

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung aus dem ACHSE Netzwerk

Mitgliedsorganisation: Bundesverband Kleinwüchsiger Menschen
und ihrer Familien e. V.

Autoren und

Wissenschaftliche Beratung: Eltern TRPS-betroffener Kinder mit Dr. H.-J. Lüdecke
Humangenetisches Institut der Universität Essen

Bearbeitungsstand: Dezember 2006

Die Tricho-Rhino-Phalangealen Syndrome I, II und III.

Die Tricho-Rhino-Phalangealen Syndrome (TRPS) sind seltene, vererbte Krankheiten. Man unterscheidet drei Typen der Syndrome: TRPS I, TRPS II und TRPS III. TRPS II wird auch als Langer-Giedion-Syndrom (LGS) bezeichnet.

Die Krankheitsbilder sind komplex und betreffen eine ganze Reihe von Organen und Geweben. Solche komplexen Krankheitsbilder werden als **Syndrome** bezeichnet.

Zwischen den drei Syndrom-Typen bestehen erhebliche Unterschiede bezüglich der Schwere und der Häufigkeit der Krankheit: Das TRPS I zeigt leichte Auswirkungen und ist relativ häufig, das schwerwiegende TRPS II ist viel seltener, TRPS III nur auf einzelne Familien beschränkt. Auch innerhalb der Syndromtypen ist die Ausprägung der Merkmale sehr unterschiedlich.

Begriff

Die gemeinsamen körperlichen Zeichen wie spärliches Kopfhaar („**Tricho**“), eine lange, auffällig geformte Nase („**Rhino**“) und zapfenförmige Wachtumsfugen („Zapfenepiphysen“) an den Fingerknochen, den Phalangen („**Phalangeal**“), gaben den Syndromen ihren Namen.

Ursache

Die verantwortlichen Gene sind bekannt: Das TRPS1-Gen und das EXT1-Gen liegen nah beieinander auf dem langen Arm des Chromosoms 8.

TRPS I kann verursacht werden durch:

- vollständigen oder teilweisen Verlust eines der beiden TRPS1-Gene (Jeder Mensch hat normalerweise zwei „Kopien“ jedes Gens.)

- Zerstörung des TRPS1-Gens durch eine Chromosomenanomalie (d.h. einer Veränderung der Struktur von Chromosom 8, z. B. einer Verlagerung eines Chromosomenabschnitts an eine andere Stelle in demselben oder einem anderen Chromosom)
- eine Veränderung einzelner oder weniger Bausteine (Punktmutationen) des Erbgutes (DNS oder DNA) innerhalb des TRPS1-Gens (häufigste Ursache), die zu einer Inaktivierung des Gens führt (Nonsense-Mutation).

TRPS II (LGS) ist ein so genanntes **Gengruppen-Syndrom** (contiguous gene syndrome). Allen Patienten fehlt aus einem Chromosom 8 ein mehr oder weniger großer Bereich (Deletion), der mindestens das TRPS1- und das EXT1-Gen umfasst. Je größer die Deletion, umso größer das Risiko, dass auch weitere Gene verloren gegangen sind. Solche Patienten können geistige Behinderungen und zusätzliche gesundheitliche Probleme haben.

TRPS III wird ausschließlich durch eine folgenschwere Veränderung (Missense-Mutation) an einer ganz bestimmten Stelle des TRPS1-Gens (dem Exon 6) verursacht.

Typische Symptome

Die Hauptunterschiede zwischen TRPS Typ I und Typ III betreffen das Ausmaß der Veränderungen an Fingern und Zehen und den Kleinwuchs. Beide sind beim TRPS III stärker ausgeprägt.

Patienten mit TRPS II haben zusätzlich zu den allgemeinen Zeichen des TRPS **multiple kartilaginäre Exostosen**. Das sind zahlreiche (=multiple), aus einer Knorpelanlage gebildete (=kartilaginäre) Knochenauswüchse (=Exostosen), die auch als eigenständiges Krankheitsbild auftreten.

