

ORPHAN & NEW DRUGS



Zeitschrift für Seltene Erkrankungen
und neue Arzneistoffe in der Pädiatrie

Heft 1/2023

2. Jahrgang

**RECHERCHESTRATEGIEN
ZUR DIAGNOSE**

**LEUKODYSTROPHIEN
IM KINDESALTER**

**ZENTRUM FÜR SELTENE
ERKRANKUNGEN, BONN**

**SCHMIDT
RÖNHILD**

www.seltene-erkrankungen-ond.de

Inhalt ■ Juni 2023

SELTENE ERKRANKUNGEN

- 4 Arbeitsweise eines Zentrums für Seltene Erkrankungen am Beispiel des ZSE in Bonn
Lorenz Grigull
- 9 Recherchestrategien, Datenquellen, Informationsmanagement & Tools zur Diagnose von Seltenen Erkrankungen
Marc M. Batschkus
- 18 Leukodystrophien im Kindesalter – Herausforderungen für Eltern, Kinder und Medizin
Eine Patientenbetrachtung
Tobias Mentzel und Martin Büchler

ERNÄHRUNGSMEDIZIN

- 14 Vitamine, Spurenelemente und Seltene Erkrankungen
Lorenz Grigull, Tim Bender, Helen Becker

NEUE ARZNEISTOFFE

- 22 X-chromosomale Hypophosphatämie
Martina Freyer

- 26 Narkolepsie mit und ohne Kataplexie
Stabilisierung des Schlaf-Wach-Rhythmus reduziert Krankheitslast
Leoni Burggraf

RAREs

- 30 Eine sichere Informationsquelle: Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)
Christa Becker
- 32 „Mitgefühl – ja. Mitleid – nein!“
LOUDRARE e.V. mit Awareness-Kampagne
Christa Becker

SONSTIGES

- 34 Impressum
- 35 Übersicht Zentren für Seltene Erkrankungen

Mit tiefer Betroffenheit haben wir die Nachricht erhalten, dass unser Chefredakteur der Zeitschrift „Orphan & New Drugs - Zeitschrift für Seltene Erkrankungen und neue Arzneistoffe in der Pädiatrie“

Matthias Bastigkeit

unerwartet im Alter von 58 Jahren verstorben ist.

Herr Bastigkeit hat seit Frühjahr letzten Jahres die Entwicklung unserer neuen Zeitschrift maßgeblich begleitet und die Erstausgabe als Chefredakteur verantwortet.

Wir werden sein Andenken stets in Ehren halten.

Unser Dank für die gemeinsame Zeit verbinden wir mit dem tiefen Mitgefühl für seine Angehörigen.

Geschäftsführung

Belegschaft

Anmerkung der Redaktion:

In den Bezeichnungen „Kinder- und Jugendarzt“ bzw. „Kinder- und Jugendärzte“ und „Pädiater“ in dieser Zeitschrift sind grundsätzlich die Geschlechter „weiblich“, „männlich“ und „divers“ enthalten, bis der Deutsche Rechtschreibrat eine einheitliche Bezeichnung beschließt.

Arbeitsweise eines Zentrums für Seltene Erkrankungen am Beispiel des ZSE in Bonn

Lorenz Grigull

Zentren für Seltene Erkrankungen allgemein

Es gibt aktuell 37 Zentren für Seltene Erkrankungen (ZSE) in Deutschland. Eine Übersicht hierzu zeigt der SE-Atlas (www.se-atlas.de) an. Die Struktur der ZSE ist durch das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) definiert: an jedem ZSE gibt es ein so genanntes A-Zentrum. Das A-Zentrum koordiniert die ZSE-spezifischen Aufgaben und Prozesse und ist so das organisatorische Herzstück des jeweiligen ZSE. Die Fachleute und Anlaufstellen für ambulante oder stationäre Versorgung wiederum finden sich in den B-Zentren. Hier ist die medizinisch-pflegerische Expertise verortet. Das Bonner Zentrum für Seltene Erkrankungen vereint 23 B-Zentren unter dem Dach des Uniklinikums.

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte besondere Aufgaben für die A-Zentren fest. Hierzu gehören u. a.:

- Beratungen und Konsile für andere Krankenhäuser
- Fallkonferenzen
- Fortbildungen
- Kolloquien
- Bearbeitung von Patientenanfragen
- Register
- Bereitstellung webbasierter Informationen

Die B-Zentren wiederum weisen ihre fachliche Expertise in jährlichen Berichten nach. Wissenschaftliche Leistungen werden z. B. anhand von Publikationen dokumentiert. So soll eine fachliche Qualität garantiert werden, die nach und nach auch im Rahmen von Zertifizierungen geprüft bzw. dokumentiert wird.

