

„Acht auf einen Streich- Achtung Gangliosidosen!“-

erste Daten einer patientenorientierten, industrieunabhängigen Registerstudie

Arash-Kaps L¹, Mendoza Rios G¹, Ries M², Mengel E¹, Hardt B³, Quack F³, Kleinhans P¹, Amraoui Y¹

1 SphinCS – Institut für klinische Forschung bei lysosomalen Speichererkrankungen, Hochheim

2 Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

3 Hand in Hand gegen Tay-Sachs und Sandhoff in Deutschland e.V., Höchberg

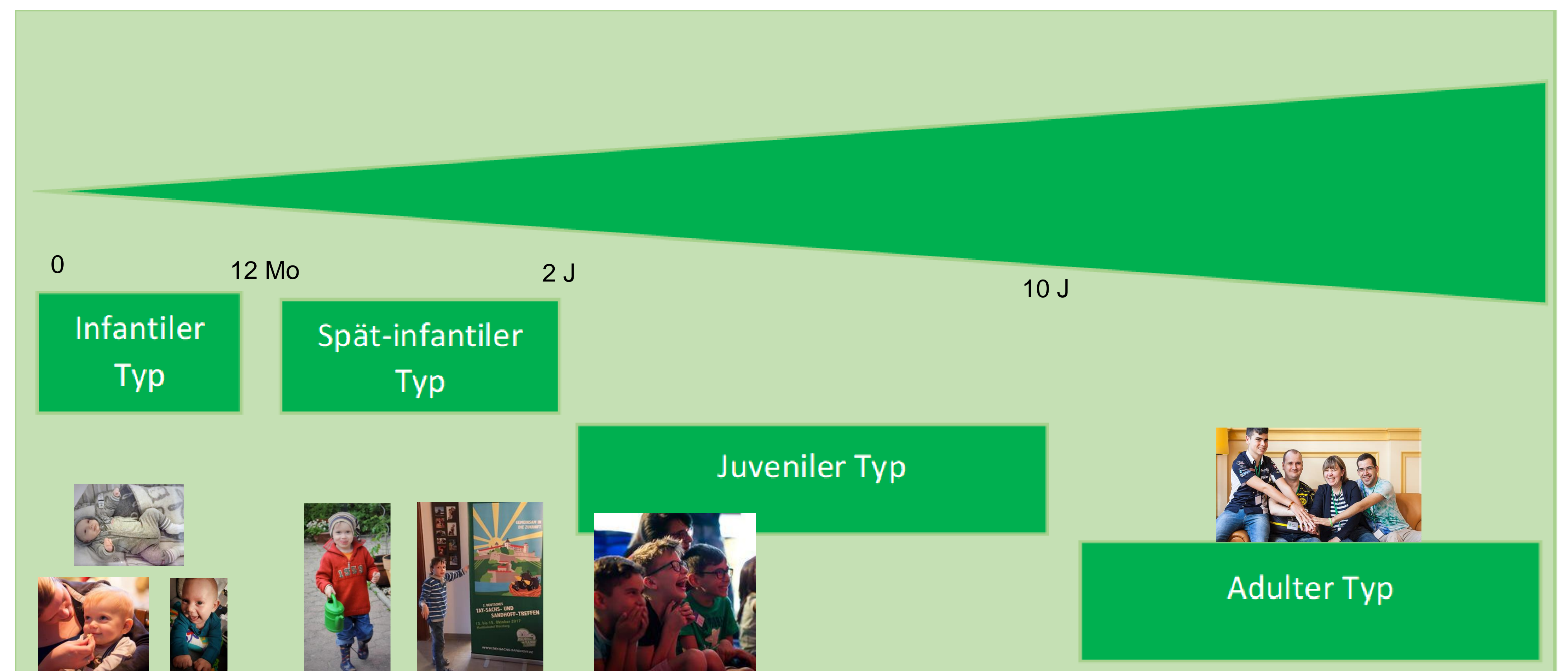
Einleitung: Ziel dieser Arbeit ist eine sorgfältige Erfassung des natürlichen Verlaufes von Gangliosidosen. GM1-Gangliosidose, GM2-Gangliosidosen (im einzelnen Morbus Tay-Sachs, Morbus Sandhoff, GM2-Aktivator-Defekt), Sialidose und Galaktosialidose werden aufgrund ihrer Pathobiochemie und ihrer klinischen Ähnlichkeit unter dem Oberbegriff Gangliosidosen zusammengefasst. Gangliosidosen sind autosomal-rezessiv vererbte, neurodegenerative lysosomale Krankheiten. Die klassischen infantilen Manifestationen sind fatale Erkrankungen mit einer schweren und progressiven globalen Enzephalopathie. Kardinalsymptome sind kirschroter Fleck am Augenhintergrund und akustische Schreckreaktionen (Startles). Im Verlauf entwickelt sich ein Makrozephalus und ein nahezu unbehandelbare Epilepsie. Spät-infantile, juvenile und adulte Verlaufsformen manifestieren sich jenseits des Säuglingsalters mit umschriebenen neurologischen Defiziten und schreiten weniger schnell voran. Da Kardinalsymptome fehlen, wird selten an Gangliosidosen gedacht. Wir präsentieren hier erste Daten über die Erstsymptome bei Patienten mit GM2-Gangliosidosen aus Sicht der Eltern sowie der Behandler. Bei dieser epidemiologischen Studie, die gemeinsam mit der Patientenorganisation Hand in Hand gegen Tay-Sachs und Sandhoff e.V. entwickelt wurde, handelt es sich um eine Register-Studie zur Erfassung der Manifestationen und zur quantitativen Darstellung der Krankheitsverläufe von Gangliosidosen.

