

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung aus dem ACHSE Netzwerk

Mitgliedsorganisation: ELA - Europäische Vereinigung gegen Leukodystrophien Autor:
Dr. Nicole Wolf, VUmc Amsterdam
Bearbeitungsstand: Dezember 2015

4H-Syndrom

Wofür steht der Name "4H-Syndrom"?

4H-Syndrom ist eine Abkürzung und steht für „Hypomyelinisierung, hypogonadotroper Hypogonadismus und Hypodontie. Hypomyelinisierung bedeutet, dass Myelin im Zentralnervensystem fehlt. Bei einem hypogonadotropen Hypogonadismus findet keine Pubertätsentwicklung statt, weil das Zentralnervensystem diese nicht richtig steuert. Hypodontie heißt, dass einige Zähne fehlen.

Das 4H-Syndrom ist eine genetische Erkrankung mit autosomal-rezessiver Vererbung. Das bedeutet, dass die Eltern selbst gesund sind, aber jeweils eine defekte Kopie des verantwortlichen Gens tragen. Wenn ein Kind beide defekten Kopien erbt, ist es erkrankt.

Wodurch wird das 4H-Syndrom verursacht?

Das 4H-Syndrom ist eine genetische Erkrankung. Die Ursache sind autosomal rezessive Mutationen in einem von 3 Genen, *POLR3A*, *POLR3B* und *POLR1C*. Autosomal rezessiv bedeutet, dass beide Eltern gesunde Überträger sind. Das Wiederholungsrisiko für eine weitere Schwangerschaft beträgt 25% (1 auf 4 Kinder). Über die Häufigkeit der Erkrankung gibt es keine verlässlichen Angaben. Sie ist nach der Pelizaeus-Merzbacher Erkrankung die häufigste hypomyelinisierende Erkrankung.

Wie wird die Diagnose „4H-Syndrom“ gestellt?

Die Diagnose „4H-Syndrom“ basiert auf den klinischen Symptomen: besonders wichtig sind Ataxie und verzögerter Zahndurchbruch (Dentition) und/oder Hypodontie, zusammen mit bestimmten MRT-Veränderungen. Das MRT zeigt eine Hypomyelinisierung (im Gehirn fehlt das Myelin größtenteils) und eine Kleinhirnatrophie (das Kleinhirn wird über die Zeit kleiner).

Welche Symptome treten beim 4H-Syndrom auf?

Bei Geburt und während des ersten Lebensjahres wirkt ein Kind mit 4H-Syndrom meist unauffällig. Symptome werden in der Regel während des zweiten Lebensjahres offensichtlich; es gibt auch einige Patienten mit normaler Kindheit und ersten Symptomen erst nach dem Alter von 10 Jahren.

Neurologische Symptome umfassen:

- Bei manchen Kindern wird der Meilenstein des freien Laufens verzögert erreicht, manche erlernen das freie Laufen nicht.
- Früh beginnende Ataxie (Probleme mit Gleichgewicht und Feinmotorik)
- Verschlechterung der Ataxie bei Infekten mit kompletter oder teilweiser Erholung
- Langsame Verschlechterung der Ataxie über die Zeit
- Dysarthrie (schwierig verständliche Sprache)
- Später Entwicklung einer Spastizität (steife Muskeln und eingeschränkte Bewegungen)
- Anfälle (dies ist ein sehr seltenes Symptom)

Andere Symptome:

- Schon bei Geburt haben manche Kinder ein paar Zähne (diese werden auch Hexenzähne genannt)
- Die Dentition (der Zahndurchbruch) ist verzögert, und die ersten Zähne, die kommen, sind die Milchmolaren (ersten Backenzähne), nicht die Schneidezähne wie sonst. Die oberen mittleren Schneidezähne kommen erst spät, oft erst nach dem Alter von 6 Jahren. Manche Zähne, vor allem die bleibenden Zähne, fehlen (Hypodontie) oder haben eine ungewöhnliche Form.
- Die Pubertätsentwicklung kommt nicht in Gang.
- In der Kindheit kann sich die Wachstumsgeschwindigkeit verlangsamen, so dass ein Kleinwuchs entsteht.
- Myopie (Kurzsichtigkeit) ist sehr häufig, regelmässige Kontrollen beim Augenarzt sind wichtig.

