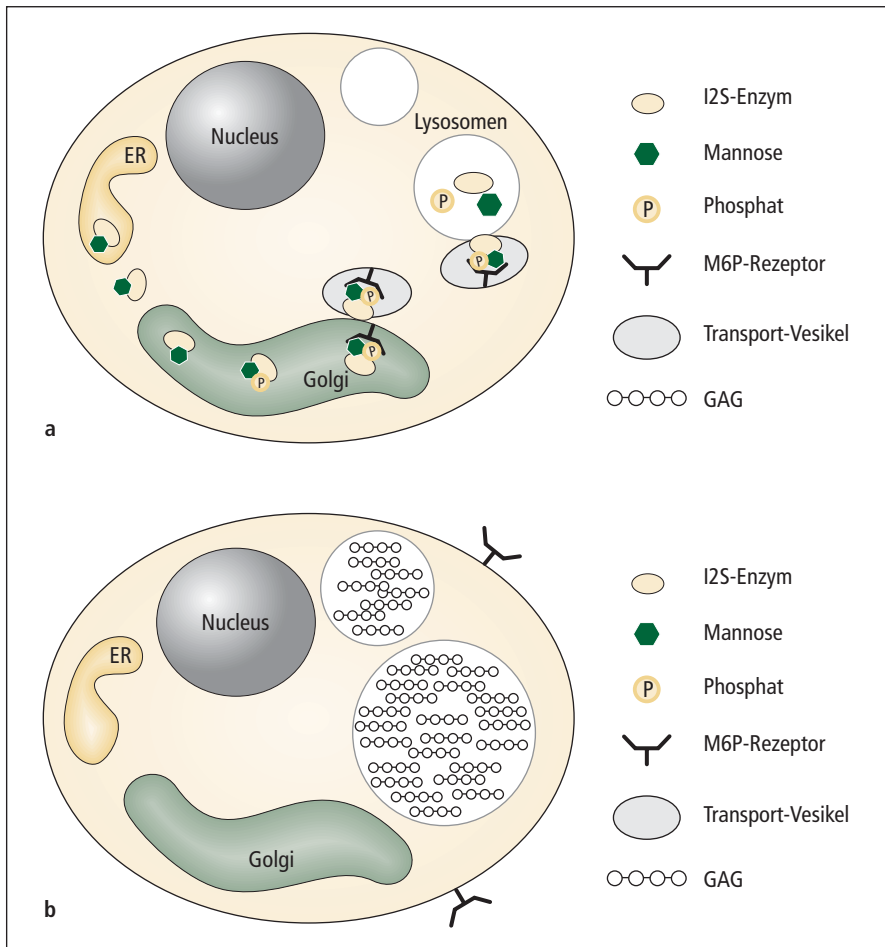
Der Morbus Hunter gehört zum Formenkreis der Mukopolysaccharidosen, einer Gruppe von lysosomalen Speicherkrankheiten, bei der es durch eine verminderte Aktivität verschiedener lysosomaler Enzyme zu einem gestörten Abbau von Glykosaminoglykanen (GAG, früher saure Mukopolysaccharide) kommt. Diese an Proteine gebundenen Polysaccharide sind Bestandteile der extrazellulären Matrix und unterliegen einem stetigen Stoffwechselumsatz. Durch einen genetischen Defekt kommt es zu einem Mangel oder vollständigen Fehlen

der jeweiligen Enzyme und damit zur Speicherung von Glykosaminoglykanen in den Lysosomen. Die Folge ist ein fortschreitender Funktionsverlust verschiedener Zellarten (18, 25).

Erstmals beschrieben wurde der Morbus Hunter 1917 von dem schottischen Arzt Charles Hunter (14). Durch eine Mutation im *IDS*-Gen kommt es zu einem Mangel oder vollständigen Fehlen des Enzyms Iduronat-2-Sulfatase (*I2S*) und einer Akkumulation der Glykosaminoglykane Dermatan- und Heparansulfat (►Abb. 1). Dies führt zu einer Dysfunktion von Zellen, Geweben und Organen. Zumeist besteht eine verminderte Aktivität der Iduronatsulfatase, ein vollständiges Fehlen des Enzyms wird nur in 6–

## Merke

Der Morbus Hunter ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Eine Mutation im *IDS*-Gen führt zu einem Mangel oder vollständigen Fehlen des Enzyms Iduronat-2-Sulfatase (*I2S*), wodurch sich die Glykosaminoglykane Dermatan- und Heparansulfat in den Lysosomen der Zellen ansammeln. Die Folge ist eine Dysfunktion von Zellen, Geweben und Organen.



**Abb. 1** Normale intrazelluläre Prozessierung der Iduronat-2-Sulfatase (a) und lysosomale Akkumulation von Glykosaminoglykanen (GAG) bei deren Defizienz (b); I2S=Iduronat-2-Sulfatase; ER=Endoplasmatisches Retikulum

In Deutschland wird die Inzidenz des Morbus Hunter auf 1,3 pro 100 000 männliche Lebendgeburten geschätzt, während die Häufigkeit für Mukopolysaccharidosen insgesamt mit 1 pro 29 000 Geburten angegeben wird (2).

