

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Lysosomale Speicherkrankheiten

Stulnig T

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (2), 22-26*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Lysosomale Speicherkrankheiten

T. Stulnig

Kurzfassung: Lysosomale Speicherkrankheiten sind eine klinisch und biochemisch heterogene Gruppe von genetischen Erkrankungen, die ihren Ursprung in einer Dysfunktion von lysosomalen Stoffwechselforgängen haben. Lysosomale Speicherkrankheiten sind dramatisch unterdiagnostiziert, obwohl für eine ständig wachsende Anzahl der Erkrankungen wirksame Therapien zur Verfügung stehen. Klinisch manifestieren sich lysosomale Speicherkrankheiten mit neurologischen Störungen, skelettalen Veränderungen, Hepatosplenomegalie und kardiovaskulären Ereignissen und stellen damit wichtige Differenzialdiagnosen häufiger internistischer Erkrankungen dar. In dieser Übersicht wird die Pathophysiologie lysosomaler Speicherkrankheiten dargestellt und anhand besonders relevanter Beispiele

(Mb. Gaucher, Mb. Fabry, Mb. Pompe) auf ihre klinische Präsentation und Diagnostik eingegangen. Aktuell verfügbare Therapieoptionen und solche in fortgeschrittenen Entwicklungsstufen werden beschrieben.

Schlüsselwörter: Mb. Gaucher, Mb. Fabry, Mb. Pompe, Diagnose, Therapie, Enzymersatztherapie

Abstract: Lysosomal Storage Disorders. Lysosomal storage disorders comprise a clinically and biochemically heterogeneous group of genetic diseases caused by a dysfunction of lysosomal metabolism. Lysosomal storage disorders are considerably underdiagnosed although specific

therapeutic options are available for a continuously increasing number of disorders. Clinical manifestations vary, depending on the underlying disorder, but neurologic and skeletal abnormalities, hepatosplenomegaly, and cardiovascular events make lysosomal storage disorders important differential diagnoses for common manifestations of internal diseases. In this review, the molecular pathophysiology is discussed and their clinical presentation and therapy will be exemplified for Gaucher's, Fabry's, and Pompe's disease. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (2): 22–6.**

Key words: Gaucher's disease, Fabry's disease, Pompe's disease, diagnosis, therapy, enzyme replacement therapy

■ Prävalenz lysosomaler Speicherkrankheiten

Wenn auch einzelne lysosomale Speicherkrankheiten selten sind, so liegt doch ihre gemeinsame Prävalenz bei etwa 1 auf 7700 Geburten [1]. Heute kann schon eine Reihe von Erkrankungen im Neugeborenen-Screening festgestellt werden [2]. Besondere klinische Bedeutung haben lysosomale Speicherkrankheiten dadurch erlangt, dass nun eine Reihe von therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung steht (Tab. 1). Daher ist die rechtzeitige Diagnose entscheidend für die Prognose der Patienten. Aufgrund ihrer praktischen Relevanz werden im Folgenden einige lysosomale Speicherkrankheiten beschrieben, für die wirksame Therapien verfügbar sind.

■ Molekulare Pathophysiologie

Eine Reihe von lysosomalen Speicherkrankheiten wurde schon Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben, lange bevor 1955 das Lysosom als saure Zellorganelle mit einer Reihe von Hydrolasen beschrieben und das gemeinsame Konzept lysosomaler Speicherkrankheiten vorgestellt wurde [4, 5]. Heute unterscheidet man > 50 verschiedene Erkrankungen. Makromoleküle werden aus dem Extrazellulärraum über Endosomen oder aus dem Zytosol über Autophagosomen in Lysosomen geleitet, um dort abgebaut zu werden [6]. Spezialisierte Lysosomen haben wichtige Zellfunktionen inne, wie Antigenpräsentation, Autophagie, Signalübertragung und andere. Lysosomalen Speicherkrankheiten liegen meist genetische Defekte lysosomaler Hydrolasen zugrunde, gelegentlich auch

Defekte in Transportproteinen und in der Biogenese von Lysosomen [7–9]. Jede lysosomale Störung führt zur Akkumulation von unverdaulichem Material in Endosomen und Lysosomen, welche die Zellfunktion beeinträchtigen können.