Wie behandelt man das 4H-Syndrom?

Leider gibt es noch keine Therapie für das 4H-Syndrom; die Behandlung ist supportiv.

Ist für diese Erkrankung eine pränatale Diagnostik möglich?

Ja, wenn der Gendefekt beim Patienten bekannt ist, ist auch eine pränatale (vorgeburtliche) Diagnostik möglich.

Wird über das 4H-Syndrom geforscht, so dass Diagnose und Therapie verbessert werden können?

Bevor über Behandlungsmöglichkeiten nachgedacht werden kann, müssen wir die genetische Basis der Erkrankung aufklären. Hierzu müssen wir so viele Familien wie möglich systematisch untersucht werden. Wir forschen zusammen mit Kollegen aus Kanada und den USA an der Entstehung und möglichen Therapie der Erkrankung.

Andere Namen für das 4H-Syndrom

- Ataxia, Hypodontie and hypomyelination (AHH)
- Ataxia, delayed dentition and hypomyelination (ADDH)
- Tremor, ataxia and central hypomyelination (TACH)

Was Sie selbst tun können?

Suchen Sie sich einen Kinderarzt, zu dem sie Vertrauen haben, auch wenn er kein Fachmann für diese seltene Krankheit ist. Er sollte bereit sein, sich mit einem spezialisierten Zentrum in Verbindung zu setzen. Sinnvoll ist die gelegentliche Vorstellung und Verfolgung der Entwicklung des Kindes in einem solchen Zentrum oder durch einen Neuropädiater. Kinder mit einem 4H-Syndrom sollten in einem Sozialpädiatrischen Zentrum betreut werden.

Patientenvereinigungen

Das Internet und soziale Plattformen bieten vielfältige Informationen und Möglichkeiten zum persönlichen Austausch. Der Wert von dort gefundenen Informationen ist jedoch oft schwer zu beurteilen und steht in keinem Verhältnis zu einem persönlichen Erfahrungsaustausch mit anderen Betroffenen. Für das 4H-Syndrom gibt es verschiedenen Patientenorganisationen, die einen solchen Austausch ermöglichen:

ELA Deutschland e.V. und ELA Schweiz: Diese Patientenorganisation ermöglicht persönlichen Austausch zwischen Familien, Patienten, Ärzten und Forschern sowohl für das 4H-Syndrom, wie auch für andere Leukodystrophien mit ähnlichen Herausforderungen. Ziel der Organisation ist es neben der Förderung der Forschung an Leukodystrophien auch, Informationen über neue Therapiemöglichkeiten, den aktuellen Wissenstand und die sozialmedizinische Versorgung zu verbreiten.

www.elaev.de

Myelin-Projekt Deutschland: Diese Organisation sammelt Spendengelder für die Forschung an den Entmarkungskrankheiten Multiple Sklerose und Leukodystrophien.

www.myelin.de

Auswahl aus der berücksichtigten Fachliteratur

Thiffault I, Wolf NI, Forget D, *et al.* (2015) Recessive mutations in POLR1C cause a leukodystrophy by impairing biogenesis of RNA polymerase III - Nature Communications Vol 6

Wolf NI, Vanderver A, van Spaendonk, RML., *et al.* (2014) Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by POLR3A and POLR3B mutations - Neurology 28 (21) 1898-1905

Orcesi S, Tonduti D, Uggetti C, *et al.* (2010) New Case of 4H Syndrome and a Review of the Literature - Pediatric Neurology 42 (5) 359-364

Wolf NI, Harting I, Boltshauser E *et a.* (2005) Leukoencephalopathy with ataxia hypodontia and hypomyelination - Neurology 64 (8) 1461-1464.

Wolf NI, Harting I, Innes MA *et al.* (2007) Ataxia, delayed dentition and hypomyelination: a novel leukoencephalopathy - Neuropediatrics 38 (2) 64-70

Rauscher C, Vervenne-van Spandonk RM, Boltshauser E, Wolf NI (2015) 4H-Syndrom – eine häufige Ursache für Hypomyelinisierung - Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 14 98-100.