Methoden: Erfasst werden in der Registerstudie retrospektive und prospektive Daten zur Manifestation, klinischem Verlauf und Biomarkern von 8 Erkrankungen, die als Gangliosidosen in einer Gruppe zusammengefasst werden: GM2-Gangliosidose (M.Tay-Sachs, M.Tay-Sachs-Variante B1, M. Sandhoff, GM2-Aktivator Mangel,) GM-1-Gangliosidose, M. Morquio B (Mukopolysaccharidose Typ IV B), Sialidose und Galaktosialidose. Strukturiert wird die elterliche Wahrnehmung der Erstsymptome und Manifestation erfasst und den ärztlichen Befunden gegenübergestellt. Insbesondere Fotos und Handyvideos helfen die Manifestation zu verstehen. Die ärztlichen Befunde wurden aus Arztbriefen und dem U-Heft erhoben. In dieser Arbeit erfolgt die Einteilung der klinischen Subtypen nach Zeitpunkt der Erstmanifestation motorischer Symptome und weiterer klinischer Merkmale entsprechend den Beschreibungen von Toro et al. (1).

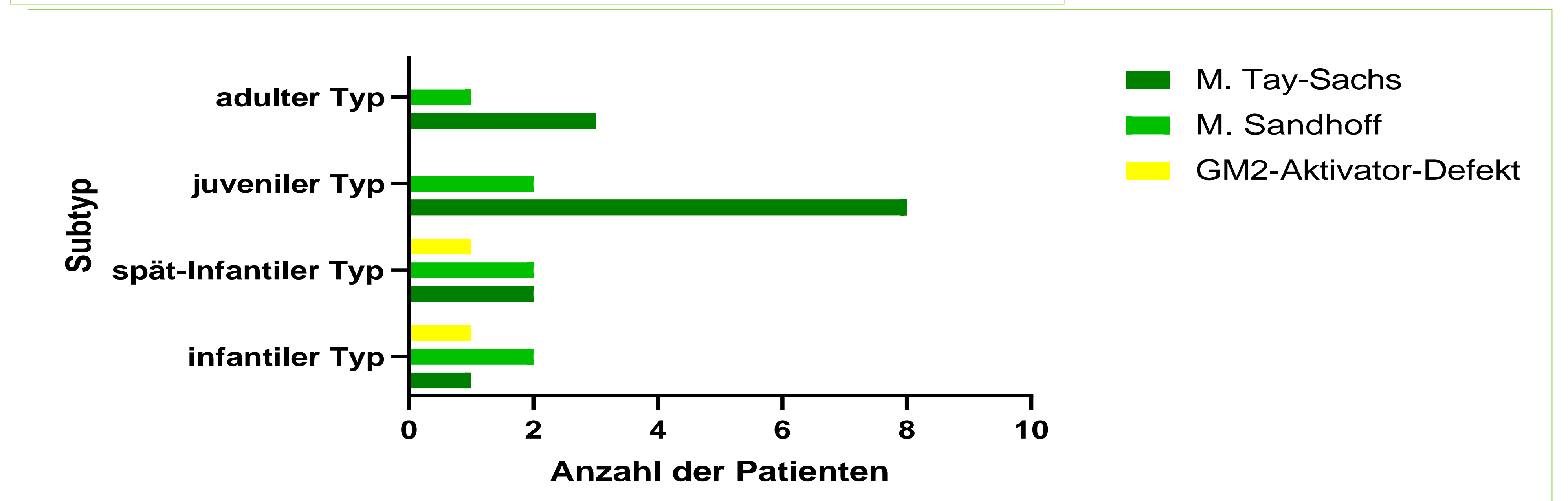
Ergebnisse: 22 Patienten mit GM2-Gangliosidose wurden in die Registerstudie eingeschlossen: Siehe Grafik 1. Bei infantiler (100%) und spät-infantiler (60%) Verlaufsform beobachten die Eltern in den ersten 6 Monaten überschießende Schreckreaktion (Startles) auf akustische Reize, welche ärztlich im Untersuchungsheft nicht dokumentiert wurden. Ärztlicherseits fällt die schwere motorische Entwicklungsstörung und muskuläre Hypotonie erst bei der U6 zum Ende des ersten Lebensjahres auf. Auf Handyvideos und Fotos sind motorische Defizite bereits 3-10 Monate früher erkennbar. Bei nicht-infantilen Verlaufsformen wurden motorische Entwicklungsstörung und Gangstörung von den Eltern als erste Auffälligkeit angegeben. Das häufigste Erstsymptom, das ärztlich dokumentiert wurde, waren motorische Defizite im Kleinkindesalter, im Grundschulalter zerebelläre Ataxie und Tremor (Dysarthrie und Stottern folgten im Verlauf) sowie bei später Manifestation Schwäche der Beinmuskulatur und Gangstörung. Bei 2 Patienten mit adulter Verlaufsform wurde ein Aufmerksamkeitsdefizit sowohl von den Eltern als auch von den Behandlern als Erstsymptom berichtet. (siehe Grafik 3). 2/4 Patienten mit adulter Verlaufsform und 3/9 Patienten mit juveniler Verlaufsform erkrankten psychiatrisch vor Diagnosestellung. Bei 4/13 Patienten mit Manifestation jenseits des Kleinkindesalters bestand der Verdacht auf eine spinale Muskelatrophie.

