



Erstdiagnose Pearson-Syndrom

Nachfolgend handelt es sich um Empfehlungen für Familien von Betroffenen mit der Erstdiagnose Pearson-Syndrom. Sie beruhen auf Empfehlungen der ersten Konferenz zum Pearson-Syndrom der The Champ Foundation am 5. Februar 2018 und wurden nach der Konferenz zum Pearson-Syndrom am 30. Mai 2020 aktualisiert. Als Vertreterinnen und Vertreter der Ärzteschaft anwesend waren Dr. Suneet Agarwal (Boston Children's Hospital), Dr. Peter Aziz (Cleveland Clinic), Dr. Rebecca Ganetzky (CHOP), Dr. Amy Goldstein (CHOP), Dr. Elad Jacoby (Sheba Medical Center) und Dr. Sumit Parikh (Cleveland Clinic). Diese Empfehlungen wurden im Februar 2023 von Mitgliedern des wissenschaftlichen Beratungsausschusses der The Champ Foundation geprüft und aktualisiert.

Diese Empfehlungen ersetzen nicht den ärztlichen Rat, und alle Maßnahmen sollten von den Ärzten Ihres Kindes genehmigt und festgelegt werden.

1. Das Pearson-Syndrom verstehen

Das Pearson-Syndrom ist eine sehr seltene primäre mitochondriale Erkrankung infolge einer mitochondrialen DNA-Deletion. Obwohl jeder Fall unterschiedlich ist, besteht für die Betroffenen häufig ein Risiko für Anämie, Sehstörungen, Hörverlust, Herzrhythmusstörungen, endokrine Dysfunktion, Bauchspeicheldrüseninsuffizienz, Probleme mit der Nahrungsaufnahme und Wachstum sowie Nierenprobleme.

2. Erwägen Sie die Anmeldung für die Registerstudie CFR (Champ Foundation Registry)

Die CFR ist eine Forschungsstudie zur Untersuchung von Krankheiten mit einer umfangreichen Einzeldelektion in der mitochondrialen DNA (SLSMD), wie das Pearson-Syndrom, das Kearns-Sayre-Syndrom und CPEO. Alle Personen oder Betreuungspersonen von Personen mit einer SLSMD-Erkrankung können sich anmelden. Die Ziele der CFR-Studie sind: (1) Identifizierung von Personen mit einer Erkrankung infolge einer umfangreichen mitochondrialen Einzeldelektion, wie das Pearson-Syndrom, Kearns-Sayre-Syndrom und CPEO; (2) Erfassung von bisherigen und künftigen Daten über Personen mit SLSMD durch freiwillige Registrierung, Fragebögen zur Selbstauskunft, patientenvermittelte Erfassung medizinischer Daten und optional zur Verfügung gestelltes biologisches Probenmaterial; (3) Bereitstellung der im Rahmen der CFR erfassten Daten für Forschende und Ärzte, die SLSMD-Erkrankungen untersuchen, um Fragen im Zusammenhang mit der Krankheit zu beantworten, insbesondere ihre Ursachen, mögliche Behandlungen und andere Fragestellungen; (4) primärer Knotenpunkt für die Rekrutierung von Personen mit SLSMD-Erkrankungen für klinische Studien. Weitere leitende Prüfärzte der CFR sind Elizabeth Reynolds und Dr. Sumit Parikh (Cleveland Clinic, wissenschaftlicher Berater für The Champ Foundation).

3. Erwägen Sie die Teilnahme an einer Studie zur Untersuchung des natürlichen Verlaufs des Pearson-Syndroms

Der Zweck dieser Studie besteht darin, näheren Aufschluss über den natürlichen Verlauf der Krankheit zu gewinnen. Diese Informationen werden in künftige Forschungsstudien einfließen und könnten dazu beitragen, Behandlungen und Heilmittel für das Pearson-Syndrom und andere Erkrankungen mit umfangreicher Einzeldelektion in der Mitochondrien-DNA zu finden. Um an der Studie zum natürlichen Verlauf teilnehmen zu können, müssen sich die Teilnehmer zunächst bei der CFR registrieren und eine Voruntersuchung zur Feststellung der Studieneignung durchführen lassen. Schreiben Sie an contact@thechampfoundation.org, wenn Sie an einer Teilnahme interessiert sind oder weitere Informationen wünschen.

