



Alpha-Mannosidose – eine seltene und unterdiagnostizierte Erkrankung erkennen

Univ.-Prof. Dr. Julia B. Hennermann, Mainz

Zusammenfassung

Bei der seltenen lysosomalen Speicherkrankheit Alpha-Mannosidose führt die zelluläre Anreicherung von Mannose-reichen Oligosacchariden zu verschiedenen klinischen Symptomen. Die Kinder zeigen bei der Geburt im Allgemeinen keine klinischen Auffälligkeiten. Unbehandelt verschlechtert sich ihr Zustand kontinuierlich, sodass die meisten Betroffenen lebenslang auf Hilfe angewiesen sind [1]. Bei Kindern sind Hörstörungen und/oder Sprachentwicklungsverzögerung die Kardinalsymptome, die den Arzt veranlassen sollten, nach weiteren Symptomen wie faziale Dismorphie, Entwicklungsverzögerung, motorische Unsicherheit, Ataxie sowie Skelettveränderungen zu suchen [2]. Die Diagnosestellung ist mittels enzymatischer Analyse möglich und sollte durch eine molekulargenetische Untersuchung abgesichert werden. Wenn die Alpha-Mannosidose frühzeitig erkannt wird, kann eine adäquate Therapie die Lebensqualität und Prognose der betroffenen Kinder deutlich verbessern [3, 4]. Seit 2018 steht eine Enzymersatztherapie als kausaler Therapieansatz für Patienten mit Alpha-Mannosidose zur Verfügung [5]. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation stellt eine weitere Therapieoption statt.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung wissen Sie ...

- ✓ welche Ursachen der Alpha-Mannosidose zugrunde liegen,
- ✓ welche Symptome Kinder mit einer Alpha-Mannosidose zeigen können,
- ✓ welche Auffälligkeiten und Anzeichen den Verdacht auf eine Alpha-Mannosidose lenken sollten,
- ✓ wie Sie im Verdachtsfall praktisch vorgehen können,
- ✓ wodurch Ihre Verdachtsdiagnose bestätigt werden kann,
- ✓ welche symptomatischen und kausalen Therapieansätze zur Verfügung stehen,
- ✓ was die Enzymersatztherapie bei Alpha-Mannosidose bewirken kann.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

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

Redaktionelle Leitung/Realisation

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



ALPHA-MANNOSIDOSE IM ÜBERBLICK

Die Alpha-Mannosidose ist eine seltene, progrediente lysosomale Speicherkrankheit, die 1967 erstmals vom schwedischen Arzt Per-Arne Öckerman beschrieben wurde [6]. Ursache ist ein Gendefekt, durch den es zu einer verminderten Aktivität der lysosomalen Alpha-Mannosidase (LAMAN) kommt. Das Enzym ist für den Abbau von mannosehaltigen Oligosacchariden in den Lysosomen verantwortlich. Die verringerte oder fehlende Enzymaktivität führt zu einem gestörten Abbau von Glykoproteinen und in der Folge zur Anhäufung nicht prozessierter Oligosaccharide in den Lysosomen [1]. Die fortschreitende Akkumulation beeinträchtigt zelluläre Funktionen, führt zur Apoptose und schließlich zu einer progredienten, multisystemischen Organschädigung.

Das klinische Bild der Alpha-Mannosidose ist äußerst heterogen und ähnelt dem der Mukopolysaccharidosen [7]. Zu den wichtigsten Manifestationen gehören u. a. faziale Dismorphie, Hörstörungen, kognitive Beeinträchtigung, rezidivierende Infektionen, Skelettanomalien und psychiatrische Symptome [1]. Die Kinder werden oft meist normal geboren; unbehandelt verschlechtert sich ihr Zustand jedoch. Weltweit ist schätzungsweise eine von 500.000 Lebendgeburten von dieser Erkrankung betroffen [1]. Da es sich jedoch um eine unterdiagnostizierte Erkrankung handelt, liegt die tatsächliche Prävalenz vermutlich höher [7].

