



Lysosomale Speicherkrankheiten frühzeitig erkennen

Prof. Dr. med. Stephan König, Ludwigshafen; Dr. med. Samina Shazi-König, Schriesheim

Zusammenfassung

Lysosomale Speicherkrankheiten (englisch „lysosomal storage diseases“, LSD) sind eine Gruppe von >50 genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen. Durch einen genetischen Defekt eines lysosomalen Enzyms oder Aktivatorproteins kommt es zur Akkumulation spezifischer Substrate in den Lysosomen. Daraus resultieren Störungen wichtiger zellulärer Prozesse und Schäden in zahlreichen Organsystemen. Je nach Variante und Schweregrad können LSD zu zahlreichen schweren Symptomen und zu früher Mortalität führen.

Eine möglichst frühzeitige Behandlung zum Erhalt wichtiger Körperfunktionen ist von kritischer Bedeutung. Lange Zeit war lediglich eine symptomatische Therapie möglich. Heute steht mit der lysosomalen Enzymersatztherapie für viele LSD ein kausaler Behandlungsansatz zur Verfügung. Die Herausforderung besteht allerdings darin, LSD rechtzeitig zu erkennen. Dies wird durch die vielen unspezifischen, anfangs scheinbar nicht zusammenhängenden Symptome erschwert. Daher ist es wichtig, die häufigsten Symptome von LSD zu kennen. Besteht erst einmal der klinische Verdacht, lässt sich dieser heute zumeist mit Trockenbluttests schnell und unkompliziert diagnostisch abklären.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Grundzüge der Pathogenese lysosomaler Speicherkrankheiten (LSD),
- ✓ die wichtigsten Varianten der LSD,
- ✓ die häufigsten Symptome, die den Verdacht auf LSD lenken sollten,
- ✓ das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf LSD.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Sonderdruck zum Download (PDF) zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



LYSOSOMALE SPEICHERKRANKHEITEN

Lysosomale Speicherkrankheiten sind eine große Gruppe komplexer Erbkrankheiten. Ihnen liegen diverse genetische Mutationen zugrunde, die letztlich zu einer Akkumulation von undegradierter Material in den Lysosomen führen [1]. Lysosomen sind im Durchmesser ca. 0,1 bis 1,0 µm umfassende Zellorganellen, die wichtige Aufgaben im Rahmen des zellulären Recyclings erfüllen. Daher werden sie mitunter auch als „Müllverbrennungsanlagen“ der Zelle bezeichnet [2]. Lysosomen sind von einer einfachen Biomembran umschlossene Vesikel mit saurem pH-Wert (4–5) und beinhalten eine Vielzahl von Enzymen, die den Abbau des angelieferten Materials katalysieren. LSD werden überwiegend autosomal rezessiv, zwei Formen auch X-chromosomal, vererbt. Die lysosomale Speicherung resultiert in einer Größenzunahme der betroffenen Zellen und einer fortschreitenden Organschädigung. Da die abnorme Einlagerung von nicht abgebautem Material typischerweise langsam verläuft, können Patienten mit LSD bei Geburt zunächst unauffällig sein, entwickeln aber nach Jahren zahlreiche, zunächst scheinbar nicht zusammenhängende Beschwerden. Die Speicherung von Substraten allein erklärt nicht bei allen LSD die Pathogenese hinreichend. Unter anderem können fehlgefaltete Enzyme endoplasmatischen Stress hervorrufen. Durch den vermehrten Anfall an Substraten werden z. T. andere katabole Stoffwechselwege aktiviert, an deren Ende toxische oder inflammatorische Metaboliten entstehen [3]. Da die betroffenen zellulären Prozesse in nahezu allen Körperzellen präsent sind, handelt es sich bei LSD um Multisystemerkrankungen. Allerdings sind die betroffenen Stoffwechselwege in verschiedenen Zelltypen und Organen unterschiedlich aktiv, sodass die resultierenden klinischen Phänotypen je nach Enzymdefekt stark variieren. Die Einteilung der LSD orientiert sich an der akkumulierten Substratklasse (● **Tab. 1**). Daher lassen sich LSD in Sphingolipidosen, Mukopolysaccharidosen (MPS), Oligosaccharidosen und Glykoproteinosen einteilen. Hinzu kommen weitere LSD, die sich nicht in dieses Schema einordnen lassen, diese werden u. a. durch Defekte in integralen Membranproteinen verursacht [2]. Insgesamt werden heute ca. 50 verschiedene Krankheitsbilder den LSD zugeordnet. Je nach Ausprägung des Enzymdefektes können sich LSD prinzipiell in jedem Lebensalter manifestieren, also von der Geburt bis ins hohe Erwachsenenalter (>70 Jahre) [4].