Lysosomen sind ubiquitär vorkommende Zellorganellen. Lysosomale Störungen führen aber nur in den Geweben und Organen zu Krankheiten, in denen der Umsatz des betroffenen Substrats besonders hoch ist [6]. Dementsprechend gibt es sehr unterschiedliche klinische Ausprägungen lysosomaler Speicherkrankheiten. Die Einteilung erfolgt nach der chemischen Struktur des prinzipiell gespeicherten Materials. Erkrankungen mit Speicherung von Glukosaminoglykanen werden als Mukopolysaccharidosen, solche mit vorherrschender Lipidspeicherung als Lipidosen bezeichnet. Meist wird aber nicht nur eine Substanz gespeichert, da ein betroffenes Enzym oft in verschiedenen Abbauwegen involviert ist, oder ein primär angereichertes Material durch andere Enzyme teilweise degradiert wird [7]. Deshalb ist bis heute nicht immer klar, wie ein genetischer Defekt schließlich zu einer besonderen Pathologie und klinischen Präsentation führt. So ist zum Beispiel bei Mb. Gaucher, dem ein Defekt der β -Glukozerebrosidase zugrunde liegt [10], nicht nur Glukozerebrosid, sondern auch das Gangliosid GM3 gespeichert, was der oft vorkommenden Insulinresistenz bei Patienten mit nicht-neuronalem Mb. Gaucher zugrunde liegen dürfte [11–13]. Hingegen soll die Anreicherung von Glukosylsphingosinen, der so genannten Lyso-Form von Glukozerebrosiden, durch ihre Toxizität zur neuronalen Degeneration führen [14]. Ein weiterer Mechanismus der neuronalen Degeneration bei schweren neuronalen Formen der Mb. Gaucher ist eine durch die Akkumulation von Glukozerebrosid im endoplasmatischen Retikulum bewirkte Kalziumfreisetzung mit gesteigerter Neuronenaktivierung [15]. Glukozerebrosid verändert auch andere biochemische Stoffwechselwege und aktiviert die Biosynthese von Phosphatidylcholin durch Stimulation der CTP: Phosphatidylcholin-Cytidyl-Transferase. Dieses Enzym ist nicht nur für die neuronale Pathologie, sondern auch für die Vergrößerung von

Eingelangt am 2. März 2011; angenommen am 18. März 2011; Pre-Publishing Online am 3. Mai 2011

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Stulnig, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.stulnig@meduniwien.ac.at

Makrophagen zu so genannten Gaucher-Zellen erforderlich [16]. Die Aktivierung von Monozyten und Makrophagen führt auch zur vermehrten Freisetzung zahlreicher inflammatorischer Zytokine und anderer Entzündungsmarker, die für die makrophagenabhängigen Symptome verantwortlich sind und auch als Biomarker für die Aktivität des Mb. Gaucher im Patientenmanagement herangezogen werden.

Über ihre pathophysiologische Relevanz hinaus dient die Anreicherung von Substanzen im Blut der (Verlaufs-) Diagnostik lysosomaler Erkrankungen. In vielen Fällen bringt die biochemische Diagnostik durch Nachweis des defekten Enzyms rasch und zuverlässig eine Diagnose. Die Molekulargenetik kann die Diagnose erhärten, allerdings gibt es nicht für alle Mutationen klare Genotyp-Phänotyp-Korrelationen.

■ Therapieoptionen

Die wesentlichste Therapieoption für lysosomale Speicherkrankheiten ist die **Enzymersatztherapie** („enzyme replacement therapy“ [ERT]). Dabei wird ein rekombinant hergestelltes Enzym mit optimierter Struktur in regelmäßigen Abständen (zum Beispiel alle 2 Wochen) infundiert. Die besondere Struktur der Enzyme, die zur Enzymersatztherapie verwendet werden, hat den Zweck, das Enzym mit hoher Effizienz

an den Wirkort, das Lysosom, zu bringen. Dazu bindet das Medikament an Oberflächenrezeptoren, die direkt in das Lysosom eingeschleust werden und dort das Enzym wieder freisetzen. Enzymersatztherapien sind daher spezifische Substitutionstherapien, die die Auswirkungen des Gendefekts aufheben.