ÄTIOLOGIE UND VERERBUNG DER ALPHA-MANNOSIDOSE

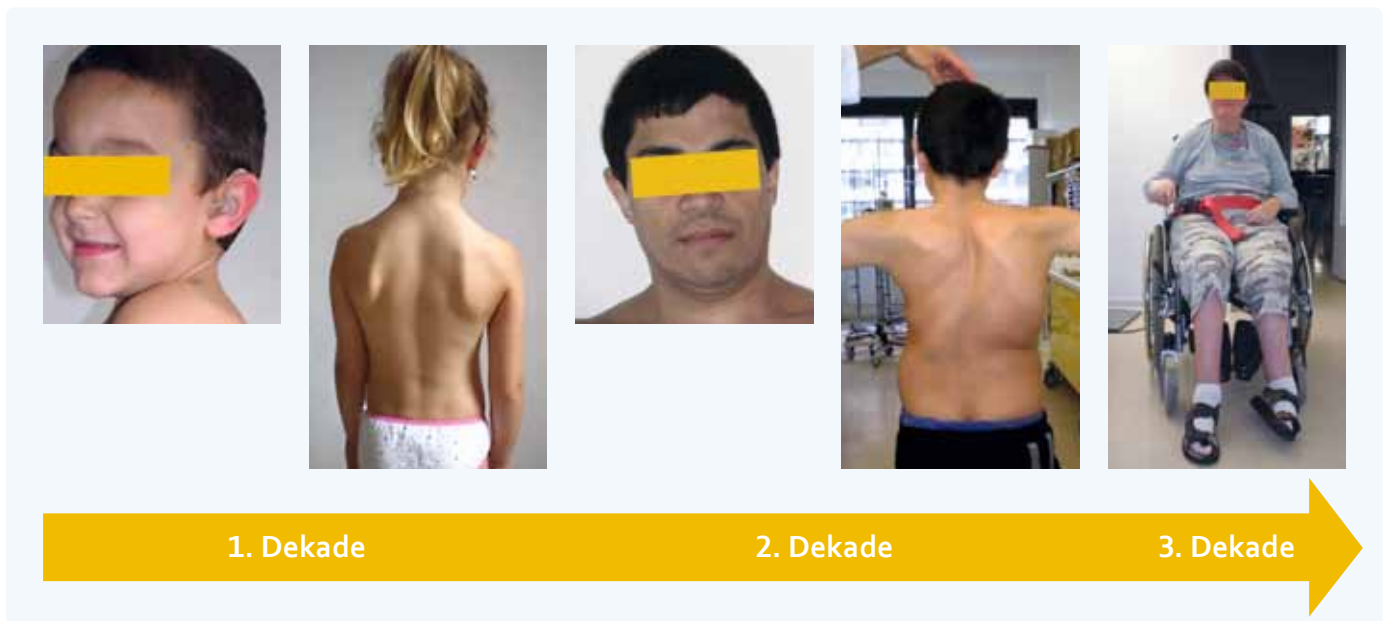
Verursacht wird die Alpha-Mannosidose durch Mutationen im *MAN2B1*-Gen (*mannosidase alpha class 2B member 1*), das sich auf dem Chromosom 19 befindet und die lysosomale Alpha-Mannosidase (LAMAN) kodiert [1]. Das *MAN2B1*-Gen wird vor allem in Lunge, Niere, Pankreas und Leukozyten exprimiert [8, 9]. Bislang sind mehr als 150 verschiedene Mutationen im *MAN2B1*-Gen bekannt [10]. Die phänotypische Variabilität ist hoch, selbst zwischen Geschwistern mit identischen Mutationen [11]. Eine eindeutige Beziehung zwischen Genotyp und Schweregrad der Erkrankung ist nicht erkennbar. Neuere Studienergebnisse deuten auf eine Korrelation verschiedener Genotypen und der kognitiven Funktion sowie der motorischen Fähigkeiten von Patienten hin, wobei die Korrelation von der subzellulären Lokalisation des mutierten LAMAN-Proteins abhängig zu sein scheint [12].

Die Alpha-Mannosidose wird autosomal rezessiv vererbt, das bedeutet: Jedes Geschwisterkind hat eine 25 %-Chance, ebenfalls an Alpha-Mannosidose zu erkranken, eine 50 %-Chance, ein asymptomatischer Träger zu sein und eine 25 %-Chance, weder betroffen noch ein Mutationsträger zu sein. Dabei sind Jungen und Mädchen gleich häufig betroffen [13].

DAS KLINISCHE BILD DER ALPHA-MANNOSIDOSE

Das klinische Bild der Alpha-Mannosidose zeigt ein breites Spektrum von Symptomen, das sich bei jedem Patienten anders präsentieren kann. Außerdem gibt es Unterschiede im Krankheitsbeginn und im weiteren Krankheitsverlauf. Einige Betroffene zeigen bereits kurz nach der Geburt Symptome. Schon im Säuglingsalter oder in der frühen Kindheit können sich potenziell lebensbedrohliche Komplikationen entwickeln. Andere Patienten werden erst kurz vor dem zehnten Lebensjahr mit moderaten Symptomen auffällig, und bei manchen Patienten wird die Krankheit erst im Erwachsenenalter diagnostiziert [14] (● **Abb. 1**).

Früher teilte man die Alpha-Mannosidose in drei verschiedene Subtypen ein. Das ist heute aufgrund des fließenden Überganges zwischen den verschiedenen Verlaufsformen nicht mehr üblich. Einige Autoren schlagen die Kategorisierung in den seltenen schweren Typ 1 und den häufigeren mildereren Typ 2 für die Klassifizierung der Alpha-Mannosidose vor [11].



Ein frühzeitiges Erkennen der Erkrankung ist entscheidend, damit die Behandlung so früh wie möglich begonnen werden kann, um Lebensqualität und Prognose der betroffenen Kinder zu verbessern. Zwei kausale Therapieansätze stehen für Patienten mit Alpha-Mannosidose zur Verfügung: die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) und die Enzymersatztherapie (EET).

Im Folgenden beschreiben wir die wichtigsten Symptome und Auffälligkeiten, die bei Kindern mit Alpha-Mannosidose in der ersten Lebensdekade (≤ 10 Jahren) auftreten können [2]. Aufgrund der variablen klinischen Symptomatik ist zu berücksichtigen, dass Betroffene nicht alle der hier beschriebenen Symptome zeigen.

