



Arztinformation

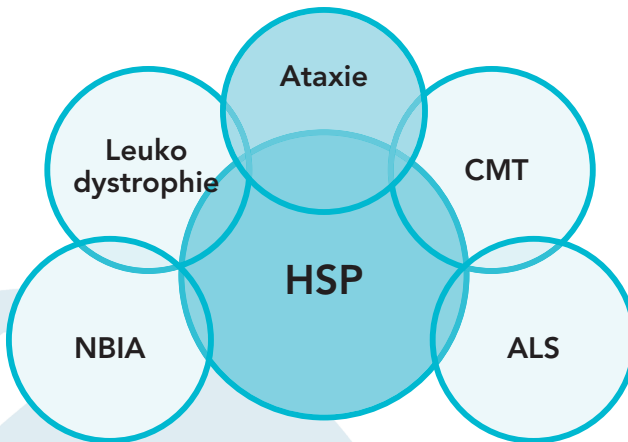
▶ **HEREDITÄRE SPASTISCHE PARAPARESEN (HSP)**

LEITSYMPTOM PROGREDIENTE SPASTISCHE PARAPARESE

- ▶ **Genetische Differentialdiagnose:**
Hereditäre Spastische Paraparese (HSP)

Klinisch werden die reinen von den komplizierten Verlaufsformen unterschieden:

- ▶ **Reine HSP:** Im Vordergrund stehen die Folgen der Pyramidenbahnschädigung (Spastik der unteren Extremität, neurogene Blasenstörung). Begleitend sind milde sensible Defizite (Störung des Vibrationssinns) möglich.
- ▶ **Komplizierte HSP:** Zusätzlich bestehen sehr variable neurologische und nicht-neurologische Symptome: am häufigsten eine Ataxie (bei ca. 50 % der Patienten, häufig auch eine periphere Neuropathie oder Dysarthrie (jeweils bei ca. 30 %), möglich sind auch kognitive Beeinträchtigungen, Psychosen, Epilepsie, eine Optikusatrophie oder extrapyramidalmotorische Symptome. Die genetischen Ursachen und das phänotypische Spektrum der komplizierten HSP überlappt somit mit anderen neurogenetischen Krankheitsbildern, insbesondere mit den hereditären Ataxien.



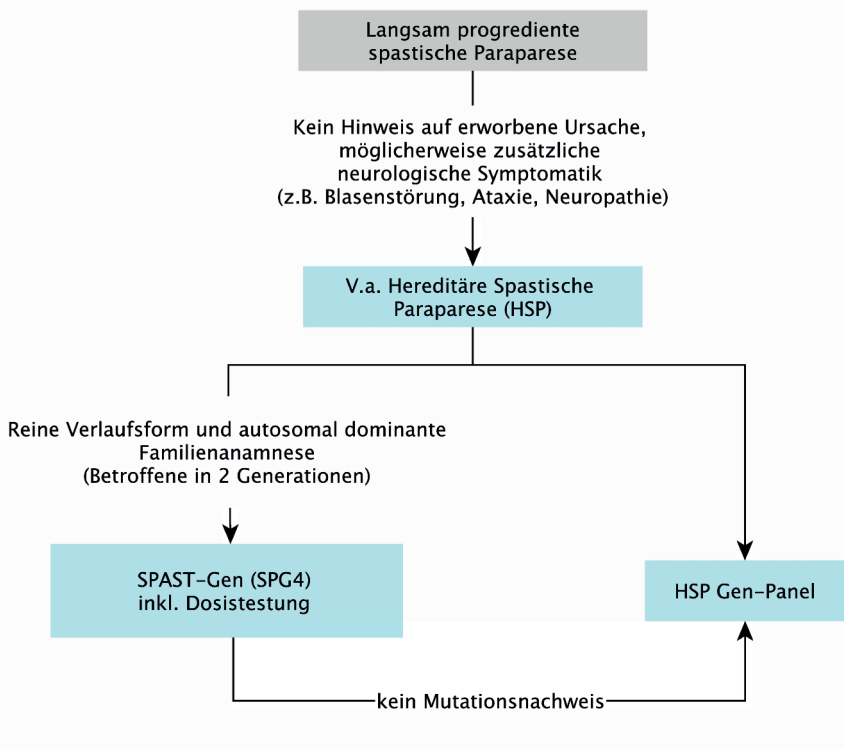
Überlappung von genetischen Ursachen und dem phänotypischen Spektrum der HSP mit anderen neurologischen Krankheitsbildern, modifiziert nach - Schüle R und Schöls L. Nervenarzt 2017; 88:720-727

