

Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-022-01595-5>
Angenommen: 30. Juni 2022

© Der/die Autor(en) 2022

Redaktion

Berthold Koletzko, München
Thomas Lücke, Bochum
Ertan Mayatepek, Düsseldorf
Norbert Wagner, Aachen
Stefan Wirth, Wuppertal
Fred Zepp, Mainz



Die α -Mannosidose: eine seltene, aber unterdiagnostizierte Erkrankung?

Julia B. Hennermann

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Villa Metabolica, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Zusammenfassung

Bei der α -Mannosidose handelt es sich um eine seltene lysosomale Speichererkrankung, bedingt durch eine autosomal-rezessiv vererbte Defizienz der α -Mannosidase. Die Erkrankung weist ein breites klinisches Spektrum mit chronisch progredientem Verlauf auf. Charakteristische klinische Zeichen in den ersten Lebensjahren sind Hörminderung, Entwicklungsverzögerung, rezidivierende Infekte und/oder faziale Dismorphie. Im weiteren Verlauf der Erkrankung manifestieren sich zunehmende skeletale Probleme und eine Ataxie, beide zu Immobilität führend. Im Gegensatz zu anderen lysosomalen Speichererkrankungen zeigt sich nach dem 20. Lebensjahr meist kein weiterer Verlust kognitiver Fähigkeiten. Ab dem Alter von 15 Jahren entwickeln ca. 25 % der Patienten psychiatrische Symptome. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden viele Patienten verspätet, z. T. erst im Erwachsenenalter, diagnostiziert.

Mittlerweile stehen 2 Therapieoptionen zur Behandlung der α -Mannosidose zur Verfügung. Bei frühzeitiger Diagnosestellung ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation eine wichtige therapeutische Option mit potenziell positivem Effekt auf die neurokognitive Entwicklung. Die Enzymersatztherapie mit Velmanase alfa ist seit 2018 in Europa zugelassen und eine therapeutische Option zur Behandlung der nichtneurologischen Manifestationen bei α -Mannosidose. Sie hat jedoch keinen Einfluss auf neurologische Manifestationen der Erkrankung. Zur Verbesserung der Diagnostik von Kindern und Jugendlichen mit der seltenen Erkrankung α -Mannosidose möchte dieser Beitrag das Wissen um und das Bewusstsein für diese Erkrankung schärfen. Die frühe Diagnose einer α -Mannosidose erspart nicht nur den Familien einen jahrelangen diagnostischen Leidensweg, sondern ermöglicht auch den betroffenen Patienten ein verbessertes Auskommen durch einen frühen Therapiestart.

Schlüsselwörter

Lysosomale Speichererkrankung · Hörstörung · Entwicklungsverzögerung · Faziale Dismorphie · Skelettveränderungen

Einleitung

Da es sich bei der α -Mannosidose um eine seltene angeborene Erkrankung handelt, werden Patienten mit dieser Erkrankung oft sehr spät diagnostiziert. Viele Patienten haben einen langen Leidensweg, bis die Diagnose gestellt wird. Im Durchschnitt erfolgt diese erst 6 Jahre

nach Manifestation der ersten Symptome, bei vielen Patienten wird die Diagnose sogar erst im Erwachsenenalter gestellt.

Pathobiochemischer Hintergrund

Bei der α -Mannosidose handelt es sich um eine ultraseltene autosomal-rezessiv



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

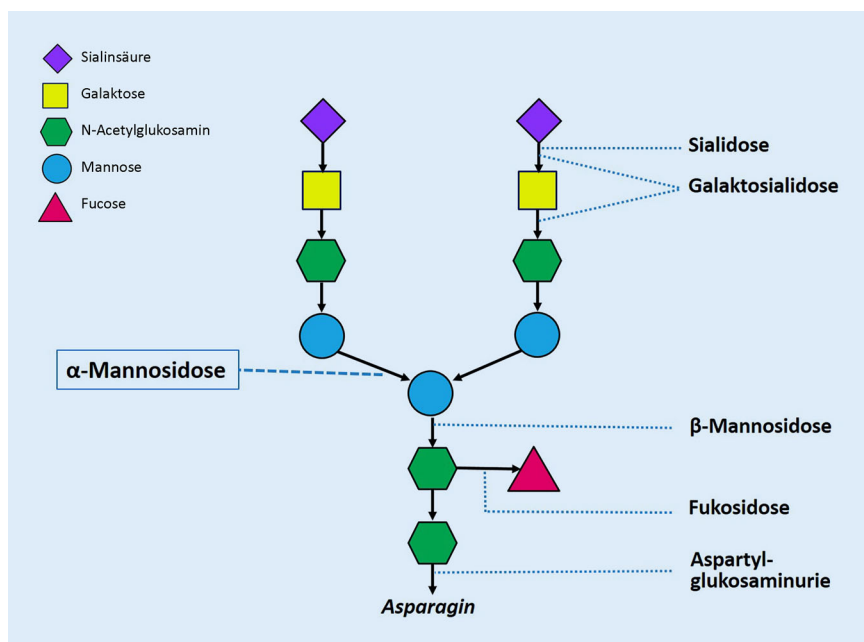


Abb. 1 ▲ Darstellung des Abbaus der Kohlenhydratseitenketten von Glykoproteinen. Die Oligosaccharide sind über Asparagin an die Proteinkette des Enzyms gebunden