Andere Therapieoptionen sind derzeit nur vereinzelt verfügbar, stehen aber in fortgeschrittenen Stadien der klinischen Entwicklung. Bei der **Substratreduktionstherapie** (SRT) gibt man kleinmolekulare Medikamente, die mit der Bildung des Substrats für das defekte Enzym interferieren. Damit reichert sich weniger Substrat an und die toxischen Wirkungen der lysosomalen Speicherung bleiben aus. Ein wesentlicher Vorteil der Substratreduktionstherapie ist, dass zumindest theoretisch das Zentralnervensystem, ein wesentlicher Ort der klinischen Manifestation vieler lysosomaler Speicherkrankheiten, der von herkömmlichen Enzymersatztherapien weitgehend unerfasst bleibt, erreicht werden kann. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Medikamente oral eingenommen werden, was insbesondere von berufstätigen Patienten sehr geschätzt wird. In Österreich ist bislang ein einziges Präparat zugelassen (Miglustat), das für die Therapie des Mb. Gaucher (sofern keine Enzymersatztherapie möglich ist) und der Niemann-Pick-C-Erkrankung zugelassen ist. Ein neuer, äußerst spezifischer

Tabelle 1: Überblick über lysosomale Speicherkrankheiten mit therapeutischen Optionen. Mod. nach [3].

Krankheit	MIM	Protein-Defekt	Typische klinische Manifestation	Therapieoptionen
Mb. Gaucher	606463	β -Glukozerebrosidase	Knochenveränderungen und -schmerzen (Gaucher-Krisen), Hepatosplenomegalie, Panzytopenie, (neurologische Symptome)	ERT (Imiglucerase, Velaglucerase α) [Taliglucerase α , Phase 3] SRT (Miglustat) [Eliglustat, Phase 3]
Mb. Pompe (Glykogenspeicherkrankheit Typ 2)	232300	Saure α -Glukosidase	Proximale Muskelschwäche und -atrophie, Ateminsuffizienz, Kardiomyopathie	ERT (Alglucosidase α) [Chaperon: Duvoglastat, Phase 2]
Mb. Fabry	301500	α -Galaktosidase	Akrale Schmerzen (Fabry-Krisen) und Parästhesien, Angiokeratome, korneale Veränderungen, Proteinurie, Niereninsuffizienz, kardiale Beteiligung, Arrhythmien, zerebrovaskuläre Komplikationen, Insulte	ERT (Agalsidase α , Agalsidase β) [Chaperon: Migalastat, Phase 2]
MPS I (IH Hurler, IS Scheie)	607014–607016	α -Iduronidase	IH: Knochenveränderungen, Dysostosis multiplex, typische Facies (Hurler), neurologische Symptome, Hepatosplenomegalie IS: Gelenksteifigkeit, -schmerzen, Aortenklappenstenose, korneale Trübung	ERT (Laronidase)
MPS II (Hunter)	309900	Iduronat-Sulfatase	Typische Facies, Hepatosplenomegalie, Kleinwuchs	ERT (Idursulfase)
MPS VI (Marotiaux-Lamy)	253200	N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatase	Knochen-/Gelenksveränderungen, Kleinwuchs, pulmonale und kardiale Beteiligung	ERT (Galsulfase)
Niemann-Pick B	607808	Sphingomyelinase	Hepatosplenomegalie, kirschroter Fleck der Retina, Ateminsuffizienz, Pneumonie, neurologische Störungen	[ERT: saure Sphingomyelinase, Phase 1]
Niemann-Pick C	257220	Cholesterin-Transporter	Neonataler Ikterus, Hepatosplenomegalie, Verhaltensstörungen, Ataxie und andere neurologische Störungen, vertikale supranukleäre Blickparese	SRT (Miglustat)
GM2-Gangliosidose (Tay-Sachs; Sandhoff)	606869, 606873	β -Hexosaminidase A bzw. B	Neurologische Symptome, Hepatosplenomegalie, Pneumonie, kirschroter Fleck der Retina	[SRT: Miglustat, Phase 2]

Substanzen, die noch nicht zugelassen sind, sind in eckigen Klammern angeführt. ERT: Enzymersatztherapie; MPS: Mukopolysaccharidose; SOT: Substratoptimierungstherapie; SRT: Substratreduktionstherapie