TYPISCHE SYMPTOME IN DER ERSTEN LEBENSDEKADE

● **Faziale Dysmorphie**

Die Kinder weisen charakteristisch vergrößerte Gesichtszüge auf, die denen von Kindern mit einem Morbus Hurler (Mukopolysaccharidose Typ 1) ähneln [11, 13]. Typisch ist ein großer Kopf mit prominenter Stirn, stark gewölbten Augenbrauen, abgeflachtem Nasenrücken, Makroglossie und Prognathie mit weit auseinanderstehenden Zähnen. Die faziale Dysmorphie kann jedoch so subtil sein, dass sie zunächst leicht übersehen werden kann. Der Hals der Patienten ist meist kurz [1].

● **Sprachentwicklungsverzögerung und Hörminderung**

Bei der Geburt ist die Mehrheit der betroffenen Kinder völlig unauffällig [1]. Zu den ersten Symptomen, die den Eltern auffallen, gehört eine verzögerte Sprachentwicklung. Verursacht wird diese durch eine beidseitige Hörminderung, der rezidivierende Otitiden und eine neurosensorische Schädigung des Innenohres zugrunde liegen [11]. Bei nahezu allen Alpha-Mannosidose-Patienten ist eine leichte bis schwere Hörstörung zu beobachten [11].

● **Ophthalmologische Veränderungen**

Patienten mit einer Alpha-Mannosidose weisen Augenmotilitätsstörungen wie Strabismus, Nystagmus und Sakkadenstörungen auf [1, 15]. Auch werden Trübungen der Augenlinse (Katarakt) sowie der Hornhaut beobachtet [1]. Neuere Untersuchungen stellten bei einigen Patienten zudem Atrophien der Netzhaut und des Sehnerven fest [15].

Abbildung 1

Progression der Alpha-Mannosidose

Bildquelle: Prof. Dr. Julia B. Hennermann

● Entwicklungsverzögerung

Neben einer verzögerten Sprachentwicklung ist auch eine psychomotorische Verzögerung zu beobachten [1]. Die betroffenen Kinder lernen später laufen als gleichaltrige gesunde Kinder und wirken ungeschickt. Dies wird durch eine Kombination von Muskelschwäche, Skelettveränderungen und Ataxie aufgrund einer zerebralen Mitbeteiligung verursacht [1]. Die betroffenen Patienten weisen eine kognitive Beeinträchtigung auf, wobei Intelligenzquotienten von 30 bis 81 festgestellt wurden [16]. In einigen Fällen findet man keine oder nur geringe Progredienz des kognitiven Verlustes ab dem Schulalter [14].

Die aktuelle Auswertung von MRT-Hirn-Scans von 13 unbehandelten Alpha-Mannosidose-Patienten (medianes Alter 17 Jahre) zeigte charakteristische Veränderungen der weißen Substanz und eine Atrophie des Kleinhirnes [17].

● Muskuloskelettale Anomalien

Bei der Mehrheit der Patienten werden Skelettveränderungen im Sinne einer Dysostosis multiplex beschrieben [11, 13]. In der Bildgebung können u. a. eine verdickte Schädelkalotte, abgeflachte Wirbelkörper mit Hakenwirbelbildung, Hüftdysplasie, Hypoplasie der unteren Iliakalabschnitte und verkürzte Mittelhandknochen nachgewiesen werden. Bei nahezu allen Patienten mit einer Alpha-Mannosidose treten Fehlstellungen der Kniegelenke, Genu valga, auf (● **Abb. 2**) [1].



● Weitere Organveränderungen

Ein Teil der Patienten weist eine leichte Hepato(spleno)megalie auf, die jedoch ohne klinische Bedeutung ist. Die Leberfunktion ist in der Regel normal [13]. Hernien können gelegentlich vorkommen [1].

● Rezidivierende Infekte und Immunschwäche

Im Kleinkindalter suchen die Eltern den Kinderarzt häufig wegen rezidivierender Infekte auf. Meist handelt es sich um Infektionen der Atemwege inkl. rezidivierender Otitiden [11]. Als Ursache wird eine Immunschwäche vermutet, die die Patienten anfälliger für virale und bakterielle Infektionen macht. Möglicherweise ist der Immundefekt darin begründet, dass erhöhte Konzentrationen von Oligosacchariden im Plasma an Interleukin-2-(IL-2-) Rezeptoren binden und so die IL-2-abhängige Aktivierung von T-Zellen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen stören. Auch fand man bei einigen Patienten niedrigere Immunglobulin-G-(IgG-)Serumkonzentrationen und niedrigere Antikörpertiter nach Impfungen [1].

DER WEITERE KRANKHEITSVERLAUF IN DER ZWEITEN BIS VIERTEN LEBENSDEKADE

Mit zunehmendem Alter nimmt bei den Patienten im Allgemeinen die Häufigkeit der Infektionen ab, während neuromuskuläre und skelettale Veränderungen über Jahre und Jahrzehnte fortschreiten.

Abbildung 2

Genu valgum bei Alpha-Mannosidose

Bildquelle: Prof. Dr. Julia B. Hennermann

● Verschlechterung motorischer Funktionen bis zur Immobilität

Die Patienten entwickeln meist Koordinationsstörungen (Ataxie), Muskelschwäche, Gelenkschmerzen sowie Arthrosen in Hüfte und Knie. Bei den meisten Patienten werden im Verlauf orthopädische Korrekturen erforderlich. Die Beweglichkeit der Patienten kann durch Wirbelsäulenverkrümmungen (Kyphose/Skoliose) weiter stark eingeschränkt sein [1, 18] (Abb. 1). Im Spätstadium der Erkrankungen werden viele Patienten rollstuhlpflichtig [1, 11].