FRÜHE DIAGNOSE

Auch wenn die einzelnen LSD jeweils sehr selten sind, liegt ihre Gesamtprävalenz immerhin bei etwa eine auf 7700 Geburten [16]. Überwiegend manifestieren sich LSD im Säuglings-, Kindes- oder Jugendalter und werden somit oftmals initial von Kinderärzten abgeklärt. Eine frühe Diagnose ist essenziell, zumal für eine zunehmende Anzahl von LSD effektive Therapien verfügbar sind, die die Erkrankungsprogression verlangsamen oder sogar aufhalten können [19]. Dazu gehören u. a. Morbus Fabry, Morbus Gaucher, Morbus Pompe, Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I) und „acid sphingomyelinase deficiency“ (ASMD) [20]. Während schwere, infantile Verläufe vergleichsweise früh diagnostiziert werden, kommt es bei attenuierten, weniger rasch progredienten Verläufen immer wieder zu langen Diagnoseverzögerungen von Jahren bis Jahrzehnten. Die Herausforderung besteht darin, bei den zunächst meist wenig spezifischen Symptomen überhaupt an diese seltenen Erkrankungen zu denken. Symptome wie rezidivierende Atemwegsinfekte und Otitiden werden oftmals als typische Kinderkrankheiten abgetan. Besteht erst einmal ein klinischer Verdacht, lässt sich dieser zum Beispiel mithilfe von Trockenbluttests abklären: Mit einer Trockenblutkarte lassen sich die Enzymaktivitäten messen, das Gen auf Mutationen analysieren und für einige Erkrankungen

Tabelle 1
Übersicht über die häufigsten lysosomalen Speicherkrankheiten (siehe Seite 4 und 5)

auch Biomarker bestimmen [21]. Im Folgenden werden daher wichtige Symptome und Syndrome vorgestellt, die den klinischen Verdacht auf das Vorliegen von LSD lenken sollten. Dies gilt v. a. dann, wenn mehrere dieser Manifestationen gleichzeitig vorliegen.

ZEREBRALE UND NEUROPSYCHIATRISCHE STÖRUNGEN

Zerebrale Vaskulopathie

Eine zerebrale Vaskulopathie tritt vor allem bei Morbus Fabry auf. Es handelt sich um eine X-chromosomal vererbte LSD aus der Gruppe der Sphingolipidosen. Mit einer Inzidenz von 1:117.000 bis 1:40.000 Lebendgeborenen ist Morbus Fabry die zweithäufigste Speicherkrankheit [22]. Es kommt zu einer progredienten lysosomalen Akkumulation von Glykosphingolipiden, v. a. in Endothelzellen und glatten Muskelzellen der großen und kleinen Blutgefäße, aber auch in der Niere, im Myokard, in Nervenzellen, der Haut und in der Cornea. Es besteht eine kombinierte Makro- und Mikroangiopathie [23]. Es kommt zu einer progredienten Lumenengung und schließlich zum Verschluss der betroffenen Gefäße. Morbus Fabry kann für juvenilen Schlaganfall verantwortlich sein. Die ersten zerebrovaskulären Ereignisse treten in einem mittleren Alter von 38 Jahren auf. Es finden sich sowohl makro- als auch mikroangiopathische Infarkte, wobei vor allem die hintere Strombahn betroffen ist. Obwohl ischämische Ereignisse häufiger sind, kann es auch zu intrazerebralen Blutungen kommen [24]. Der Magnetresonanztomografie-(MRT-) Befund ist nicht spezifisch für die Erkrankung. Gliose, Demyelinisierung und ein erhöhter interstitieller Wassergehalt führen zu „white matter lesions“ (WML). Die mikroangiopathischen Läsionen finden sich v. a. im periventrikulären Marklager, in Stammganglien, im Hirnstamm und Kleinhirn [25].