Hemmstoff (Eliglustat) wird aktuell an der Medizinischen Universität Wien in einer Phase-III-Studie getestet. Neuere Therapieoptionen, die am Substrat angreifen und gerade untersucht werden, sind so genannte **Substratoptimierungstherapien**, bei denen das Substrat durch ein Medikament seine Struktur soweit ändert, dass es vom defekten Enzym besser gebunden und umgesetzt werden kann [3]. Weitere Therapieoptionen, die ihren Angriffspunkt am defekten Enzym haben, sind derzeit in Erprobung, z. B. Chaperone, mit denen Speicherkrankheiten, bei denen die unrichtige Faltung des Enzyms zu dessen vorzeitiger Degradation führt, behandelt werden können [3].

■ Klinische Präsentation, Diagnose und Therapie wichtiger Krankheitsbilder

Mb. Gaucher

Mb. Gaucher (MIM 606463) ist eine häufige lysosomale Speicherkrankheit mit einer Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von etwa 1:70.000 [1, 17], mit deutlich höherer Prävalenz (ca. 1:800) bei Patienten jüdischer Abstammung. Dem Mb. Gaucher liegt eine verminderte Aktivität der β -Glukozerebrosidase (saure β -Glukosidase; Gen: GBA) zugrunde. Dadurch kommt es zur Akkumulation von Glukosylzeramid, aber auch von verschiedenen Gangliosiden (GM1, GM2, GM3, GD3) und Glukosylsphingosinen [7]. Die Akkumulation in Zellen der Monozyten/Makrophagen-Linie führt zur Bildung der so genannten Gaucher-Zellen mit typischem Aussehen, die sich vor allem in Leber, Milz und Knochenmark finden. Dementsprechend ist die Klinik von Patienten mit Mb. Gaucher sehr heterogen. Typisch für die häufige nicht-neuronopathische Form des Mb. Gaucher (Typ 1) sind eine Hepatosplenomegalie, hämatologische und Knochenmanifestationen, aber auch Beteiligungen von Lunge, Herz und Niere sind möglich [18]. Während einige Patienten vorwiegend viszerale Beteiligungen im Sinne von Hepatosplenomegalie und Panzytopenie zeigen, haben andere stark beeinträchtigende Knochenmanifestationen mit nur geringer Organvergrößerung. Auch die Progressionsrate ist sehr variabel und kann sich über den Zeitverlauf ändern [19].

Genetik

Die große klinische Variabilität ist zum Teil durch die sehr verschiedenen Mutationen im GBA-Gen bedingt, die dem Mb. Gaucher zugrunde liegen [20]. Mehr als 300 verschiedene Mutationen sind bekannt, > 80 % davon sind Punktmutationen. Besonders häufige Mutationen sind das N370S-Allel, das mehr als die Hälfte aller Gaucher-Allele betrifft und besonders bei nicht-jüdischen Europäern und Patienten jüdischer Abstammung vorkommt. In homo- oder heterozygoter Form führt das N370S-Allel zum Mb. Gaucher Typ 1 [21, 22]. Das Allel L444P macht 18 % aller mutierten Allele aus und ist mit Mb. Gaucher Typ 3 in Nordschweden (Norbottnischer Typ) assoziiert [23]. Das 84GG-Allel macht 7 % aller Gaucher-Allele aus, verhindert durch eine Insertion die Produktion eines Proteins und kommt nur heterozygot vor.

Der Mb. Gaucher wird klassischerweise in 3 Typen eingeteilt. Der Typ 1 wird heute als nicht-neuronopathische Form bezeichnet und macht > 90 % aller Fälle aus. Bei den neuronopathischen Formen der Mb. Gaucher unterscheidet man die

akut-neuronopathische (Typ 2) und die chronisch-neuronopathische Verlaufsform (Typ 3). Kürzlich erschienene Arbeiten zeigen aber, dass bei genauer Untersuchung etwa die Hälfte der Patienten mit Mb. Gaucher Typ 1 neurologische Manifestationen hat [24]. Dazu gehören insbesondere Parkinson-ähnliche Symptomatik und periphere Neuropathien, im Gegensatz zu den typischen neurologischen Manifestationen bei Typ 3, wie okulomotorische Symptome und myoklonische Epilepsien, die bei den Typ-1-Patienten fehlen. Daher sollte bei jedem Patienten mit Mb. Gaucher zumindest initial auch eine genaue neurologische Untersuchung erfolgen.

