

# Seltene Stoffwechselerkrankungen mit Manifestation im Erwachsenenalter

Wegweiser vom Symptom zur Diagnostik



Stoffwechselerkrankungen imponieren durch zahlreiche unspezifische Symptome, sodass die **Diagnosefindung erschwert** wird.

Stoffwechselerkrankungen können in **jedem Alter** auftreten.

Die Dunkelziffern bei M. Fabry und M. Gaucher liegen circa **3,5 x höher** als die Zahl registrierter Patient\*innen in Deutschland.

Bei M. Fabry treten Verzögerungen bei der **Diagnosestellung von bis zu 15 Jahren** auf.

**Über 30** verschiedene Enzyersatztherapien haben in Deutschland eine Marktzulassung.

(Enzyminhibitoren, Präparate bei Enzymmangel und Transportproteine)

Nahezu alle Stoffwechselerkrankungen gehören zu den seltenen Erkrankungen, auch „**orphan diseases**“ genannt.

Circa **1 von 50** idiopathischen Splenomegalien wird durch M. Gaucher verursacht.

Stoffwechselerkrankungen treten in der Praxis des Allgemeinmediziners **rund 1 Mal im Jahr** auf.

## Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

in Deutschland, Österreich und der Schweiz gibt es derzeit mindestens 50.000 erwachsene Patient\*innen mit angeborenen seltenen Stoffwechselerkrankungen, für die derzeit noch keine ausreichende medizinische Versorgung zur Verfügung steht. Demgegenüber existieren für einige Erkrankungen Behandlungsmöglichkeiten, die bisher jedoch nur wenig genutzt werden – auch aufgrund der bisher unzureichenden Diagnostik und nicht erkannten Erkrankungen.

Angeborene Stoffwechselerkrankungen lassen sich grob in eine Gruppe mit Manifestation im Kindes- und Jugendalter und eine Gruppe mit Manifestation im Erwachsenenalter unterteilen. Durch die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten (insb. Enzyersatztherapie) existieren mittlerweile Möglichkeiten, einen Teil dieser nicht heilbaren genetischen Krankheiten mehr oder weniger erfolgreich zu behandeln und Funktionsdefizite auszugleichen.

Bei der Gruppe mit überwiegender Manifestation im Erwachsenenalter finden das diagnostische und differenzialdiagnostische Vorgehen und die Therapie traditionell in der Erwachsenenmedizin statt. Die Behandlung von Erwachsenen und damit einhergehend auch deren Diagnostik stehen jedoch erst am Anfang. In Zukunft wird sich das Gebiet durch den Einsatz neuer Therapien (z. B. Chaperone) stark ausweiten und wird für verschiedene Fachgebiete an Bedeutung gewinnen.

Dieses Kompendium soll Sie bei der Diagnostik von Patient\*innen mit angeborenen seltenen Stoffwechselerkrankungen mit Manifestation im Erwachsenenalter unterstützen, für die eine Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht. So können diese Erkrankungen rechtzeitig erkannt und einer Therapie zugeführt werden – ausgehend von den jeweiligen Kardinalsymptomen. Diese sind in einem entsprechenden Pfad als übersichtlicher Wegweiser in der Mitte des Hefts aufgeführt.

Bitte beachten Sie, dass für nahezu jegliche Diagnostik im Bereich der seltenen Stoffwechselerkrankungen eine Einverständniserklärung des Patienten oder der Patientin nötig ist (Informationen zur Vorgehensweise finden Sie auf den Seiten 14/15). Daher sprechen Sie gerne Ihr zuständiges Labor der Limbach Gruppe SE zu Fragen rund um die Diagnostik und das weitere Vorgehen an.

Ihre Fachärztinnen und Fachärzte der Limbach Gruppe SE

Sphingolipidosen.....	6
Morbus Fabry .....	6
Morbus Gaucher Typ I.....	7
Niemann-Pick-Krankheit .....	7
Leitpfad vom Kardinalsymptom zur Erkrankung .....	8
Oligosaccharidosen .....	10
Hypophosphatasie.....	10
Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen .....	11
Mukopolysaccharidosen .....	12
Cholesterinester-Speicherkrankheit .....	13
Morbus Pompe .....	14
Hinweise zur Diagnostik .....	14
Tabellarische Zusammenfassung des Kompendiums .....	15

#### Literatur:

vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U (Hrsg.): Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen. Springer-Verlag Berlin/Heidelberg 2014.

de la Fuente M, Lombardero L, Gómez-González A et al.: Enzyme Therapy: Current Challenges and Future Perspectives. Int. J Mol Sci. 2021; 22 (17): 9181. <https://doi.org/10.3390/ijms22179181>.

Fabry disease: genetics, pathology, and treatment, Bernardes et al., 2020 <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.51.10>

Mole SE, Anderson G, Band HA et al.: Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis. Lancet Neurol. 2019; 18 (1): 107-116. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30368-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30368-5).

NCL-Stiftung / Steinfeld R, Nickel M: KINDERDEMENZ: Diagnostik und Therapie der Neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCL) – mit Schwerpunkt juvenile CLN3.

[https://cme.medlearning.de/ncl-stiftung/kinderdemenz\\_rez/pdf/cme.pdf](https://cme.medlearning.de/ncl-stiftung/kinderdemenz_rez/pdf/cme.pdf)

# Sphingolipidosen

## Morbus Fabry

Der Morbus Fabry ist eine lysosomale Speicherkrankheit mit genetisch bedingtem Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase und wird X-chromosomal vererbt. Die Prävalenz wird bei Männern auf ca. 1 : 40.000 und bei Frauen 1 : 20.000 geschätzt. Insgesamt zeigt die Erkrankung eine große Heterogenität, was Schweregrad und Symptomatik betrifft. Das Manifestationsalter ist äußerst variabel und kann vom Kindesalter bis ins höhere Lebensalter reichen.