vererbte lysosomale Speichererkrankung. Die Prävalenz der Erkrankung liegt geschätzt bei 1:500.000 bis 1:1.000.000 [4]. Ursächlich ist eine angeborene Defizienz des lysosomalen Enzyms α -Mannosidase. Die α -Mannosidase spielt eine wesentliche Rolle im Abbau von Glykoproteinen und katalysiert die Abspaltung terminaler Mannosereste der Oligosaccharidseitenketten. Eine Defizienz der α -Mannosidase resultiert in der Akkumulation löslicher mannosereicher Oligosaccharide in allen Geweben, was u. a. eine gesteigerte Zellapoptose und daraus folgende Organschädigung bedingt [11].

Glykoproteine sind Makromoleküle, die aus einer Proteinkette und mehreren Kohlenhydratseitenketten bestehen. Diese Kohlenhydratketten bestehen aus Oligosacchariden mit u. a. endständigen Sialinsäure-, Galaktose- oder Mannoseresten. Bei der α -Mannosidose liegt ein Defekt im Abbau von endständigen α -Mannose-Resten vor. Es sind weitere krankheitsverursachende Enzymdefekte im Abbau oligosaccharidhaltiger Glykoproteine bekannt (Abb. 1). Diese betreffen den Abbau von Oligosacchariden mit terminaler Sialinsäure (Sialidose), Sialinsäure und Galaktose (Galaktosialidose), Fucose (Fukosidose) oder N-Acetylglukosamin (Aspartylglukosaminurie) sowie β -

glykosidisch gebundener Mannose (β -Mannosidose).

Genetische Ursache

Bedingt wird die α -Mannosidose durch Mutationen im *MAN2B1*-Gen, das auf dem kurzen Arm von Chromosom 19 lokalisiert ist (19p13.3). Derzeit sind mehr als 160 verschiedene Mutationen im *MAN2B1*-Gen beschrieben [17]. Die meisten Mutationen sind private Mutationen; lediglich 3 Mutationen werden häufiger beschrieben: p.R750W bei 27%, c.1830+1G>C bei 5% und p.L809P bei 3% der betroffenen Patienten [16]. Die phänotypische Variabilität der α -Mannosidose ist breit, sogar Geschwister mit gleichem Genotyp können einen unterschiedlichen Phänotyp aufweisen. Eine Prädiktion des klinisch zu erwartenden Phänotyps anhand des Genotyps ist daher meist nur schwer möglich.

Klinisches Bild der α -Mannosidose

Die Erkrankung weist ein breites klinisches Spektrum mit einem chronisch progredienten Verlauf auf. Bei Geburt zeigen die Patienten i. Allg. keine klinischen Symptome. Erste Symptome sind im Durchschnitt mit 12 Lebensmonaten nachweisbar [20]. Die Patienten weisen eine Sprachent-

wicklungsverzögerung, eine beidseitige Hörminderung, eine faciale Dismorphie und rezidivierende Infekte auf. Die Hörminderung kann eine reine Innenohr-, aber auch eine kombinierte Schwerhörigkeit sein. Faciale Auffälligkeiten ähneln denen anderer lysosomaler Speichererkrankungen, v. a. denen bei Patienten mit einer Mukopolysaccharidose. Charakteristisch für Patienten mit einer α -Mannosidose sind ein flaches Gesicht mit prominenter Stirn, Hypertelorismus, betonten Augenbrauen, tiefer Nasenwurzel, Makroglossie, weit auseinanderstehenden Zähnen und Prognathie. Die faciale Auffälligkeiten können jedoch sehr mild ausgeprägt sein. Bei einem Teil der Patienten besteht eine Makrocephalie, selten eine Mikrocephalie. Einige Patienten weisen zudem eine Hepatosplenomegalie auf [11, 12, 20]. Die rezidivierenden Infektionen werden teilweise mit einer Immunschwäche erklärt. Es wurde u. a. diskutiert, dass die mannosereichen Oligosaccharide die Aktivierung von T-Zellen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen stören [10, 11]. Zudem wurde ein signifikanter Anstieg niedriger Immunglobulin-G-Konzentrationen nach Beginn der Enzymersatztherapie beschrieben [2].