Fazit: Erstes und sehr spezifisches Zeichen einer infantilen Verlaufsform der GM2-Gangliosidose sind überschießende Schreckreaktionen auf akustische Reize, die durch den Arzt durch Provokation einfach getestet werden kann. Die Manifestation jenseits des Säuglingsalters sind sehr unspezifisch. Initial fallen zumeist motorische Symptome auf; Dysarthrie, neurokognitive Defizite und psychiatrische Manifestationen folgen im Verlauf. Motorische Einschränkungen basieren auf zerebellärer Ataxie und einer unteren Motoneuronerkrankung. Bei juveniler Manifestation scheinen die zerebellären Befunde im Vordergrund zu stehen, bei adulter Manifestation die Motoneuronerkrankung. Die verzögerte Diagnosestellung mitunter Jahrzehnte nach dem Auftreten erster Symptome ist ein ernstzunehmendes Problem, da theoretisch eine frühe Intervention vor irreversiblen Schäden angezeigt ist, falls in der Zukunft wirksame Therapien zur Verfügung stehen sollten (z.B. Gentherapie und Substratreduktionstherapie). Bei einer substantiellen Anzahl der Patienten wurde ein spät-infantiler Subtyp diagnostiziert. Dieser ist in der Literatur bisher nicht gut charakterisiert. Eine frühe Diagnosestellung kann zudem die Patientenversorgung verbessern, den Patienten und Angehörigen den Umgang mit der Erkrankung erleichtern und eine bessere Beratung bei der Familienplanung ermöglichen.