## Verlaufsformen und Krankheitssymptome

### Neuronopathische und nicht-neuronopathische Form

Das klinische Bild reicht von schweren Verlaufsformen mit einer Beteiligung des Zentralnervensystems (neuronopathische Ver-

laufsform, früher Typ A), die bereits im Kleinkindalter zu einer geistigen Behinderung führen und mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung einhergehen, bis zu sehr milden Ausprägungen mit einer nur geringen/fehlenden geistigen Beeinträchtigung (nicht-neuronopathische Verlaufsform, früher Typ B) und, je nach Ausmaß der Herz-/Lungenbeteiligung, einer annähernd normalen Lebenserwartung. Die Übergänge sind jedoch fließend.

### Erste Symptome

Die Ablagerung der Glykosaminoglykane in den Zellen schreitet im Laufe des Lebens voran, sodass Säuglinge und Kleinkinder oft-

mals keine oder nur leichte Symptome aufweisen. Erste Krankheitssymptome einer MPS II zeigen sich jedoch häufig zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr (18) und sind zum Teil unspezifisch, wie z.B. rezidivierende Atemwegsinfekte, Hernien oder eine Hüftdysplasie. Daher werden sie oftmals nicht mit einem Morbus Hunter in Verbindung gebracht. Zudem sind die Krankheitsverläufe sehr variabel und können sich sogar bei Geschwistern unterscheiden. Charakteristische Erstsymptome eines Morbus Hunter sind vergrößerte Gesichtszüge (►Abb. 3, ab dem 2.-4. Lebensjahr), Gelenkkontrakturen und eine Hepatosplenomegalie. Typischerweise fehlt die bei anderen Mukopolysaccharidosen (Typ I, IV, VI) häufig vorhandene Corneatrübung.

## Muskuloskelettales System

Muskuloskeletale Veränderungen umfassen Gelenkkontrakturen, Karpaltunnelsyn-drome und direkte ossäre Veränderungen. Diese manifestieren sich als generalisierte Skelettbeteiligung, welche als Dysostosis multiplex bezeichnet wird und bereits radiologisch zu dem Verdacht auf eine Mukopolysaccharidose führen kann. Progressive Gelenkkontrakturen finden sich praktisch bei allen Morbus-Hunter-Patienten und können sämtliche Gelenke betreffen. Die früher als Klauenhand bezeichneten Kontrakturen im Bereich der Hände (►Abb. 4) und das Karpaltunnelsyndrom können zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung der Handfunktion führen und gehören zu den häufigsten Krankheitssymptomen beim Morbus Hunter. Als Ursache hierfür werden eine Akkumulation von Speichersubstanzen in Knorpel, Knochen und Bindegewebe sowie entzündliche und apoptotische Prozesse vermutet (11, 16, 18).

## Nervensystem

Bei neuronopathischen Verlaufsformen fällt zunächst eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung auf bis es im späten Kleinkind-/frühen Schulalter zu einer Entwick-

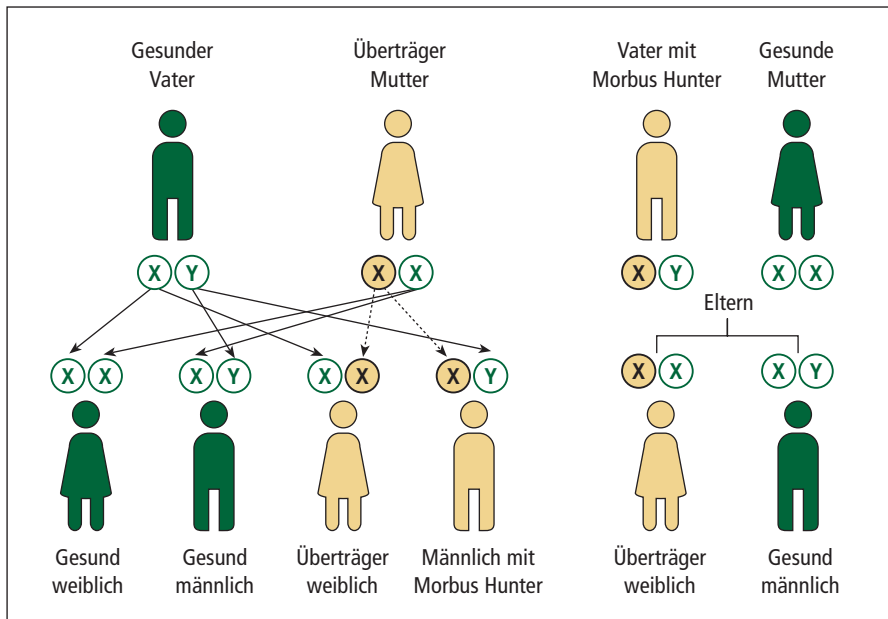


Abb. 2 X-chromosomal rezessiver Erbgang bei Morbus Hunter

lungsregression und später schweren Demenz kommt. Häufig entwickelt sich zudem ein Hydrozephalus. Epileptische Anfälle werden bei mehr als der Hälfte aller zehnjährigen neuronopathischen Morbus-Hunter-Patienten beobachtet, sind jedoch zumeist durch Antiepileptika gut behandelbar. Bei der nicht-neuronopathischen Verlaufsform findet sich eine normale Intelligenz. Frühe klinische Marker für eine neuronopathische Verlaufsform sind u.a. Schlafstörungen, Hyperaktivität, Verhaltensauffälligkeiten und eine gestörte Sauberkeitserziehung (13, 18).