Eine Dysostosis multiplex ist ein weiteres charakteristisches Merkmal der α -Mannosidose. Patienten können u. a. flache Wirbelkörper, verbreiterte Rippen, eine Skoliose, eine Hüftdysplasie und eine Genuvalgum-Stellung aufweisen [11]. Im Gegensatz zu anderen lysosomalen Speichererkrankungen, wie beispielsweise den Mukopolysaccharidosen, weisen Patienten mit einer α -Mannosidose häufig ein normales Körperlängenwachstum auf.

Im Verlauf der Erkrankung entwickeln die Patienten eine progrediente Beeinträchtigung ihrer kognitiven Fähigkeiten. Untersuchungen bei Patienten mit α -Mannosidose im Alter zwischen 6 und 35 Jahren ergaben das Spektrum einer Lernbehinderung bis hin zu einer schweren Intelligenzminderung (IQ 30–81). Im Gegensatz zu anderen lysosomalen Speichererkrankungen mit Neurodegeneration zeigt sich meist nach dem 20. Lebensjahr kein weiterer Verlust kognitiver Fähigkeiten [1, 3].

Ab der zweiten Lebensdekade werden weitere neurologische Symptome wie Ata-

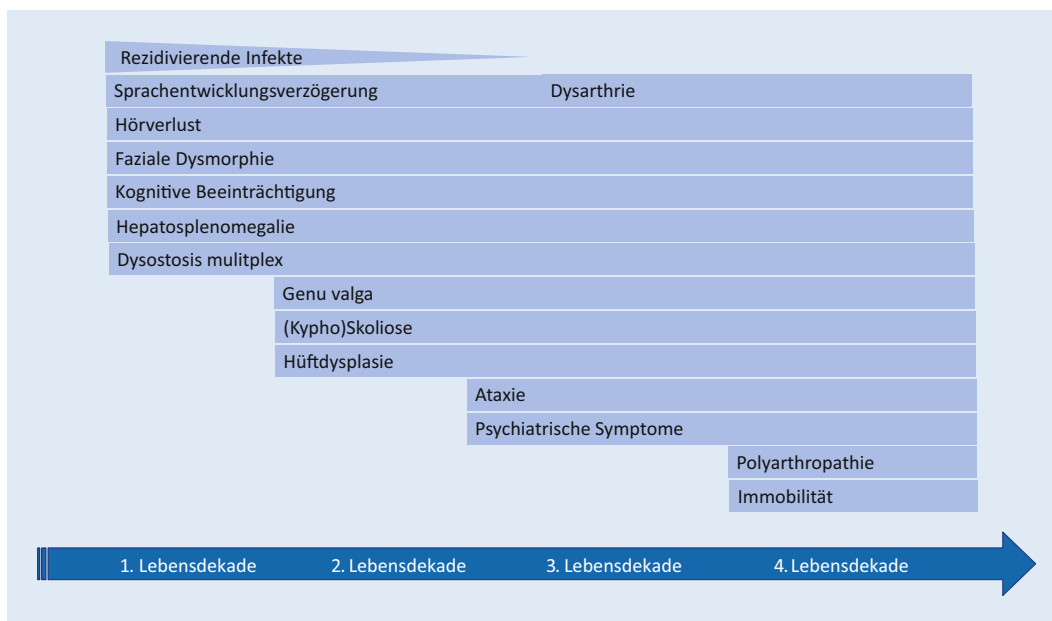


Abb. 2 ◀ Klinischer Verlauf bei α -Mannosidose. Darstellung der verschiedenen klinischen Manifestationen abhängig vom Lebensalter

xie und Dysarthrie sowie psychiatrische Symptome manifest. Psychiatrische Symptome werden bei ca. 25 % der Patienten beschrieben und können ab dem Alter von 15 Jahren in Form von Depressionen, Angststörungen, Halluzinationen u. a. auftreten. Aufgrund der kognitiven Einschränkungen der Patienten ist die Diagnosestellung einer psychiatrischen Begleiterkrankung oft erschwert. Zunehmende skeletale Probleme manifestieren sich u. a. mit Kyphoskoliose, Gonarthrose und Koxarthrose. Aufgrund von Ataxie und Polyarthropathie werden die Patienten ab der dritten Lebensdekade meist immobil und sind auf Gehhilfen bzw. später auf den Rollstuhl angewiesen [11, 12]. **Abb. 2** veranschaulicht den klinischen Verlauf der Erkrankung.

Patienten mit einer α -Mannosidose können zudem ophthalmologische Symptome entwickeln. Diese sind Strabismus, Nystagmus und Sakkadenstörungen, Kornea- und Linsentrübung sowie Degeneration von Retina und N. opticus [13].