### Klinik

- Variierende Symptomatik, die fast alle Organsysteme (ZNS, Augen, Herz, Niere und Haut) betreffen kann
- Erste Symptome können Schmerzen an den Extremitäten (z. B. Fußsohlen) sein.
- Weitere Symptome können Angiokeratome, Niereninsuffizienz und in mehr als 50 % der Fälle kardiale Symptome sein.
- Ca. 10-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko bei unbehandelten Patientinnen und Patienten
- Es kann entweder eine Enzymersatztherapie, durch Gabe eines synthetischen  $\alpha$ -Galaktosidase-Enzyms, oder eine Chaperon-Therapie erfolgen.

### Labordiagnostik

Für die Diagnosestellung eignen sich die  $\alpha$ -Galaktosidase und eine humangenetische Analyse des *GLA*-Gens. Es muss berücksichtigt werden, dass die Enzymbestimmung

nur bei männlichen Patient\*innen zum Ausschluss oder Nachweis der Erkrankung dienen kann. Frauen können aufgrund des zweiten X-Chromosoms – welches in der Regel ein zweites intaktes *GLA*-Allel enthält – ein Leben lang asymptomatisch bleiben und eine  $\alpha$ -Galaktosidaseaktivität im Normbereich aufweisen. Kommt es zu Symptomen, treten diese durch die *GLA*-Restaktivität des zweiten Allels meist zeitverzögert auf. Bei Patientinnen ist die genetische Untersuchung zur Diagnosestellung daher obligat.

### Weiterführende Informationen

LaborAktuell: Morbus Fabry

### Fallbeispiel

Ein ca. 20-jähriger Mann klagt über anhaltende Fußsohlenschmerzen. Er hat bereits mehrere Orthopäd\*innen in der Region konsultiert, jedoch führte keine orthopädische Maßnahme, wie Schuheinlagen oder Physiotherapie, zu einer anhaltenden Besserung. Hinzu kommt nun eine rasche Verschlechterung seiner renalen Funktion. In der Familie des Patient\*innen sind mehrere Verwandte bereits früh an einem Herzinfarkt verstorben.

## Morbus Gaucher Typ I

Morbus Gaucher ist eine lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen autosomal-rezessiven Defekt des lysosomalen Enzyms  $\beta$ -Glukozerebrosidase verursacht wird. Die  $\beta$ -Glukozerebrosidase ist mit anderen lysosomalen Enzymen am hydrolytischen Abbau komplexer Glykosphingolipide aus der Zellmembran beteiligt. Der Morbus Gaucher Typ I ist die häufigste Form der Morbus-Gaucher-Erkrankungen (92 % aller Gaucher-Patient\*innen), wobei man grundlegend drei Typen unterscheidet. Die Prävalenz wird auf ca. 1 : 40.000/Jahr geschätzt, wobei vermutet wird, dass viele Gaucher-Patient\*innen bisher nicht diagnostiziert wurden.

### Klinik

- Erste Symptome wie z. B. Fatigue, Adynamie und Asthenie sowie unspezifische Knochenbeschwerden treten oft erst im Erwachsenenalter auf.
- Hauptmerkmale sind eine Hepatosplenomegalie, Thrombopenie und ossäre Manifestationen.
- Unbehandelte Gaucher-Typ-I-Patient\*innen haben eine deutlich verminderte Lebenserwartung.
- Makrophagen mit Glukozerebrosidanhäufungen (Gaucher-Zellen) sind in Milz, Leber und Knochenmark zu finden.
- Es kann eine Enzymersatztherapie, durch Gabe eines synthetischen  $\beta$ -Glukozerebrosidase-Enzyms, erfolgen.

### Labordiagnostik

Für die Diagnosestellung wird die  $\beta$ -Glukozerebrosidase-Aktivität in Leukozyten aus EDTA-Blut bestimmt und kann durch eine humangenetische Analyse des *GBA*-Gens bestätigt werden.

### Fallbeispiel

Ein 40-jähriger Patient stellt sich beim Hausarzt wegen Antriebslosigkeit und Knochenschmerzen vor. Das Blutbild zeigt eine Thrombozytopenie, woraufhin der Patient zum Onkologen mit Verdacht auf eine Leukämie überwiesen wird. Aufgrund der zusätzlich festgestellten Hepatosplenomegalie wird eine humangenetische Analyse des  $\beta$ -Glukozerebrosidase Gens zur differenzialdiagnostischen Ausschlussuntersuchung von Morbus Gaucher angefordert.

## Niemann-Pick-Krankheit

Die Niemann-Pick-Krankheit Typ C ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Lipidspeicherkrankheit, die durch eine Mutation im *NPC1*- (95 % der Fälle) oder *NPC2*-Gen (5 % der Fälle) verursacht wird. Dies führt zu einer gestörten Verarbeitung von Cholesterin. Die Prävalenz liegt in Deutschland geschätzt bei 0,7 pro 100.000 Geburten.