4. Stellen Sie ein Team von Ärzten zusammen

Beim Pearson-Syndrom können zahlreiche Organsysteme im Körper betroffen sein. Daher kann die medizinische Betreuung Ihres Kindes einen Hämatologen, Endokrinologen, Kardiologen, Augenarzt, Neurologen, Gastroenterologen, Genetiker und Nephrologen erfordern. Es könnte sinnvoll sein, nach einem für Facharzt/-ärztin auf jedem Gebiet zu suchen, auch wenn Ihr Kind im Moment keine entsprechenden Symptome hat. Das versetzt Sie in die Lage, mit dem Arzt vertraut zu sein, die Ausgangswerte festzustellen und Veränderungen zu überwachen.

5. Sehen Sie sich Leitlinien für mitochondriale Erkrankungen an

Vielleicht sind für Sie bzw. Ihre Ärzte an Leitlinien mit allgemeinen Behandlungsempfehlungen für Patienten mit mitochondrialer Erkrankung interessiert. Das Mitochondrial Care Network hat einen Leitfaden für Personen mit neu diagnostizierter mitochondrialer Erkrankung zusammengestellt, der unter folgendem Link verfügbar ist: bit.ly/mitoguide22. Die Gesellschaft für Mitochondriale Medizin hat Standards zur Behandlung von Patienten mit primärer mitochondrialer Erkrankung entwickelt, die unter folgendem Link verfügbar sind: bit.ly/mitocare.



6. Holen Sie sich von den entsprechenden Ärzten Briefe zur Vorgehensweise im Notfall ein

Personen mit Pearson-Syndrom reagieren mitunter empfindlicher auf physiologische Stressfaktoren. Das bedeutet, dass bereits leichte Erkrankungen, Dehydrierung, Fieber, Temperaturextreme, Operationen, eine Narkose und Fasten besonders gefährlich sein können. Es ist sehr wichtig, solche Situationen zu vermeiden, aber im Krankheitsfall Ihres Kindes ist es entscheidend, dass die Ärzte in der Notaufnahme die jeweils aktuellsten Empfehlungen für seine Versorgung verfügbar haben. Diese Empfehlungen sollten Vorgaben enthalten für: (1) Blutentnahmen zur Überwachung von Laborwerten, (2) die Gabe von Flüssigkeit im Falle einer Dehydrierung, (3) Maßnahmen bei Laktatazidose, (4) zu vermeidende Medikamente, (5) Vorsichtsmaßnahmen bei einer Narkose und Operation und (6) die Gabe von Ergänzungsmitteln und Antioxidanzien. Ein Beispiel für einen solchen Brief zur Vorgehensweise im Notfall befindet sich im Anhang.

7. Medikamente und der „Mito-Cocktail“

Es gibt derzeit keine zugelassene Behandlung und kein Heilmittel für das Pearson-Syndrom. Viele Ärzte schlagen jedoch einen therapeutischen Versuch mit Coenzym Q10, zusammen mit einer Kombination aus zusätzlichen Nährstoffen wie Kreatin, Arginin, L-Carnitin, Thiamin, Vitamin C und E, Alpha-Liponsäure und Folsäure vor. Arbeiten Sie unbedingt direkt mit den Ärzten zusammen, um festzustellen, welche Medikamente und Vitamine in welcher Dosierung für Ihr Kind am besten geeignet sind.

8. Nehmen Sie Kontakt zu anderen Familien auf

Der Austausch mit anderen Familien, die vom Pearson-Syndrom betroffen sind, kann eine psychische Stütze sein und viele nützliche Informationen liefern. Schicken Sie bei Interesse eine Beitrittsanfrage an die Facebook-Gruppe „Pearson Syndrome Family“.

9. Unterstützen Sie unsere Bemühungen zur Entdeckung eines Heilmittels

Forschung ist für ein besseres Verständnis darüber notwendig, wie das Pearson-Syndrom behandelt werden kann, und ist die einzige Hoffnung für Kinder, die an dieser verheerenden Krankheit leiden. Wenn Sie Interesse an einer Zusammenarbeit mit der The Champ Foundation haben, um neue Therapieansätze zur Behandlung dieser Erkrankung zu finden, schreiben Sie bitte an contact@thechampfoundation.org.