Im zerebralen MRT zeigen sich bei den betroffenen Patienten eine fokale und/oder diffuse Hyperintensität der weißen Substanz (T2), eine kortikale Atrophie und Kleinhirnatrophie mit vergrößerter Cisterna magna, erweiterte perioptische und perivaskuläre Liquorräume sowie eine Corpus-callosum-Hypoplasie [9].

Nach neuesten Untersuchungen können Patienten mit einer α -Mannosidose auch ohne krankheitsspezifische Therapie

bis in die 6. Lebensdekade überleben. Die häufigsten Todesursachen sind Pneumonien, gefolgt von malignen Erkrankungen [6].

Die frühesten klinischen Symptome sind beidseitige Hörminderung, Entwicklungsverzögerung, rezidivierende Atemwegsinfekte und faziale Dymorphie. Bei dieser Konstellation sollte differenzialdiagnostisch immer eine α -Mannosidose ausgeschlossen werden. Da sich alle diese Symptome bereits im Kleinkindalter manifestieren, kann eine frühe Diagnose den diagnostischen Leidensweg der Patienten und Familien verkürzen und früh eine kausale Therapie initiiert werden.

Fallvignette eines Mädchens mit α -Mannosidose

Zur Illustration des klinischen Verlaufes finden Sie anbei die Beschreibung des typischen Verlaufes einer spät diagnostizierten α -Mannosidose.

Das Mädchen wurde als 2. Kind nicht-konsanguiner gesunder Eltern geboren. Der ältere Bruder ist gesund; auch die weitere Familienanamnese ist unauffällig. Schwangerschaftsverlauf und Geburt des Mädchens waren unproblematisch. Postnatal zeigten sich bei dem Kind keine Auffälligkeiten. Im Verlauf der ersten beiden Lebensjahre beobachteten die Eltern eine leichte „motorische Schwäche“. Freies Laufen erlernte das Mädchen noch im

Alter von 18 Monaten, weshalb zu diesem Zeitpunkt keine weitere Diagnostik erfolgte. Im Alter von 4 Jahren wurde im Rahmen der Abklärung einer Sprachentwicklungsverzögerung eine Innenohrschwerhörigkeit beidseits diagnostiziert. Das Mädchen wurde in der Pädaudiologie vorgestellt, dort kontinuierlich betreut und im Alter von 6 Jahren mit Hörgeräten beidseits versorgt. Aufgrund einer Entwicklungsverzögerung besuchte das Mädchen für je 2 Schuljahre eine sonderpädagogische Förderklasse, danach eine Schule für Kinder mit Hörminderung, nachfolgend eine Schule für Kinder mit mentaler Beeinträchtigung. Eine Intelligenztestung im Alter von 12 Jahren ergab den Nachweis einer mittelgradigen geistigen Behinderung. Im Alter von 11 Jahren wurde bei der Patientin eine Schieloperation durchgeführt und im Alter von 12 Jahren die operative Versorgung einer lumbosakralen Spondylolisthesis. Eine leichte faziale Dymorphie bestand bereits zu diesem Zeitpunkt, wurde jedoch nicht als solche erkannt (**Abb. 3**). Die Betreuung des Mädchens erfolgte durch verschiedene Disziplinen, vorrangig durch die Pädaudiologie, Sozialpädiatrie, Ophthalmologie und Orthopädie, die isoliert die einzelnen Symptome des Mädchens behandelten. Eine differenzialdiagnostische Erwägung, alle Symptome des Mädchens in einer klinischen Diagnose zu vereinen, erfolgte nicht. Stoffwechselscreening, Scree-



Abb. 3 ▲ Foto der Patientin im Alter von 12 Jahren. Zeichen einer milden fazialen Dysmorphie, u. a. mit tiefliegender Nasenwurzel und breitem Nasenrücken. (Veröffentlichung des Bildes mit Erlaubnis der Patientin sowie der Eltern)

ning auf Mikrodeletionen sowie Untersuchungen des Chromosomensatzes erfolgten trotz nachgewiesener Entwicklungsverzögerung nicht.

Im Übergang zur Adoleszenz erfolgte eine Reevaluation der klinischen Symptome. Das Mädchen zeigte zu diesem Zeitpunkt neben der bereits bekannten beidseitigen Innenohrschwerhörigkeit, der mittelgradigen geistigen Behinderung sowie der orthopädischen Probleme folgende weitere klinische Auffälligkeiten: eine faziale Dysmorphie, eine Dysarthrie, eine Gangataxie, eine Genu-valgum-Stellung sowie eine leichte Hepatosplenomegalie. Obwohl die klinische Symptomatik mit ZNS-Beteiligung, Skelettbeteiligung und Organomegalie hinweisend auf eine lysosomale Speichererkrankung war, erfolgte erst im Alter von 20 Jahren eine molekulargenetische Panel-Diagnostik, die dann die Diagnose einer α -Mannosidose erbrachte. Zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung waren bei der Patientin mehr als 18 Jahre vergangen.