Durch Kompression des Nervus medianus im Karpaltunnel kann es zu einem im Kindesalter sonst sehr seltenen Karpaltunnelsyndrom kommen, wobei die typischen Symptome (wie z.B. nächtliche Schmerzen) häufig fehlen oder im Rahmen der Grunderkrankung fehlgedeutet werden (1, 11).

Ein weiteres häufiges Symptom ist eine durch Speicherung von Glykosaminoglykanen in Hirnhäuten und Bandstrukturen sowie knöcherne Deformierungen entstehende spinale Enge, insbesondere im Bereich des kraniozervikalen Überganges, welche unbehandelt zu einer progressiven Kompression des Myelons mit neurologischen



Abb. 3 Faciale Auffälligkeiten bei Morbus Hunter

Ausfällen bis hin zur Tetraspastik führen kann. Durch eine frühzeitige Dekompression des Rückenmarks lassen sich diese schwerwiegenden Folgen zumeist verhindern. Zudem können atlantoaxiale Instabilitäten bestehen, die im Rahmen von Trauma oder Narkosen mit dem Risiko der Entstehung eines hohen Querschnitts einhergehen (cave: keine Überstreckung des Kopfes bei Intubation) (19).

### Kardiovaskuläres System

Kardiovaskuläre Veränderungen bestehen bei den meisten Morbus-Hunter-Patienten und stellen die Haupttodesursache dar. Insbesondere finden sich Herzklappenveränderungen (besonders Mitralklappe), die zu Insuffizienzen oder Stenosen führen, aber auch Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen und Veränderungen der Koronararterien kommen vor (5, 12, 18).

### Atemwegssystem

Aufgrund einer vergrößerten Zunge, einer verdickten Schleimhaut, hyperplastischen Adenoiden und Tonsillen, verdickten Stimmbändern, einer Tracheomalazie und der skeletalen Besonderheiten (Mittelgesichtshypoplasie, beeinträchtigte Mundöffnung, kurzer Hals) besteht eine obstruktive Atemwegsbeeinträchtigung. Zudem ist der Thorax durch die gerade gestellten Rippen in seiner Beweglichkeit und die Lunge in ihrer Ausdehnung durch die Hepatomegalie eingeschränkt, weshalb auch eine restriktive Ventilationsstörung besteht (18, 30). Bei Fortschreiten der Erkrankung entwickelt sich ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), welches zu Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen und cor pulmonale führt (15). MPS-II-Patienten leiden zudem unter einer chronischen Rhinitis und häufigen HNO- und Atemwegsinfekten. Aufgrund dieser Atemwegsproblematik und einer kardialen Beteiligung besteht für Patienten mit Morbus Hunter ein deutlich erhöhtes Narkoserisiko (4, 19).

#### CAVE: Narkoserisiko

MPS-II-Patienten haben ein erheblich erhöhtes Narkoserisiko. Die Intubation ist aufgrund der eingeschränkten Sicht durch die vergrößerte Zunge, den engen Rachen, die verengte Glottis und den kurzen Hals schwierig. Zudem muss eine Reklination des Kopfes vermieden werden, da eine atlantoaxiale Instabilität vorliegen könnte. Deshalb sollten Narkosen in spezialisierten Zentren durchgeführt werden (4, 19).



a



b

**Abb. 4**  
Typische Kontrakturen der Hände (früher „Klauenhand“) bei Morbus Hunter



**Abb. 5** Ausladendes Abdomen bei Hepatosplenomegalie

## Gastrointestinaltrakt

Ein sehr augenfälliges Merkmal bei Kindern mit MPS II ist ein infolge einer Hepato- und Splenomegalie vorgewölbtes Abdomen (►Abb. 5). Die Speicherung von Glykosaminoglykanen in Leber und Milz führt zwar zu Organvergrößerungen, aber zumeist nicht zu einer wesentlichen Dysfunktion. Oftmals leiden die Kinder zusätzlich unter periodisch auftretenden wässrigen Durchfällen, welche ohne offensichtliche Ursache auftreten und sich vorwiegend bei Patienten mit neuronopathischen Verlaufsformen finden. Desweiteren treten gehäuft inguinale und umbilikale Hernien auf (18).

## Hörfähigkeit

Fast alle Morbus-Hunter-Patienten entwickeln eine Schwerhörigkeit. Diese betrifft sowohl die Schalleitung als auch das In-

nenohr (6). Häufige HNO-Infektionen (vor allem Otitiden), Paukenergüsse und Tympanomastoid-Anomalien spielen hierbei eine Rolle (18).

## Sehfähigkeit

Eine Hornhauttrübung, die als häufiges Symptom bei den Mukopolysaccharidosen Typ I, IV und VI gefunden werden, findet sich beim Morbus Hunter zumeist nicht. Spaltlampenmikroskopisch diskrete Stromatrübungen sind nicht visusrelevant. Eine tapetoretinale Degeneration der Netzhaut kann zu Nachtblindheit und peripheren Gesichtsfeldeinschränkungen führen. Ein pathologisches ERG aufgrund einer retinalen Dysfunktion zeigt der überwiegende Teil der Patienten. Weitere okuläre Auffälligkeiten können eine verdickte Sklera, ein Papillenödem, eine Optikusatrophie oder Glaukome umfassen (3, 18, 24, 28).