Neben diesen definierten und allgemeinen Aufgabenpaketen ist es so, dass die ZSE in Deutschland durchaus unterschiedliche Schwerpunkte aufweisen und sich daher auch die Leistungsangebote unterscheiden.

Das Bonner Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSEB)

Das Bonner ZSE wurde 2011 gegründet und hat seitdem einen Schwerpunkt in der Beratung von Patientinnen und Patienten ohne Diagnose aufgebaut. Bereits in den Anfängen des ZSEB waren Studierende des Bonner Uniklinikums in die Fallbearbeitung in-

volviert und erlernten so unter fachärztlicher Aufsicht wichtige Aspekte des ärztlichen Tuns.

Besondere Meilensteine für das ZSEB waren dabei ein Projekt unter Förderung der Robert-Bosch-Stiftung (InterPod – kurze Wege zur Diagnose; <https://bit.ly/43J0GPz>) sowie von 2018 bis 2020 das durch den Innovationsfond geförderte Projekt „TRANSLATE NAMSE“ (<https://bit.ly/43J0HTD>).

Fallbearbeitung „Patient ohne Diagnose“ am ZSEB

Das Projekt „kurze Wege zur Diagnose“ half dabei, die strukturierte Fallbearbeitung der „Menschen ohne Diagnose“ zu etablieren. Im Mittelpunkt stand dabei, den Prozess der Fallbearbeitung weiter zu verbessern. Inzwischen werden Anfragen Ratsuchender wie folgt bearbeitet:

1. Anfrage der Ratsuchenden über die Website
2. Hierfür werden drei Dokumente (mindestens) gesichtet: aktuelle Arztbriefe; Entlassungsberichte aus Krankenhäusern; schriftliche Schilderung von Ratsuchenden; hausärztliche Epikrise. Bei pädiatrischen Patienten sind die Dokumente entsprechend die kinderärztliche Schilderung bzw. die Schilderung der Eltern.
3. Prüfung der Anfrage in interdisziplinärer Expertenrunde
4. a. Empfehlung einer geeigneten Anlaufstelle
b. Aufnahme als ZSEB-Fall

Im Fall der Aufnahme als ZSEB-Fall werden weitere Dokumente der Ratsuchenden benötigt:

5. sämtliche Befunde, Arztbriefe, radiologische Dokumente (CD, Berichte). Spezifische Fragebogen für Ratsuchende helfen für ein vertiefendes Fallverständnis.
6. Die unter 5. genannten Dokumente werden von einem Tandem-Team des ZSEB weiterbearbeitet. Tandem bedeutet dabei in Bonn, dass jeweils eine studierende Person und eine im ärztlichen Dienst den Fall für die nächsten Schritte (7 bis 9) gemeinsam verantworten.
7. Nach der ersten Sortierung und initialen Falldiskussion im Tandem wird die ratsuchende Person für einen Ambulanztermin eingeladen. Seit Corona wurde in Bonn eine Video-Sprechstunde etabliert, aber der persönliche Termin wird von uns bevorzugt; je nach



Team des ZSEB (Esther Fettich, Lotsin), Dr. Tim Bender (ärztlicher Mitarbeiter), Lorenz Grigull (ärztliche Leitung), Nadine Weinstock (Kordinatorin) Dr. Mina Lyutenska (Fachärztin), Marzena Morawiec (Fachärztin)

Rahmenbedingungen und weiter Anreise bieten wir weiterhin eine Videosprechstunde an.

8. Nach dem Ambulanztermin wird die Anfrage in der interdisziplinären Fallkonferenz vorgestellt. Hierbei präsentieren die Studierenden, die Tandem-Fachärztinnen und -Ärzte ergänzen. Die anschließende Diskussion mit Fachleuten umfasst Nachfragen zu Befunden, Verständnisfragen oder auch konkrete Vorschläge für spezifische Tests oder Untersuchungen. Zu dieser Fallkonferenz werden auch – nach Möglichkeit – die behandelnden Haus- und Kinderärztinnen und -ärzte eingeladen. So entsteht im Idealfall ein 360°-Bild der Anfrage der ratsuchenden Person. Die Fallkonferenz endet mit einem konsentierten Ergebnis und Vorschlag zum weiteren Vorgehen. Das Ergebnis wird schließlich (schriftlich und nach Möglichkeit auch persönlich) den Ratsuchenden sowie den behandelnden Ärztinnen und Ärzten berichtet.
9. Nach 6 und 12 Monaten erfolgt die Einladung zur Verlaufskontrolle. Hierbei wird geklärt, ob die Empfehlungen der Fallkonferenz ausgeführt werden konnten und zu welchen Ergebnissen die Untersuchungen kamen. So können einerseits weitere Unterstützungsbedarfe identifiziert werden und andererseits Ergebnisse festgehalten werden, die einen Fallabschluss ermöglichen. Auch Fehleinschätzungen können so dokumentiert und der kontinuierliche Verbesserungsprozess fortgesetzt werden.