Wie erfolgt die Diagnosestellung?

Ein erster laborchemischer Hinweis auf eine α -Mannosidose kann der Nachweis vakuolisierter Lymphozyten im peripheren Blutbild sein [11]. Dabei ist jedoch zu be-

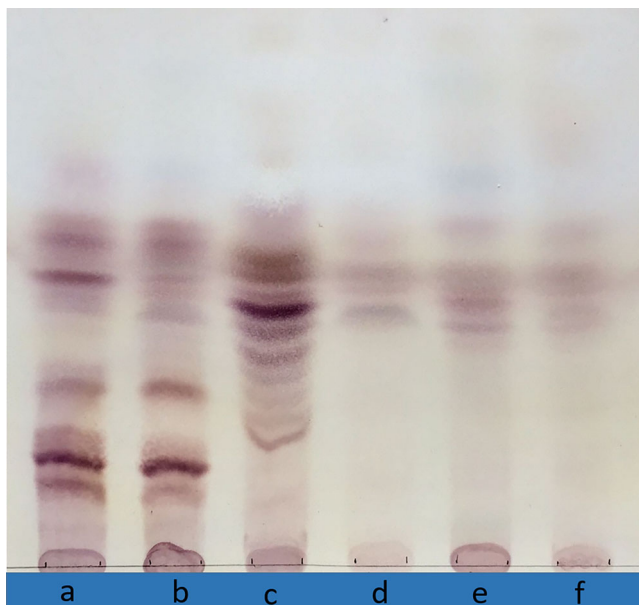


Abb. 4 ◀ Dünnschichtchromatographische Untersuchung von Oligosacchariden im Urin. *a, b* Pathologisches Bandenmuster bei GM1-Gangliosidose. *c* Pathologisches Bandenmuster mit Nachweis mannosesehaltiger Oligosaccharide bei α -Mannosidose. *d-f* Un auffälliges Bandenmuster

achten, dass diese Untersuchung manuell durchgeführt werden sollte, und dass Vakuolen in Lymphozyten auch bei anderen lysosomalen Erkrankungen vorhanden sein können, also kein Alleinstellungsmerkmal für die α -Mannosidose sind.

Als selektives Screening auf eine α -Mannosidose kann die Untersuchung von Oligosacchariden im Urin mittels chromatographischer Methoden (Dünnschichtchromatographie oder HPLC) erfolgen. Bei Vorliegen einer α -Mannosidose sind charakteristischerweise mannosereiche Oligosaccharidbanden nachweisbar (▣ **Abb. 4**). Die Untersuchung der Glykosaminoglykane (Mukopolysaccharide) im Urin ist bei Patienten mit α -Mannosidose *nicht* auffällig.

Bei Verdacht oder zur Diagnosebestätigung sollte die Messung der Enzymaktivität der α -Mannosidase in kernhaltigen Zellen durchgeführt werden. Hierzu wird eine Blutprobe (mind. 5 ml Heparinblut) benötigt. Die Bestimmung der Enzymaktivität aus Fibroblasten hat mittlerweile an Bedeutung verloren. Eine Konfirmationsdiagnostik mittels molekulargenetischer Analyse des *MAN2B1*-Gens sollte immer erfolgen. Diagnostisch kommt heute bei der Abklärung der klinischen Kombination von Entwicklungsverzögerung mit Hörminderung dem Next Generation Sequencing (NGS) eine essenzielle Rolle zu.

Differenzialdiagnostische Überlegungen

Der klinische Phänotyp der α -Mannosidose ähnelt verschiedenen Formen einer Mukopolysaccharidose, insbesondere einer milden Mukopolysaccharidose Typ I. Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Mukopolysaccharidose besteht, diese aber laborchemisch nicht bestätigt werden konnte, sollte daher immer eine α -Mannosidose ausgeschlossen werden. Differenzialdiagnostisch sind weitere lysosomale Speichererkrankungen, die sich mit Hörstörung, geistiger Behinderung, fazialer Dysmorphie und Dysostosis multiplex präsentieren, abzugrenzen [11]. Hierzu gehören neben den Mukopolysaccharidosen auch Mukolipidosen und alle anderen Oligosaccharidosen (▣ **Tab. 1**). Zudem können seltene syndromale Hörstörungen ein ähnliches klinisches Bild aufweisen. Bei klinischem Verdacht auf eine α -Mannosidose und letztlich fehlender sicherer Einordnung sollte eine Vorstellung in einer Spezialambulanz erfolgen.