## Entwicklung

Bezüglich der Längenentwicklung sind MPS-II-Patienten häufig bis zum 4–5 Lebensjahr im Vergleich zu Gleichaltrigen groß, bleiben aber im weiteren Verlauf im Längenwachstum zurück („Perzentilenknick“). In der Regel erreichen die Kinder nur eine Körperlänge von etwa 1,50 Meter (18, 27). Häufig besteht eine Makrozephalie. Bei neuronopathischen Verlaufsformen fällt zunächst eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung auf bis es im späten Kleinkind-/frühen Schulalter zu einer Entwicklungsregression und später schweren Demenz kommt (1).

## Hautveränderungen

Bei manchen Hunter-Patienten treten blasse, knötchenförmige, meist in Gruppen stehende Papula auf der Haut auf, die soge-

**Tab. 1**  
Enzymdefekte bei  
Mukopolysacchari-  
dosen (23)

Erkrankung	Defizientes Enzym	Akkumulierendes Glykosaminoglykan
MPS I	Alpha-L-Iduronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat
MPS II	Iduronat-2-Sulfatase	Dermatansulfat, Heparansulfat
MPS IIIA	Heparan-N-Sulfatase	Heparansulfat
MPS IIIB	Alpha-N-Acetyl-Glucosaminidase	Heparansulfat
MPS IIIC	Acetyl-CoA:alpha-Glucosaminid-Acetyltransferase	Heparansulfat
MPS IIID	N-Acetylglucosamin-6-Sulfatase	Heparansulfat
MPS IVA	Galactosamin-6-Sulfat Sulfatase	Keratansulfat, Chondroitinsulfat
MPS IVB	Beta-Galactosidase	Keratansulfat
MPS VI	N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatase (Arylsulfatase B)	Dermatansulfat
MPS VII	Beta-Glucuronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat, Chondroitinsulfat
MPS IX	Hyaluronidase	Hyaluronsäure

nannten „Peau d’orange“. Zudem ist die Haut oft verdickt (17).

## Diagnosestellung

In der pädiatrischen Praxis ist es wichtig, bei bestimmten Symptomen an das mögliche Vorliegen eines Morbus Hunter zu denken. Unbehandelt sterben viele Patienten bereits im zweiten Lebensjahrzehnt, bei schwerem Verlauf bereits vor dem fünften Lebensjahr. Nur wenige Patienten haben eine annähernd normale Lebenserwartung oder bekommen sogar Kinder (7). Durch frühzeitige Diagnose und Therapie können Spätfolgen der Erkrankung verhindert werden. In der Regel sind typische Symptome in einem Alter zwischen 2 und 4 Jahren vorhanden (18, 23).

**Bei folgenden Symptomen sollten Pädiater differenzialdiagnostisch an einen Morbus Hunter denken:**

- Charakteristische Facies mit vergrößerten Gesichtszügen, tiefliegender Nasenwurzel, vollen Lippen, großer Zunge, festem Haupthaar, buschigen Augenbrauen (►Abb. 3)
- Hautveränderungen („Peau d’orange“: blasse, knötchenförmige, meist in Gruppen stehende Papula)

- Gelenkkontrakturen
- Skelettveränderungen im Sinne einer Dysostosis multiplex
- Wachstumsverzögerung ab dem 4.–5. Lebensjahr („Perzentilenknick“, zu erwartende Körperlänge etwa 1,50 m)
- Vorgewölbtes Abdomen, Hepatosplenomegalie
- Verzögerte psychomotorische Entwicklung, Entwicklungsregression

Zeigen insbesondere männliche Kinder einige der oben aufgeführten Symptome, sollte differenzialdiagnostisch an einen Morbus Hunter gedacht werden.

**Eines oder mehrere der folgenden Symptome können eine Verdachtsdiagnose erhärten:**

- Verdickte Haut
- Heisere, tiefe Stimme
- Inguinale und umbilikale Hernien
- Häufige Atemwegsinfektionen
- Häufige Otitiden, rezidivierende Paukenergüsse
- Herzveränderungen (Klappenverdickung, Kardiomyopathie)
- Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)
- Krampfanfälle (bes. neuronopathischer Verlauf)

- Karpaltunnelsyndrom
- Schalleitungsschwerhörigkeit, Innenohrschwerhörigkeit
- Tapetoretinale Netzhautdegeneration (Nachtblindheit, periphere Gesichtsfeldeinschränkungen)

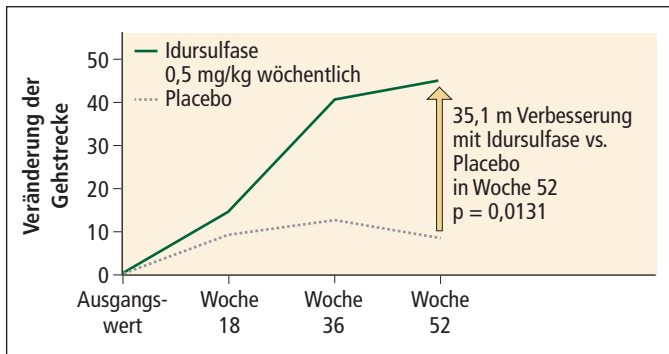
## Weiterführende Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf einen Morbus Hunter kann eine quantitative und qualitative Bestimmung der Glykosaminoglykane im Urin erfolgen. Aufgrund des Ausscheidungsmusters der Glykosaminoglykane kann der zugrunde liegende Subtyp der Mukopolysaccharidose weiter eingegrenzt werden. Allerdings schließt ein negativer

### Merke

Bei einem männlichen Patienten mit vergrößerten Gesichtszügen, einer Hepatosplenomegalie, Gelenkkontrakturen, einem verminderten Wachstum und ggf. einer psychomotorischen Entwicklungsverzögerung sollte an einen Morbus Hunter gedacht werden.