Bonner Spezialität ist in diesem Prozess der Einsatz spezieller Fragebogen, deren Antwortmuster mit aus-

gefeilten mathematischen Verfahren analysiert wird. Neue Fragebogen werden mit Antwortmustern der kontinuierlich wachsenden Datenbank abgeglichen. So gibt der Computer diagnostische Anregungen und wir lernen voneinander.

Apropos voneinander lernen: der beste differential-diagnostische Rechercheprozess oder die beste Art der Fallpräsentation müssen erst erfunden werden. Daher gibt es bei uns am ZSEB eine regelmäßige Veranstaltung, in der Studierende sowie Ärztinnen und Ärzte miteinander und voneinander lernen: diese Veranstaltung – der Name ist Programm – heißt „Locker vom Hocker (LvH)“ – und hier ist jede Frage erlaubt und keine Idee zu verrückt, um sie nicht in der Gruppe zu diskutieren und vielleicht auch anzuwenden.

Menschen mit bekannter Diagnose

Neben den Anfragen der Ratsuchenden ohne Diagnose werden auch Anfragen von Menschen mit bekannter Diagnose bearbeitet. Hierbei hilft das ZSEB sowohl mit medizinischem Rat als auch der Suche nach geeigneten Experten-Netzwerken bzw. Ansprechpartnern für eine konkrete Fragestellung.

Fallbeispiel

Die 8-jährige Carmen ist ein fröhlicher, rheinischer Wirbelwind. Sie tanzt bei den Funkenmariechen im Ort und geht mit Freude in die 3. Klasse der örtlichen Grundschule. Carmen hat einen kleinen Bruder; Paul ist 5 Jahre alt, er spielt Handball bei den Minis im Ort.

Dort haben sich auch die Eltern kennengelernt. Vater Thomas ist in jeder freien Minute in der Turnhalle, um sich dort um die Belange des Vereins zu kümmern: Mal als Schiedsrichter, mal als Trainer der weiblichen D-Jugend oder auch zum Würstchen-Verkauf, um die Handball-Freizeit zu unterstützen. Mutter Lara hat bis zu einem Kreuzbandriss vor 8 Jahren ebenfalls sehr erfolgreich Handball gespielt. Nun trainiert sie die weibliche B-Jugend. Beide Eltern sind – abgesehen von den Handball-typischen Blessuren – gesund.

Ganz anders ist es bei Carmen: sie muss wirklich in Watte gepackt werden. Und das fällt in diesem rauen Umfeld wirklich schwer. Bei Carmens erster Verletzung trauten die Eltern ihren Augen nicht: die Kinder hatten sich im örtlichen Freizeitpark vergnügt; der erste Schnee der Saison lockte auf den Schlitten und zu vorsichtigen Fahrten am Kinderhang. Carmen bremste unfreiwillig an einer Baumstütze. Nichts Schlimmes, ein wenig Tränen, die Hose blieb intakt. Aber dann der große Schreck, als es blutete und unter der Hose eine tiefe, klaffende Verletzung erkennbar wurde. Dieser Riss musste chirurgisch versorgt werden und blieb nicht die einzige schwere Verletzung dieser Art. Immer wieder tiefe Wunden ohne adäquates Trauma:

Mit dieser Symptomatik wurde schließlich der Rat des ZSEB eingeholt. Nach Durchsicht der Akten, nach Ambulanztermin und nach Fallkonferenz stand ein konkreter Verdacht im Raum: alle Fachleute waren sich einig, dass bei Carmen der dringende Verdacht auf ein Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) besteht. Beim EDS bestehen unterschiedliche genetisch vermittelte Störungen der Kollagen-Biosynthese. Überbeweglichkeit und Verletzungsanfälligkeit sind die Folgen. Entsprechend lautete die einhellige Empfehlung der Fallkonferenz, dass sich die Familie humangenetisch vorstellen möge.