Therapie der α -Mannosidose

Eine kurative Behandlung der α -Mannosidose existiert bislang nicht. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation ist in Einzelfällen beschrieben. Die Enzyersatz-

	Tab. 1 Differenzialdiagnostische Abgrenzung der α -Mannosidose zu anderen lysosomalen Speicherkrankungen										
	Dysmorphie	Dysostosis multiplex	Kognitive Defizite	Hörstörung	Rezidivierende Infekte	Hepatosplenomegalie	Kleinwuchs	Kontrakturen	Krampf-anfälle	Makulafleck	Angiokeratome
α -Mannosidose	+	+	+	+	+	-/+	-/+	-	-	-	-
Mukopolysaccharidosen	+	+	-/+	+	+	+	+	+	-/+	-	-
Mukopolipidosen	+	+	-/+	-	-/+	-/+	+	+	-	-	-
Sialidose	-/+	-/+	+	-/+	-	-/+	+	-	+	-/+	-/+
Galaktosialidose	+	+	-/+	-/+	-	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
β -Mannosidose	-/+	-/+	+	+	+	-/+	-	-	-	-	-/+
Fukosidose	+	+	+	-/+	+	-/+	+	-/+	-	-	-/+
Aspartylglukosaminurie	+	+	+	-	+	-/+	-/+	-	-	-	-/+

therapie mit Velmanase alfa ist seit 2018 in 31 europäischen Staaten, u.a. auch in Deutschland und Österreich, zugelassen.

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist vereinzelt mit guten Erfolgen beschrieben. Systematische Daten hierzu existieren bislang nicht. Insgesamt wurden in der Literatur knapp mehr als 20 Fälle einer HSZT bei α -Mannosidose berichtet. In einigen Fällen wird eine deutliche Verbesserung oder Stabilisierung der kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu nichttransplantierten Patienten beobachtet, insbesondere bei Durchführung einer HSZT im frühen Kleinkindalter. Genaue Angaben zu dem Einfluss der HSZT auf die Hörleistung existieren nicht. Die HSZT führt zu einer Normalisierung der Oligosaccharidausscheidung im Urin, zu einer Verminderung von Infektionen sowie zu einer Normalisierung der Hepatosplenomegalie. Die Überlebensrate wird als vergleichbar mit der einer HSZT bei Patienten mit Mukopolysaccharidose Typ I angegeben. Systematische Angaben zu Mortalität und Morbidität der HSZT bei Patienten mit einer α -Mannosidose existieren jedoch nicht [3, 14, 15, 18]. Zusammenfassend ist die HSZT als therapeutische Option bei frühzeitiger Diagnosestellung einer α -Mannosidose unbedingt in Erwägung zu ziehen, insbesondere im Hinblick auf einen potenziell positiven Effekt für die neurokognitive Entwicklung.

Enzymersatztherapie

Die Enzymersatztherapie (EET) mit Velmanase alfa, einer rekombinanten Form der humanen α -Mannosidase, ist zur Behandlung von nichtneurologischen Manifestationen bei leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose zugelassen. Im Rahmen von klinischen Zulassungsstudien erhielten insgesamt 33 Patienten mit α -Mannosidose eine EET mit Velmanase alfa. 19/33 Patienten waren jünger als 18 Jahre. Das Ansprechen der EET wurde anhand der Daten zu Pharmakodynamik (Immunglobulin-G- und Oligosaccharid-Serum-Konzentrationen), funktionellem Auskommen (motorische Fähigkeiten und

Lungenfunktion) und Lebensqualität aufgezeigt [4]. Langzeitdaten ergaben einen Behandlungserfolg bei 88% der Patienten, und zwar bei allen pädiatrischen Patienten (100%) sowie bei einem Großteil der erwachsenen Patienten (71%). Im Detail wurden folgende Veränderungen unter der EET beschrieben: Reduktion der Konzentration mannosehaltiger Oligosaccharide im Serum, Anstieg der Immunglobulin-G-Serum-Konzentration, Verbesserung der motorischen Funktionen und Fähigkeiten, Verbesserung der Lungenfunktion sowie Verbesserung der Lebensqualität. Zudem berichteten die Familien von einer deutlichen Abnahme von Infektionen und Gelenkschmerzen [2, 8]. Da Velmanase alfa nicht liquorgängig ist, kann eine Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigung und anderer neurologischer Manifestationen unter der EET nicht erwartet werden.