Vertikale supranukleare Blickparese

Die vertikale supranukleare Blickparese ist ein charakteristisches Symptom des Morbus Niemann-Pick Typ C (NP-C). Diese Erkrankung zeichnet sich vor allem durch eine Störung der zellulären Verteilung und Zirkulation des exogenen Cholesterins und anderer Lipide aus, mit der Folge einer lysosomalen Lipidspeicherung in zahlreichen Geweben einschließlich Gehirn, Leber und Milz [26]. Eine vertikale supranukleare Blickparese ist dadurch gekennzeichnet, dass vertikale Sakkaden (schnelle, ruckartige Rückbewegungen der Bulbi), insbesondere in der Abwärtsbewegung, beeinträchtigt sind, während langsame Augenbewegungen zumindest anfangs noch erhalten sind.

Neuropsychiatrische Manifestationen

Eine intellektuelle und psychomotorische Entwicklungsstörung ist bei vielen LSD zu beobachten. Eine fortschreitende geistige Retardierung ist beispielsweise im Rahmen einer schweren MPS I (Morbus Hurler) zu erwarten. Kinder mit schwerer MPS I sind initial oft unauffällig, eine Entwicklungsverzögerung wird aber spätestens im Alter von 18 Monaten offensichtlich. Zum Zeitpunkt des Todes im Alter von acht bis zehn Jahren sind die meisten Kinder schwer geistig behindert [27]. Bei den attenuierten MPS-Varianten kann die intellektuelle Beeinträchtigung gänzlich fehlen oder gering ausgeprägt sein [27]. Auch aggressives Verhalten, Halluzinationen und Lernprobleme können für das Vorliegen von LSD sprechen. Liegt gleichzeitig eine Splenomegalie vor, muss vor allem an NP-C gedacht werden. Dysarthrie, Demenz, Psychosen sowie Gang- oder Extremitätenataxie können bei ASMD und neuropathischen Verlaufsformen des Morbus Gaucher auftreten sowie Erstmanifestation des NP-C im Erwachsenenalter sein [28, 29].

Erkrankung	Enzymmangel	Pathogene Varianten	Speichermaterial	Ort der Speicherung	Biomarker
Morbus Fabry	α-Galactosidase A (αGalA)	<i>GLA</i> -Gen (Chromosom Xq22.1)	Glykosphingolipide (besonders Globotriaosylceramid, GL-3, Gb3)	Vaskuläres Endothel, Niere, Herz, peripheres Nervensystem	Lyso-GL-3 (Lyso-Gb3, Globotriaosylsphingosin) im Serum
Morbus Gaucher [5]	β-Glukocerebrosidase	<i>GBA</i> -Gen (Chromosom 1q21) [6]	Glukocerebrosid (GL-1)	Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems, sie schwellen zu „Gaucher-Zellen“ an und akkumulieren primär in Milz, Leber und Knochenmark (bei den sehr seltenen neuropathischen Verlaufsformen auch im Nervensystem)	Lyso-GL-1 (Lyso-Gb1, Glukosylsphingosin), Chitotriosidase (unspezifisch) im Serum
„Acid sphingomyelinase deficiency“ (ASMD, früher auch Morbus Niemann-Pick A, A/B, B)	Saure Sphingomyelinase	<i>SMPD1</i> -Gen (Chromosom 11p15.1–11p15.4)	Sphingomyelin	Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems und Hepatozyten schwellen zu sogenannten „Schaumzellen“ an, die häufig in Leber, Milz, Lymphknoten, Nebennierenrinde, Lunge und/oder Knochenmark nachweisbar sind	Lyso-SPM (Sphingosylphosphorylcholin)
Niemann-Pick Typ C (NP-C)	Intrazellulärer Cholesterintransport gestört [10]	95 % NPC1 (Chromosom 18q11), 5 % NPC2 (Chromosom 14q24.3)	Nicht verestertes Cholesterin [10]	Leber, Milz, Knochenmark und Gehirn	NPC509
Morbus Pompe	Saure α-Glukosidase	<i>GAA</i> -Gen (Chromosom 17q25.3)	Glykogen	Muskelzellen (ggf. Herzmuskelzellen) und z. T. weitere Zellarten meist ohne klinische Relevanz	Erhöhte CK-, AST- und ALT-Werte
Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I) [12]	α-L-Iduronidase	<i>IDUA</i> -Gen (Chromosom 4p16.3)	Dermatansulfat und Heparansulfat	Zahlreiche Gewebe, darunter Knochen, Atemwege, Knorpel, Bindegewebe, Leber, Milz, Herz, Augen und Nervensystem	Kein spezifischer Marker verfügbar