### Klinik

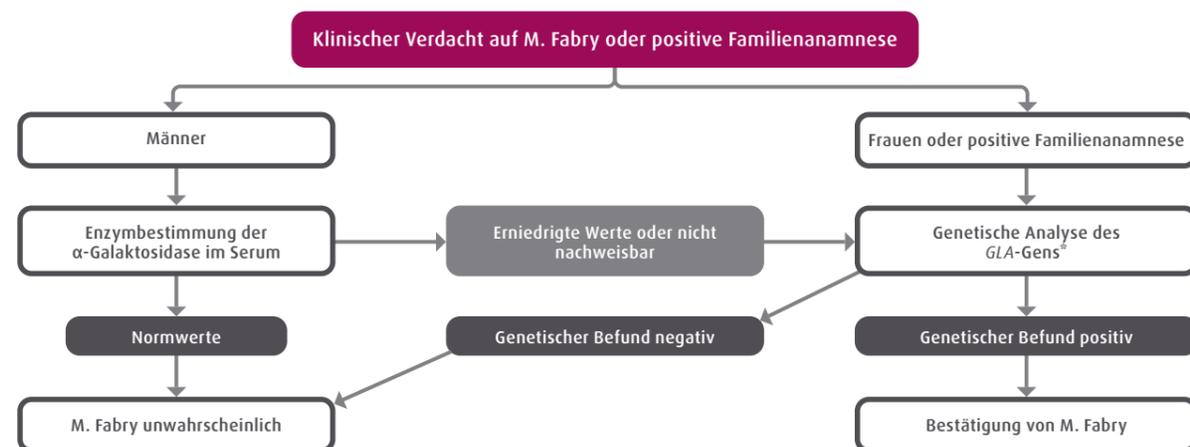
- Heterogene Klinik
- Krankheitsbeginn kann bis zur 6. Dekade erfolgen.
- Im Kindesalter sind vor allem Leber und Milz betroffen, aber teilweise tritt auch eine Hepatosplenomegalie mit respiratorischer Insuffizienz auf.
- Im Erwachsenenalter etabliert sich die tödlich verlaufende neurologische Symptomatik wie z. B. Ataxie, Dystonie, Dysarthrie, Dysphagie, Demenz und eine psychiatrische Komponente.
- Viele Patient\*innen haben auch eine vertikale supranukleäre Blickparese und entwickeln später eine horizontale Blickparese.
- Durch eine Substratinhibitionstherapie mit Iminozucker Miglustat wird der Krankheitsverlauf stabilisiert.

### Labordiagnostik

Durch eine humangenetische Analyse der beiden Gene *NPC1* und *NPC2* kann eine Diagnose gestellt werden. Außerdem können durch den Filipin-Test in kultivierten Hautfibroblasten die NPC-positiven Zellen dargestellt werden, indem die fluoreszent gefärbten, mit Cholesterin gefüllten, perinukleären Vesikel visualisiert werden.

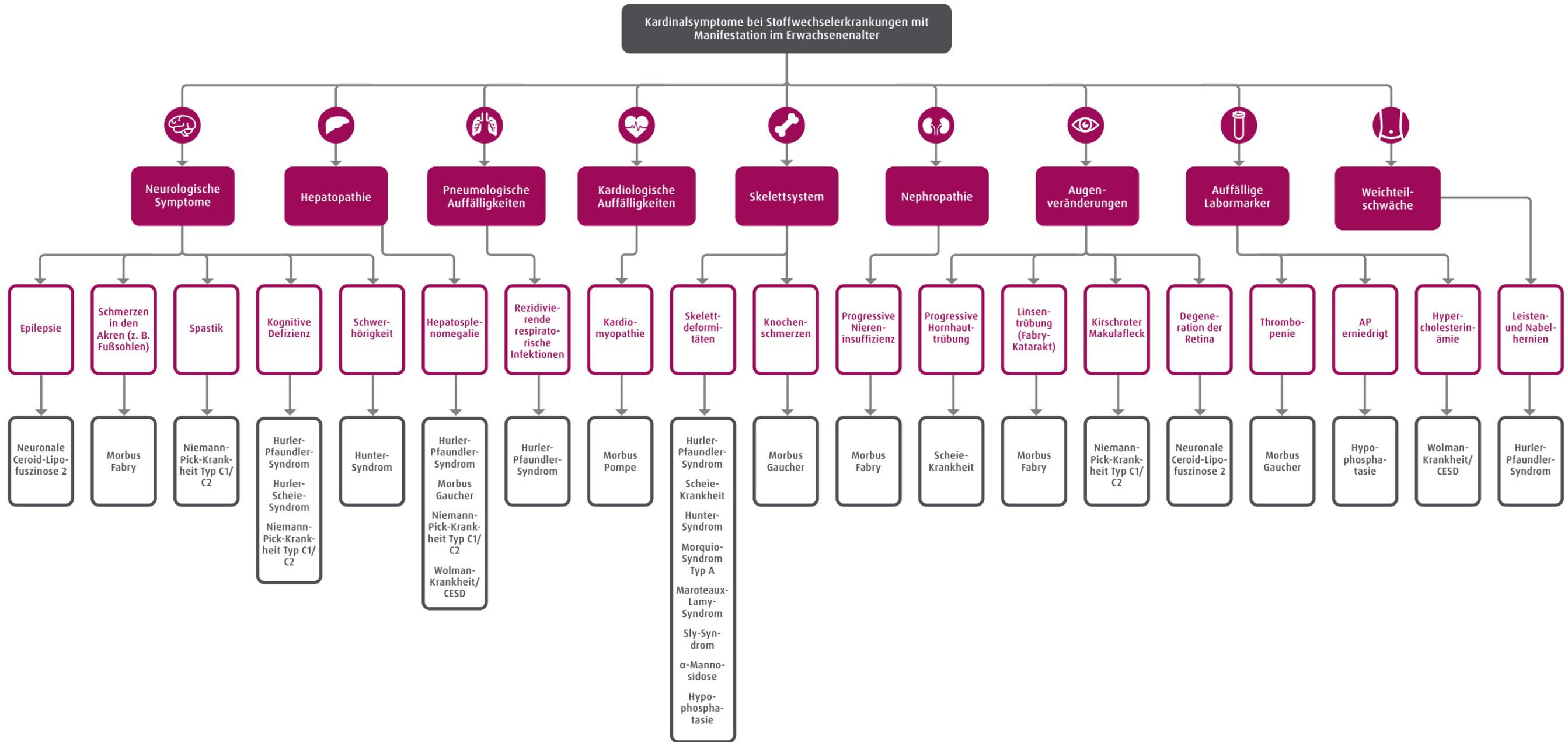
### Fallbeispiel

Ein 50 Jahre alter Mann mit neurologischer Symptomatik, bestehend aus Ataxie, prämaturner Demenz und einer Wesensveränderung, stellt sich beim Neurologen vor. Zur differenzialdiagnostischen Abklärung fordert der Arzt eine Stoffwechselanalyse an.



