



Epidemiologie und präzise Phänotypisierung des Arginase­mangels durch gezielte Diagnostik symptomatischer Patientinnen und Patienten

Ansprechpartner/in: Annette Heß, Svenja Scharre und Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg; Tel.: 06221/56-36971, E-Mail: Annette.Hess@med.uni-heidelberg.de, Svenja.Scharre@med.uni-heidelberg.de

Ziel der Studie:

1. Erfassung der Prävalenz des Arginase­mangels in den D-A-CH-Ländern.
2. Beschreibung des klinischen Phänotyps des Arginase­mangels.
3. Frühzeitige Diagnosestellung in der Kohorte der Kinder und Jugendlichen mit ungeklärtem, progredientem spastischem Syndrom.

Hintergrund:

Der Arginase­mangel (Argininämie) ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Harnstoffzyklusstörung (*ARG1*, Genlocus: 6q23.2), die zur Gruppe der hereditären spastischen Paraplegien gezählt wird. Im Gegensatz zu anderen Harnstoffzyklusstörungen treten hier hyperammonämische Entgleisungen selten auf oder fehlen vollständig. Stattdessen entwickeln betroffene Kinder in den ersten zwei Lebensjahren eine progrediente spastische Paraplegie. Begleitend zeigen sie häufig kognitive Entwicklungsstörungen, Epilepsie oder Gedeihstörungen.

Die Prävalenz wird auf ca. 1:1.000.000 Neugeborene geschätzt, mit großen regionale Unterschieden (Catsburg et al. 2022, PMID: 35236361). Aufgrund des klinisch variablen Phänotyps kann von Unter- bzw. Fehldiagnosen (DD „Infantile Zerebralparese“) ausgegangen werden (McNutt et al., PMID 36698992).

Diagnostisch wegweisend ist eine isoliert erhöhte Argininkonzentration im Blut. Die Standardtherapie aus proteinarmer Diät und Stickstofffängern zeigt in Studien keine effektive Beeinflussung des Langzeitverlaufs. Lebertransplantation kann als kurative Option in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden. Basierend auf den Daten einer Phase-3-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03921541) wurde kürzlich die Enzymersatztherapie Loargys® (Pegzilarginase, Immedica Pharma AB) als erste krankheitsmodifizierende Therapie für den Arginase­mangel ab dem Alter von zwei Jahren zugelassen.

Einschlusskriterien:

1. Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit **bestätigtem Arginase­mangel** *oder*
2. Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit ätiologisch **ungeklärtem, progredientem spastischem Syndrom** (obligatorisch). Zusätzlich fakultativ: kognitive Entwicklungsstörung, Epilepsie, Gedeihstörung und/oder Z.n. Hyperammonämie.

Ablauf der Studie und Logistik:

Die Studie beinhaltet einen Fragebogen sowie ein diagnostisches Angebot (kostenfreie Untersuchung einer Trockenblutkarte). Falls Sie Patient*innen einschließen wollen, melden Sie sich bitte bei der ESNEK-Studienzentrale. Ihre Anfrage wird an uns weitergeleitet. Für alle Patient*innen mit bestätigtem Arginase­mangel (Einschlusskriterium 1) erhalten Sie einen anonymen Fragebogen zum klinischen Phänotyp (auszufüllen durch Sie, Dauer ca. 15 min) sowie einen vorfrankierten Rückumschlag. Für diejenigen Patient*innen, die das Einschlusskriterium 2 erfüllen, erhalten Sie ein Einschlusspaket mit Studieninformation, Einwilligungserklärung, Trockenblutkarte, obigem Fragebogen sowie vorfrankiertem Rückumschlag mit der Bitte um Vermittlung eines Aufklärungsgesprächs durch unser Studienteam, Beantwortung des Fragebogens sowie Einsendung der Trockenblutkarte. Über das Ergebnis der Trockenblutanalyse werden wir Sie informieren und bei positivem Ergebnis Empfehlungen zur erforderlichen Bestätigungsdiagnostik und Therapieeinleitung aussprechen. Bitte melden Sie uns das Ergebnis dieser Bestätigungsdiagnostik zurück. Für Fragen steht das Studienteam jederzeit sehr gerne zur Verfügung.

Ethikvotum: Ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Heidelberg liegt vor. Kennnummer: S-675/2023. Keine berufsrechtlichen oder ethischen Bedenken.

Arginase-mangel: Epidemiologie und Phänotypisierung

Habe ich potentielle Teilnehmer*innen unter meinen Patient*innen?

- 1) Diagnostizierter Arginase-mangel oder
- 2) ungeklärtes, progredientes spastisches Syndrom?



1

Diagnostizierter Arginase-mangel?

Anonymisierten Fragebogen ausfüllen & zurücksenden - Fertig!

Ungeklärtes, progredientes spastisches Syndrom?

Patient*innen informieren und aufklären (auch telefonisch über uns!)

2.1



2.2

Trockenblutkarte und ausgefüllten Fragebogen zurücksenden

Ergebnis erhalten

2.3



Fragebogen

Der Fragebogen besteht aus 2 DIN-A4-Seiten und soll für alle Proband*innen ausgefüllt werden, egal ob sie bereits einen bestätigten Arginase-mangel aufweisen oder ein ungeklärtes, progredientes spastisches Syndrom haben. Das Ausfüllen übernehmen Sie, die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt. Es dauert etwa 15 Minuten.