Potenzielle künftige Therapieoptionen werden derzeit in präklinischen Studien experimentell untersucht. Vielversprechende Ansätze hierzu sind u.a. der Einsatz von sog. Fusionsproteinen. Dabei wird die α -Mannosidase an ein anderes Protein (Fusionsprotein, wie z. B. Transferrin) gebunden. Dieses Fusionsprodukt bindet an bestimmte endotheliale Rezeptoren (wie z. B. Transferrinrezeptoren), die einen transendothelialen Transport des Enzyms über die Blut-Hirn-Schranke in das Hirngewebe ermöglichen. Eine weitere potenzielle Behandlungsoption ist die Gentherapie [19].

Symptomatische Behandlung

Die symptomatische Behandlung pädiatrischer Patienten mit einer α -Mannosidose beinhaltet insbesondere eine adäquate Förderung der betroffenen Kinder und Jugendlichen, eine konsequente Infektbehandlung sowie physiotherapeutische Maßnahmen. Eine detaillierte Auflistung der empfohlenen Maßnahmen ist der **Tab. 2** zu entnehmen.

Register für die α -Mannosidose

Seit 2020 ist in Deutschland ein Register zur Erfassung der klinischen Manifestationen und des Krankheitsverlaufs von Patienten mit α -Mannosidose sowohl als auch ohne krankheitsspezifische Thera-

Tab. 2 Unterstützende Behandlungen von Patienten mit α -Mannosidose	
Pädaudiologische Therapie	Logopädie
	Hörgeräte-Versorgung
	Tubeneinlage
Immunologische Therapie	Frühe antibiotische Therapie
	Impfungen nach STIKO
Orthopädische Therapie	Individuelle Hilfsmittelanpassung
	Operative Intervention
Individuelle Förderung	Frühförderung
	Physiotherapie
	Ergotherapie
	Adäquate Beschulung
Sozialrechtliche Unterstützung	Feststellung des Grades der Behinderung
	Feststellung des Pflegegrades
	Rehamaßnahmen

STIKO Ständige Impfkommission

pie etabliert [5]. Leitendes Studienzentrum in Deutschland ist die Villa Metabolica in Mainz.

Neugeborenscreening

Da mittels der HSZT eine Behandlungsmöglichkeit v. a. auch der neurologischen Symptome der α -Mannosidose besteht, sollte eine Aufnahme der α -Mannosidose in das Neugeborenscreening diskutiert werden. Die Methodik hierfür ist bereits etabliert [7].

Ausblick

Pädiaterinnen und Pädiater sollten die klinischen Merkmale einer α -Mannosidose kennen und bei der Konstellation von früher Manifestation einer Hörminderung, Entwicklungsverzögerung, Infektneigung, fazialer Dysmorphie und/oder Skelettveränderungen eine α -Mannosidose ausschließen, insbesondere auch bei Patienten mit nichtbestätigtem Verdacht auf das Vorliegen einer Mukopolysaccharidose. Neue Therapieoptionen zur Behandlung der Erkrankung sind bereits zugelassen, einige andere in präklinischer Testung. Eine frühe Diagnosestellung vermindert den Leidensweg der betroffenen Familien und ermöglicht den Patienten ein verbessertes Auskommen durch einen frühen Therapiebeginn. Hierbei könnte die Etablierung des Neugeborenscreenings auf α -Mannosidose zukünftig eine essenzielle Rolle spielen.

Fazit für die Praxis

- Bei der Kombination von Hörminderung, Entwicklungsverzögerung, rezidivierenden Infekten und/oder fazialer Dysmorphie sollte immer eine α -Mannosidose ausgeschlossen werden. Die faziale Dysmorphie kann gering ausgeprägt sein und leicht übersehen werden.
- Bei Patienten, bei denen der klinische Verdacht auf eine Mukopolysaccharidose besteht, diese aber laborchemisch nicht bestätigt werden konnte, sollte unbedingt eine α -Mannosidose ausgeschlossen werden.
- Bei frühzeitiger Diagnosestellung ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation eine wichtige therapeutische Option mit potenziell positivem Effekt auf die neurokognitive Entwicklung.
- Die Enzymersatztherapie ist eine therapeutische Option zur Behandlung der nichtneurologischen Manifestationen bei α -Mannosidose.
- Eine frühe Diagnosestellung vermindert den Leidensweg der betroffenen Familien und ermöglicht den Patienten ein verbessertes Auskommen durch einen frühen Therapiebeginn.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Julia B. Hennermann