Typischerweise findet sich beim Morbus Hunter keine Hornhauttrübung.

**Abb. 6**

Die Ausdauer (gemessen an der Gehdistanz) verbesserte sich durch die Enzyersatztherapie mit Idursulfase signifikant ( $p=0,0131$ ) (22).

Urinbefund die Diagnose eines Morbus Hunter nicht aus (18, 25).

Eine Sicherung der Diagnose erfolgt durch Nachweis einer verminderten/fehlenden Aktivität der Iduronat-2-Sulfatase in Leukozyten, Fibroblasten, Serum oder Trockenblut. Zum Ausschluss eines multiplen Sulfatase-Mangels muss zudem noch eine normale Aktivität einer anderen Sulfatase nachgewiesen werden (18, 23). ►Tabelle 1 gibt eine Übersicht der differenzialdiagnostisch abzugrenzenden Mukopolysaccharidosen.

Durch eine Enzymaktivitätsbestimmung lässt sich ein Konduktorinnenstatus nicht verlässlich feststellen. Familienangehörigen von Betroffenen kann im Rahmen einer genetischen Beratung eine molekulargenetische Diagnostik angeboten werden. Hierzu ist eine Analyse der zugrunde liegenden *IDS*-Genmutation beim Indexpatienten wichtig (23). Zudem ist mittels Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese auch eine pränatale Diagnostik möglich.

## Therapieoptionen

Für das erfolgreiche therapeutische Management eines Morbus-Hunter-Patienten ist ein interdisziplinäres Team u.a. aus Pädiatern, Kardiologen, Pulmologen, Orthopäden, Neurologen, Neurochirurgen, HNO-Ärzten, Augenärzten, Stoffwechselfachmedizinern, Psychologen und Physiotherapeuten gefragt.

Je nach Symptom sind bei Morbus Hunter, neben der Enzyersatztherapie, auch begleitende symptomatische Therapien sinnvoll. So kann eine kardiale Begleitmedikation ebenso wie die Behandlung eines

obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms mittels CPAP-Beatmung (Continuous Positive Airway Pressure) angezeigt sein (18, 23). Auch chirurgische Maßnahmen wie Karpaltunnelspaltungen, Dekompressionsoperationen spinaler Engen, Shuntimplantation bei Hydrozephalus, orthopädische Interventionen, HNO-Operationen (Adenotomie, Tonsillektomie, Paukenröhreneinlage) und Hernien-Operationen können notwendig sein. Bezüglich einer Narkose ist zu bemerken, dass Morbus-Hunter-Patienten ein erheblich erhöhtes Narkoserisiko aufweisen (4, 19) und deshalb in spezialisierten Zentren operiert werden sollten (►Kasten „CAVE: Narkoserisiko“).

Supportive Maßnahmen umfassen u.a. eine Hörgeräteversorgung, Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie (6, 25).

### Merke

Die quantitative Bestimmung der Glykosaminoglykane im Urin dient als Suchtest für Mukopolysaccharidosen. Einen ersten Hinweis auf den Subtyp der Mukopolysaccharidose kann eine qualitative Analyse der Glykosaminoglykane im Urin geben.

Eine verminderte bzw. fehlende Aktivität der Iduronat-2-Sulfatase in Leukozyten, Fibroblasten, Serum oder Trockenblut in Verbindung mit einem Ausschluss eines multiplen Sulfatase-Mangels bestätigt das Vorliegen eines Morbus Hunter.

## Enzyersatztherapie

Eine Korrektur des Glykosaminoglykan-Metabolismus ist als sogenannte Enzyersatztherapie durch Supplementation des defizienten Enzyms mit rekombinanter Iduronat-2-Sulfatase (Idursulfase) seit 2007 zugelassen. Diese wird in einer Dosis von 0,5 mg pro kg Körpergewicht einmal pro Woche als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von etwa 3 Stunden appliziert (8, 18, 20, 21, 22).

Wie in einer 52-wöchigen randomisierten placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudie mit 96 Patienten gezeigt werden konnte, führt eine Behandlung mit Idursulfase zu einer Besserung des primären kombinierten Endpunkts aus Ausdauer (gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest [6MWT], ►Abb. 6) und Lungenfunktion (gemessen an der Veränderung der forcieren Vitalkapazität [FVC] in Prozent vom Sollwert). Zudem verminderten sich die Glykosaminoglykanausscheidung im Urin sowie die Volumina von Leber und Milz signifikant. Bei Patienten mit Linksherzhypertrophie kam es in 40% der Fälle zu einer Normalisierung der linksventrikulären Masse (LVM). Ein möglichst früher Behandlungsbeginn scheint von Vorteil zu sein (8, 21, 22).