Probenmaterial

Für Proband*innen mit bestätigtem Arginase-mangel wird kein weiteres Material benötigt!

Für Proband*innen mit ungeklärtem, progredientem spastischem Syndrom haben Sie die Möglichkeit, eine Trockenblutkarte des/r Probanden/in kostenfrei einzuschicken. Diese wird auf das Vorliegen eines Arginase-mangels analysiert. Tropfen Sie dafür 2-3 Kreise der Trockenblutkarte mit Blut des/r Patienten/in aus und trocknen Sie die Karte vor Versand 2-4 Std. bei Raumluft. Verpacken Sie sie dann bitte in den beiliegenden Plastikbeutel und zusammen mit dem Fragebogen in den Rückumschlag.

Versand

Bitte senden Sie uns alle Unterlagen von einem/r Probanden/in gesammelt in dem beiliegenden, vorfrankierten Rückumschlag zu. Dabei ist die Trockenblutkarte zusätzlich vorher in den beiliegenden Plastikbeutel zu verpacken. Der Versand ist für Sie kostenfrei. Los geht's!

ARGINASEMANGEL

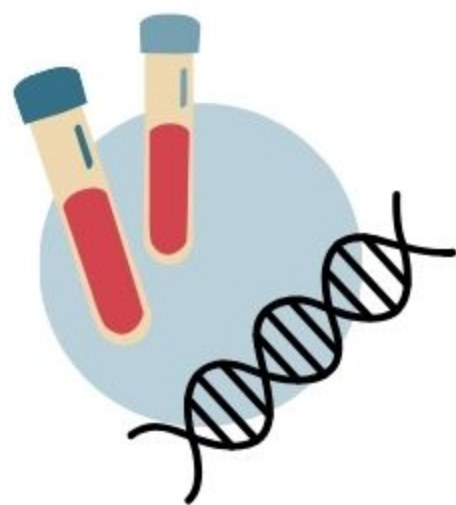
Luiz* ist ein 7 Jahre alter Junge, der in einer Kleinstadt in Deutschland lebt. Seine Eltern kommen aus Spanien und haben noch zwei weitere Kinder im Alter von 4 und 13 Jahren. Luiz leidet seit der frühen Kindheit unter verschiedenen neurologischen Symptomen, aber eine Ursache konnte bisher nicht gefunden werden.



Seine Eltern bemerkten, dass er sich **langsamer entwickelte** als sein älterer Bruder und gleichaltrige Kinder. So konnte er erst mit anderthalb Jahren frei sitzen, hat aber das freie Stehen und Laufen trotz physiotherapeutischer Begleitung noch nicht erlernt. Seit einiger Zeit leidet er außerdem an einer **fortschreitenden Spastik vor allem der Beine**, die es ihm immer schwerer macht, mit Hilfe zu stehen. Seine Eltern sind sehr besorgt, denn bisher konnte ihnen kein Arzt wirklich helfen. Zwar würde man sich gut um ihn kümmern – er habe viele Hilfsmittel wie einen Rollstuhl und Orthesen, die ihm und seinen Eltern den Alltag erleichtern, aber bisher war jede **Ursachensuche ohne Ergebnis** - am ehesten gehe man von einer „**infantilen Zerebralparese unklarer Genese**“ aus.



Auch in seiner sprachlichen Entwicklung ist Luiz weit hinter seinen Geschwistern zurück. Als Luiz 4 Jahre alt war, erlitt er mehrere **Krampfanfälle**, die seit der Behandlung mit Levetiracetam aber nicht mehr auftreten. Während eines Krankenhausaufenthaltes in der Kinderneurologie eines größeren Hauses wird der Familie angeboten, eine weiterführende biochemische und genetische Abklärung durchführen zu lassen.



Hierbei zeigt sich, dass Luiz stark **erhöhte Arginin-Werte** im Blut aufweist. Der hierdurch entstandene Verdacht auf einen angeborenen **Arginase-mangel** (Argininämie) wird **molekulargenetisch** durch den Nachweis biallelischer pathogener Varianten im **ARG1-Gen** bestätigt. Die Eltern sind erleichtert, endlich den Grund für Luiz' fortschreitende neurologische Problematik zu kennen. Luiz' Therapie wird daraufhin umgestellt. Er erhält eine **proteinarme Ernährung** und einen **Stickstofffänger**. Die metabolische Therapiebegleitung und Beratung wird vom Stoffwechselteam der Kinderklinik übernommen. Es gehe Luiz insgesamt gut, jedoch habe sich durch die Therapie die spastische Paraplegie nicht verbessert. Seine Eltern haben erfahren, dass eine **Lebertransplantation** zu einer klinischen Verbesserung bei Luiz führen kann, scheuen aber aus Sorge um unerwünschte Wirkungen diesen Schritt zu gehen. Sie informieren sich zudem über den aktuellen Stand der Entwicklung innovativer, nicht-invasiver Therapien für Menschen mit Arginase-mangel.