\* Bei bekannter familiärer Mutation für M. Fabry ist eine gezielte molekulargenetische Analyse des *GLA*-Gens effizienter als ein umfassendes Screening.

# Leitpfad vom Kardinalsymptom zur Erkrankung



Eine tabellarische Zusammenfassung und Hinweise zur Diagnostik finden sich auf den Seiten 14 und 15.

# Oligosaccharidosen

Bei den autosomal-rezessiv vererbten Oligosaccharidosen werden Glykoproteine in den Lysosomen gespeichert. Der resultierende Phänotyp ähnelt dem der Mukopolysaccharidosen, weswegen eine genaue Abklärung erfolgen sollte. Folgende Oligosaccharidosen sind bekannt: GM1-Gangliosidose,  $\alpha$ -Mannosidose,  $\beta$ -Mannosidose, Fucosidose, Aspartylglukosaminurie, Morbus Schindler und Sialidose.

## Klinik

- Allgemeine Merkmale sind faziale Dysmorphie, Skelettveränderungen, neurodegenerative Erkrankungen und Hepatosplenomegalie.
- Es gibt eine Enzymersatztherapie mit dem rekombinanten Enzym Velmanase alfa (Lamzedo®) für  $\alpha$ -Mannosidose.

## Labordiagnostik

Eine Diagnose kann durch die chromatographische Auftrennung der jeweiligen Oligosaccharidketten im Spon-tanurin, die Bestimmung der Aktivität der betroffenen Enzyme sowie eine humangenetische Analyse gestellt werden.

### Fallbeispiel

Ein 35-jähriger Mann leidet an Muskelschwäche, Schmerzen im arthritischen Hüftgelenk und gelegentlichen Verwirrheitszustände. Bei der Untersuchung wird zudem eine linksseitige Skoliose festgestellt. In diesem Fall sollte differenzialdiagnostisch eine  $\alpha$ -Mannosidose in Betracht gezogen werden.

# Hypophosphatasie

Die Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene angeborene Erkrankung des Knochen- und Mineralstoffwechsels mit häufig schwerem, bisweilen tödlichem Verlauf. Ursache sind inaktivierende Mutationen des Gens für die nicht-gewebespezifische alkalische Phosphatase (tissue-nonspecific alkaline phosphatase, TNSAP). Nicht abgebaute TNSAP-Stoffwechselprodukte, wie anorganisches Pyrophosphat, akkumulieren sich und hemmen aktiv die Knochenmineralisierung. Die HPP kann autosomal-rezessiv oder -dominant vererbt werden. Die Inzidenz wird auf ca. 1 : 100.000 in Deutschland geschätzt. Die Prävalenz betroffener Kinder in Deutschland ist etwa 200.

## Klinik

- Die klinische Varianz ist sehr heterogen und kann bei milden Formen den diagnostischen Prozess deutlich verzögern.
- Charakteristisch für das klinische Bild sind die Manifestationen am Skelett und/oder an den Zähnen.
- Außerdem können die Nieren und die Atmung betroffen sein, zusammen mit rheumatologischen und neurologischen Symptomen.
- Seit einiger Zeit ist eine Enzymersatztherapie mit Asfotase alfa verfügbar.

## Labordiagnostik

Die Diagnose wird durch Labor- und Röntgenuntersuchungen sowie durch eine humangenetische Analyse des *ALPL*-Gens gestellt. Eine erniedrigte Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP) ist der wichtigste Labormarker, der allerdings nicht spezifisch für eine HPP ist.

## Weiterführende Informationen

LaborAktuell: Hypophosphatasie

### Fallbeispiel

Eine 42-jährige Frau hat wiederholt schlecht heilende Frakturen. Der erste Verdacht der Osteoporose konnte nicht bestätigt werden, somit sollte differenzialdiagnostisch eine Hypophosphatasie in Betracht gezogen werden.

# Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen

Neuronale Ceroid-Lipofuszinosen (CLN) sind eine Gruppe von lysosomalen Speicherkrankheiten, die meist autosomal-rezessiv vererbt werden. Sie treten altersabhängig in unterschiedlichen Formen auf. Der Grad der Ablagerung von Ceroid-Lipofuszin bestimmt das Ausmaß der Symptomatik. Die Prävalenz liegt bei 1 : 30.000 Lebendgeburten.

## Klinik

- Bereits im Kindesalter beginnende Symptome sind fortschreitender geistiger Abbau, Epilepsie und Degeneration der Retina.
- Klassifizierung in 14 Typen nach dem Manifestationsalter, wobei CLN1 und CLN4 erst im Erwachsenenalter auftreten.
- Seit 2017 gibt es für die spätinfantile CLN2 eine Enzymersatztherapie mit Cerliponase alfa, die intracerebroventrikulär infundiert wird.

## Labordiagnostik

Für die Diagnose der Erkrankung wird der Patient oder die Patientin klinisch und ophthalmologisch untersucht. Bildgebende Verfahren wie die Kernspintomographie machen die Atrophie der Hirnrinde sichtbar. Labordiagnostisch kann die Funktionsfähigkeit der einzelnen Enzyme getestet werden. Die humangenetische Analyse wird zur Bestimmung der CLN-Form genutzt. Bei CLN3 kann man zusätzlich noch einen Blutausschlag machen, bei dem Lymphozytenvakuolen zu erkennen sind.

### Fallbeispiel

Ein 28-jähriger Mann stellt sich mit neu auftretenden myoklonischen Krampfanfällen beim Arzt vor. Außerdem leidet er zunehmend an Vergesslichkeit, hat Bewegungsstörungen und sieht immer schlechter.

