

## Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung (PKB) nach ACHSE-Kriterien

### **Hypotrichose mit juveniler Makuladystrophie – (HJMD)**

Zielgruppe	Die vorliegende Beschreibung wurde für Patienten und Eltern betroffener Kinder formuliert.
Verfasser	Autor: Matthias Kern – Deutschland Ansprechpartner für Patienten mit einer HJMD und Angehöriger eines Betroffenen Durchsicht des Manuskripts: Michael Emmerich - Deutschland – Pro Retina Deutschland e.V. Leiter des Arbeitskreises für seltene Erkrankungen Heike Ferber – Deutschland – Pro Retina Deutschland e.V. Leitung Arbeitskreis Makuladegeneration Fachliche Durchsicht: Prof. Dr. med. U. Kellner, Augenzentrum Siegburg  Letzte Aktualisierung 06. Januar 2016
Einleitung	Im Nachfolgenden geht es um ein äußerst seltenes Krankheitsbild, gekennzeichnet durch spärlichen Haarwuchs von Geburt an und fortschreitender Makuladystrophie, einer somit degenerativen Erkrankung genetischen Ursprungs. Die Erkrankung setzt sich aus zwei einzelnen Krankheitsbildern zusammen, die auch als getrennte Diagnosen vorkommen können. Im Wesentlichen optisch auffällig ist die Hypotrichose (verminderte Körperbehaarung) nicht zu verwechseln mit einer Hypertrichose (vermehrte Körperbehaarung). Die erbliche Makuladystrophie zeigt sich durch eine fein granulierte Makula (Gelber Fleck, Stelle des schärfsten Sehens) einer sogenannten Pigmentepithelverschiebung. Die Erkrankung wird abgekürzt auch HJMD oder CDH3, nach dem verursachend mutierten Gen des P-Cadherin Protein genannt.
Häufigkeit	Ihre Gesamthäufigkeit wird auf weit weniger als 1:1 000 000 geschätzt. In der medizinischen Literatur sind bis dato nur sehr wenig beschriebene Fälle dokumentiert. Die Prävalenz (Krankheitshäufigkeit) seit Erstbeschreibung liegt bei weltweit etwa 50 bis 100 Fällen.
Ursache	Ursächlich liegen einem autosomal-rezessiven Erbgang folgend, Mutationen im CDH3 Gen vor. Das CDH3-Gen kodiert das Cadherin-3 Protein oder auch P-Cadherin genannt und ist ein Calcium bindendes Protein, das in unterschiedlichen Geweben für die Kontakte zwischen den Zellen zuständig ist. Der sogenannte Zell-Zell Kontakt ermöglicht eine Vielzahl von Folgereaktionen und ist somit sehr wichtig für den Organismus. Im beschriebenen Fall liegt eine compound-heterozygote Mutation im CDH3-Gen vor. Begriffserklärungen: „Compound-Heterozygotie“ bedeutet, es liegen zwei unterschiedliche Mutationen desselben Gens auf beiden Chromosomensträngen nachweisbar vor. „Autosomal-Rezessiv“ Vererbungsmuster bei dem zwei mutierte Gene an das Kind weitergeben werden. Vater und Mutter geben somit das veränderte Gen weiter und die Krankheit bricht aus. Wenn nur ein Elternteil ein verändertes Gen weiter gibt, wird das Kind nicht erkranken, kann aber ebenso das veränderte Gen weitergeben. Die Wahrscheinlichkeit, dass nun wiederum zwei Anlageträger zueinanderfinden ist sehr gering einzuschätzen.