Und siehe da: drei Monate später wurde der Verdacht bestätigt: bei Carmen besteht ein EDS; die Verletzungen liegen nicht daran, dass die Eltern grob mit der Tochter umgehen und auch wenn eine kausale Therapie fehlt, können die Eltern nun gezielte unterstützende Maßnahmen initiieren. Auch der Austausch mit anderen Betroffenen und Familien über die Selbsthilfe wirkt entlastend.

Fortbildungen

Eine zentrale Aufgabe der ZSEB besteht auch darin, durch Fortbildungen zu den besonderen Bedarfen bei Seltenen Erkrankungen zu informieren und neue Diagnostik- und Therapieverfahren vorzustellen. Das geschieht am Bonner ZSE vor allem im Rahmen der Fallkonferenzen: jede Fallvorstellung beginnt mit einer Fortbildung. Hier referieren lokale, oder auch externe Fachkundige über wechselnde Themen. Dank hybrider Fortbildungskultur ist es barrierearm möglich, dass Fachleute aus der ganzen Republik für 30 Minuten zu Fortbildungszwecken unsere Fallkonferenz besuchen. Ein Höhepunkt in 2022 war das ZSEB-Sommersymposium. Im Rahmen der diesjährigen Hybridveranstaltung berichteten Expertinnen und Experten von 6 Bonner B-Zentren zu unterschiedlichen Themen.

Auch die Ausbildung Studierender hat sich das ZSEB auf die Fahne geschrieben. Seit 2020 wird regelmäßig ein Wahlfach „Differentialdiagnostik Seltener Erkrankungen“ für Studierende am Uniklinikum Bonn angeboten. In unterschiedlichen Themen-Schwerpunkten lernen Studierende Besonderheiten bei Diagnose, Therapie, Gesprächsführung im Kontext Seltener Erkrankungen kennen. Das Bonner Konzept war so gut durchdacht, dass es die Kolleginnen und Kollegen des Netz-



Eindrücke vom Sommersymposium des ZSEB im August 2022

werkes NRW-ZSE (www.nrw-zse.de) überzeugte und in 2022 für Studierende aus ganz Nordrhein-Westfalen mit Dozierenden aus allen NRW-ZSE als NRW-ZSE Masterclass angeboten werden konnte. Die Resonanz der Studierenden war durchweg positiv. Seltene Erkrankungen (SE) sind längst kein Nischenthema mehr. Im Gegenteil, es lässt sich am Beispiel der SE sehr transparent für Studierende der Weg vom Symptom zur Diagnose herleiten. Es gibt für Studierende nicht nur ein aufschlussreiches Wiedersehen mit der oftmals gefürchteten Biochemie; praxisrelevant sind moderne Therapieansätze. Auch im Lernumfeld mit den Studierenden wird die Bedeutung der Selbsthilfe unterstrichen.

Zusammenarbeit mit der Selbsthilfe

Das ZSE in Bonn sucht und pflegt den Austausch und die Vernetzung mit Patienten-Organisationen. Die Selbsthilfegruppen (SHG) stellen in Deutschland eine wichtige Brücke zu den Betroffenen dar und die Angebote reichen von telefonischer Beratung zu Familientreffen und – oftmals exzellentem, da fachlich fundiertem und trotzdem verständlichem – Informationsmaterial.

Entsprechend ist es für uns naheliegend, dass wir uns sowie auch die Bonner Expertinnen und Experten sich eng mit den SHG vernetzen; so kann man jeweils in Fortbildungen den Wissenstransfer befördern und Informationsfluss garantieren.

Thema Vernetzung

Vernetzung im Gesundheitssektor bleibt eine Herausforderung – und damit auch eine Chance: schon im Rahmen der Volljährigkeit stehen Menschen mit SE im Rahmen der Transition vor besonderen Herausforderungen, wenn die Kinderärztinnen und -ärzte den Staffelstab der medizinischen Versorgung an die hausärztliche bzw. internistische Kollegenschaft übergeben. Welches ärztliche Fachpersonal aus dem Erwachsenenbereich kennt denn lysosomale Speicher-Erkrankungen oder die Bedarfe bei Erwachsenen mit Cystischer Fibrose? Wer kann Schwangere mit einer SE beraten und Mutter und Kind sicher durch die Schwangerschaft und Geburt begleiten? Das geht nur mit optimaler Vernetzung und die Voraussetzungen hierfür sind in Deutschland herausfordernd, da kaum Patientendaten digital bei den Betroffenen vorliegen und Informationsangebote dezentral und wenig gebündelt bestehen. Auch hier greifen Unterstützungsangebote des ZSEB; national sei erneut auf die Initiative des SE-Atlas (www.se-atlas.de) verwiesen.