● Auftreten psychiatrischer Symptome

Psychiatrische Symptome treten bei etwa einem Viertel aller Alpha-Mannosidose-Patienten auf. Der Beginn liegt typischerweise in der späten Pubertät bis zur frühen Adoleszenz. Es kann zu akuten Verwirrheitszuständen sowie zu Angstzuständen, Depressionen oder Halluzinationen kommen [11]. Die Phasen der Psychose dauern in der Regel drei bis zwölf Wochen [1]. Die organischen Ursachen der psychiatrischen Symptome sind weitgehend ungeklärt.

● Verlust an Lebensqualität

Durch die stetige Verschlechterung mentaler und motorischer Funktionen ist für die meisten Alpha-Mannosidose-Patienten ein unabhängiges Leben praktisch unmöglich. Die Betroffenen sind nicht in der Lage, sich im täglichen Leben selbst zu versorgen [16]. Die Lebensqualität der Betroffenen und deren Angehörigen ist daher im Allgemeinen deutlich eingeschränkt [1, 11].

DIE DIAGNOSESTELLUNG DER ALPHA-MANNOSIDOSE

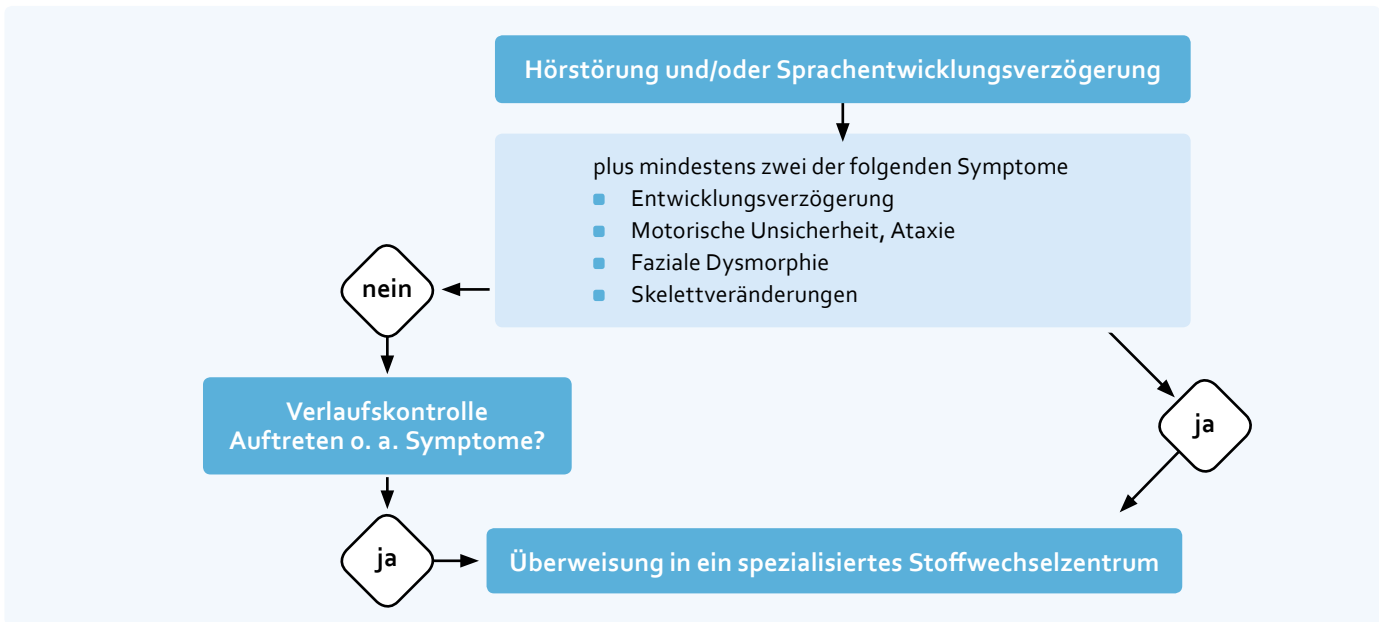
Da es sich insgesamt um ein sehr heterogenes und seltenes Krankheitsbild handelt, ist die klinische Diagnosestellung einer Alpha-Mannosidose häufig schwierig. Derzeit existiert weder eine nationale noch internationale Leitlinie zur Diagnosestellung und Behandlung der Alpha-Mannosidose. Die Kombination bestimmter Symptome sollte Pädiater und andere Fachärzte zu einer speziellen Diagnostik veranlassen, da mit einer frühen und adäquaten Therapie das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden kann [3, 4, 19, 20, 21]. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass die Alpha-Mannosidose vermutlich deutlich häufiger auftritt als bisher angenommen [7].

PRAKTISCHES VORGEHEN – DIAGNOSTISCHER ALGORITHMUS FÜR KINDER ≤10 JAHREN

Eine internationale Arbeitsgruppe hat einen Algorithmus erarbeitet, der Ärzten helfen kann, eine frühe Diagnose der Alpha-Mannosidose zu stellen [2] (● **Abb. 3**).

Demnach sind Hörstörungen und/oder Sprachentwicklungsverzögerung bei Kindern ≤10 Jahren die Kardinalsymptome, die den Arzt veranlassen sollten, nach weiteren Symptomen zu suchen – und zwar Entwicklungsverzögerung, motorische Unsicherheit, Ataxie, faciale Dismorphie sowie Skelettveränderungen. Werden zwei dieser zusätzlichen Symptome erkannt, sollte eine Überweisung in ein spezialisiertes Stoffwechsellabor erfolgen [2].