Symptome und  
Differentialdiagnostik

Sehr schwach ausgeprägter Haarwuchs (spärlicher Haarwuchs) mit normalen Haaranlagen am restlichen Körper.  
Das Haupthaar ist nicht wie gewöhnlich voll und im Wachstum sehr schwach ausgeprägt. Spätestens zum Schuleintritt ist die optische Anomalie auch für Außenstehende auffällig. Es können zudem diverse Haarschaftanomalien im Rahmen einer ektodermalen Dysplasie (Fehlbildungen die durch Veränderungen des äußeren Keimblatts verursacht werden) auftreten. Veränderungen im CDH3-Gen können dem autosomal-rezessiven Erbgang folgend eine HJMD verursachen oder aber auch das sogenannte EEM-Syndrom. Eine Kombination von Fehlbildungen im Rahmen einer ektodermalen Dysplasie und Ektrodaktylie (angeborene Fehlbildung des Hand- oder Fußskeletts) sowie einer Makuladegeneration. Hier können schwere Fehlbildungen wie Spalthand oder Spaltfuß, Zahnanomalien und Behaarungsstörungen wie das Fehlen von Augenbrauen auftreten. In Kombination Makulaveränderung und einer vorhandenen Hypotrichose ist die HJMD symptomatisch in Betracht zu ziehen. Eine Diagnose ist durch humangenetische Untersuchung bei Verdacht anzuraten, da ansonsten nur über den Verlauf und die Haaranomalie eine vage spezifische Zuordnung getroffen werden kann.

Formen des  
Krankheitsverlaufs und  
Prognose

Die Degeneration des Gelben Fleckes, Makula genannt, die Stelle der Netzhaut mit der höchsten Dichte an Sinneszellen zeigt sich in einer langsamen u.U. auch progressiven Verschlechterung der zentralen Sehfähigkeit.  
Im weiteren Verlauf ist ein Verlust der Lesefähigkeit zu erwarten, deren Symptomatik im Endstadium schwerwiegenden erblichen Netzhautdystrophien ähnelt.  
Die Betroffenen können sich ansonsten völlig gesund entwickeln und haben eine normale Lebenserwartung. Beeinträchtigt durch die Sehbehinderung und den Haarphänotyp stellt die Erkrankung eine sehr starke Herausforderung für die Betroffenen und deren Angehörigen dar.

Früherkennung

Die Auffälligkeit der Haaranomalie sollte spätestens bei Schuleintritt zu einer Augenhintergrunduntersuchung führen, da die üblichen Vorsorgeuntersuchungen nicht zwangsläufig eine Sehbeeinträchtigung erwarten lassen. Diese kann auch erst im heranwachsenden Alter auffällig und manifestiert werden. Eine diffuse Makulaveränderung und bis zum Schuleintrittsalter nicht regelrecht wachsende Haare können die Verdachtsdiagnose HJMD bestätigen.

Therapie

Eine ursächliche Behandlung ist derzeit nicht vorhanden, jedoch bietet mittlerweile eine Vielzahl an Studien in den Bereichen Gentherapie, Exon skipping und CRISPR/Cas zarte Hoffnung am Horizont.  
Eine genaue Bestimmung der Genmutation durch gesicherte Diagnostik bietet auch weitere potentielle Ansätze jenseits des Gensatzes für eine bestimmte Gruppe - bei einer diagnostizierten sogenannten Nonsense Mutation, eine Mutation bei der durch den Austausch einer einzigen Base in der DNA-Sequenz ein Stop-Codon entsteht. Dadurch kommt es in der Proteinbiosynthese zum vorzeitigen Kettenabbruch. Dadurch resultiert ein verkürztes, funktionsloses bzw. in der Funktion minderwertiges Protein. Translationales Überlesen eines Stop-Codon, die sogenannte „Read-Through-Therapie“ kann durch Verabreichung von bestimmten Stoffen ein Überlesen von Stop-Codons bewirken und somit zu einem brauchbaren Protein führen. Dieser Ansatz ist allerdings nur bei eng begrenzten Mutationen denkbar, die unterschiedliche Erkrankungen verursachen. Hierzu gibt es schon vielversprechende klinische Studien, wie bei der Muskeldystrophie des Typs Duchenne.