Typ/Alter bei Erstsymptomen	Häufigkeit	Vererbung	Anmerkungen
Meist sechs Jahre (Jungen), sieben bis acht Jahre (Mädchen); bei late onset Varianten spätere Manifestation	Männer 1 : 40.000, Frauen 1 : 20.000 bis 1 : 40.000	X-chromosomal	Die Erkrankung betrifft Männer und Frauen. Da Männer nur ein X-Chromosom haben, sind diese meist schwerer betroffen. Bei Frauen führt eine zufällige Inaktivierung des zweiten X-Chromosoms zu einem variablen Phänotyp.
Variiert je nach Typ, 2/3 der Betroffenen zeigen klinische Manifestationen bereits im Kindesalter [74].	1 : 40.000	Autosomal rezessiv	Verlaufsformen: Typ 1: nicht neuropathisch (ca. 9,0 bis 9,5 %) Typ 2: akut neuropathisch (ca. 1 %) Typ 3: chronisch neuropathisch (ca. 5 %) [7] Fast alle Kinder mit Morbus Gaucher haben eine Hepatosplenomegalie, die besonders bei Kleinkindern häufig zu einem auffällig vorgewölbten Abdomen führt [8].
Variiert je nach Typ; Typ A kurz nach Geburt oder in den ersten Lebensmonaten, Typ A/B Säuglingsalter bis Kindheit, Typ B überwiegend in der Kindheit/in jedem Alter möglich	0,25 : 100.000 bis 0,6 : 100.000 [9]	Autosomal rezessiv	Verlaufsformen: ASMD Typ A: infantil neuroviszeral; ASMD Typ A/B: chronisch neuroviszeral; ASMD Typ B: chronisch viszeral Symptome und Befunde von ASMD umfassen besonders eine Spleno- und/oder Hepatomegalie, eine interstitielle Lungenerkrankung, Wachstumsverzögerung und eine Thrombozytopenie; ein Teil der Betroffenen weist zusätzlich eine neuronale Beteiligung auf.
Neonatalperiode bis Erwachsenenalter	Zwischen 0,35 und 2,2 Erkrankungen auf 100.000 Neugeborene	Autosomal rezessiv	Das heterogene klinische Bild des NP-C umfasst allgemeine, neurologische, psychiatrische und hepatische Symptome. Im frühen Kindesalter fallen eine zentrale Hypotonie, eine verzögerte motorische Entwicklung und unbeholfene Motorik auf.
„Infantile onset Pompe disease“ (IOPD): Krankheitsbeginn im ersten Lebensjahr mit Kardiomyopathie „late onset Pompe disease“ (LOPD) Krankheitsbeginn nach dem ersten Lebensjahr (ohne Kardiomyopathie)	Infantile und late onset Form zusammen meist auf etwa 1 : 40.000 geschätzt, nach neueren Daten zur genetischen Prävalenz ca. 1 : 23.000 [11]	Autosomal rezessiv	Morbus Pompe ist eine Muskelerkrankung, die sich durch eine progrediente proximale Muskelschwäche und/oder eine muskuläre Atemschwäche auszeichnet. Bei der infantilen Verlaufsform kommt eine schwere kardiale Beteiligung hinzu.
Erste Symptome im Alter von 0,5 Jahren (Morbus Hurler), 2,0 Jahren (Morbus Hurler-Scheie) und 4,9 Jahren (Morbus Scheie)	1 : 75 000 bis 1 : 100 000 [13–16]	Autosomal rezessiv	Verlaufsformen: Morbus Hurler: schwere Verlaufsform mit ZNS-Beteiligung Morbus Hurler-Scheie: attenuierter Verlauf mit mittlerer Progression, ZNS-Beteiligung möglich Morbus Scheie: attenuierter Verlauf ohne ZNS-Beteiligung [17, 18] Kinder mit MPS I zeigen typischerweise unterschiedliche, scheinbar zusammenhangslose Auffälligkeiten, darunter Gelenkkontrakturen/Gelenksteifigkeit, verringertes Wachstum, Wirbelsäulendeformitäten, Nabel-/Leistenhernien, häufige HNO-Infekte wie Otitiden [17].