Der therapeutische Ansatz einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, welche bei Patienten mit MPS I (Morbus Hurler) erfolgreich durchgeführt wird, ist für den Morbus Hunter nicht systematisch untersucht und hat deshalb experimentellen Charakter (10, 26).

## Ausblick

### Hunter-Outcome-Survey

Der Hunter Outcome Survey (HOS) ist ein internationales, multizentrisches, langfristig angelegtes Register, das die Daten von Patienten mit Morbus Hunter sammelt. Die Daten werden von den betreuenden Ärzten im Rahmen der regulären Untersuchungen erhoben und in eine elektronische Datenbank eingetragen. Beispiele für erhobene Daten sind: Vital-

parameter, Laborwerte, Symptome, Organmanifestationen sowie Ergebnisse von Funktionstests (u.a. Echokardiographie, Lungenfunktion, Audiometrie) und bildgebenden Verfahren. Bis Oktober 2010 wurden 844 Patienten aus 24 Ländern in den HOS aufgenommen, wobei 70% dieser Patienten mittels Enzyersatztherapie behandelt werden. HOS stellt eine wertvolle Informationsquelle zum Verständnis des Morbus Hunter und zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit der Enzyersatztherapie dar (29).

### Merke

Eine Behandlung des Morbus Hunter ist durch wöchentliche Infusion rekombinanter Iduronat-2-Sulfatase möglich. Die Enzyersatztherapie führt u.a. zu einer Besserung von Ausdauer, Lungenfunktion, Abnahme der Volumina von Leber und Milz

sowie einer Verminderung der GAG-Ausscheidung im Urin.

Neben der Enzyersatztherapie sind weitere begleitende symptomatische Therapien sowie eine Betreuung durch ein interdisziplinäres Team sinnvoll.

## INFOKASTEN

### Studienüberblick zur Enzyersatztherapie

Die rekombinante Iduronat-2-Sulfatase (Idursulfase) wurde in zwei doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien und zwei offenen Studien als Erweiterung dazu getestet. Die erste Studie des Enzyms war eine Phase I/II Studie, die die geeignete Dosis für die zulassungsrelevante Phase II/III Studie aufzeigen sollte. Die zweite Phase II/III Studie bewertete die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Idursulfase beim Hunter-Syndrom.

#### Phase I/II-Studie (20)

- 26-wöchige placebokontrollierte doppelblinde Studie mit zwölf Hunter-Patienten, Mindestalter von 5 Jahren.
- Gabe von drei Dosen Idursulfase: 0,15 mg/kg, 0,5 mg/kg und 1,5 mg/kg, zweiwöchentlich als intravenöse Infusion verabreicht.
- Ergebnisse: Reduzierung der GAG-Konzentration im Urin, Verkleinerung von Leber und Milz und Erhöhung der Ausdauer (gemessen am 6-Minuten-Gehtest)

#### Phase II/III-Studie (Zulassungsstudie) (21)

##### Studiendesign:

- 52-wöchige randomisierte, placebokontrollierte klinische Doppelblindstudie mit 96 Hunter-Patienten zwischen

5 und 31 Jahren mit verminderter Iduronat-2-Sulfatase-Enzymaktivität, deren forcierte Vitalkapazität (FVC) bei < 80% vom Sollwert lag

- Gabe von Idursulfase 0,5 mg/kg wöchentlich (n=32) oder jede zweite Woche (n=32) oder Gabe eines Placebo (n=32)
- Kombiniertes primärer Endpunkt: Zusammengesetzt aus der Veränderung der Entfernung, die während eines sechsminütigen Gehtests als Maß für die Ausdauer zurückgelegt wurde und der Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Prozent vom Sollwert als Maß für die Lungenfunktion
- Sekundäre Endpunkte: Veränderungen der GAG-Ausscheidung im Harn, der Leber- und Milzgröße und der linksventrikulären Masse (LVM)
- Weitere Endpunkte: Veränderungen der Lungenkapazität (absolute Änderung der FVC)

##### Ergebnisse (für wöchentlich behandelte Patienten):

- Signifikante Unterscheidung des primären kombinierten Endpunkts im Vergleich zu den Patienten der Placebogruppe (p=0,049)
- Signifikante Verbesserung der Gehdistanz (p=0,0131)

- Anstieg der FVC in Prozent vom Sollwert (p=0,065, nicht signifikant)
- Signifikante Verbesserung der absoluten FVC (p=0,0011)
- Signifikante Abnahme der Leber- und Milzvolumina um 25,2 bzw. 33,2% (p=<0,0001)
- Beobachtung: 40% der Patienten mit LVM-Hypertrophie hatten nach 52 Wochen normalisierte LVM-Werte
- Signifikante Reduktion der GAG-Ausscheidung im Urin (p<0,0001)

##### Therapieempfehlung:

- Dosierung von Idursulfase: 0,5 mg pro kg Körpergewicht
- Einmal pro Woche als intravenöse Infusion
- Infusionszeit: 3 Stunden. Wenn keine Infusionsreaktionen beobachtet werden, kann der Zeitraum Schritt für Schritt auf eine Stunde reduziert werden.