Diagnose und Therapie

Die Diagnose Mb. Gaucher wird in der Regel durch Nachweis einer verringerten Aktivität der Glukozerebrosidase in Leukozyten des peripheren Blutes gestellt. Sie wird durch eine Mutationsanalyse bestätigt, die auch für das Screening von Verwandten und die genetische Beratung wichtig ist. Der Nachweis von Gaucher-Zellen im Knochenmark kann die Diagnose ebenfalls erhärten.

Die Betreuung von Patienten mit Mb. Gaucher – wie auch aller anderen Patienten mit seltenen Erkrankungen – sollte jedenfalls in enger Anbindung an ein Zentrum erfolgen. Nach Diagnosestellung ist eine Reihe von Untersuchungen angezeigt, um das aktuelle Stadium und in weiterer Folge die Progression der Erkrankung festzustellen. Neben einer Familienanamnese und einer genauen physikalischen Untersuchung gehören dazu unter anderem die Bestimmung von hämatologischen Parametern, Biomarker der Erkrankungsaktivität (z. B. Chitotriosidase und andere), diverse radiologische Untersuchungen zum Nachweis von Organ- und Knochenmanifestationen, eine neurologische Begutachtung sowie eine standardisierte Evaluierung von Schmerz und Lebensqualität. Weitere, z. B. kardiopulmonale Untersuchungen können ebenfalls erforderlich sein. Die Untersuchungen müssen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden, um festzustellen, ob Therapieziele erreicht wurden [25].

Im Anschluss an die initiale Evaluierung steht die Entscheidung hinsichtlich der Einleitung einer spezifischen Therapie, heute in erster Linie der Enzymersatztherapie [25, 26]. Ziele der Therapie sind die Ausschaltung von Beschwerden, die Prävention irreversibler Schäden und die Verbesserung der allgemeinen Gesundheit sowie – bei Kindern und Jugendlichen – ein optimales Wachstum und eine altersentsprechende Entwicklung [25]. Die Enzymersatztherapie mit Imiglucerase ist seit Jahren der Standard der Therapie für den nicht-neuronopathischen Mb. Gaucher, im Sommer 2009 wurde auch als alternatives Präparat Velaglucerase α zugelassen. Beide Therapien haben sich als sehr wirksam in der Behandlung besonders der viszeralen, aber auch der Knochenmanifestationen beim häufigsten Mb. Gaucher Typ 1 erwiesen [27, 28]. Aufgrund der hohen Therapiekosten muss die Indikation streng gestellt und die Dosierung laufend überwacht werden.

Eine Substratreduktionstherapie mit Miglustat kann bei Patienten mit mildem oder mäßig stark ausgeprägtem Mb. Gaucher eingesetzt werden, die eine Enzymersatztherapie ablehnen oder nicht erhalten können. Derzeit wird ein neues

Medikament zur Substratreduktion bei Mb. Gaucher an der Medizinischen Universität Wien getestet. Eliglustat zeichnet sich durch eine besonders hohe Spezifität aus und hat deutlich geringere Nebenwirkungen als sein Vorläufer. Weitere pharmakologische Therapien einschließlich einer pharmakologischen Chaperon-Therapie sind in Entwicklung (Tab. 1).

Während früher die Splenektomie zur Verbesserung der Panzytopenie durchgeführt wurde, stellt sie seit Einführung der Enzyersatztherapie nur noch eine *Ultima Ratio* für wenige Fälle dar. Die Knochenmarkstransplantation ist nur für ausgewählte Patienten mit neuronopathischem Mb. Gaucher eine Option.

Neben diesen spezifischen Therapien kommen nicht-steroidale Antirheumatika zur Schmerzbehandlung bei Knochenkrisen zur Anwendung. Bisphosphonate können zusätzlich zur Enzyersatztherapie helfen, die Knochendichte zu verbessern [29].