STÖRUNGEN DES PERIPHEREN NERVENSYSTEMS

Anfallsartig auftretende brennende Schmerzen in den distalen Extremitäten können insbesondere bei Morbus Fabry auftreten (sog. „Fabry-Krisen“). Die Schmerzkrisen können durch Hitze, Infekte und emotionale oder körperliche Belastung provoziert werden [30]. Der Schmerz kann mit zunehmendem Alter rückläufig sein, daher soll bei Verdacht auf Morbus Fabry im Erwachsenenalter auch nach Arm- und Beinschmerzen in der Vergangenheit gefragt werden. Eine sensible Neuropathie tritt meist bereits früh im Krankheitsverlauf auf, sie wird durch einen Mitbefall der Vasa nervorum verursacht [31, 32]. Die Temperaturwahrnehmung ist häufig beeinträchtigt, es können Akroparästhesien bestehen [33]. Morbus Gaucher kann ebenfalls mit einer peripheren Neuropathie einhergehen, obgleich die nicht neuropathische Verlaufsform dieser Erkrankung häufiger vorkommt [34].

OKULÄRE MANIFESTATIONEN

Die radspeichenartige Cornea verticillata ist eine typische Manifestation des Morbus Fabry (● **Abb. 1**). Etwa 77 % der Frauen und 73 % der Männer mit Morbus Fabry weisen diese Störung auf [31]. Es handelt sich um eine bilateral symmetrische, wirbelförmige Trübung, deren Zentrum sich am Übergang des mittleren zum unteren Hornhautdrittel befindet. Die Trübungen sind meist cremefarben, sie können aber auch weißlich bis goldbraun erscheinen. Der Visus ist in aller Regel nicht beeinträchtigt. Der Befund kann jedoch diagnostisch wegweisend sein. Wichtige Differenzialdiagnosen sind medikamentös induzierte (Amiodaron, Chloroquin, Indomethacin, Tamoxifen etc.) Formen der Hornhauttrübung. Für die diagnostische Abklärung stehen v. a. Spaltlampenuntersuchung und konfokale Lasermikroskopie zur Verfügung [35].

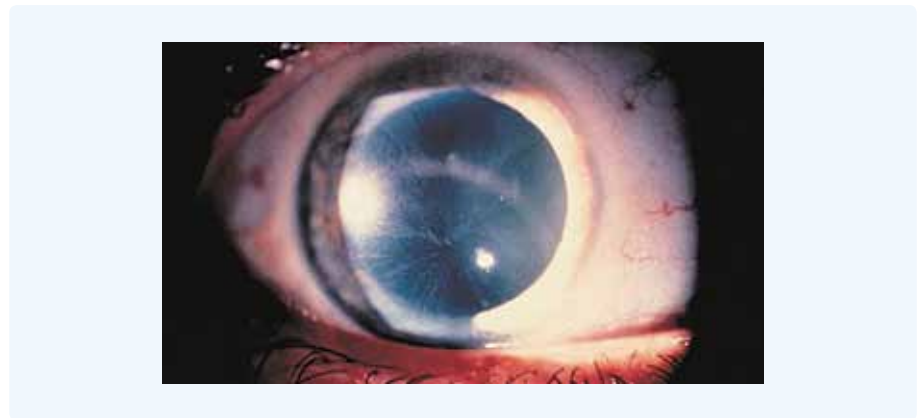


Abbildung 1

Cornea verticillata bei Morbus Fabry

Mit freundlicher Genehmigung von R. J. Desnick, PhD, MD, New York

Etwa 10 % der Patienten mit Morbus Fabry weisen eine pathognomonische hintere subkapsuläre Linsentrübung auf (Fabry-Katarakt) [31]. Bei Morbus Fabry zeigen die Blutgefäße der Bindehaut oft eine zunehmende Schlängelung mit aneurysmatischen Erweiterungen (● **Abb. 2**). Eine vermehrte Schlängelung kann auch an den Netzhautgefäßen beobachtet werden, diese stellen sich häufig als sog. Korzenziehergefäße dar [31].