Beispiel für einen Brief über die Vorgehensweise bei der Notfallbehandlung des Pearson-Syndroms

Nachfolgend ein angepasster Brief von Dr. Sumit Parikh über die Notfallbehandlung von Patienten mit Pearson-Syndrom.

Manche Personen mit Stoffwechsel- und Mitochondrienerkrankungen reagieren empfindlicher auf physiologische Stressfaktoren wie leichte Erkrankungen, Dehydrierung, Fieber, Temperaturextreme, Operationen, eine Narkose und längeres Fasten/Hungern. Wenn solche Stressfaktoren auftreten, kann es rasch zu einer systemischen Dekompensation kommen. Präventivmaßnahmen haben den Zweck, eine solche Dekompensation zu verhindern oder zumindest nicht zu verstärken.

Die Eckpfeiler der Behandlung während oder vor einer akuten metabolischen Dekompensation bei mitochondrialen oder stoffwechselbedingten Erkrankungen beinhalten eine ausreichende Flüssigkeitsversorgung der Patienten, ausreichende Versorgung mit anabolen Substraten (üblicherweise intravenöse Dextrose), die Korrektur sekundärer metabolischer Entgleisungen, die Vermeidung pharmakologischer mitochondrialer Toxine und die Gabe von Cofaktor- und/oder Salvage-Therapien.

Allgemeine Empfehlungen zu diesem Thema und zu anderen Aspekten der Behandlung dieser Patienten gibt es im Internet unter bit.ly/mitocare.

Laborparameter

- Die grundlegenden klinisch-chemischen Basiswerte, Glukose, vollständiges Blutbild, Leberfunktion (synthetisch und zellulär), Ammoniak, Ketose und Laktatazidose sollten überwacht und etwaige Entgleisungen behoben werden.
- Bei einer akuten Azidose mit einem pH-Wert $< 7,22$ oder einem Bikarbonatspiegel < 14 mM kann die metabolische Azidose durch Gabe von Natriumbikarbonat als Bolus (1 mEq/kg), gefolgt von einer Dauerinfusion unter Kontrolle gebracht werden.
- Aufgrund einer sekundären Hemmung des Harnstoffzyklus kann Hyperammonämie auftreten. Im Verlauf der Behandlung gegen metabolische Dekompensation sollte der Ammoniakspiegel zurückgehen. Eine Konzentration von > 200 μ M kann eine Salvage-Therapie oder Dialyse erforderlich machen.
- Eine zugrunde liegende Infektion und Fieber sind aggressiv zu behandeln.
- Bei einer kritischen Erkrankung kann es zum Auftreten von Hypothyreose und/oder Cortisolmangel kommen. Die Patienten sollten diesbezüglich untersucht und bei Bedarf behandelt werden.

Intravenöse Flüssigkeiten und Nährstoffe

- Eine Dextrose-/Elektrolyttherapie sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient aufgrund eines katabolen Stressfaktors, insbesondere Fieber, Krankheit oder Erbrechen, nicht in der Lage ist, eine orale Flüssigkeitsaufnahme aufrechtzuerhalten.
- Eine stationäre Aufnahme sollte erwogen werden, nicht nur aufgrund von Dehydrierung, sondern auch zur Verhinderung von Katabolismus durch Gabe von anaboler Nahrung in Form von Dextrose.
- Vor einer aggressiven Flüssigkeitstherapie sollte eine klinische Untersuchung und Laborwertbeurteilung zur Feststellung des Herz- und Nierenstatus des Patienten stattfinden.
- Eine Hydratations- und Substrattherapie umfasst die Gabe von Infusionslösungen mit 5- oder 10 %iger Dextrose, die mit einer Geschwindigkeit des 1,25- bis 1,5-Fachen der Erhaltungsrate verabreicht wird. Es kann eine hohe Dextrosezufuhr mit D10 oder D20 erforderlich sein, insbesondere, wenn eine Azidose oder Stoffwechselentgleisung nicht mit 5 %iger Dextroreflüssigkeit behoben werden. Bei höherer Dextrosezufuhr muss eventuell auch Insulin gegeben werden. Insulin kontrolliert nicht nur Hyperglykämie, sondern unterstützt als starkes anaboles Hormon auch die Protein- und Lipidsynthese. Insulin wird in der Regel im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung mit einer Anfangsdosis im Bereich von 0,05–0,1 E/kg/Stunde gegeben und entsprechend titriert.
- Intravenöse Flüssigkeiten sollten keine Ringer-Laktat-Lösung enthalten.
- Flüssigkeiten sollten auf Grundlage der Laborwerte, der oralen Aufnahme und des Abklingens des zugrunde liegenden metabolischen Stressfaktors abgesetzt werden.
- Sobald die anfängliche Krise vorüber ist, sollte im Rahmen des medizinisch Möglichen eine enterale oder parenterale Ernährung erfolgen (in der Regel innerhalb von 24–48 Stunden). Nach Abklingen der Hyperammonämie und bei Fehlen einer begleitenden Störung des Proteinabbaus kann zusätzlich Protein gegeben werden. Wenn keine primäre oder sekundäre Funktionsstörung der Fettsäureoxidation vorliegt, können auch Lipide gegeben werden.
- Sobald sich die Laborwerte normalisieren, wird die Wiederaufnahme der häuslichen Ernährung des Patienten empfohlen.