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Villa Metabolica, Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Deutschland
julia.hennermann@unimedizin-mainz.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.B. Hennermann gibt Vortragshonorare und/oder Reisekostenunterstützung von Chiesi Farmaceutici S.p.A, Amicus Therapeutics, Sanofi Genzyme und Takeda an.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz befügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Borgwardt L, Thuesen AM, Olsen KJ, Fogh J, Dali CI et al (2015) Cognitive profile and activities of daily living: 35 patients with alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis* 38:1119–1127
2. Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, Dali CI, De Meirleir L et al (2018) 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* 41:1215–1223
3. Cathey SS, Sarasua SM, Simensen R, Pietris K, Kimbrell G et al (2019) Intellectual functioning in alpha-mannosidosis. *JIMD Rep* 50:44–49
4. Harmatz P, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Hennermann JB et al (2018) 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* 124:152–160
5. Hennermann JB, Guffon N, Cattaneo F, Ceravolo F, Borgwardt L et al (2020) The SPARKLE registry: protocol for an international prospective cohort study in patients with alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 15:271
6. Hennermann JB, Raebel EM, Donà F, Jacquemont M-L, Cefalo G, Ballabeni A, Malm D (2022) Mortality in patients with alpha-mannosidosis: a review of patients' data and the literature. *Orphanet J Rare Dis* 17:287. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02422-6>

7. Kumar AB, Hong X, Yi F, Wood T, Gelb MH (2019) Tandem mass spectrometry-based multiplex assays for α -mannosidosis and fucosidosis. *Mol Genet Metab* 127:207–211
8. Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, Ardigo D, Geraci S et al (2018) Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis* 41:1225–1233
9. Majovska J, Nestrail I, Paulson A, Nascene D, Jurickova K et al (2021) White matter alteration and cerebellar atrophy are hallmarks of brain MRI in alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab* 132:189–197
10. Malm D, Halvorsen DS, Tranebjaerg L, Sjrursen H (2020) Immunodeficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors, receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes. *Eur J Pediatr* 159:699–703
11. Malm D, Nilssen Ø (2008) Alpha-Mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 3:21
12. Malm D, Nilssen Ø (2019) Alpha-Mannosidosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (Hrsg) *GeneReviews*. University of Washington, Seattle
13. Matlach J, Zindel T, Amraoui Y, Arash-Kaps L, Hennermann JB et al (2018) Retinal and optic nerve degeneration in α -mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 13:88
14. Mynarek M, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ et al (2012) Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplant* 47:352–359
15. Naumchik BM, Gupta A, Flanagan-Steet H, Steet RA, Cathey SS et al (2020) The role of hematopoietic cell transplant in the glycoprotein diseases. *Cells* 9:1411
16. Riise Stensland HM, Klenow HB, Van Nguyen L, Hansen GM, Malm D et al (2012) Identification of 83 novel alpha-mannosidosis-associated sequence variants: functional analysis of MAN2B1 missense mutations. *Hum Mutat* 33:511–520
17. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips A, Cooper DN (2014) The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet* 133:1–9
18. Yesilipek AM, Akcan M, Karasu G, Uygun V, Kupesiz A et al (2012) Successful unrelated bone marrow transplantation in two siblings with alpha-mannosidosis. *Pediatr Transplant* 16:779–782
19. Yoon SY, Hunter JE, Chawla S, Clarke DL, Molony C et al (2020) Global CNS correction in a large brain model of human alpha-mannosidosis by intravascular gene therapy. *Brain* 143:2058–2072
20. Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M (2019) Ultra-orphan lysosomal storage diseases: A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis* 42:975–983

Alpha-mannosidosis: a rare but underdiagnosed disease?

Alpha-mannosidosis is a rare lysosomal storage disorder caused by an autosomal recessive inherited deficiency of the lysosomal enzyme alpha-mannosidase. The deficiency of alpha-mannosidase results in a defect in the degradation of mannose-rich glycoproteins, thus leading to a slowly progressive disease with a broad clinical spectrum. In general, the first symptoms occur within the first year of life and consist of hearing impairment, developmental delay, recurrent infections and/or facial dysmorphism. In the course of the disease patients suffer from increasing skeletal problems and ataxia, both resulting in immobility. In contrast to other lysosomal storage disorders, cognitive impairment stabilizes after the age of 20 years. About 25% of the patients develop psychiatric symptoms over the age of 15 years. Due to the rarity of the disease, the diagnosis is severely delayed in the majority of patients with alpha-mannosidosis and in many it is first diagnosed after reaching adulthood. At present two options are available for treating patients with alpha-mannosidosis. If diagnosed early, hematopoietic stem cell transplantation is an important therapeutic option with a potentially positive effect on the neurocognitive development. Enzyme replacement treatment with velmanase alfa was approved in Europe in 2018 for the treatment of non-neurological manifestations of alpha-mannosidosis; however, velmanase alfa has no impact on the neurological manifestations of the disease. This article aims at improving the knowledge and the awareness of this rare lysosomal storage disease. Early identification of children with alpha-mannosidosis not only prevents families from years of suffering but also improves the outcome of the affected children by enabling an early start of treatment.

Keywords

Lysosomal storage disorder · Hearing impairment · Facial dysmorphism · Mental retardation · Skeletal changes