Falls keine zusätzlichen Symptome erkannt werden, können die Patienten hinsichtlich neu auftretender Symptome überwacht oder – nach Ermessen des Arztes – für zusätzliche Tests ebenfalls an ein spezialisiertes Stoffwechsellabor überwiesen werden [2] (Abb. 3).

**Abbildung 3**

Diagnostischer Algorithmus für Kinder ≤ 10 Jahren (nach [2])

VORGEHEN BEI KINDERN >10 JAHREN

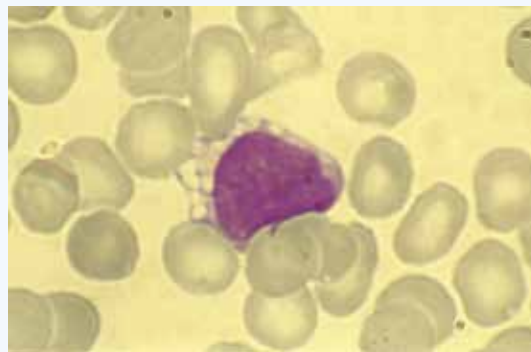
Bei älteren Kindern und Erwachsenen sollte ein anderer Algorithmus zur Anwendung kommen: In dem Fall sind das Vorliegen einer geistigen Retardierung und einer fortschreitenden motorischen Beeinträchtigung und/oder psychiatrische Manifestationen (einschließlich akuter psychotischer Ereignisse) die wichtigsten Symptome, um nach weiteren typischen Anzeichen in der Vorgeschichte zu suchen, u. a. nach Hörstörungen, Ataxie, Knochen- und Gelenkerkrankungen [2].

SCREENINGTESTS BEI VERDACHT AUF ALPHA-MANNOSIDOSE

Liegt anhand klinischer Symptome die Verdachtsdiagnose einer Alpha-Mannosidose vor, kann diese ein nachfolgender biochemischer oder mikroskopischer Screeningtest unterstützen:

Screening mittels Lichtmikroskopie

In über 90 % der Alpha-Mannosidose-Patienten sind Vakuolen in Lymphozyten und Monozyten im peripheren Blutbild lichtmikroskopisch nachweisbar und ein Hinweis auf eine lysosomale Speicherkrankheit [13] (● **Abb. 4**).

**Abbildung 4**

Vakuolen in Lymphozyten/ Monozyten können ein Hinweis auf Alpha-Mannosidose sein

Screening mittels Urintest

Patienten mit einer Alpha-Mannosidose scheiden Mannose-reiche Oligosaccharide im Urin aus, die anhand ihres charakteristischen Oligosaccharid-Musters mittels chromatografischer Verfahren identifiziert werden können [2].

Beide Screeningtests könnend den Verdacht auf eine Alpha-Mannosidose untermauern, ersetzen jedoch nicht die enzymatische und molekulargenetische Diagnostik [2].

Da die Patienten mit einer Alpha-Mannosidose vom klinischen Phänotyp einer Mukopolysaccharidose ähneln, wird oft nur eine Analyse der Gesamt-Glykosaminoglykane oder Mukopolysaccharide im Urin durchgeführt. Die ist jedoch bei Patienten mit einer Alpha-Mannosidose unauffällig, da die Oligosaccharide bei dieser Untersuchung nicht miterfasst werden. Daher sollten bei negativem Urinbefund und begründetem Verdacht unbedingt die Oligosaccharide im Urin bestimmt oder besser ein Enzymtest durchgeführt werden.

Nachweis mittels Enzymtest

Zur zuverlässigen Bestätigung eines Diagnoseverdachtes dient die Bestimmung der Alpha-Mannosidase-Aktivität in Leukozyten aus peripherem Blut oder in anderen kernhaltigen Zellen, z. B. Fibroblasten [2]. Die Auswertung erfolgt in Speziallaboren für seltene lysosomale Erkrankungen.

Diagnosesicherung mittels Gentest

Die genetische Analyse des *MAN2B1*-Gens dient der Bestätigung der enzymatischen Diagnose. Zudem wird sie für die Pränataldiagnostik eingesetzt. Die genetische Analyse sollte jedoch nicht die biochemische Untersuchung ersetzen [1].

SYMPTOMATISCHE BEHANDLUNG DER ALPHA-MANNOSIDOSE

Zu den Maßnahmen, die darauf abzielen, Komplikationen zu verhindern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern, gehört der frühzeitige Einsatz von Antibiotika bei bakteriellen Infektionen (● **Abb. 5**). Prophylaktisch sollten alle von der Ständigen Impfkommision (STIKO) des Robert Koch-Institutes empfohlenen Impfungen verabreicht werden [13]. Bei rezidivierenden Otitiden kann der Einsatz von Paukenröhrchen indiziert sein, bei Schwerhörigkeit die Versorgung mit Hörgeräten sowie logopädische Therapien zur Unterstützung der Sprachentwicklung [13]. Aufgrund vielfältiger skelettaler Probleme können Physiotherapie, die Versorgung mit Hilfsmitteln oder orthopädische Operationen notwendig sein (Abb. 5).