Kontraindikationen für Medikamente

- Medikamente, die im Krankheitsfall von Personen mit mitochondrialer Erkrankung grundsätzlich zu vermeiden sind, umfassen Valproinsäure, Statine, Metformin, hochdosiertes Paracetamol, Aminoglykosid-Antibiotika, Linezolid und Erythromycin.
- Es gibt jedoch keine absoluten Kontraindikationen, und diese Medikamente können bei einem fehlenden oder nicht geeigneten alternativen Medikament verabreicht werden, sofern zuvor keine unerwünschte Wirkung auf das Medikament aufgetreten ist.
- Wird ein Medikament wie Valproat im akuten Krankheitsfall zum ersten Mal angewendet, sollten Leberenzyme, Ammoniak und Synthesefunktion der Leber engmaschig überwacht werden.
- Neben den oben genannten Medikamenten kann die Langzeitanwendung ausgewählter Anti-HIV-Therapien, herkömmlicher Neuroleptika und ausgewählter Chemotherapeutika die Mitochondrienfunktion bei manchen Personen verschlechtern.

Therapie mit Antioxidanzien

- Eine Levo-Carnitin-Therapie kann im akuten Krankheitsfall von Nutzen sein. Die Gabe sollte intravenös in einer Dosis von mindestens 100 mg/kg/Tag erfolgen. Falls der Patient eine höhere orale Dosis anwendet, sollte diese Dosis für die Behandlung intravenös verabreicht werden.
- Alle anderen in der häuslichen Umgebung angewendeten Ergänzungsmittel und Antioxidanzien sollten nach Möglichkeit weiterhin über den Mund verabreicht werden.

Anästhesie

- Fragen bezüglich der Anästhesieempfindlichkeit von Personen mit mitochondrialer Erkrankung bleiben weiterhin offen, obwohl für die Patienten ein erhöhtes Risiko für anästhesiebedingte Komplikationen besteht.
- Manche Personen mit mitochondrialer Stoffwechselerkrankung reagieren möglicherweise empfindlicher auf volatile Anästhetika und benötigen eine viel niedrigere Dosis, um einen Bispektralindex (BIS) von < 60 zu erreichen. Dieser Effekt wurde häufiger bei Patienten mit reduzierter Komplex-1-Kapazität beobachtet. Sevofluran wird eventuell besser vertragen als Isofluran und Halothan.
- Zur Minimierung der hämodynamischen Veränderungen sollte eine langsame Titration und Anpassung von volatilen und parenteralen Anästhetika in Betracht gezogen werden.
- Bei denjenigen Patienten mit mitochondrialer Erkrankung und zugrundeliegender Myopathie, Neuropathie oder vermindertem Atemantrieb ist bei der Anwendung von Muskelrelaxanzien Vorsicht geboten.
- Die Frage nach dem potenziellen Risiko der Anwendung von Propofol bei Patienten mit mitochondrialer Erkrankung bleibt weiterhin offen. Allerdings wird Propofol bei Patienten mit mitochondrialer Erkrankung routinemäßig für Kurzsedierungen (unter 30–60 Minuten) ohne offensichtliche klinische Probleme angewendet. Daher ist es vorerst ratsam, die Anwendung von Propofol auf kurze Eingriffe und Kurzsedierungen zu beschränken.
- Lokalanästhetika werden im Allgemeinen von Patienten mit mitochondrialem Defekt gut vertragen.
- Es besteht kein eindeutig nachgewiesener Zusammenhang zwischen maligner Hyperthermie und mitochondrialen Erkrankungen.