Form	Proteindefekt	Genlokalisierung
CLN1	Palmitoyl-Protein-Thioesterase (PPT1)	1p32
CLN2	Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)	11p15
CLN3	Golgi-lysosomales Transmembranprotein	16p12
CLN4	Synaptisches Vesikelprotein, CSP $\alpha$ (DNAJC5)	unbekannt
CLN5	Lösliches lysosomales Protein	13q22
CLN6	Transmembranprotein, ER	15q21-q23
CLN7	Transmembranprotein, endolysosomaler Transporter (MFSD8)	4q28.2
CLN8	Transmembranprotein, ER, ER-Golgi, intermediärer Komplex	8p23
CLN9	unbekannt	unbekannt
CLN10	Cathepsin D (CTSD)	11p15
CLN11	Progranulin (GRN)	17q21.31
CLN12	ATPase, transmembraner Ionentransporter (ATP13A2)	1p36.13
CLN13	Cathepsin F (CTSF)	11q13.2
CLN14	Kaliumkanalprotein (KCTD7)	7q11.21

# Mukopolysaccharidosen

Mukopolysaccharidosen (MPS) sind eine Gruppe seltener, autosomal-rezessiver lysosomaler Speicherkrankheiten, die durch den Mangel an bestimmten lysosomalen Enzymen gekennzeichnet sind, die normalerweise Glykosaminoglykane (GAGs) abbauen. Diese Störungen sind mit einer fortschreitenden Anhäufung von verschiedenen Arten von GAGs in den Zellen verschiedener Organe verbunden und führen zu einem progressiven, multisystemischen klinischen Bild. Es gibt mehrere Arten von MPS, die nach der Art des fehlenden Enzyms unterschieden werden. Die häufigsten Arten der MPS sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst.

## Klinik

- Variierende klinische Manifestation, je nach Subtyp, Schweregrad und Alter des Beginns der Krankheit
- Die meisten MPS-Subtypen zeigen eine Vielzahl von Symptomen, einschließlich Wachstumsverzögerung, skelettaler Dysplasien, Gesichtsdysmorphismen, Hepatosplenomegalie, kardiopulmonaler Beeinträchtigung, intellektueller Beeinträchtigung, Hör- und Sehverlust.
- Es gibt eine Enzyersatztherapie für einige MPS-Typen
- Eine Stammzelltransplantation (HSCT) kann bei ausgewählten Patient\*innen mit bestimmten Mukopolysaccharidosen in Erwägung gezogen werden

## Labordiagnostik

Die Diagnostik von Mukopolysaccharidosen (MPS) umfasst klinische Untersuchungen, bildgebende Verfahren zur Erkennung von typischen Skelettveränderungen und Gelenkdeformitäten sowie ein Screening des Urins auf GAGs. Die Messung der Enzymaktivität der betroffenen Enzyme und genetische Analysen können ebenfalls zur Bestätigung des Enzymmangels und zur Identifikation der Genmutationen verwendet werden.

### Fallbeispiel

Ein 25-jähriger Mann leidet an zunehmender Hornhauttrübung, einem Karpaltunnelsyndrom und eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit, insbesondere beim Sport. Bei weiteren Untersuchungen stellt sich heraus, dass er auch eine Herzklappeninsuffizienz hat. Differenzialdiagnostisch sollte in diesem Fall an das Scheie-Syndrom gedacht werden.

MPS-Typ	Syndrom	Betroffenes Enzym
MPS I	Hurler-Syndrom, Hurler-Scheie-Syndrom, Scheie-Syndrom	$\alpha$ -L-Iduronidase
MPS II	Hunter-Syndrom	Iduronat-2-Sulfatase
MPS III	Sanfilippo-Syndrom	Enzyme, die für den Abbau von Heparansulfat verantwortlich sind (N-Acetylglucosamin-6-Sulfatase, N-Acetylglucosamin-3-Sulfatase, Acetyl-CoA: $\alpha$ -Glucosaminidase, Heparan-N-Sulfatase)
MPS IV	Morquio-Syndrom	MPS IV A: N-Acetylgalaktosamin-6-Sulfatase; MPS IV B: $\beta$ -Galaktosidase
MPS VI	Maroteaux-Lamy-Syndrom	Arylsulfatase B (N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatase)
MPS VII	Sly-Syndrom	$\beta$ -Glucuronidase

# Cholesterinester-Speicherkrankheit

Die Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESK) ist eine lysosomale Speicherkrankheit infolge eines genetisch bedingten Mangels an lysosomaler saurer Lipase (LSL), die autosomal rezessiv vererbt wird. LSL ist ein lipolytisches Enzym in den Lysosomen, zuständig für die intrazelluläre Hydrolyse von Cholesterinestern und Triglyzeriden zu Cholesterin und freien Fettsäuren. Aufgrund der reduzierten Enzymaktivität kommt es zur Anhäufung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in den Lysosomen aller Organe in unterschiedlichem Ausmaß. Abhängig vom Ausmaß des LSL-Mangels manifestiert sich die CESK meist im Kindes- und Jugendalter, selten im Erwachsenenalter. Vollständiges Fehlen der LSL ist die Ursache der Wolman-Krankheit, die bei zu später Diagnosestellung während des 1. Lebensjahres tödlich enden kann. Bei einer Untersuchung zur Prävalenz der CESK in Deutschland wurde eine Häufigkeit von 25 pro 1 Million Neugeborener geschätzt oder insgesamt 366 Fälle unter 18 Jahren.