Folgende Symptome können, müssen aber nicht bei jedem Patienten mit TRPS auftreten:

Kopf / Gesicht

- **spärliche, langsam wachsende Haare**
- seitlich dünne Augenbrauen
- **lange, auffällig geformte Nase**
- **langer, flacher Bereich zw. Nase und Lippenrot (Philtrum)**
- **schmale Lippen**
- abstehende Ohren
- Kieferveränderungen (zu kleiner, zu weit zurück liegender oder zu weit vorstehender Kiefer)
- Zahnveränderungen, z.B. fehlende oder überzählige Zähne,
- verschiedene Gaumenfehlbildungen (v.a. weicher Gaumen)
- Schallleitungsschwerhörigkeit
- Augenfehlbildungen

Skelett

- **Zapfenepiphysen (bei Kindern) s.o.**
- **kurze Finger und Zehen (Brachydaktylie)**
- zusammengewachsene Finger (Syndaktylie)

- Achsenabweichung der Finger
- **Hüftfehlbildungen**
- Beinlängendifferenzen
- **Kleinwuchs mit geringer Erwachsenengröße**
- Gelenkprobleme (Schwellungen, Schmerzen, Überstreckbarkeit bzw. Bewegungseinschränkungen)
- frühe Verschleißerscheinungen der Gelenke (Osteoarthrose)
- erhöhte Knochenbrüchigkeit durch verminderte Knochendichte
- Bandscheibenvorfälle
- Veränderungen der Schulterblätter
- multiple kartilaginäre Exostosen (nur beim TRPS II) s.o.

Diverses

- allgemeine Muskelschwäche
- Probleme beim Füttern
- Gedeihstörungen
- enge obere Atemwege, Atemprobleme, häufige Atemwegsinfekte
- schlaffe, faltige Haut (evtl. nur in der Kindheit)
- verzögerte Sprachentwicklung
- Herzfehler (z.B. Defekt der Herzkammerscheidewand)
- Rückfluss von Urin aus der Blase in das Nierenbecken (vesiko-ureteraler Reflux)
- andere Fehlbildungen an Nieren, Harnwegen und Geschlechtsorganen
- allgemeine Entwicklungsverzögerungen bis mittelgradige geistige Behinderungen (v.a. TRPS II)

Exostosen ^[1] (nur beim TRPS II)

Bei „Multiplen kartilaginären Exostosen (Osteochondrome)“ handelt es sich um eine seltene, vererbte Knochenkrankheit mit unterschiedlichen Auswirkungen und mit noch nicht eindeutig geklärter Ursache. Das Wachstum der Exostosen erfolgt meist unkontrolliert an den Knochenenden und kann zu Bewegungseinschränkungen, Schmerzen, Verformungen der Knochen und Einschränkungen des Längenwachstums führen. Eine bösartige Entwicklung ist möglich, aber selten.

Exostosen sind gutartige Knochenvorsprünge oder Knochenausstülpungen, die gestielt, auch hakenförmig oder breitbasig am Knochen meist in der Nähe der Wachstumsfugen entstehen. Prinzipiell können alle Knochen betroffen sein, bevorzugt jedoch die langen Röhrenknochen an Armen und Beinen, während Gesicht und Schädel im Allgemeinen verschont bleiben. Es handelt sich bei den Exostosen um einen unnormalen Knochenwuchs, um gutartige Tumoren. Das Ausmaß von Größe und Anzahl der Exostosen ist von Person zu Person unterschiedlich und damit auch der Umgang des Körpers mit den Exostosen und die daraus resultierenden Folgen für die betroffene Person.

Diagnose

Aufgrund der Seltenheit und des geringen Bekanntheitsgrades der Erkrankung werden Diagnosen oft zufällig und erst im fortgeschrittenen Alter gestellt.

Wenn die Gesichtszüge und die Körpergröße des Patienten auf ein TRPS hindeuten, lässt sich in den meisten Fällen durch eine wenig belastende und preiswerte Handröntgenaufnahme die Diagnose stellen. Da die zugrunde liegenden Gene bekannt sind, kann eine **molekulargenetische Untersuchung** des TRPS1-Gens und beim TRPS II zusätzlich des EXT1-Gens in den meisten Fällen die Diagnose sichern. Diese erfolgt aus einer einfachen Blutprobe der Betroffenen. Je nach Analyseverfahren werden auch Blutproben der Eltern benötigt.