Auch MPS sind durch eine Reihe von Augenveränderungen gekennzeichnet, wobei vor allem die typische Hornhauttrübung einen nahezu pathognomonischen Befund darstellt (● **Abb. 3**) [27].

Eine im Erkrankungsverlauf progrediente, diffuse Hornhauttrübung ist charakteristisch für MPS I, IV und VI. Besonders stark ausgeprägt ist sie bei MPS VI und den schweren Verlaufsformen der MPS I [36]. Zudem kann v. a. bei MPS I ein



Abbildung 2
Schlängelung und aneurysmatische Erweiterung von Bindehautgefäßen bei Morbus Fabry

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Susanne Pitz, Mainz



Abbildung 3
Hornhauttrübung bei Mukopolysaccharidose (MPS) Typ I.

Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Glaukom auftreten. Die konventionelle Glaukomdiagnostik kann hier erschwert sein: Eine gleichzeitig bestehende Hornhauttrübung kann die Gonioskopie und Funduskopie erschweren sowie die Aussagekraft von Gesichtsfelduntersuchungen und Applanationstonometrie einschränken [36].

Bei ASDM kann bei etwa 50 % der Patienten ein „kirschröter Fleck“ auf der Retina sichtbar sein, der einen wichtigen diagnostischen Hinweis liefern kann [37].

TINNITUS UND GEHÖRVERLUST

Die Mehrzahl der Patienten mit Morbus Fabry sind mit fortschreitendem Lebensalter von einem sensorineuralen Hörverlust betroffen [23]. Etwa 85 % der Männer >50 Jahre und 75 % der Frauen >60 Jahre, die mit Morbus Fabry leben, bedürfen einer Versorgung mit Hörgeräten [38]. Bei jüngeren Menschen mit Morbus Fabry tritt Tinnitus häufiger auf als Hörverlust, wobei es auch hier zu einer altersabhängigen Zunahme der Prävalenz kommt. Jeweils die Hälfte der Patienten >50 Jahre und Patientinnen >60 Jahre berichten über Tinnitus [38]. Ein Hörverlust ist häufig bei schwerer MPS I zu beobachten. Die Höreinschränkung korreliert mit dem allgemeinen Schweregrad der Erkrankung. Der Hörverlust bei MPS I ist multifaktoriell bedingt. Er resultiert aus rezidivierenden Otitiden, einer Dysfunktion der Eustachischen Röhre, der Dysostose der Gehörknöchelchen, einer Trommelfellvernarbung sowie einer Schädigung des achten Nerven [27]. In der Mehrzahl der Fälle des klassischen, infantilen Morbus Pompe liegt ein sensorineuraler Hörverlust vor. Beim attenuierten Phänotyp des Morbus Pompe tritt ein Hörverlust hingegen seltener auf [39].

ATEMWEGSSYMPTOME

Patienten mit MPS I weisen oft verengte obere Atemwege und eine Vergrößerung von Tonsillen und Zunge auf. Kinder mit MPS I können als Frühsymptome durch ein ausgeprägtes Schnarchen auffallen. Sie entwickeln im Verlauf häufig eine obstruktive Schlafapnoe [27]. Bei der schweren Form der MPS I gehören rezidivierende Atemwegsinfekte und rezidivierende Otitis media zu den typischen frühen Krankheitszeichen im ersten Lebensjahr. Bei schwerer MPS I manifestiert sich eine progressive obstruktive Lungenerkrankung spätestens bis zum zehnten Lebensjahr. Diese Kinder versterben häufig noch vor dem zehnten Lebensjahr an kardiorespiratorischem Versagen [27]. Die meisten Patienten mit ASMD weisen eine interstitielle Lungenerkrankung mit progredienter respiratorischer Insuffizienz auf [40]. Bei Morbus Gaucher tritt ebenfalls regelhaft eine interstitielle Lungenerkrankung auf, diese Patienten können auch eine pulmonalarterielle Hypertonie entwickeln [41]. Bei Morbus Pompe entwickelt sich infolge des Befalles der Atemmuskulatur (v. a. des Zwerchfelles, aber auch der Atemhilfsmuskulatur) im Verlauf eine respiratorische Insuffizienz. Betroffene Säuglinge mit der schweren infantilen Form zeigen einen rasch progredienten Krankheitsverlauf und versterben unbehandelt innerhalb der ersten Lebensjahre infolge kardiorespiratorischen Versagens. Nur durch frühe Diagnosestellung unter Behandlung mit Enzymersatztherapie besteht eine Überlebenschance [42]. Betroffene Kinder und Jugendliche mit late onset Morbus Pompe weisen oftmals rezidivierende respiratorische Infekte auf. Die respiratorische Problematik kann sich bereits früh im Krankheitsverlauf manifestieren, zum Teil noch vor dem Auftreten einer Gangstörung [43].