Später durchgeführte open-label Erweiterungsstudien zum Test der Langzeit-Sicherheit bestätigten die klinischen Erfolge der Zulassungsstudie (22).

**Insgesamt zeigten die Studien mit Idursulfase sehr gute Behandlungserfolge bei Patienten mit Morbus Hunter. Neben der Verbesserung des kombinierten Endpunkts aus Ausdauer und Lungenfunktion konnte ein signifikanter Rückgang der Hepatosplenomegalie und eine signifikante Verminderung der GAG-Ausscheidung im Urin nachgewiesen werden.**



## Literatur

- Al Sawaf S et al. Neurological findings in Hunter disease: Pathology and possible therapeutic effects reviewed. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 473–480.
- Baehner F et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidose in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 1011–1017.
- Beck M, Cole G. Disc oedema in association with Hunter's syndrome: ocular histopathological findings. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 590–594.
- Brama I et al. Upper airway obstruction in Hunter syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1986; 11: 229–235.
- Braunlin EA et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2011; Jul 9 (Epub ahead of print).
- Cho YS et al. Otologic manifestations of Hunter syndrome and their relationship with speech development. *Audiol Neurootol* (2008); 13: 206–212.
- DiFerrante N, Nichols BL. A case of the Hunter syndrome with progeny. *Johns Hopkins Med J* (1972); 130: 325–328.
- Europäische Arzneimittelagentur (EMA): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000700/WC500023008.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000700/WC500023008.pdf)
- Froissart R et al. Hunter syndrome: Gene deletions and rearrangements. *Hum Mutat* (1993); 2: 138–140.
- Giugliani R et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol.* (2010); 33: 589–604.
- Haddad FS et al. Carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis and mucopolipidosis. *J Bone Joint Surg Br* (1997); 79: 576–582.
- Hishitani T et al. Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioventricular block. *J Pediatr* 2000; 136: 268–269.
- Holt J et al. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II. *J Pediatr.* (2011); 159: 320–326.
- Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med* 1917; 10: 104–106.
- Leighton SE et al. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidosis. *Int Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58: 127–138.
- Link B et al. Orthopedic manifestations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in the Hunter Outcome Survey. *Orthop Rev (Pavia)* 2010; 23; 2: e16.
- Loneragan CL et al. What syndrome is this? Hunter syndrome. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 679–681
- Martin R et al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics* 2008; 121 (2).
- Moore C et al. Anaesthesia for children with mucopolysaccharidosis. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24: 459–463.
- Muenzer J et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab* 2007; 90 (3): 329–337.
- Muenzer J et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Ge Med* 2006; 8: 465–473.
- Muenzer J et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med* 2011; 13: 95–101.
- Muenzer J. The mucopolysaccharidosis: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004; 144: 27–34.
- Narita AS, Russell-Eggitt I. Bilateral epiretinal membranes: a new finding in Hunter syndrome. *Ophthalmic Genet* 1996; 17: 75–78.
- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001; 3421–3452.
- Peters C, Krivit W. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis IIB (Hunter syndrome). *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1097–1099.
- Rozdzynska A et al. Growth pattern and growth prediction of body height in children with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr* 2011; 100: 456–460.
- Schöpfer K et al. Lysosomale Speichererkrankungen – Update und neue therapeutische Optionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2011; 144–160.
- Wraith JE et al. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med.* (2008); 10: 508–516.
- Yoskovitch A et al. Acute airway obstruction in Hunter syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 44: 273–278.

## Impressum

Autor:

Dr. Nicole Maria Muschol, Hamburg

© 2011 Schattauer GmbH, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, Hölderlinstr. 3, 70174 Stuttgart

Verlagsleitung Zeitschriften (v. i. S. d. P.): Dr. rer. nat. Andrea Schürg, Stuttgart

Redaktion: Dr. med. Jan Hueber, Stuttgart

Satz und Druck: Mayr Miesbach GmbH, Druck · Medien · Verlag, Am Windfeld 15, 83714 Miesbach