## Klinik

- Die intralysosomale Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in Zellen aller Gewebe führt zu Organschäden, besonders in Leber, Milz, Nebennieren, Knochenmark, Dünndarm, Lymphknoten, Lungen, Hoden und Ovarien.
- Symptome der CESK: Hepatomegalie und Dyslipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Verminderung des HDL-Cholesterins), Splenomegalie in einem Drittel der Patient\*innen, Ikterus, Ösophagusvarizen, gastrointestinale Blutungen, rezidivierende Durchfälle, Kopfschmerzen und Schwindel
- Die Lipidspeicherung in der Leber kann langfristig zur Entwicklung einer Leberzirrhose mit Leberversagen führen.
- Symptome der Wolman-Krankheit: Hydrops fetalis, Durchfall, Gedeihstörung, Hepatosplenomegalie, bilaterale Nebennierenverkalkung, multiples Organversagen und früher Tod im Verlauf des 1. Lebensjahres
- Seit 2015 steht als kausale Therapie für die CESK eine Enzyersatztherapie mit dem rekombinanten humanen Enzym Sebelipase alfa zur Verfügung, die bei Säuglingen die Überlebenszeit erheblich verlängert.
- Bei Kindern und Erwachsenen wird durch Enzyersatztherapie eine signifikante Verbesserung der Leberfunktion erreicht.

## Labordiagnostik

Die Diagnose einer Wolman-Krankheit oder CESK kann bei Risikofeten pränatal durch den Nachweis verminderter LSL-Aktivität in Amniozyten gesichert werden. Postnatal sind kultivierte Hautfibroblasten oder periphere Leukozyten geeignet. Durch eine humangenetische Analyse lässt sich eine Mutation im Gen der LSL (*LIPA*) nachweisen, die für die Funktionseinschränkung dieses Enzyms verantwortlich ist.

## Weiterführende Informationen

LaborAktuell: Cholesterinester-Speicherkrankheit

### Fallbeispiel

Ein 45-jähriger Mann mit Hypercholesterinämie wird vom Hausarzt seit Jahren mit Statinen behandelt. In einer Verlaufskontrolle wird eine Hepatosplenomegalie festgestellt und die Blutwerte zeigen erhöhte Transaminasen, obwohl kein Alkoholabusus vorliegt. Der Patient wird nun zum Lipidologen überwiesen. Differenzialdiagnostisch sollte die CESK bedacht werden.

# Morbus Pompe

Der Morbus Pompe ist eine lysosomale Speicherkrankheit und zählt zu den Glykogenspeicherkrankheiten, die durch einen autosomal-rezessiven Defekt des lysosomalen Enzyms  $\alpha$ -1,4-Glukosidase verursacht wird. Dadurch wird die Spaltung von Maltose, Oligosacchariden oder Glykogen zu Glukose verhindert. Die verminderte Enzymaktivität führt zu einer intralysosomalen Akkumulation von Glykogen. Die Prävalenz variiert von 1 : 40.000 in den Niederlanden bis zu 1 : 600.000 in Portugal.

### Klinik

- Hauptsächlich betrifft die Störung des Glykogenstoffwechsels das Myokard, die Skelettmuskulatur, glatte Muskelzellen und die Leber.
- Kardinalsymptome sind eine progrediente proximale Myopathie und eine hypertrophe Kardiomyopathie (nur in der infantilen Form).
- Es gibt seit 2006 eine Enzyersatztherapie mit dem rekombinanten Enzym Alglucosidase alfa (Myozyme®).

### Labordiagnostik

Für die Diagnosestellung wird die Enzymaktivität in Leukozyten gemessen und/oder durch eine humangenetische Analyse des GAA-Gens.

### Fallbeispiel

Eine 30-jährige Frau mit Muskelschwäche und einer Leistungsminderung mit Kurzatmigkeit stellt sich dem Neurologen vor. Seit einiger Zeit kann sie immer schlechter laufen. Differenzialdiagnostisch sollte in diesem Fall an Morbus Pompe gedacht werden.

# Hinweise zur Diagnostik

Für die Diagnose von Stoffwechselerkrankungen kann man die Funktionstüchtigkeit spezifischer Enzyme im Labor überprüfen lassen. Angesichts der besonderen Anforderungen der Präanalytik zur Bestimmung der spezifischen Enzyme hat sich die molekulargenetische Diagnostik als einfacher diagnostischer Weg etabliert.

Zudem ist teilweise die enzymatische Diagnostik nicht ausreichend, um eine Erkrankung nachzuweisen oder auszuschließen (z. B. Morbus Fabry).

Wichtig ist, dass weiteren Familienangehörigen bereits in der präklinischen Phase eine molekulargenetische Diagnostik angeboten werden kann, um gegebenenfalls eine rechtzeitige Therapie einzuleiten.

### Genetische Diagnostik

Das Verständnis genetischer Grundlagen und deren Bedeutung für Prognose und Therapieansprechen von Erkrankungen nimmt stetig zu. Genetische Tests decken ein breites Spektrum von Fragestellungen ab und stellen ergänzend zur konventionellen Diagnostik bedeutende Werkzeuge zur frühzeitigen Diagnosefindung und -sicherung dar. Durch die Integration der Genetik in die Routinediagnostik können Behandlungsmöglichkeiten und Präventionsstrategien verbessert und individualisiert werden.

**Diagnostische genetische Untersuchungen können von jedem Arzt und jeder Ärztin nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patienten und Patientinnen veranlasst werden.** Eine gesonderte Qualifikation, wie die fachgebundene genetische Beratung, ist nicht notwendig. Eine Überweisung zur Beratung und Testung weiterer Familienmitglieder in einer fachärztlichen humangenetischen Sprechstunde ist aber jederzeit möglich.

### Präanalytik und Abrechnung

Für die genetische Diagnostik werden 2-5 ml EDTA-Blut benötigt. Das Material kann auf dem Postweg versandt werden. Bitte vermerken Sie die Verdachtsdiagnose zusammen mit den wichtigsten klinischen Informationen auf dem Anforderungsschein. Humangenetische Leistungen sind gewöhnliche Kassenleistungen und werden bei gesetzlich Versicherten entsprechend des EBM (Kapitel 11) abgerechnet. Somit haben humangenetische Leistungen keinen Einfluss auf den im Labor-Kapitel 32 des EBM verankerten Wirtschaftlichkeitsbonus. Bei Privatversicherten sollte vorab eine Kostenübernahmeerklärung der Krankenkasse eingeholt werden.