Begriffserklärung:

Als Stop-Codon wird in der Genetik vereinfacht das Abbrechen der Proteinsynthese in einer Zelle bezeichnet. Bei einem weiteren Verfahren, dem sogenannten Exon-Skipping, wird der defekte Genabschnitt während der Synthese übersprungen. So könnte zwar ein verkürztes aber dennoch intaktes Protein gebildet werden.

Vorbeugende  
Maßnahmen (Prävention)

Da das Auftreten der HJMD genetisch bedingt ist, sind vorbeugende Maßnahmen (Prävention) leider nicht bekannt. Es existieren keine Maßnahmen, die die Krankheit selbst verhindern könnten. Eine molekulargenetische Untersuchung des CDH3-Gen bei weiterem Kinderwunsch der Eltern oder des zukünftigen Partners auf eine Anlageträgerschaft wäre anzuraten. Für weitere Kinder der ursprünglichen Eltern besteht das Risiko für ein erkranktes Kind rechnerisch bei 25%. Die Hälfte der Kinder werden gesunde Überträger der Erkrankung und weitere 25% erben die Anlage überhaupt nicht.

Genetische Beratung /  
Molekulargenetische  
Diagnostik

Eine gesicherte Diagnose der HJMD ist nur durch eine molekulargenetische Diagnostik zu treffen. Diese sollte im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgen. Die humangenetische Beratung soll den Betroffenen und ihren Familienangehörigen helfen, Fragen im Zusammenhang mit dieser erblichen Erkrankung zu beantworten. Der Wunsch nach Feststellung der zugrunde liegenden Ursache, die Benennung des Erbganges und der genauen Art der Mutation, ist hierbei für eine mögliche zukünftige Therapieoption Voraussetzung.

Empfohlene  
Untersuchungsmethode  
für Verlaufsdagnostik

Eine Farbstoffuntersuchung der Netzhaut (Fluoreszenzangiografie) und der Netzhautscan, mittels der optischen Kohärenztomografie (OCT), sind bewährte Methoden eine Aussage über die Stärke der Netzhautschädigung zu treffen. Im Verlauf können die Ergebnisse einer elektrophysiologischen Untersuchung wie dem Ganzfeld-Elektroretinogramm (ERG) oder dem multifokalen Elektroretinogramm (mfERG) weiter Aufschluss über die Schädigung bringen.

Hilfen bei der  
Krankheitsbewältigung  
und Lebensplanung

Eine Erkrankung, welche das Augenlicht bedroht und darüber hinaus auch noch eine für Fremde erkennbare Haaranomalie zeigt, verletzt Menschen nicht nur körperlich, sondern immer in ihrer Gesamtheit. So ist es nicht verwunderlich, dass die Diagnoseeröffnung für den betroffenen Patienten einem Schock gleichkommt. Dies gilt bei betroffenen Kindern in gleichem Maße wie für die Eltern und Angehörigen. Man wird mit der Aussage konfrontiert, dass es derzeit keine Behandlungsoption gibt. Nie fühlt man sich in seinem Leben wohl alleine und im Stich gelassen. Stellen sich die Fragen: "Warum nur ich oder warum mein Kind?" Es gibt jedoch immer Hoffnung und vor allem bei betroffenen Kindern sollte erstmals eine glückliche Kindheit im Vordergrund stehen. Zu viele Untersuchungen und Arzttermine, kosten Zeit und werden das Problem einer Genmutation nicht praktikabel in wenigen Monaten lösen können. Daher ist es ratsam, dass die Eltern hier einfühlsam mit ihrem Kind umgehen, es aber so erziehen, dass es selbstständig und selbstbewusst ins Teenageralter reifen kann. Ein offenes Umgehen mit der Erkrankung und der Erfahrungsaustausch mit Betroffenen, auch wenn es bei der Seltenheit der Erkrankung unwahrscheinlich ist jemanden persönlich zu treffen, helfen gemeinsam das Leben zu meistern. Es gibt eine Vielzahl Betroffener mit ähnlichen Erkrankungen, die hier im Wesentlichen auch Rat gebend fungieren können. Innerhalb der Vereinigung die „ACHSE“, der Allianz chronisch Seltener Erkrankungen Web: <http://www.achse-online.de> sind eine Vielzahl an Selbsthilfvereinen unter einem Dach vereint. Diese bietet auch das Europäische Pendant die „EURORDIS“ - Die Stimme der Menschen mit seltenen Krankheiten in Europa. Hier findet man sicherlich Anlaufstellen und wird mit Rat und Tat unterstützt werden. Gerade das Internet bietet hier eine immense Hilfe mit Menschen auch außerhalb des Wohnortes in Kontakt zu kommen. Die sozialen Netzwerke haben auch bei seltenen Erkrankungen Einzug gehalten, so dass es eine Menge an krankheitsspezifischen Gruppen in den sozialen Netzwerken zu finden gibt. Darüberhinaus gibt es Netzwerke die gezielt für Menschen mit seltenen Erkrankungen konzipiert sind, wie z.B. „RareConnect“ Web <http://www.rareconnect.org> eine Initiative von „EURORDIS“, einer Plattform, auf der Patienten mit seltenen Erkrankungen Online-Communitys gründen können und sich über Ländergrenzen und Sprachbarrieren hinweg austauschen können. Die Seite „My Retina Tracker“ Web: <http://www.myretinatracker.org/> bietet hier eine sehr