Titelbild: Typische Kontrakturen der Hände bei Morbus Hunter

Mit freundlicher Unterstützung der Shire Deutschland GmbH, Berlin

Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung



In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

## CME-Fragen zum Thema „Mukopolysaccharidose Typ II – Morbus Hunter“

1. **Welches Enzym fehlt bei der MPS II oder weist eine verminderte Aktivität auf?**
  - a) a-L-Iduronidase
  - b) Iduronat-2-Sulfatase
  - c) Heparan N-Sulfatase
  - d) a-Glukosaminid-Acetyltransferase
  - e) b-Galaktosidase
2. **Wie wird Morbus Hunter vererbt?**
  - a) autosomal rezessiv
  - b) autosomal dominant
  - c) multifaktoriell
  - d) X-chromosomal
  - e) mitochondrial
3. **Welche Aussage ist richtig?**
  - a) An M. Hunter können nur männliche Kinder erkranken
  - b) An M. Hunter können nur weibliche Kinder erkranken
  - c) An M. Hunter erkranken überwiegend männliche Kinder, es können aber auch weibliche Kinder erkranken
  - d) An M. Hunter erkranken überwiegend weibliche Kinder, es können aber auch männliche Kinder erkranken
  - e) Ob ein männliches oder weibliches Kind an M. Hunter erkrankt erfolgt nach dem Zufallsprinzip
4. **Wie hoch ist die Inzidenz für eine MPS II in Deutschland?**
  - a) Statistische Erhebungen liegen nicht vor
  - b) 1 Fall pro 29 000 Geburten
  - c) 1 Fall pro 10 000 Geburten
  - d) 1,3 Fälle pro 100 000 weiblicher Geburten
  - e) 1,3 Fälle pro 100 000 männlicher Geburten
5. **Wie unterscheidet sich ein M. Hunter Typ A von einem M. Hunter Typ B?**
  - a) Hunter-Patienten mit Typ A sterben sofort nach der Geburt, Typ-B-Patienten erst nach zwei bis drei Jahren
  - b) Patienten mit einer Typ-A-Verlaufsform zeigen leichtere Symptome als Patienten mit einer Typ-B-Verlaufsform. Beide Typen haben aber eine normale Lebenserwartung
  - c) Typ-B-Patienten zeigen eine Beteiligung des Nervensystems, Typ-A-Patienten zeigen keine neuronopathischen Symptome
  - d) Typ A wird auch Erwachsenenform genannt, Typ B wird auch juvenile Form genannt
  - e) Typ-A-Patienten erkranken früh im Kindesalter und zeigen eine schwere Verlaufsform mit Beteiligung des Nervensystems. Typ-B-Patienten zeigen eine milde Verlaufsform ohne Beteiligung des Nervensystems und zeigen häufig erst im Erwachsenenalter Krankheits Symptome
6. **Ein augenfälliges Merkmal von Patienten mit M. Hunter ist ein stark vorgewölbter Bauch. Worin ist diese Auffälligkeit begründet?**
  - a) Durch eine (ausgeprägte) Hepatosplenomegalie
  - b) Durch eine Neigung zu abdominellen Tumoren
  - c) Durch Anlagerung von Mukopolysacchariden am Peritoneum
  - d) Durch eine krankheitsbedingte Wirbelsäulenverkrümmung in Form einer Hyperlordose
  - e) Durch eine ausgeprägte Fetteinlagerung
7. **Wie wirkt sich die Erkrankung auf die Hörfähigkeit der Patienten aus?**
  - a) Patienten mit M. Hunter werden taub geboren
  - b) M. Hunter Patienten leiden häufig unter einer Schallleitungsschwerhörigkeit und Innenohrschwerhörigkeit
  - c) Die Hörfähigkeit ist vom Hunter-Syndrom nicht betroffen
  - d) Kinder mit Hunter-Syndrom zeigen immer eine einseitige Taubheit
  - e) Kinder mit Hunter-Syndrom kommen schwerhörig auf die Welt und verlieren ihre Hörfähigkeit zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr
8. **Welches diagnostische Testergebnis kann einen ersten Hinweis auf eine MPS-Erkrankung geben?**
  - a) Erniedrigte Leukozyten im Blut
  - b) Erniedrigte Erythrozyten im Blut
  - c) Vermehrte Glykosaminoglykane-Ausscheidung im Urin
  - d) Vermehrt Sulfatid-Ausscheidung im Urin
  - e) Vermehrt Oligosaccharid-Ausscheidung im Urin
9. **Eine randomisierte, placebokontrollierte klinische Doppelblindstudie zum Enzympräparat Idursulfase erbrachte u.a. folgende Ergebnisse:**
  - a) Einen signifikanten Rückgang der Hepatosplenomegalie und eine deutliche Reduktion der GAG-Ausscheidung im Urin
  - b) Eine deutliche Verbesserung der intellektuellen Fähigkeiten
  - c) Eine signifikante Verbesserung der Hörfähigkeit
  - d) Eine signifikante Verbesserung der Sehfähigkeit
  - e) Keine Verbesserung der Lungenfunktion
10. **Was versteht man unter dem Hunter-Outcome-Survey?**
  - a) Den Zeitpunkt zu dem die ersten klinischen Symptome des Hunter-Syndroms aufgetreten sind
  - b) Eine Patientenplattform, auf der Patienten mit M. Hunter selbstständig ihr Symptome dokumentieren können
  - c) Ein positives Ergebnis beim GAG-Ausscheidungstest im Urin
  - d) Ein Melderegister für Morbus Hunter Patienten zur statistischen Erhebung des weltweiten Vorkommens der Erkrankung
  - e) Ein internationales von Ärzten geführtes Register zur Hunter-Erkrankung mit dem Ziel, die Erkrankung besser beschreiben und die Wirkung der Enzyersatztherapie besser bewerten zu können

### CME-Fortbildung online

Die Teilnahme an der CME-Fortbildung ist **ausschließlich online** möglich.

Zur Anmeldung gehen Sie bitte auf [cme.schattauer.de](http://cme.schattauer.de). Anschließend klicken Sie bitte auf **Partner-CME**. Es ist immer nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

Teilnahmeschluss ist der **14.12.2012**.

Sie nehmen kostenlos an diesem CME-Programm teil.

Beantworten Sie mindestens 70% der Fragen richtig, erhalten Sie eine Bescheinigung mit der Bestätigung über 2 Fortbildungspunkte. Bei richtiger Beantwortung von 100% der Fragen erhalten Sie 3 Punkte.

Weitere Informationen zu Ihrer Anmeldung und Registrierung finden Sie unter [cme.schattauer.de](http://cme.schattauer.de).