Mb. Fabry

Mb. Fabry (MIM 301500) wird X-chromosomal vererbt und basiert auf einer defekten lysosomalen α -Galaktosidase-Aktivität [30]. Dadurch kommt es zu einer Akkumulation von Globotriaosylceramid (Gb3) und verwandten Sphingolipiden in Lysosomen des Endothels, der Niere, des Herzens und der Nerven [31]. Es folgen Zelltod, mikrovaskuläre Veränderungen, oxidativer Stress, Gewebeschämie, und schließlich irreversible kardiale und renale Schäden. Die Prävalenz der Erkrankung liegt um 1/100.000 Geburten, Daten aus dem Neugeborenen-Screening weisen aber auf deutlich höhere Prävalenzen hin (ca. 30/100.000) [32].

Die meisten Patienten werden zwischen dem 3. und 10. Lebensjahr symptomatisch, Mädchen etwas später. Mb. Fabry ist eine progressive Erkrankung, die unbehandelt zu Niereninsuffizienz und lebensbedrohlichen kardiovaskulären und zerebrovaskulären Komplikationen führt und damit die Lebenserwartung deutlich verkürzt [33]. Die klassische Fabry-Krankheit findet man bei hemizygot betroffenen Männern ohne nachweisbare α -Galaktosidase-Aktivität; sie ist gekennzeichnet durch neurologische, kutane, renale, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Manifestationen und Beeinträchtigung des Gehörs und des Gleichgewichtssinnes. Schmerz ist oft ein Frühzeichen der Fabry-Erkrankung und findet sich in ca. $\frac{2}{3}$ der Fälle, entweder als heftige Schmerzattacken vornehmlich an den Extremitäten („Fabry-Krisen“) oder als chronischer Schmerz mit Parästhesien [31]. Da der Schmerz mit zunehmendem Alter schwinden kann, muss bei Verdacht explizit nach Akroparästhesien gefragt werden [34]. Weitere wichtige klinische Frühzeichen sind gastrointestinale Symptome mit abdominalen Schmerzen (besonders postprandial), Diarrhö, Übelkeit oder Erbrechen bis hin zu Anorexie, die auf eine Ablagerung von Gb3 in den autonomen Ganglien zurückgeführt werden [35]. Typische Hautzeichen sind Angiokeratome, die der Erkrankung auch den Namen Angiokeratoma corporis diffusum verliehen haben. Angiokeratome finden sich besonders an Gesäß, Lenden, Nabelregion und Oberschenkel sowie im Mund [31]. Dazu kommen korneale Veränderungen („Cornea verticillata“), die selten die Sicht beeinträchtigen, und Tinnitus. Die renalen Manifestationen begin-

nen mit Mikroalbuminurie/Proteinurie, gefolgt von Isosthenurie und Reduktion der Filtrationsleistung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz, die meist zwischen der dritten und fünften Dekade erreicht wird [33]. Etwa die Hälfte der Patienten mit Mb. Fabry haben kardiale Symptome, darunter linksventrikuläre Hypertrophie, Angina pectoris, Dyspnoe und Arrhythmien [33], wobei auch ein kurzes PR-Intervall und verlängerte QRS-Komplexe im EKG richtungsweisend sein können [36]. Zusammen mit Myokardischämie und Infarkten führt der Mb. Fabry zu einer progressiven Myokardfibrose und Tod durch maligne Arrhythmien. Zerebrovaskuläre Komplikationen bis hin zu ischämischen Insulten gehören zu den besonders beeinträchtigenden Ereignissen.

Die frühe Diagnosestellung ist aufgrund der effektiven Therapie besonders wichtig. Bei Männern kann die Diagnose anhand einer verminderten α -Galaktosidase-Aktivität in Plasma oder Leukozyten gestellt werden. Bei Frauen ist die biochemische Analyse unzuverlässig, sodass eine Genotypisierung erfolgen muss. Mittlerweile gibt es auch ein Neugeborenen-Screening auf Mb. Fabry, um Patienten bereits vor der klinischen Manifestation erkennen zu können [2].

Die Hauptsäule der Therapie bei Mb. Fabry ist die Enzyersatztherapie mit Agalsidase- α oder - β . Für beide Präparate wurde die Wirksamkeit und Sicherheit nachgewiesen. Darüber hinaus sind Analgetika, ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker, Antiarrhythmika und gegebenenfalls eine Nierenersatztherapie wichtige unterstützende Maßnahmen.

