

Steckbrief seltene Erkrankungen

In dieser Rubrik stellen wir Ihnen kurz und knapp „Orphan Diseases“ vor, bei denen es aktuell neue Erkenntnisse zu Diagnostik und Therapie gibt.

Fachliche Betreuung:
Dr. Christina Lampe, Zentrum
Seltene Erkrankungen, Dr. Horst
Schmidt Kliniken Wiesbaden



Morbus Gaucher

Synonyme: Glucocerebrosidase-Mangel, Mangel der sauren beta-Glukosidase

Prävalenz: 1–9/100.000; die Prävalenz bei Geburt ist allgemein etwa 1:60.000

Gen/Erbgang: Mutationen im GBA-1-Gen in der Chromosomenregion 1q21; rund 300 Mutationen konnten bisher identifiziert werden./autosomal-rezessiv

Pathophysiologie: Die Gaucher-Krankheit zählt zu den lysosomalen Speicherkrankheiten und wird durch den Aktivitätsmangel eines lysosomalen Enzyms, der β -Glucocerebrosidase, verursacht. Es kommt zum Anstieg von Glukosylceramid, das in den Makrophagen akkumuliert, die zu Gaucher-Speicherzellen anschwellen. Sie sammeln sich insbesondere in Milz, Leber und Knochenmark an.

Befunde: Die klinischen Manifestationen sind außerordentlich variabel. Die Erkrankung kann in allen Altersgruppen auftreten, am häufigsten sind Milz (Splenomegalie), Leber (Hepatomegalie) und Knochen (z.B. Knocheninfarkte, Erlenmeyerkolben-Deformation) beeinträchtigt. Ein weiteres häufiges Symptom ist Fatigue.

Klinik: Es kommen drei Formen vor: Typ 1 ist die chronische, nicht neurologische Form. Sie kommt bei rund 95 % aller Fälle vor. Dieser Typ ist eine heterogene Erkrankung, charakterisiert durch viszerale Symptome wie Organomegalie (Milz, Leber), Knochensymptome (Schmerzen,

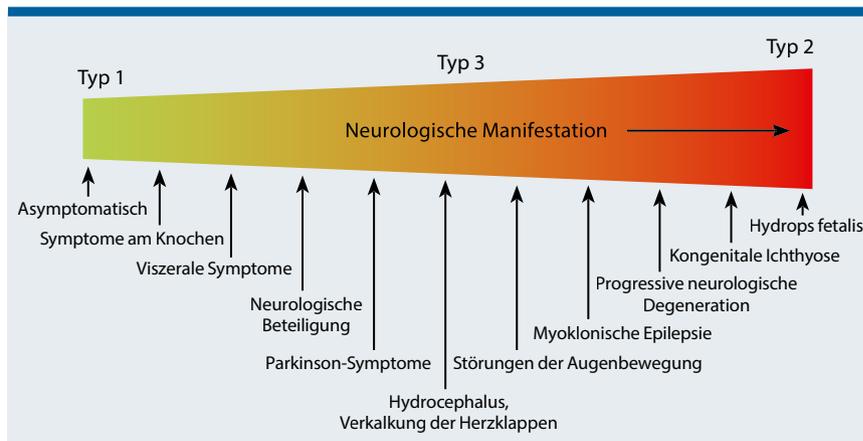


Abb. 1: Klassifikation des Morbus Gaucher

Knocheninfarkte, Osteonekrose) und Zytopenie (Thrombozytopenie, Anämie, seltener auch Neutropenie).

Bei Typ 2 und 3 kommt es zu einer neurologischen Manifestation (**Abb. 1**). Typ 2, die akute neurologische Form der Gaucher-Krankheit, wird sehr früh manifest (im ersten Lebensjahr). Es kommt zu einer progressiven neurologischen Degeneration mit myoklonischer Epilepsie, Wachstumsstörung, Kachexie und Organomegalie. Die Kinder versterben früh. Typ 3, die subakute neurologische Form, ist gekennzeichnet durch eine progrediente Entwicklungsstörung (okulomotorische Apraxie, myoklonische Epilepsie, Ataxie) zusammen mit den Symptomen des Typ 1. Der Beginn liegt in der Kindheit oder Adoleszenz.

Diagnose: Die Aktivität der β -Glucocerebrosidase ist erniedrigt, die Chitro-

triosidase-Aktivität ist erhöht. Andere Inflammationsparameter wie z. B. Ferritin können erhöht sein. Zusätzlich steht eine molekulargenetische Diagnostik zur Verfügung.

Therapie: Es steht eine Enzymersatztherapie bei Typ 1 in Form von Velaglucerase alpha (VPRIV) und Imiglucerase (Cerezyme®) zur Verfügung. Substratreduktionstherapie mit Miglustat (Zavesca®) ist eine alternative Therapie der zweiten Wahl. Eliglustat (Cerdelga®) ist eine Option bei Erwachsenen mit Typ 1, die in Bezug auf Cytochrom P450 2D6 langsame, intermediäre oder schnelle Metabolisierer sind.

Quellen:

1. Orpha.net
2. Nalysnyk L et al. Gaucher disease epidemiology and natural history. Hematology 2016;20:1–9