Viel Vernetzung findet heute über soziale Netzwerke statt. Dort ist die Information leider weder sicher noch zweckkonform. Daher kooperiert das ZSEB mit dem Kindernetzwerk (knw) und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und entwickelt derzeit ein eigenes soziales Netzwerk. Bei unrare.me – so der Name der neuartigen Gesundheitsplattform – können



Zwei Studierende recherchieren gemeinsam mit Prof. Gri-gull zu einem Fall

sich Betroffene und Angehörige zukünftig vernetzen und Hilfe zur Selbsthilfe geben (www.unrare.me). Auch Profis, also Gesundheitsdienstleisterinnen und -leister (health care provider, HCP) sind eingeladen, bei unrare.me mitzumachen. Denn auch die bestmögliche Arbeit erfordert die Vernetzung!

Herausforderungen, Ausblick und Diskussion

Das Bonner ZSE konnte sich über die Jahre gut etablieren und erfolgreiche Drittmittel-Projekte einwerben. Dennoch ist die Versorgung auf dem aktuellen Niveau nur dank Spenden möglich. Eine Aufnahme in den Krankenhausplan gelang den NRW-ZSE in 2020/2021, dennoch sind die vom G-BA geforderten besonderen Leistungen der ZSE bislang nicht auskömmlich finanziert. Diese prekäre Situation belastet viele ZSE, A- und B-Zentren gleichermaßen und erschwert die Arbeit für Ratsuchende.

Entsprechend fordern wir die Anerkennung und Finanzierung der Aufgaben der Zentren für Seltene Erkrankungen und sehen uns hier in der Tradition der deutschen Kinderonkologie, die seit den 70er-Jahren kämpfen musste, damit die Erfordernisse der Betroffenen anerkannt und finanziert werden.

Natürlich lag gerade in den letzten drei Jahren der Fokus bei der Pandemie; aber auch hier zeigte sich, wie wenig die Bedürfnisse der 4 Millionen Menschen mit einer SE in Deutschland Berücksichtigung fanden!

Wir setzen große Hoffnung in den medizinischen Fortschritt für Menschen mit SE aufgrund enormer Entwicklungen bei Diagnostik und Therapie. So ergab

Vitamine, Spurenelemente und Seltene Erkrankungen

Im Regelfall wachsen Kinder in Deutschland heute recht behütet auf. Schwangerschaft und Geburt sind professionell begleitet, das Neugeborenen-Screening prüft hinsichtlich ausgewählter Seltener Erkrankungen und regelmäßige kinderärztliche Kontrollen stellen sicher, dass die Entwicklung altersentsprechend erfolgt. Impfungen schützen zudem vor manchen bedrohlichen Infektionen. Eine altersentsprechende Ernährung sowie die kindgerechte Umgebung flankieren im Weiteren die Gesundheit des Kindes.

Lorenz Grigull, Tim Bender, Helen Becker

Im Kontext der gesunden Entwicklung war noch vor gar nicht allzu langer Zeit der Vitamin-D-Mangel ein wichtiges Thema und häufiger Behandlungsanlass in der kinderärztlichen Praxis. Alle Studierenden lernten daher die Merkmale der Rachitis, um Mangelzustände zu erkennen und eine Therapie veranlassen zu können.

Entsprechend fehlten Fragen nach der „Säbelscheiden-Tibia“ oder dem „rachitischen Rosenkranz“ in keiner pädiatrischen Prüfung. Bei verzögertem Fontanellenschluss war die Rachitis eine der wichtigsten Differentialdiagnosen und das rachitisch dysformierte weibliche Becken gehörte zu den typischen Herausforderungen in der geburtshelferischen Praxis.

Heute ist das Bild des Vitamin-D-Mangels ebenso wie der Skorbut (Vitamin-C-Mangel) dank besserer Lebensumstände und gesunder Ernährung aus dem westeuropäischen ärztlichen Alltag verschwunden. Damit nehmen auch unsere Erfahrung und Aufmerksamkeit für Mangelzustände ab und es geht möglicherweise das Fingerspitzengefühl für die Variabilität der klinischen Bilder von Vitaminmangel und Defiziten der Spurenelemente verloren.

Der nachfolgende Beitrag möchte die Leser für subtile Mangelzustände sensibilisieren und mit Einblicken in Zusammenhänge zwischen Spurenelementen und Symptomen neugierig machen.