Mb. Pompe

Mb. Pompe oder Glykogenspeicherkrankheit Typ 2 (MIM 232300) ist als einzige besondere Form der Glykogen-Speicherkrankheiten eine lysosomale Speicherkrankheit ohne direkte Auswirkung auf den Energiestoffwechsel. Die Prävalenz liegt bei etwa 1/40.000 [37]. Mb. Pompe basiert auf einem Defekt der sauren α -Glukosidase (Gen: GAA), die im Lysosom hauptsächlich α -1,4-glykosidische Bindungen im Glykogen spaltet. Bei verminderter oder fehlender Aktivität kommt es daher zur Akkumulation von Glykogen in Lysosomen, besonders im Muskel, mit nachfolgendem Zelluntergang [37]. Klinische Folge davon ist eine progressive Muskelschwäche und -atrophie. Basierend auf dem Alter der klinischen Manifestation unterscheidet man infantile, juvenile und adulte Formen des Mb. Pompe, die sich in ihrer Ausprägung und Organbeteiligung unterscheiden [38]. Beim infantilen Mb. Pompe steht meist die ausgeprägte Kardiomyopathie im Vordergrund, welche unbehandelt in den ersten 18 Monaten zum Tod führt. Bei der erwachsenen Form findet sich vorwiegend eine proximale Muskelschwäche und -atrophie sowie eine Beteiligung der Atemmuskulatur, bei genauer Untersuchung wird aber auch bei diesen Patienten oft eine kardiale Beteiligung festgestellt [39]. Für den juvenilen und adulten Mb. Pompe stellt sich bei myopathischem Krankheitsbild und meist erhöhter Serum-CK die Verdachtsdiagnose oft aufgrund einer Muskelbiopsie mit Glykogenvakuolen. Die Bestimmung der sauren α -Glukosidase erfolgt in der Muskelbiopsie oder in kultivierten Fibroblasten, ist heute aber auch im Blut (Leukozyten) oder Trockenblut in spezialisierten Labors möglich [40]. Eine molekulargenetische Analyse zumindest

der häufigen Splice-Site-Mutation (IVS 1-13 t>g) kann bei adulten Patienten durchgeführt werden. Auch für den Mb. Pompe gibt es eine wirksame Enzymersatztherapie mit Alglucosidase- α . Bei infantilen Patienten führt die Behandlung zu einer dramatischen Reduktion von Mortalität (-97 %) sowie invasiver und nicht-invasiver Beatmungspflichtigkeit (-91 % bzw. -87 %) [41]. Bei Patienten mit der adulten Form bringt die Enzymersatztherapie in der Belastbarkeit und der Lungenfunktion Vorteile, die für die Lebensqualität von entscheidender Bedeutung sind [42].

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

- Lysosomale Speicherkrankheiten kommen mit einer Prävalenz von knapp < 1/8000 durchaus in der internistischen, endokrinologischen oder neurologischen Praxis vor und sollten daher in die Differenzialdiagnose mit einbezogen werden.
- Für den Internisten und Endokrinologen ergibt sich z. B. die Differenzialdiagnose bei Knochenerkrankungen oder bei Hepatosplenomegalie, denen ein Mb. Gaucher zugrunde liegen kann, oder bei Niereninsuffizienz und vaskulären Veränderungen, die auf einen Mb. Fabry hinweisen können.
- Für eine Reihe von lysosomalen Speicherkrankheiten gibt es wirksame Therapien, besonders Enzymersatztherapien.
- Für die Diagnosestellung und das Management der Patienten sollte jedenfalls der enge Kontakt mit einem Stoffwechszentrum hergestellt werden.

Literatur:

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
2. Hwu WL, Chien YH, Lee NC. Newborn screening for neuropathic lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 2010; 33: 381-6.
3. Beck M. Emerging drugs for lysosomal storage diseases. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010; 15: 495-507.
4. De Duve C, Pressman BC, Gianetto R, et al. Tissue fractionation studies. 6. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat-liver tissue. *Biochim J* 1955; 60: 604-17.
5. Hers HG. Inborn lysosomal diseases. *Gastroenterology* 1965; 48: 625-33.
6. Parkinson-Lawrence EJ, Shandala T, Prodoehl M, et al. Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology. *Physiology (Bethesda)* 2010; 25: 102-15.
7. Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: from storage to cellular damage. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 684-96.
8. Ruivo R, Anne C, Sagne C, et al. Molecular and cellular basis of lysosomal trans-

membrane protein dysfunction. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 636-49.