detaillierte Möglichkeit, sein Krankheitsprofil anzulegen um so z.B. Betroffene leichter zu finden, aber auch Ärzten die Möglichkeiten bietet, leichter einen Patienten für die Forschung ausfindig zu machen.  
Es bleibt für betroffene Patienten und deren Angehörige, die schon im Kindesalter mit dieser Erkrankung konfrontiert werden, die Hoffnung auf die Ergebnisse der Forschung und der klinischen Studien zu warten und einen Arzt zu finden, der diese auch patientenbezogen interpretieren kann.

Kontaktaufnahme  
mit einer  
Patientenorganisation /  
Patientengruppe

PRO RETINA Deutschland e. V.  
Selbsthilfevereinigung von Menschen mit Netzhautdegenerationen

Adressen:

PRO RETINA Deutschland e. V.  
Vaalser Str. 108  
52074 Aachen / Deutschland  
Telefon: +49 241 870 018  
Web: <http://www.pro-retina.de>

Michael Emmerich  
Ansprechpartner der Patientengruppe Zapfen-Stäbchen-Dystrophie  
und Leiter des Arbeitskreises für seltene Erkrankungen  
Zur Drachenwiese 6  
12559 Berlin / Deutschland  
Telefon +49 30 659 82 62

Matthias Kern  
Angehöriger eines Betroffenen  
mit autodidaktisch erworbenen Kenntnissen zur Erkrankung  
Email: [cdh3@hjmd.de](mailto:cdh3@hjmd.de)  
Web: <http://www.hjmd.de>

Selbsthilfegruppe Ektodermale Dysplasie e.V. .  
Landhausweg 3  
72631 Aichtal / Deutschland  
Telefon: +49 7127 96 96 91  
Web: <http://www.ektodermale-dysplasie.de>

Hinweise auf  
Spezialsprechstunden,  
Spezialambulanzen oder  
andere  
diagnosespezifisch  
ausgerichtete  
Zentren

In folgenden Kliniken/Zentren sind Patienten mit dieser Erkrankung vorstellig geworden, soweit dem Verfasser bekannt.  
Darüber hinaus bietet das Projekt >se-atlas< einen Versorgungsatlas zur regionalen Suche für Menschen mit seltenen Erkrankungen.  
Web: <http://www.se-atlas.de/>

Universitäts-Augenklinik Tübingen  
Dr.med. Tonagel  
Schleichstraße 12  
72076 Tübingen / Deutschland