Illustriert wird der Ausflug in die klinische Welt der Spurenelemente anhand von Jonas, einem 17-jährigen jungen Mann.

Der klinische Fall

Jonas wird vorgestellt, weil ihn besonders zwei Beschwerden plagen: Erstens leidet er unter „Schwächeanfällen“ und zweitens hat er schlimme „Durchfall-Attacken“.

Die Schwächeanfälle beschreibt er so, dass er „drohe ohnmächtig zu werden“. Er „müsse sich dann hin-hocken“ und warten, bis es besser wird. Diese „Schwächeanfälle“ dauern einige Minuten. Besonders ärgert es ihn dabei, dass seine Mitschüler behaupten, er würde simulieren. Die Eltern berichten, dass die „Schwächeanfälle“ seit mehreren Jahren bestehen, trotz umfangreicher Diagnostik ungeklärt seien und in etwa einmal pro Woche auftreten.

Die Durchfälle wiederum sind unabhängig von der Tageszeit und der Nahrungsaufnahme. Sie kommen ohne Vorwarnung und führen manchmal zu 15 wässrigen Darmentleerungen am Tag. An anderen Tagen sind es nur drei Portionen. Aber es ist praktisch unvorhersehbar. Umfangreiche Protokolle zu Ernährung und Stuhlgang geben darüber Auskunft. Gleichzeitig ist die Durchfallsymptomatik so schwerwiegend, dass Jonas deswegen wiederholt auf Aktivitäten verzichtet, die ihm „eigentlich Freude bereiten“. So hat Jonas vor zwei Wochen an einem Ausflug der Schulklasse nicht teilgenommen, weil er Sorge hatte, dass keine Toilette in der Nähe sein könnte.

Vorgeschichte

Jonas ist das zweite Kind gesunder, nicht verwandter Eltern. Die Familie stammt mütterlicherseits aus der Nähe von Bremen; väterlicherseits aus Schlesien. Jonas älterer Bruder studiert Maschinenbau. Der Vater arbeitet bei einem Automobil-Zulieferer, die Mutter ist Lehrerin. In der Familie sind keine chronischen Erkrankungen bekannt.

Jonas' Schwangerschaft und Entbindung verliefen störungsfrei. Die frühkindliche Entwicklung war gekennzeichnet durch muskuläre Hypotonie und eine kombinierte Entwicklungsverzögerung (freies Laufen und erste Worte mit ca. 3 Jahren). Es besteht eine (fa-

miliäre) Macrocephalie (> 97er Perz.) und Jonas hat sehr „strubbelige“ Haare.

Diagnostik

Eine cMRT-Untersuchung zeigte periventrikuläre Marklagerveränderungen, die als vereinbar mit intrauterin-perinataler Hypoxämie gewertet wurden. Es erfolgte gründliche gastroenterologische, kardiologische und humangenetische Diagnostik, die bis 2018 nicht konklusiv war. Die mikroskopische Diagnostik der „strubbeligen“ Haare zeigte so genannte „pili torti“; d. h. es bestand eine Drehung des Haarschaftes um 180°.

Daher wurde der Verdacht auf eine syndromale Erkrankung geäußert (Pili torti treten u. a. bei Björnstad-Syndrom, Crandall-Syndrom, Menkes-Syndrom, Bazex-Syndrom, Netherton-Syndrom auf). Die Chromosomenanalyse sowie eine Deletionsanalyse bei V. a. Menkes-Syndrom waren 2017 unauffällig.

Da es beim Menkes-Syndrom zur Störung der Kupfer-Resorption kommt, erfolgte die Bestimmung von Kupfer und Coeruloplasmin im Serum. Kupfer war hier minimal erniedrigt, Coeruloplasmin normwertig (Kupfer 64 µg/dl (norm. 66-136); Coeruloplasmin 0,2 g/l (norm. 0,2-0,6). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Verdachtsdiagnose Menkes-Syndrom verworfen.

Befund

Klinisch zeigte sich bei Jonas ein schlaksig-marfanoider Habitus; Länge 191 cm, 58 kg;

Jonas hat den „kleinen Hauptschulabschluss“, geht auf eine Förderschule und berichtet langsam, aber klar und orientiert von seinen Einschränkungen. Beide Eltern ergänzen Jonas' Schilderung, wo dies nötig ist.