9. Dierks T, Schlotawa L, Frese MA, et al. Molecular basis of multiple sulfatase deficiency, mucopolidosis II/III and Niemann-Pick C1 disease - Lysosomal storage disorders caused by defects of non-lysosomal proteins. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 710-25.
10. Brady RO, Kanfer JN, Bradley RM, et al. Demonstration of a deficiency of glucocerebroside-cleaving enzyme in Gaucher's disease. *J Clin Invest* 1966; 45: 1112-5.
11. Nilsson O, Mansson JE, Hakansson G, et al. The occurrence of psychosine and other glycolipids in spleen and liver from the three major types of Gaucher's disease. *Biochim Biophys Acta* 1982; 712: 453-63.
12. Tagami S, Inokuchi Ji J, Kabayama K, et al. Ganglioside GM3 participates in the pathological conditions of insulin resistance. *J Biol Chem* 2002; 277: 3085-92.
13. Langeveld M, Ghuaharali KJ, Sauerwein HP, et al. Type I Gaucher disease, a glycosphingolipid storage disorder, is associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 845-51.
14. Schueler UH, Kolter T, Kaneski CR, et al. Toxicity of glucosylsphingosine (glucosylpsi-

sine) to cultured neuronal cells: a model system for assessing neuronal damage in Gaucher disease type 2 and 3. *Neurobiol Dis* 2003; 14: 595-601.

15. Pelled D, Trajkovic-Bodenec S, Lloyd-Evans E, et al. Enhanced calcium release in the acute neuropathic form of Gaucher disease. *Neurobiol Dis* 2005; 18: 83-8.
16. Kacher Y, Golan A, Pewzner-Jung Y, et al. Changes in macrophage morphology in a Gaucher disease model are dependent on CTP:phosphocholine cytidyltransferase alpha. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 39: 124-9.
17. Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 519-24.
18. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10: 657-89.
19. Pastores GM, Giraldo P, Cherin P, et al. Goal-oriented therapy with miglustat in Gaucher disease. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 23-37.
20. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, et al. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008; 29: 567-83.
21. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-43.
22. Koprivica V, Stone DL, Park JK, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1777-86.
23. Dahl N, Lagerstrom M, Erikson A, et al. Gaucher disease type III (Norrbottnian type) is caused by a single mutation in exon 10 of the glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 275-8.
24. Cherin P, Rose C, de Roux-Serratrice C, et al. The neurological manifestations of Gaucher disease type 1: the French Observatoire on Gaucher disease (FROG). *J Inher Metab Dis* 2010; 33: 331-8.
25. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; 41: 4-14.
26. Gaucher disease. Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. *JAMA* 1996; 275: 548-53.
27. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113: 112-9.
28. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency - macrophage-targeted

glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1464-70.

29. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004; 104: 1253-7.
30. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276: 1163-7.
31. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
32. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 31-40.
33. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2102-11.
34. Naleschinski D, Arning K, Baron R. Fabry disease - pain doctors have to find the missing ones. *Pain* 2009; 145: 10-1.
35. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1447-53.
36. Gambarin FI, Disabella E, Narula J, et al. When should cardiologists suspect Anderson-Fabry disease? *Am J Cardiol* 2010; 106: 1492-9.
37. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. McGraw-Hill, New York, 2001; 3389-420.
38. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006; 8: 267-88.
39. Soliman OI, van der Beek NA, van Doorn PA, et al. Cardiac involvement in adults with Pompe disease. *J Intern Med* 2008; 264: 333-9.
40. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 275-81.
41. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009; 66: 329-35.
42. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alpha in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1396-406.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig

Medizinstudium in Innsbruck. Ausbildung zum Facharzt in Innerer Medizin und Zusatzfacharzt in Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen an der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien; Habilitation in Innerer Medizin. Auslandsaufenthalt am Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden. Leiter der Ambulanz für Lipidstoffwechsel und angeborene Stoffwechselstörungen an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)