Universitäts-Augenklinik Heidelberg  
Prof.Dr. Rohrschneider  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg / Deutschland

Hautklinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Prof.Dr.med.Kiesewetter  
Ulmenweg 18  
91054 Erlangen / Deutschland

AugenZentrum Siegburg  
Prof.Dr.U.Kellner  
Europaplatz 3  
53721 Siegburg / Deutschland

Genetische Beratung mit molekulargenetischer Diagnostik -  
dem Verfasser persönlich bekannt

CeGaT GmbH  
Paul-Ehrlich-Str. 23  
72076 Tübingen / Deutschland  
Telefon: +49 7071 565 44 00

Es gibt eine Vielzahl weiterer Labore zur Diagnostik, welche über das Suchformular des >orphanet< Portales bundesweit lokalisiert werden können.  
Web: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs\\_Search.php](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs_Search.php)

Informationen für  
Patienten, Ärzte und  
andere  
Professionelle

• Veröffentlichungen zum HJMD Syndrom

Investigative Ophthalmology & Visual Science 04/2014 in Englisch  
A Rare Syndrome: Hypotrichosis with Juvenile Macular Dystrophy (HJMD)  
Web: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2272128>

Orphanet – Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs 08/2011  
Hypotrichose - juvenile Makuladegeneration  
Web: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=de&Expert=1573](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=de&Expert=1573)

• Veröffentlichungen über Funktion des CDH3-Gen

OMIM - Datenbank der menschlichen Gene und genetischen Störungen 09/2015  
in Englisch  
CADHERIN 3; CDH3  
Web: <http://omim.org/entry/114021>

Journal of Investigative Dermatology 06/2012 in Englisch  
P-Cadherin Regulates Human Hair Growth and Cycling via Canonical Wnt Signaling  
and Transforming Growth Factor- $\beta$ 2  
Web: <http://www.nature.com/jid/journal/v132/n10/full/jid2012171a.html>

• Veröffentlichungen zum Thema „Read-Through Therapie“

Laienverständliche Erklärung der  
Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.  
weitere Therapieansätze  
Web: <http://www.mps-ev.de/mps/mukopolysaccharidosen/kausale-therapien-23831/weitere-therapieansaetze>

Cambridge University Press 09/2014 in Englisch  
Translational read-through as an alternative approach for ocular gene therapy of  
retinal dystrophies caused by in-frame nonsense mutations.  
Web: <http://dx.doi.org/10.1017/S0952523814000194>

Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology 07/15 in Englisch  
No STOPS: Translational read-through of nonsense mutations for the treatment of  
hereditary retinal disorders 07/15  
Web: <http://www.omicsonline.org/proceedings/no-stops-translational-readthrough-of-nonsense-mutations-for-the-treatment-of-hereditary-retinal-disorders-27919.html>

Johannes Gutenberg-Universität 10/2012  
Lichtblicke für die Therapie des humanen Usher-Syndroms  
Web: <http://www.uni-mainz.de/presse/53509.php>

PTC Therapeutics, South Plainfield (New Jersey, USA)  
Hersteller des experimentellen Wirkstoffes „Ataluren“  
Web: <http://www.ptcbio.com>

The Journal of Clinical Investigation 12/2013 in Englisch  
Postnatal manipulation of Pax6 dosage reverses congenital tissue malformation  
defects  
Web: <http://www.jci.org/articles/view/70462>

Oxford University Press 10/2014 in Englisch  
Translational read-through of the RP2 Arg120stop mutation in patient iPSC-derived  
retinal pigment epithelial cells  
Web: <http://hmg.oxfordjournals.org/content/early/2014/10/06/hmg.ddu509>

Informationen für  
Ärzte und andere  
Professionelle

Die hier für interessierte Ärzte und Professionelle zu Verfügung gestellten Bilder und Daten beziehen sich auf einen 2009 geborenen männlichen Jungen aus dem Süddeutschen Raum.