KARDIALE MANIFESTATIONEN

Herzerkrankungen gehören zu den führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität bei Morbus Fabry [23]. Insbesondere männliche Patienten mit Morbus Fabry weisen häufig eine kardiale Beteiligung auf. Eine Mitralklappeninsuffizienz kann bereits im Kindes- oder Jugendalter auftreten. Eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) und Erregungsleitungsstörungen gehören ebenfalls zu den frühen Befunden des Morbus Fabry. Die LVH geht häufig mit einer Hypertrophie des interventrikulären Septums einher und ähnelt der hypertrophen Kardiomyopathie. Sie verläuft meist progressiv und tritt bei Männern früher auf als bei Frauen [44]. Auffällig ist ein verdickter Papillarmuskel im Vierkammerblick. EKG-Auffälligkeiten wie ST-Streckenveränderungen und T-Welleninversion sowie intermittierende supraventrikuläre Tachykardien können infolge einer Infiltration des Reizleitungssystems auftreten [23]. Kardiorespiratorisches Versagen zählt zu den häufigsten Todesursachen bei Patienten mit MPS I, insbesondere bei der schweren Form [45]. Klappenvitien (Stenose, Insuffizienz und seltener Prolaps) treten bei bis zu 88 % aller Menschen mit MPS I im Verlauf der Erkrankung auf und sind meist progredient [18, 46]. Da die lysosomalen Ablagerungen auch das Myokard betreffen, können Kardiomyopathie und plötzlicher Herztod infolge einer Arrhythmie auftreten [47]. Klinisches Kriterium für die klassisch infantile Form des Morbus Pompe mit Manifestation im Säuglingsalter ist eine massive Linksherzhypertrophie, die bei unbehandelten Patienten meist zu kardialen Versagen und potenziell letalen Herzrhythmusstörungen führt [48]. Die Kinder versterben unbehandelt zumeist im ersten Lebensjahr [49]. Beim late onset Morbus Pompe tritt eine Herzinsuffizienz hingegen praktisch nie auf [50].

HEPATOSPLENOMEGALIE

Eine Hepatosplenomegalie kommt bei vielen LSD-Varianten vor. Fast alle Kinder mit MPS entwickeln eine Hepatosplenomegalie [51]. Klinisch fallen die betroffenen Kinder mit einer Vorwölbung des Abdomens auf (● **Abb. 4**). Die Hepatosplenomegalie kann so ausgeprägt sein, dass es zu einer verminderten thorakalen



Abbildung 4

Die Patientin weist ein vorgewölbtes Abdomen infolge einer Hepatosplenomegalie auf, dies ist in der seitlichen Inspektion besonders gut erkennbar.

Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Auslenkbarkeit und somit zu einer Einschränkung der Atmung kommt. Infolge Kompression des Magens klagen betroffene Kinder häufig über Unwohlsein bei der Nahrungsaufnahme. Typisch ist die Hepatosplenomegalie auch für Morbus Gaucher sowie NP-C [26, 41] und ASMD [40]. Bei Morbus Gaucher wurden Milzinfarkte sowie lebensbedrohliche Milzrupturen infolge der starken Milzvergrößerung beschrieben [52]. Auch Kinder mit Morbus Pompe weisen regelmäßig eine Hepatosplenomegalie auf [53]. Neugeborene mit NP-C können einen cholestatischen Ikterus entwickeln.