Therapiemöglichkeiten

Die TRP-Syndrome sind grundsätzlich nicht heilbar. Für Betroffene kann aber eine Betreuung durch Logopäden, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten oder Frühförderer wichtig sein (s.u.).

Vererbung

Die meisten Kinder mit einem TRP-Syndrom werden in eine gesunde Familie hinein geboren. So ein plötzliches, nicht vorhersehbares Auftreten einer Veränderung der Erbinformation nennt man **Neumutation** oder **Spontanmutation**. Alle bisher gefundenen Deletionen bei Patienten mit TRPS II sind spontan aufgetreten. Jedoch kann theoretisch auch die Deletion, und damit auch das TRPS II, an die Kinder vererbt werden.

Alle TRP-Syndrome werden **autosomal dominant** mit **vollständiger Penetranz** vererbt. Das bedeutet, dass jede Person erkrankt, die eine Veränderung in einer Kopie des zugrunde liegenden Gens hat. Die Wahrscheinlichkeit, die Genveränderung an die eigenen Kinder weiterzugeben, beträgt unabhängig vom Geschlecht des Kindes 50%. Nicht betroffene Eltern eines Kindes mit einem TRPS haben gegenüber anderen Eltern nur eine ganz gering erhöhte Wiederholungswahrscheinlichkeit für weitere betroffene Kinder.

Häufigkeit

Zur Häufigkeit der TRP-Syndrome gibt es keine verlässlichen Zahlen. Als Anhaltswert mögen die Zahlen des Instituts für Humangenetik in Essen dienen. Dort wurden im Laufe der Jahre über 50 nicht-verwandte, deutsche Patienten mit TRPS I oder TRPS III zur molekulargenetischen Diagnostik vorgestellt. Die Hälfte waren familiäre Fälle, so dass von weit über 100 Betroffenen in Deutschland auszugehen ist.

Das TRPS II ist seltener. In Deutschland sind bisher weniger als 20 Patienten bekannt.

Die hohe Zahl der im fortgeschrittenen Alter zufällig diagnostizierten Patienten deutet aber darauf hin, dass die Zahl der TRPS-Betroffenen in Deutschland sicherlich höher ist.

Lebenssituationen

Die Lebenssituationen sind je nach Typ und Ausprägung des TRPS sehr unterschiedlich. Es gibt Betroffene (vor allem mit TRPS I), die kaum Probleme haben und ein annähernd normales Leben führen können.

Bei TRPS-II-Betroffenen hängt die allgemeine Entwicklung mit der Größe der Deletion zusammen. So treten mit zunehmender Größe der Deletion leichte bis mittelgradige geistige Behinderungen auf, die eine besondere Begleitung der Patienten im Alltag erfordern.

Daneben führen die Exostosen zu großen Belastungen für TRPS-II-Patienten und ihre Angehörigen. Je nach Ausprägung kann es zu anhaltenden Schmerzen und Knochenverformungen

durch die Exostosen kommen, so dass unter Umständen mehrere Operationen nötig werden. Da Entstehung und Wachstum der Exostosen unvorhersehbar verlaufen, bedarf es einer sorgfältigen, ständigen Kontrolle, um Beeinträchtigungen von Muskeln, Sehnen, Gelenken und Nerven zu vermeiden.

Für die Kinder mit Entwicklungsverzögerungen ist eine frühe Begleitung durch z.B. Logopädie, Physiotherapie, Ergotherapie, Frühförderung bedeutsam (s. dazu auch Gelbes Blatt Nr. 26 „Alltagsbezogene Förderung und therapeutische Verfahren“). Physiotherapie ist auch zu empfehlen bei Bewegungseinschränkungen und zur Mobilisierung nach Operationen.

Patientenorganisation

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen rund um das Thema Kleinwuchs benötigen, wenden Sie sich bitte an die

Beratungs- und Geschäftsstelle
des BKMf e.V. im Deutschen Zentrum für Kleinwuchsfragen
Leinestr.2
28199 Bremen
Tel.: 0421/336169-0
Fax.: 0421/505752
E-Mail: info@bkmf.de
www.bkmf.de

Quellenangaben:

[1] Aus: Heuer, B. u. G.U.: „Multiple kartilaginäre Exostosen (Osteochondrome)“; Kinderärztliche Praxis 4/2002: 295-299.