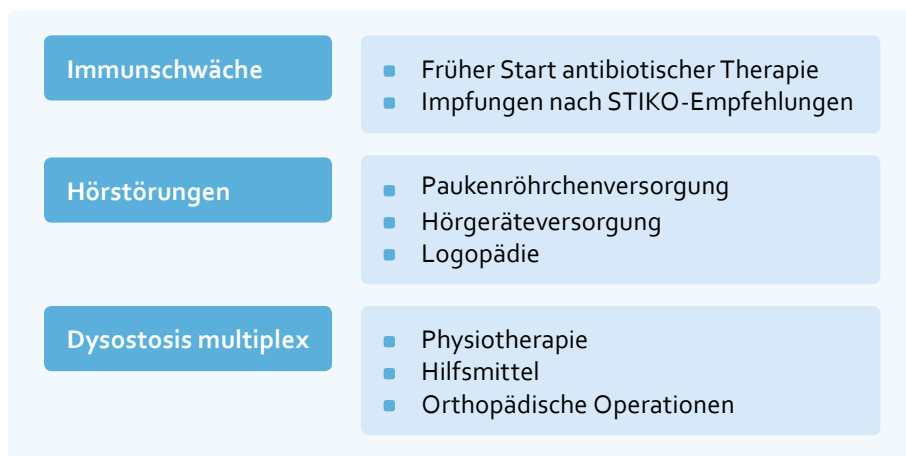


Abbildung 5
Symptomatische Behandlung
der Alpha-Mannosidose

„KAUSALE“ THERAPIEOPTIONEN – STAMMZELLTRANSPLANTATION UND ENZYMERSETZTHERAPIE

Aktuell stehen den Patienten mit Alpha-Mannosidose zwei kausale Therapien zur Verfügung: Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) und seit 2018 die Enzymersatztherapie (EET) mit Velmanase alfa, einer rekombinanten Form der humanen Alpha-Mannosidase.

HÄMATOPOETISCHE STAMMZELLTRANSPLANTATION (HSZT) BEI ALPHA-MANNOSIDOSE

Die HSZT bietet nach derzeitigem Wissensstand vor allem bei sehr jungen Patienten (<3 Jahren) mit weniger stark fortgeschrittener neurodegenerativer Erkrankung eine Therapieoption. Bisher sind ca. 20 Alpha-Mannosidose-Patienten in der Literatur beschrieben, die eine HSZT erhalten haben [21, 22, 23]. Die primäre Indikation zur Durchführung einer HSZT bei Patienten mit Alpha-Mannosidose ist die Erhaltung der neurokognitiven Funktion und die Verhinderung der Krankheitsprogression. Jedoch sollte der Nutzen sorgsam gegen Folgen dieses Eingriffes, wie die damit verbundene Mortalität und Morbidität, abgewogen werden [10].

ENZYMERSATZTHERAPIE (EET) MIT VELMANASE ALFA

Velmanase alfa (Lamzede®) ist das erste in Europa zugelassene Präparat für eine EET der Alpha-Mannosidose-Patienten und seit Juli 2018 auf dem deutschen Markt erhältlich. Indiziert ist Velmanase alfa zur Behandlung der nicht neurologischen Manifestation bei milder bis moderater Verlaufsform einer Alpha-Mannosidose [5]. Als Enzyersatz korrigiert Velmanase alfa den fehlenden lysosomalen Abbau Mannose-reicher Oligosaccharide, womit deren Akkumulation in den Lysosomen reduziert wird. Dadurch kann der progrediente Verlauf der Erkrankung verzögert oder positiv beeinflusst werden [3, 4, 20].

Das empfohlene Dosisregime beträgt 1 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich als intravenöse Infusion. Wie bei allen anderen bisher zugelassenen Enzyersatztherapien kann Velmanase alfa die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Daher hat die Anwendung von Velmanase alfa keine Auswirkungen auf neurologische Manifestationen und auf die Beeinträchtigung kognitiver Funktionen [5]. Da mit der Zeit die Schäden an den Organen voranschreiten, ist eine frühe Diagnosestellung und das Einleiten einer EET wichtig.

WIRKSAMKEIT VON VELMANASE ALFA

Die klinische Wirksamkeit von Velmanase alfa wurde in klinischen Studien mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu vier Jahren nachgewiesen. Insgesamt waren 33 Patienten mit Alpha-Mannosidose im Alter von sechs bis 35 Jahren eingeschlossen, darunter 19 pädiatrische und 14 erwachsene Patienten [5]. Die Gesamtwirkungen der Behandlung wurden in einer multivariaten Responseanalyse in folgenden, durch eine EET beeinflussbaren Domänen untersucht [4]:

● **Pharmakodynamik**

Diese Domäne erfasst die Konzentration von Oligosacchariden im Serum. Eine Abnahme der Oligosaccharide ist ein wichtiger Biomarker zum Nachweis einer pharmakologischen Wirkung der EET.

● **Funktionsfähigkeit**

Diese Domäne umfasst alle funktionellen Endpunkte der Erkrankung, einschließlich der Lungenfunktion, der Ausdauer und der fein- und grobmotorischen Fertigkeiten.

● **Lebensqualität**

Diese Domäne umfasst die Lebensqualität des Patienten in Bezug auf Krankheitslast, Behinderung und Schmerz.

Eine deutliche Verbesserung in mindestens zwei Domänen galt als globales Therapieansprechen [4].