Zum Zeitpunkt der Vorstellung in den Kliniken Tübingen und Heidelberg im Jahr 2014 mit 5 Jahren, hatte er sehr helles feines Haar, dies von Geburt an. Erstmals auffällig wurde das Kind bei einer Schultauglichkeitsuntersuchung, wobei hier die Fehlsichtigkeit nicht entdeckt wurde. Die Sehstärke lag noch im Toleranzbereich, was sicherlich nicht zutreffend war. Allerdings lag wenige Wochen später bei der ersten Augenärztlichen Untersuchung, nichts mehr im Normalbereich. Diagnose: R/L Amblyopie bei Ametropie, R/L hohe Hyperopie, R/L Astigmatismus, R/L zentrale Pigmentepithelverschiebungen Ein durchgeführtes ERG war soweit erkennbar unauffällig. Funduskopisch fielen deutliche Pigmentepithelverschiebungen im Makulabereich auf. Die OCT Untersuchung ergab eine unauffällige Foveakonfiguration.

Bildnachweise:

Autofluoreszenz

Web: [http://hjmd.de/pkb/Autofluoreszenz\\_5Jahre.jpg](http://hjmd.de/pkb/Autofluoreszenz_5Jahre.jpg)

Funduskopie Linkes Auge

Web: [http://hjmd.de/pkb/Funduskopie\\_Links\\_5Jahre.jpg](http://hjmd.de/pkb/Funduskopie_Links_5Jahre.jpg)

Funduskopie Rechtes Auge

Web: [http://hjmd.de/pkb/Funduskopie\\_Rechts\\_5Jahre.jpg](http://hjmd.de/pkb/Funduskopie_Rechts_5Jahre.jpg)

OCT Aufnahme Links / Rechts

Web: [http://hjmd.de/pkb/OCT\\_5Jahre.jpg](http://hjmd.de/pkb/OCT_5Jahre.jpg)

Haupthaar Aufnahme 1

Web: <http://hjmd.de/pkb/Haupthaar1.jpg>

Haupthaar Aufnahme 2

Web: <http://hjmd.de/pkb/Haupthaar2.jpg>

Die Verdachtsdiagnose wurde nach einer erfolgten Panel-Diagnostik CeGaT Eye12-Panel bei dem Betroffenen und entsprechender Segrationsanalyse der Eltern bestätigt.

Die genetischen Befunde:

CDH3-GEN: 1.) c.316\_317delAA; p.Lys106Glu\*12 (heterozygot)

2.) c.1086G>A; p.Trp362\* (heterozygot)

Zu 1.) Die Mutation führt auf DNA Ebene zum Verlust von zwei Adenin an Position 316 und 317, mit der Folge einer Verschiebung des Leserahmens. Ein dadurch verfrühter Stop-Codon verursacht ein trunkiertes Protein oder ein „nonsense mediated mRNA-decay“.

Zu 2.) Ebenfalls zu einem Stop-Codon führt diese Mutation und infolge dessen zu einem trunkierten Protein oder ein „nonsense mediated mRNA-decay“.

Hier findet also ein Austausch an Position 1086 von G nach A statt, das TGG in der Normalsequenz wird zu TGA und somit entsteht ein Stop-Codon.

Normalsequenz des CDH-3 Gens bei >Ensembl Project<

Web:

[http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Transcript/Sequence\\_cDNA?db=core;g=ENSG00000062038;r=16:68670092-68756519;t=ENST00000264012](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Sequence_cDNA?db=core;g=ENSG00000062038;r=16:68670092-68756519;t=ENST00000264012)

Auf der Seite >Ge(h)n mit HSP< eine weitere Erkrankung welche u.a. durch eine Nonsense Mutation verursacht werden kann, sind die Mechanismen der Entstehung eines Stop-Codon, sehr anschaulich erläutert.

Web: <http://hsp-hilfe.de/medikament-bei-nonsensemutation-entwicklung>