# Tabellarische Zusammenfassung des Kompendiums

Kategorie	Syndrom	Quer- verweis	Kardinalsymptome	Enzym/Transporter	Defekt; Chromosom/ Genlocus (Gen)
Sphingolipidosen	Morbus Fabry	S. 6	Fußsohlenschmerzen und in den Akren Progressive Niereninsuffizienz Linsentrübung (Fabry-Katarakt)	$\alpha$ -Galaktosidase	Xq22 ( <i>GLA</i> )
	Morbus Gaucher Typ I	S. 7	Hepatosplenomegalie Knochenschmerzen	Glukozerebrosidase	1q22 ( <i>GBA</i> )
	Niemann-Pick-Krankheit Typ C1/C2	S. 7	Geistige Behinderung Spastik Hepatosplenomegalie Kirschroter Makulafleck	NPC1-Protein NPC2-Protein	18q11-q12 ( <i>NPC1</i> ) 1424.3 ( <i>NPC2</i> )
Oligosaccharidosen	$\alpha$ -Mannosidose	S. 10	Faziale Dysmorphien, weitere Skelettanomalien	$\alpha$ -Mannosidase	19cen-q12 ( <i>MAN2B1</i> )
Hypophosphatasie	Hypophosphatasie	S. 10	Skelettanomalien und Frakturhäufigkeit	Gewebe-unspezifische alkalische Phosphatase	1p34-36 ( <i>ALPL</i> )
Neuronale Ceroid-Lipofusinosen	Neuronale Ceroid-Lipofusinoze 2	S. 11	Epilepsie Degeneration von Retina und Gehirn durch Ablagerungen von Ceroid-Lipofuszin	Tripeptidyl-Peptidase 1	11p15.5 ( <i>TPP1</i> )
Mukopolysaccharidosen	Hurler-Pfaundler-Syndrom (MPS I-H)	S. 12	Grobe Gesichtszüge mit Makroglossie, Dysostosis multiplex*, Gelenkkontrakturen Kognitive Beeinträchtigung mit psychomotorischer Retardierung Hepatosplenomegalie Leisten- und Nabelhernien Rezidivierende respiratorische Infektionen	$\alpha$ -L-Iduronidase	4q16.3 ( <i>IDUA</i> )
	Scheie-Krankheit (MPS I-S) – KEINE zerebrale Symptomatik	S. 12	Progressive Hornhauttrübung (fast obligat) Gelenkkontrakturen, Dysostosis multiplex*, Karpaltunnelsyndrom (im frühen Erwachsenenalter)	$\alpha$ -L-Iduronidase	4q16.3 ( <i>IDUA</i> )
	Hurler-Scheie-Syndrom (MPS I-H/S)	S. 12	Klinischer Phänotyp zwischen Hurler- und Scheie-Krankheit	$\alpha$ -L-Iduronidase	4q16.3 ( <i>IDUA</i> )
	Hunter-Syndrom (MPS II)		Beidseitige Hüft dysplasie, Gelenkkontrakturen Schwerhörigkeit	Iduronat-2-Sulfatase	Xq27.3-28 ( <i>IDS</i> )
	Morquio-Syndrom Typ A (MPS IV A)	S. 12	Schwere Deformierungen der Wirbelsäule und des Thorax, disproportionierter Minderwuchs	N-Acetyl-Glukosamin-6-Sulfatase	16q24.3 ( <i>GALNS</i> )
	Maroteaux-Lamy-Syndrom (MPS VI)	S. 12	Starke Skelettveränderungen im Sinne einer Dysostosis multiplex*, disproportionierter Minderwuchs	Arylsulfatase B	5q11-13 ( <i>ARSB</i> )
	Sly-Syndrom (MPS VII)	S. 12	Dysmorphe Gesichtszüge: eingesunkener Nasenrücken, prominente Maxilla, antevertierte Nasenlöcher	$\beta$ -Glukuronidase	7q21.1-11 ( <i>GUSB</i> )
Andere	CESK/Wolman-Krankheit	S. 13	Hepatopathie	Lysosomale saure Lipase	10q23.2-23.3 ( <i>LIPA</i> )
	Morbus Pompe	S. 14	Kardiomyopathie	Lysosomale $\alpha$ -Glukosidase	17q25.2-3 ( <i>GAA</i> )

# Für Sie vor Ort

## Laboratorien

### Aachen

MVZ Labor Limbach Aachen  
[www.labor-aachen.de](http://www.labor-aachen.de)

### Berlin

MDI Limbach Berlin  
[www.mdi-limbach-berlin.de](http://www.mdi-limbach-berlin.de)

### Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus  
[www.labor-cottbus.de](http://www.labor-cottbus.de)

### Dessau

MVZ Medizinische Labore Dessau Kassel  
Labor Dessau  
[www.laborpraxis-dessau.de](http://www.laborpraxis-dessau.de)

### Dortmund

MVZ Labor Dortmund  
Dr. Niederau und Kollegen  
[www.labor-dortmund.de](http://www.labor-dortmund.de)

### Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden  
[www.labordresden.de](http://www.labordresden.de)

### Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt  
[www.labor-erfurt.de](http://www.labor-erfurt.de)

### Essen

MVZ Labor Nienkampstraße  
[www.labor-eveld.de](http://www.labor-eveld.de)

### Frankfurt

MVZ Labor Limbach Frankfurt GmbH

### Frankfurt

Laborarztpraxis Rhein-Main MVZ GbR  
[www.laborarztpraxis.de](http://www.laborarztpraxis.de)

### Freiburg

MVZ Clotten  
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen  
[www.mvz-clotten.de](http://www.mvz-clotten.de)

### Hannover

MVZ Medizinisches Labor Hannover  
[www.mlh.de](http://www.mlh.de)