Fasten und Operation

- Bei prä- und postoperativem Fasten sollte Katabolismus durch die Gabe von dextroshaltiger intravenöser Flüssigkeit verhindert werden. Die intravenöse Flüssigkeitsgabe wird bis zum Zeitpunkt der Entlassung fortgesetzt, da sie Katabolismus verhindern und nicht einfach Dehydrierung behandeln soll.
- Es wird eine präoperative Aufnahme empfohlen, um die intravenöse Dextrosegabe in einem Fastenzeitraum zu initiieren.
- Intravenöse Flüssigkeiten sollten keine Ringer-Laktat-Lösung enthalten. Von der alleinigen Anwendung physiologischer Kochsalzlösung wird abgeraten, es sei denn, der Patient verträgt keine dextroshaltigen Infusionslösungen.
- Die routinemäßigen klinisch-chemischen Werte, vollständiges Blutbild, Leberfunktion (synthetisch und zellulär), Ammoniak, Ketose und Laktatazidose sollten überwacht und etwaige Entgleisungen behoben werden.

Schlaganfallbehandlung

- Bei schlaganfallartigen Episoden bei Patienten mit primärer mitochondrialer Erkrankung sind in der Regel entsprechende sichtbare Anomalien in der Magnetresonanztomografie vorhanden.
- Die dringende intravenöse Gabe von Argininhydrochlorid in einer Dosis von 0,5 Gramm/kg sollte in der Akutsituation einer schlaganfallartigen Episode in Verbindung mit der MELAS m.3243 A>G-Mutation im *MTTL1*-Gen erfolgen und bei einer schlaganfallähnlichen Episode in Verbindung mit anderen primären mitochondrialen Zytopathien nach Ausschluss anderer Ätiologien erwogen werden.
- Die Patienten sollten nach 3-tägiger kontinuierlicher intravenöser Therapie erneut untersucht werden.
- Die tägliche Einnahme eines Arginin-Ergänzungsmittels zur Schlaganfallprophylaxe sollte beim MELAS-Syndrom erwogen werden.



Tabelle: Medikamentenwarnungen

Wirkstoff	Übliche Anwendungen	Bedenken bei mitochondrialen Erkrankungen
Paracetamol	Analgetikum, Fieberprävention, Kopfschmerzen	Langfristiger oder häufiger Gebrauch kann Glutathion-Reserven erschöpfen und Hepatopathie verursachen
Aminoglykoside	Antibiose	Schwerhörigkeit
Antiretrovirale Wirkstoffe	HIV-Therapie	Beeinträchtigte mtDNA-Replikation und Verschlechterung von peripherer Neuropathie, Leberfunktionsstörung oder Myopathie
Botulinumtoxin	Dystonie, Spastizität	Verstärkung von Schwäche
Pestwurz	Kopfschmerzen	Kann Pyrrolizidinalkaloide (Oxidanzien) enthalten und Hepatopathie verursachen
Metformin	Diabetes	Laktatazidose
Topiramate	Epilepsie, Kopfschmerzen, intrakranielle Hypertonie	Laktatazidose
Statine	Hypercholesterinämie	Verschlechterung von Myopathie und erhöhte Kreatinkinase (CK)
Valproinsäure	Epilepsie, Kopfschmerzen, Stimmungsstörungen, Bewegungsstörungen, Tonusstörungen	Irreversibles Leberversagen und Beginn einer Hepatoenzephalopathie, insbesondere bei <i>POLG</i> -bedingten Erkrankungen; Anfallsverstärkung
Vigabatrin	Epilepsie	Hemmung des mitochondrialen Nukleosid-Salvage-Signalwegs und Verschlechterung von Erkrankungen aufgrund von mtDNA-Depletion

Mit Ausnahme von Valproinsäure bei *POLG*-assoziierten Erkrankungen sind diese Medikamente **nicht kontraindiziert** und können bei entsprechender Vorsicht angewendet werden