Wie die Langzeitergebnisse zeigen, sprachen insgesamt 88 % der Patienten auf die Behandlung mit Velmanase alfa an: Bei allen 19 pädiatrischen Patienten (100 %) und bei der Mehrheit (71 %) der erwachsenen Patienten waren Verbesserungen in zwei und sogar in allen drei Domänen zu beobachten [4] (● **Abb. 6**). Die Behandlung mit Velmanase alfa führte bei den Patienten zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Oligosaccharid-Konzentrationen im Serum, während die Serum-IgG-Konzentrationen unter der EET anstiegen.

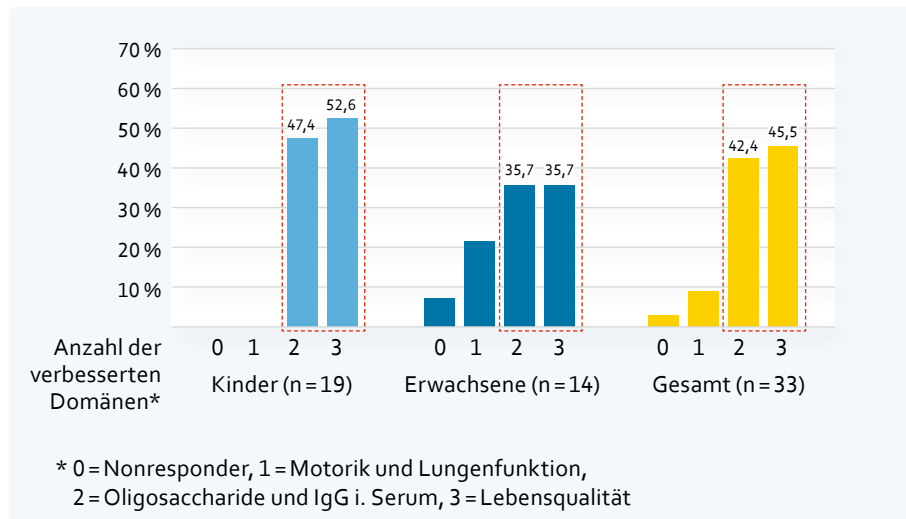


Abbildung 6
Multidomänen-Responder-Analyse zum Zeitpunkt der letzten Visite (mod. nach [4])

Durch die Behandlung mit Velmanase alfa wurden Häufigkeit und Schwere der rezidivierenden Infektionen reduziert, ähnlich wie es auch nach einer HSZT beobachtet werden kann [24]. Deutliche Verbesserungen zeigten sich auch hinsichtlich der Lungenfunktion, der motorischen Leistungsfähigkeit sowie der Lebensqualität [5].

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die EET die größten Effekte erzielt, wenn sie im Kindesalter begonnen wird. Doch auch Erwachsene können von der Therapie mit Velmanase alfa profitieren und zumindest eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen.

FAZIT

Die Alpha-Mannosidose ist eine seltene genetische Erkrankung, die häufig erst sehr spät erkannt wird und vermutlich deutlich häufiger vorkommt als bisher angenommen [7]. Wichtig ist, bei Patienten mit einer unklaren Hörminderung und/oder Sprachentwicklungsverzögerung auch das Vorliegen der Alpha-Mannosidose in Betracht zu ziehen und die Patienten auf weitere Entwicklungsstörungen, faziale Dysmorphie, Skelettveränderungen und Bewegungsstörungen zu untersuchen [2]. Dabei müssen nicht alle Symptome zeitgleich vorliegen. Die Symptomatik kann einer Mukopolysaccharidose ähneln, wobei das Urinscreening auf Glykosaminoglykane negativ ausfällt. Zur Diagnosesicherung sollte daher eine Enzymtestung und eine konfirmatorische genetische Untersuchung veranlasst werden [1]. Je früher die Diagnose Alpha-Mannosidose gestellt wird, desto früher können die Patienten mit einer Enzymersatztherapie adäquat therapiert werden, um die Krankheitsprogression aufzuhalten und die Lebensqualität von Betroffenen und deren Familien zu verbessern [20]. Die Langzeitbetreuung der Patienten sollte unter Anbindung an eine Spezialambulanz erfolgen.