Recherche am ZSE

Im Rahmen der erneuten kinderärztlichen Vorstellung am Zentrum für Seltene Erkrankungen wurden Vorgeschichte und Befund reevaluiert. Aufgrund der Leitsymptome (Entwicklungsstörung und „pili torti“ (englisch: kinky hair)) war das zentrale Ergebnis unserer differentialdiagnostischen Recherche ebenfalls das Menkes-Syndrom – aber das war ja im Vorfeld bereits genetisch ausgeschlossen worden. Zudem passte Jonas-Symptomatik nur eingeschränkt und die Kupferwerte im Blut waren nahezu normwertig.

Das Menkes-Syndrom wird in Orphanet als „meist schwere multi-systemische Störung des Kupferstoffwechsels“ beschrieben, die „durch progrediente Neurodegeneration, ausgeprägte Bindegewebsstörung und durch das typische schütterte abnorme ‚Stahlhaar‘“ gekennzeichnet ist (Orphanet, Zugriff 4.1.2023).

In der Fallkonferenz wurden angesichts der Entwicklungsstörung mit marfanoidem Habitus ver-

schiedene Syndrome, vor allem erbliche Bindegeweberkrankungen, wie das Marfan-Syndrom, das Ehlers-Danlos-Syndrom und das Lujan-Fryns-Syndrom, diskutiert, aber besonders die Durchfälle und die Schwächeanfälle/Synkopen passten in keines der diskutierten Krankheitsbilder. Angesichts der widersprüchlichen Befunde befürwortete die Fallkonferenz eine Untersuchung des Exoms.

Die Auflösung

Die exomweite Untersuchung von Jonas' DNA konnte die Fragen der Familie schließlich beantworten: Jonas hat tatsächlich **doch** ein Menkes-Syndrom. Die Trio-Exom-Analyse ergab eine pathogene hemizygot Missense-Variante im **ATP7A-Gen** (de novo).

Die Vordiagnostik hatte sich an der Fachliteratur und klinisch eher am „klassischen“ Menkes-Syndrom orientiert. Die Befunde schienen daher Widersprüche aufzuweisen; schließlich war die genetische Diagnostik 2017 außerstande, die bei Jonas vorliegende Missense-Mutation zu detektieren. Entsprechend verwarf man die Verdachtsdiagnose Menkes-Syndrom.

Konsequenzen für Jonas und seine Familie

Jonas und seine Familie haben – nach 18 Jahren Suche – endlich Klarheit: Es bestanden weder eine intrauterine oder peripartale Hypoxämie noch haben sie als Familie etwas falsch gemacht. Sie können nun mit der Krankenkasse und den Behörden anders verhandeln und besser argumentieren. Und sie können sich besser mit anderen Familien vernetzen, gezielter den Austausch suchen und so vielleicht das Angebot an Unterstützungsmöglichkeiten verbessern. Nicht zuletzt wissen sie nun auch, dass weder die Diarrhoen noch die Schwächeanfälle durch äußere Einflüsse verursacht werden!

Menkes-Syndrom/Therapie

Das Menkes-Syndrom folgt einem X-chromosomalen Erbgang, Frauen sind i. d. R. klinisch nicht betroffen. Das pathophysiologische Korrelat des Menkes-Syndrom ist die Störung der intestinalen Kupferaufnahme sowie die unzureichende Bereitstellung von Kupfer im Golgi-Apparat. Daher finden sich (beim klassischen Menkes-Syndrom) erniedrigte Kupferkonzentration in verschiedenen Geweben, erniedrigte Kupfer und Coeruloplasminspiegel im Serum.

Klinische Kennzeichen des (klassischen) Menkes-Syndrom sind die muskuläre Hypotonie und Entwicklungsverzögerung, Pili torti, neonatale Hypoglykämie, intracerebrale Gefäßanomalien, Trichterbrust, elastische Haut, Harnblasendivertikel und abdominale Hernien sowie eine autonome Dysfunktion mit Schwindel, Synkopen und chronischen Diarrhoen.

Während bei den klassischen Fällen große Deletionen beschrieben sind, besteht bei Jonas eine Missense-Variante mit „milderer“ Ausprägung der Merkmale des Menkes-Syndroms, so dass die Diagnosestellung erst mit Verzögerung erfolgte.

Therapeutisch kann bei schweren Verläufen, niedrigen Kupfer-Spiegeln und rechtzeitiger Diagnosestellung die Kupfer-Substitution versucht werden. Zur Therapie der dysautonomen Beschwerden bei der milden Verlaufsform läuft derzeit eine klinische Phase I/II Studie mit dem Präparat Droxidopa (Northera®).