■ DIAGNOSTISCHE STRATEGIE

Diagnostischer Algorithmus

Die Diagnose einer HSP ist primär durch eine humangenetische Untersuchung zu stellen.

Mit mehr als 150 bekannten Krankheitsgenen bzw. Genorten sind die HSP genetisch sehr heterogen. Die klassischen Formen wurden als SPG1 bis SPG78 (SPG=Spastic-paraplegia-Gen) kategorisiert. Eine Zuordnung zu einem bestimmten Gen ist aufgrund des klinischen Phänotyps in den meisten Fällen nicht möglich, so dass in der Diagnostik oft Next-generation-sequencing« (NGS)-basierte Verfahren (Panel-Diagnostik) zum Einsatz kommen, mit denen mehrere krankheitsursächliche Gene parallel untersucht werden können.



Eine reine Verlaufsform bei einem Patienten mit positiver Familienanamnese, die einen autosomal dominanten Erbgang nahelegt (Betroffene in 2 Generationen), rechtfertigt eine Einzelgenanalyse des SPAST-Gens (SPG4), da in dieser Konstellation ca. 50 % der Fälle auf eine pathogene Variante in diesem Gen zurückzuführen sind. Neben einer Sequenzierung sollte zusätzlich auch eine Dosisanalyse des SPG4-Gens durchgeführt werden, da es sich in ca. 20 % der pathogenen Varianten des SPAST-Gens um Deletionen handelt. Bei sporadischen Patienten sind ursächliche Veränderungen des SPAST-Gens dagegen viel seltener, so dass eine primäre Paneldiagnostik sinnvoll ist.

Mutationsdetektionsrate

Ein fehlender Mutationsnachweis schließt eine HSP nicht vollständig aus, da es bislang wissenschaftlich ungeklärte genetische Ursachen gibt. Die Mutationsdetektionsrate bei Untersuchung aller bekannten HSP-Gene wird für die autosomal-dominanten Fälle derzeit mit ca. 70 % angegeben, für die autosomal-rezessiven und sporadischen Fälle liegt sie mit 50 % bzw. 30 % niedriger.

Nicht-genetische Differentialdiagnostik

HSP sind von den häufigen nicht-genetischen neurologischen Erkrankungen abzugrenzen, die mit einer Spastik einhergehen. Häufige erworbene Ursachen einer Schädigung motorischer Bahnen sind der Schlaganfall, die Multiple Sklerose, das Schädel-Hirn-Trauma, die hypoxische Hirnschädigung und die Rückenmarksläsion, z.B. durch Tumore oder Entzündungen. Seltener können auch Stoffwechselstörungen zum Bild einer Spastischen Spinalparalyse führen.

Clinical Utility / Klinischer Wert der humangenetischen Diagnostik

Die therapeutischen Möglichkeiten hängen von der Ursache einer Spastischen Spinalparalyse ab.