REFERENZEN

1. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3(1): 21
2. Guffon N et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. *Mol Genet Metab* 2019; 126(4): 470–474
3. Lund AM et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis* 2018; 41(6): 1225–1233
4. Harmatz P et al. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab* 2018; 124(2): 152–160
5. Fachinformation Lamzede® 10 mg, Oktober 2018
6. Öckerman P-A. A generalised storage disorder resembling Hurler's syndrome. *The Lancet* 1967; 290(7509): 239–241
7. Wiesinger T et al. α -Mannosidosis – An underdiagnosed lysosomal storage disease in individuals with an ,MPS-like' phenotype. *Mol Genet Metab* 2020; 130(2): 149–152
8. Liao YF et al. Cloning, expression, purification, and characterization of the human broad specificity lysosomal acid alpha-mannosidase. *J Biol Chem* 1996; 271(45): 28348–28358
9. Nilssen O et al. alpha-Mannosidosis: functional cloning of the lysosomal alpha-mannosidase cDNA and identification of a mutation in two affected siblings. *Hum Mol Genet* 1997; 6(5): 717–726
10. Ceccarini MR et al. Alpha-mannosidosis: therapeutic strategies. *Int J Mol Sci* 2018; 19(5)
11. Borgwardt L et al. Alpha-mannosidosis – a review of genetic, clinical findings and options of treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12 Suppl 1: 185–191
12. Borgwardt L et al. Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localisation. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10(1): 70–86
13. Malm D, Nilssen Ø. GeneReviews®- Alpha-Mannosidosis. Seattle (WA); 2019. Verfügbar unter www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1396/ [18.03.2021]
14. National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: Alpha-Mannosidosis. Verfügbar unter rarediseases.org/rare-diseases/alpha-mannosidosis/ [11.03.2021].
15. Matlach J et al. Retinal and optic nerve degeneration in α -mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 88
16. Borgwardt L et al. Cognitive profile and activities of daily living: 35 patients with alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis* 2015; 38(6): 1119–1127
17. Majovska J et al. White matter alteration and cerebellar atrophy are hallmarks of brain MRI in alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab* 2021; 132(3): 189–197
18. Beck M et al. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8(1): 88
19. Borgwardt L et al. Health related quality of life, disability, and pain in alpha-mannosidosis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2018; 6: 1–12
20. Borgwardt L et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Inher Metab Dis* 2018; 41(6): 1215–1223
21. Naumchik BM et al. The role of hematopoietic cell transplant in the glycoprotein diseases. *Cells* 2020; 9(6)
22. Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol* 2010; 148(3): 356–372
23. Mynarek M et al. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(3): 352–359
24. Hennermann JB, Vortrag in Mainz, 22.02.2021

Autorin

Univ.-Prof. Dr. Julia B. Hennermann
Leiterin Villa Metabolica
Universitätsmedizin Mainz
Villa Metabolica
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

CHIESI GmbH

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

Titelbild: Robert Przybysz – stock.adobe.com

CME-Test

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



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

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

? Welche der folgenden Aussagen zur Alpha-Mannosidose ist falsch?

- Die Alpha-Mannosidose zählt zu den lysosomalen Speicherkrankheiten.
- Das klinische Bild der Alpha-Mannosidose ist äußerst heterogen und ähnelt dem der Mukopolysaccharidosen.
- Bei Alpha-Mannosidose ist der Abbau von mannosesehaltigen Oligosacchariden gestört.
- Von Alpha-Mannosidose sind ausschließlich Jungen betroffen.
- Alpha-Mannosidose tritt weltweit bei einer von 500.000 Lebendgeburten auf

? Welche Symptome sind nicht charakteristisch für Alpha-Mannosidose im Kindesalter?

- Blindheit
- Entwicklungsverzögerung
- Rezidivierende Infektionen
- Faziale Dysmorphie
- Hörstörungen

? Wie ist der Krankheitsverlauf bei älteren Kindern und Erwachsenen mit Alpha-Mannosidose? Welche Aussage ist richtig?

- Die Häufigkeit von Infektionen nimmt zu.
- Motorische Funktionen verschlechtern sich.
- Die Beweglichkeit der Patienten verbessert sich kontinuierlich.
- Kognitive Einschränkungen treten kaum noch auf.
- Es kommt häufig zu Fettstoffwechselstörungen.

? Welche sind die beiden Kardinalsymptome bei Kindern unter zehn Jahren, die laut diagnostischem Algorithmus zusammen mit mindestens zwei weiteren Symptomen den Verdacht auf Alpha-Mannosidose lenken sollen?

- Motorische Unsicherheit und Skelettveränderungen
- Hörstörungen und Sprachentwicklungsverzögerung
- Dysostosis multiplex und Entwicklungsverzögerung
- Ataxie und faziale Dysmorphie
- Kleinwuchs und Sehstörungen

? Was sind keine typischen Manifestationen der Alpha-Mannosidose?

- Rezidivierende Infektionen
- Gesichts- und Skelettanomalien
- Geistige Retardierung und psychiatrische Störungen
- Okuläre Manifestationen mit Strabismus
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

? Welche Verfahren sind für das Screening auf Alpha-Mannosidose nicht geeignet?

- Blutzuckermessung
- Lichtmikroskopische Untersuchung der Lymphozyten
- Urintest
- Enzymtest
- Genetische Untersuchung

? Wodurch erfolgt in der Regel die Sicherung der Diagnose Alpha-Mannosidose?

- MRT-Untersuchung
- Blutbild-Untersuchung
- Genetische Blutuntersuchung
- Urintest
- Knochenmarkpunktion

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche zugelassenen „kausalen“ Therapien stehen zur Behandlung der Alpha-Mannosidose in Deutschland aktuell zur Verfügung?

- Nur die Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa
- Nur die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT)
- Die Enzyersatztherapie mit Velmanase alfa und die HSZT
- Die Gentherapie
- Die Behandlung mit Miglustat

? Welche Aussage zur Enzyersatztherapie (EET) bei Alpha-Mannosidose ist falsch?

- Das fehlende Enzym muss einmal pro Woche intravenös verabreicht werden.
- Die Symptomatik verbessert sich merklich für die Patienten.
- Neurologische Manifestationen sind durch die EET nicht behandelbar.
- Velmanase alfa passiert die Blut-Hirn-Schranke.
- Der progrediente Verlauf der Erkrankung wird verzögert.

? Wie groß war der Anteil an pädiatrischen Alpha-Mannosidose-Patienten, die in der Zulassungsstudie auf die Enzyersatztherapie mit Velmanase alfa ansprachen?

- 22 %
- 43 %
- 75 %
- 88 %
- 100 %