Kupfer-Metabolismus und Kupfer-assoziierte Krankheiten

Kupfer ist ein essentielles Spurenelement und damit erforderlich für unterschiedliche biologische Prozesse. Hierzu gehören der Eisentransport, der Aufbau des Bindegewebes und die Bildung der Blutgefäße. Daneben ist Kupfer notwendig für die Pigmentierung von Haut, Haar und Retina sowie erforderlich für die Entgiftung von Sauerstoffradikalen. Einige seltene neurologische Erkrankungen haben ihre Wurzeln ebenfalls in einer Störung des Kupferstoffwechsels.

Bei M. Wilson bestehen Mutationen im ATP7B Gen, wodurch die **Ausschleusung** von Kupfer aus der Leber gestört ist und es zur vermehrten **Kupferspeicherung** und nachfolgender Kupfervergiftung kommt.

Beim Menkes-Syndrom verursachen wiederum Mutationen im ATP7A-Gen die Störung der **Kupfer-Aufnahme** in den Körper, Kupfermangel sowie die unzureichende Aktivität Kupfer-abhängiger Enzyme.

Diagnose und Fehldiagnose; was können wir lernen?

Wir haben aus Jonas Geschichte gelernt, dass auch nicht-klassische bzw. untypische Verlaufsformen differenzialdiagnostisch konsequent berücksichtigt werden müssen. Zudem war es lehrreich zu verstehen, dass schwere systemische Manifestationen einer Erkrankung (hier: Störung der Orthostase und schwere Durchfälle) trotz normaler Kupferwerte bestehen können. Schließlich illustriert der Fall auch, dass man diagnostisch „dranbleiben“ muss. Eine gute, plausible Differentialdiagnose sollte nie dauerhaft verworfen werden, sondern – im Gegenteil – regelmäßig reevaluiert werden. Und diagnostische Maßnahmen sollten begründet – mit Augenmaß – wiederholt werden. Schließlich ist Medizin „im Fluss“.

Das therapeutisch-diagnostische Team ist aufgerufen, diese fortwährende Veränderung als Ärztinnen und Ärzte „zu leben“, damit so schließlich eine gute medizinische Betreuung für die Familie, Patienten und Ratsuchende erfolgt!

Fazit – Spurenelemente und Co.

Bei Jonas besteht im Rahmen eines seltenen Gendefektes eine Störung der Kupfer-Resorption und des Kupfer-Haushaltes. Bei grenzwertig niedrigen (bzw. trotz fast normaler Kupfer- und Coeruloplasmin-Werte im Blut) besteht eine globale Entwicklungsretardierung sowie eine erhebliche Störung der autonomen Regulation aufgrund der Erkrankung. Da sein klinisches Bild nicht dem „Lehrbuch“ entsprach, konnten die verschiedenen Merkmale bzw. Puzzlestücke seiner Erkrankung lange nicht zusammengesetzt werden.

Erst eine erneute kritische Würdigung aller Befunde und die erneute humangenetische Spurensuche im Exom brachten für Jonas die Antwort auf seine Fragen. So lernten alle Beteiligten, Neues zur Bedeutung essentieller Spurenelemente zu erkennen, dass Laborwerte stets kritisch gewürdigt werden müssen, war eine weitere Lektion.

Literatur

de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet.* 2007; 44(11): 673–88. doi: 10.1136/jmg.2007.052746.

Kaler SG, DiStasio AT. 2003 May 9 [updated 2021 Apr 15]. ATP7A-Related Copper Transport Disorders. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.

Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med.* 2008; 358: 605–614. [PubMed: 18256395]

Kaler SG, *Nat Rev Neurol*, ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol.* 2011 Jan; 7(1): 15–29. doi: 10.1038/nrneurol.2010.180.

orphanet und Menkes Syndrom – <https://bit.ly/431f7Dj> (Zugriff am 6.11.2022)

Vairo FPE, Chwal BC, Perini S, Ferreira MAP, de Freitas Lopes AC, Saute JAM. A systematic review and evidence-based guideline for diagnosis and treatment of Menkes disease. *Mol Genet Metab.* 2019 Jan; 126(1): 6–13. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.12.005. Epub 2018 Dec 11.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Lorenz Grigull, MBA, MME
Leiter Zentrum für Seltene Erkrankungen Bonn
Sprecher Zentrum für Seltene Erkrankungen Bonn
Venusberg-Campus 1 Geb. 13
(BMZ), 53127 Bonn
info.zseb@ukbonn.de