### Hannover - Lehrte

MVZ Labor Limbach Lehrte  
[www.labor-limbach-lehrte.de](http://www.labor-limbach-lehrte.de)

### Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen  
[www.labor-limbach.de](http://www.labor-limbach.de)

### Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen  
[www.laborvolkmann.de](http://www.laborvolkmann.de)

### Kassel

MVZ Medizinische Labore Dessau Kassel  
Labor Kassel  
[www.labor-kassel.de](http://www.labor-kassel.de)

### Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen  
[www.labor-leipzig.de](http://www.labor-leipzig.de)

### Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg  
[www.mvz-labor-lb.de](http://www.mvz-labor-lb.de)

### Mainz

Medizinische Genetik Mainz  
[www.medgen-mainz.de](http://www.medgen-mainz.de)

### Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen  
[www.labor-stein.de](http://www.labor-stein.de)

### München

MVZ Labor Limbach München  
[www.labor-limbach-muenchen.de](http://www.labor-limbach-muenchen.de)

### Münster

MVZ Labor Münster Hafenweg  
[www.labor-muenster.de](http://www.labor-muenster.de)

### Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg  
[www.labor-limbach-nuernberg.de](http://www.labor-limbach-nuernberg.de)

### Passau

MVZ Labor Passau  
[www.labor-passau.de](http://www.labor-passau.de)

### Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg  
[www.labor-gaertner.de](http://www.labor-gaertner.de)

### Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ  
[www.medlabor.de](http://www.medlabor.de)

### Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt  
[www.laboraerzte-schweinfurt.de](http://www.laboraerzte-schweinfurt.de)

### Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg  
[www.labor-schwerin.de](http://www.labor-schwerin.de)

### Stralsund

MVZ Labor Limbach Vorpommern-Rügen  
[www.labor-stralsund.de](http://www.labor-stralsund.de)

### Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl  
[www.labor-suhl.de](http://www.labor-suhl.de)

### Ulm

MVZ Humangenetik Ulm  
[www.humangenetik-ulm.de](http://www.humangenetik-ulm.de)

## Klinische Zentren

### Freiburg

Infektionsmedizin Freiburg  
Zweigpraxis MVZ Clotten  
[www.infektionsmedizin-freiburg.de](http://www.infektionsmedizin-freiburg.de)

### Füssen

MVZ Limbach Füssen  
Zentrum für Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
[www.nierenzentrum-fuessen.de](http://www.nierenzentrum-fuessen.de)

### Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus | Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie, Andrologie, Kinder- und Jugendmedizin und Pädiatrische Endokrinologie  
[www.praxis-chilehaus.de](http://www.praxis-chilehaus.de)

### Hamburg

MVZ für Rheumatologie und Autoimmunmedizin  
[www.rheuma-hh.de](http://www.rheuma-hh.de)

### Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ  
Praxis für Reproduktionsmedizin, Endometriose und Pränatalmedizin  
[www.kinderwunsch-langenhagen.de](http://www.kinderwunsch-langenhagen.de)

### Leipzig

MVZ Stoffwechselmedizin  
[www.stoffwechselmedizin-leipzig.de](http://www.stoffwechselmedizin-leipzig.de)

### Leipzig

Praxis für Klinische Transfusionsmedizin und Immundefizienz  
[www.labor-leipzig.de](http://www.labor-leipzig.de)

### Leipzig

Zentrum für Blutgerinnungsstörungen  
[www.gerinnungspraxis-leipzig.de](http://www.gerinnungspraxis-leipzig.de)

### Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg | Zentrum für Blutgerinnungsstörungen und Gefäßkrankheiten  
[www.gerinnungszentrum-md.de](http://www.gerinnungszentrum-md.de)

### Münster

MVZ Gynäkologie und Hormonzentrum  
[www.hormonzentrum-muenster.de](http://www.hormonzentrum-muenster.de)

### Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal  
Praxis für Endokrinologie und Rheumatologie  
[www.endokrinologie-wuppertal.de](http://www.endokrinologie-wuppertal.de)

## Humangenetische Beratung

### Berlin

MVZ Humangenetik Limbach Berlin  
[www.mvz-humangenetik-limbach-berlin.de](http://www.mvz-humangenetik-limbach-berlin.de)

### Bremen

Limbach Genetics | MVZ Humangenetik Bremen  
[www.mvzhumangenetik.de](http://www.mvzhumangenetik.de)

### Frankfurt

MVZ Humangenetik Berner Straße  
[www.laborarztpraxis.de/startseite/humangenetik](http://www.laborarztpraxis.de/startseite/humangenetik)

### Freiburg

MVZ Clotten Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen  
[www.mvz-clotten.de/fachbereiche/humangenetik/](http://www.mvz-clotten.de/fachbereiche/humangenetik/)

### Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen  
[www.labor-limbach.de/fachbereiche/humangenetik/](http://www.labor-limbach.de/fachbereiche/humangenetik/)

### Ingolstadt

Limbach Genetics | MVZ Humangenetik München  
Zweigpraxis Ingolstadt  
[www.genetik-muenchen.de](http://www.genetik-muenchen.de)

### Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen  
[www.laborvolkmann.de](http://www.laborvolkmann.de)

### Leipzig

Praxis für Humangenetik  
[www.genetik-praxis.de](http://www.genetik-praxis.de)

### Mainz

Medizinische Genetik Mainz  
[www.medgen-mainz.de](http://www.medgen-mainz.de)

### München

Limbach Genetics | MVZ Humangenetik München  
[www.genetik-muenchen.de](http://www.genetik-muenchen.de)

### Passau

Limbach Genetics | MVZ Humangenetik München  
Zweigpraxis Passau  
[www.genetik-muenchen.de](http://www.genetik-muenchen.de)

### Limbach Gruppe SE

Im Breitenspiel 15 | 69126 Heidelberg  
[info@limbachgruppe.com](mailto:info@limbachgruppe.com) | [www.limbachgruppe.com](http://www.limbachgruppe.com)