- ▶ Die Diagnose einer HSP ist wichtig, um die genetisch bedingte Erkrankung von erworbenen Formen der spastischen Spinalparalyse sicher abzugrenzen, die einer grundsätzlich anderen Behandlung bedürfen.
- ▶ Je nach genetisch definiertem Subtyp ergeben sich für den Patienten unterschiedliche Konsequenzen im Hinblick auf Verlauf, Prognose, krankheitsassoziierte Risiken und das Wiederholungsrisiko für Familienangehörige und Nachkommen.
- ▶ Von Ausnahmen abgesehen sind die Mehrzahl der HSP bislang einer kausalen Therapie nicht zugänglich und bedürfen einer symptomatischen Therapie mit oralen Antispastika, Behandlung mit Botulinumtoxininjektionen oder auch einer intrathekalen antispastischen Therapie.

Referenzen:

- Schüle R und Schöls L. Nervenarzt 2017; 88:720-727
- Fink JK. Hereditary Spastic Paraplegia Overview. 2000 Aug 15 [Updated 2014 Feb 6]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1509/].

■ STECKBRIEF HEREDITÄRE SPASTISCHE PARAPARESE (HSP)

Leitsymptom

Progrediente spastische Paraparese (HSP)

Genetische Ursachen

Mit mehr als 150 bekannten Krankheitsgenen bzw. Genorten sind die HSP genetisch sehr heterogen.

Häufigkeit

Die Prävalenz der HSPs wird auf bis zu 1:10.000 geschätzt. Unter den »seltenen Erkrankungen« ist sie damit relativ häufig.

Erbgang

Abhängig von der ursächlichen genetischen Veränderung. Alle Erbgänge möglich (autosomal dominant, autosomal rezessiv, X-gebunden, mitochondrial).

Manifestation

Von Kindheit bis ins hohe Erwachsenenalter möglich. Erkrankungsgipfel in Kindheit und um das 40. Lebensjahr.

Verlauf

Abhängig von der ursächlichen genetischen Veränderung. Bei frühkindlichem Beginn nicht-progressive Symptomatik möglich, die an infantile Cerebralparese erinnert. Generell eher langsam-progredienter Verlauf bei früh manifestierenden Formen (nur teilweise Verlust der Gehfähigkeit nach Dekaden, keine Einschränkung der Lebenserwartung). Schwerere Verlaufsformen mit rascherer Progredienz bei komplizierten HSP und/oder Erstmanifestation im höheren Alter.

■ SELBSTHILFGRUPPEN / NÜTZLICHE ADRESSEN

- ▶ Tom-Wahlig-Stiftung
www.hsp-info.de
- ▶ HSP Selbsthilfegruppe Deutschland e.V.
www.hsp-selbsthilfegruppe.de
- ▶ Interessengemeinschaft Geh(n) mit HSP
www.hsp-hilfe.de
- ▶ Orphanet. Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs
www.orpha.net

Auf unserer Internetseite finden Sie umfangreiches Informationsmaterial sowohl zu weiteren klinischen Themen als auch zu organisatorischen Hinweisen. Besuchen Sie uns unter www.mgz-muenchen.de



Prof. Dr. med.
Elke Holinski-Feder
Fachärztinnen für Humangenetik



PD Dr. med.
Angela Abicht



Dr. med.
Stefanie Balg
Fachärztinnen für Humangenetik



Brigitte
Schönfeld



Dr. med.
Teresa Neuhann



Dr. med.
Kerstin Becker



Daniela González
Fassraier
Fachärztinnen für Humangenetik



Dr. med. Verena
Steinke-Lange



Dr. med. Yvonne
Müller-Koch



Dr. med.
Anne Behnecke



Dr. med.
Silja Gnam
Fachärztin für
Innere Medizin
in Weiterbildung zu Fachärztinnen
für Humangenetik



PD Dr. med.
Isabel Diebold
Fachärztin für Kinder-
und Jugendmedizin



Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-ML-13242-01-00

MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder
PD Dr. med. Angela Abicht
Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ

Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München
Tel. +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax +49 (0)89 / 30 90 886 - 66
info@mgz-muenchen.de | www.mgz-muenchen.de