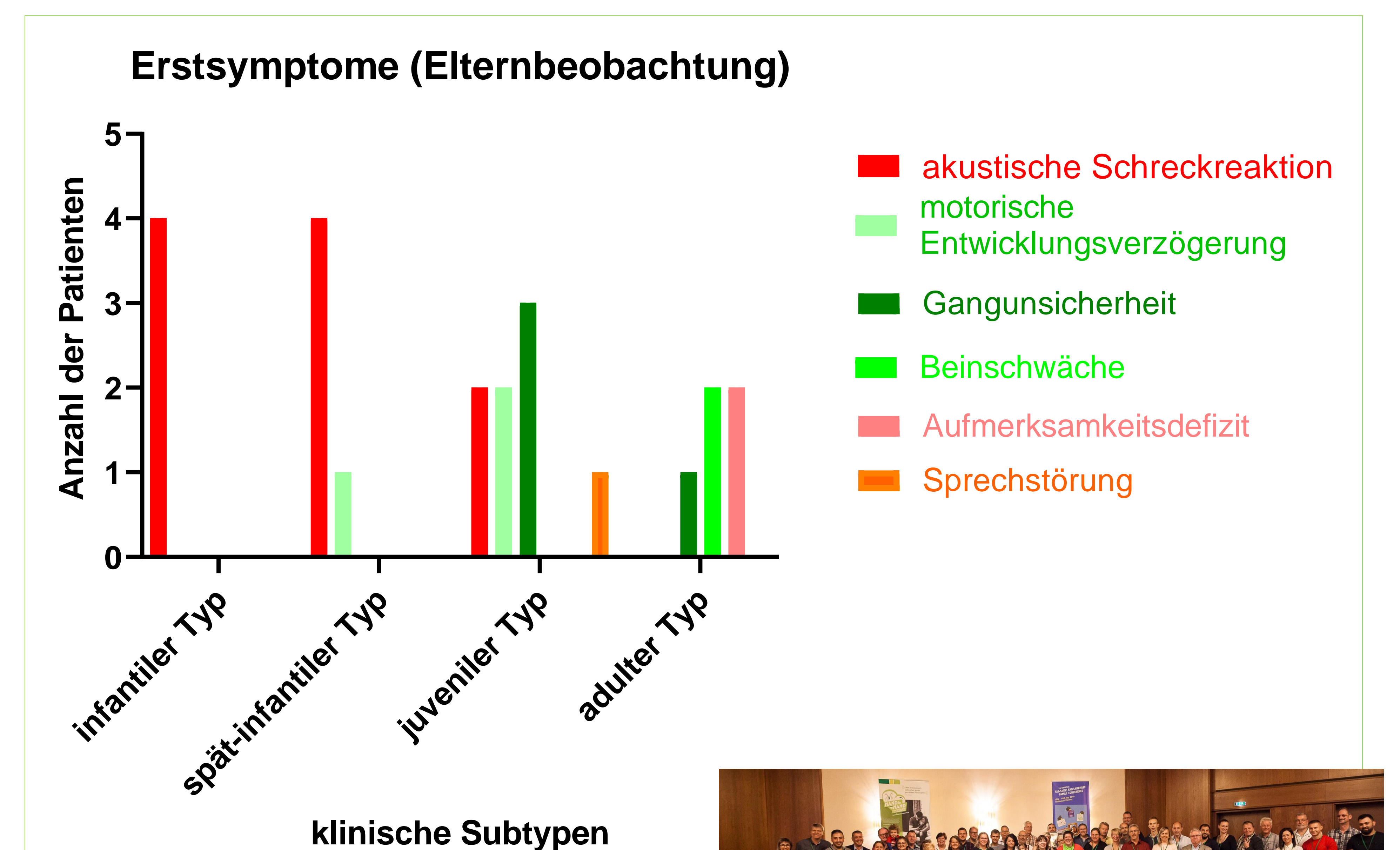
Literatur: 1. Toro C et al. HEXA Disorders. 1999 Mar 11 [Updated 2020 Oct 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. PMID: 2030139; Schneck L, Maisel J, Volk B W. The startle response and serum enzyme profile in early detection of Tay-Sachs' disease. J Pediatr. 1964 Nov;65:749-56. PMID: 14221177. King KE et al. The juvenile gangliosidosis: A timeline of clinical change. Mol Genet Metab Rep. 2020 Nov 14;25: 100676. PMID: 33240792; Masingue M et al. 2020. Natural History of Adult Patients with GM2 Gangliosidosis. ANN NEUROL 2020; 87:609–617; disease onset. PMID: 31995250; Jahnová H. Amyotrophy, cerebellar impairment and psychiatric disease are the main symptoms in a cohort of 14 Czech patients with the late-onset form of Tay-Sachs disease. Journal of Neurology volume 266, pages1953–1959 (2019). PMID: 31076878; Nestrasil I et al. Distinct progression patterns of brain disease in infantile and juvenile gangliosidosis: Volumetric quantitative MRI study. Mol Genet Metab. 2018 Feb;123(2):97-104. PMID: 29352662; Bley EA et al. Natural history of infantile G(M2) gangliosidosis Pediatrics. 2011 Nov;128(5): e1233-41. PMID: 22025593



Grafik 1: Einteilung der klinischen Subtypen nach Erstauftreten motorischer Symptome



Grafik 2: Verteilung der Kohorte nach Erkrankung und Subtyp



Grafik 3: Erstsymptome anhand der Beobachtung der Eltern