GASTROINTESTINALE SYMPTOME

Beim Morbus Fabry kann die Ablagerung von Glykosphingolipiden in kleinen Darmgefäßen und in den autonomen Ganglien des Darmes zu episodischem Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, krampfartigen Bauchschmerzen und intestinaler Malabsorption führen [54, 55]. Symptome, die einem Reizdarmsyndrom ähneln, wurden bei fast 20 % der Personen im Fabry-Register dokumentiert [56]. Achalasie sowie jejunale Divertikulose, die zu einer Perforation des Dünndarmes führen kann, wurden bei Morbus Fabry ebenfalls beschrieben [23]. Auch Patienten mit MPS I sind häufig von abdominellen Beschwerden wie Diarrhö oder Obstipation betroffen. Nabel- und Leistenhernien gehören zu den Frühzeichen von MPS I [27]. Bei Morbus Gaucher kommen Oberbauchbeschwerden wie Schmerzen und frühes Sättigungsgefühl häufig als Anfangssymptome vor und sind meist Ausdruck eines erhöhten intraabdominellen Druckes infolge der Hepatosplenomegalie [41]. Akute Bauchschmerzen können Hinweis auf Milzinfarkte sein [41].

NEPHROPATHIE

Eine terminale Niereninsuffizienz ist eine schwerwiegende Komplikation des Morbus Fabry; sie betrifft Männer häufiger als Frauen [57]. Eine persistierende Proteinurie kann sich bereits im Kindes- und Jugendalter manifestieren [58]. Etwa 14 % aller männlichen Patienten mit Morbus Fabry erhalten im Verlauf eine Nierentransplantation; das mediane Alter beträgt dabei 38 Jahre [57]. Die transplantierte Niere bleibt histologisch frei von Glykosphingolipid-Ablagerungen, da die normale α -Galactosidase A(α GalA)-Enzymaktivität im Allotransplantat erhalten ist [59]. Dennoch ist eine kausale Fabry-Therapie (z. B. Enzymersatztherapie) weiterhin indiziert, da die Enzymaktivität des transplantierten Organs nicht für den gesamten Körper ausreichend ist.

SKELETTALE VERÄNDERUNGEN

Eine auffällige Fazies kann ein Hinweis auf LSD sein. Bei MPS I ist die Gesichtsdysmorphie ein frühes und charakteristisches Symptom der Erkrankung. Die Ausprägung der Gesichtsdysmorphie korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung [17]. Kinder mit MPS I weisen eine Ossifikationsstörung und damit ein beeinträchtigtes Knochenwachstum auf [27]. Zusammen mit Nabel- und Leistenhernien gehören Gelenkbeschwerden häufig zu den ersten Symptomen der attenuierten MPS-I-Varianten. Der Gelenkbefall manifestiert sich häufig zuerst an den Schulter- und Fingerendgelenken. Ellbogen-, Knie- und Hüftgelenke können im Verlauf ebenfalls betroffen sein [60]. Die Patienten zeigen bei Schulterbeteiligung eine zunehmend eingeschränkte Mobilität des Schultergelenkes und können die Arme nicht vollständig über den Kopf strecken, was als diagnostisches Zeichen genutzt werden kann (Hands-Up-Praxistest) [61]. Kinder und Jugendliche mit Morbus Fabry fallen häufig durch Schmerzen in den Extremitäten auf. Im Krankheitsverlauf entwickelt sich bei Morbus Fabry nicht selten eine Osteoporose [62]. Die meisten Erwachsenen mit der NP-B-Variante der ASMD weisen eine Osteopenie oder Osteoporose auf [63]. Bei diesen Patienten können Frakturen zu den Erstsymptomen der Erkrankung gehören [40]. Insbesondere bei Morbus Gaucher Typ 1 treten regelmäßig Knochenveränderungen auf wie Osteopenie, fokale lytische Läsionen, sklerotische Läsionen und Osteonekrosen. Chronischer skelettaler Schmerz sowie pathologische Frakturen können die Folge sein [41]. Bei Kindern und Jugendlichen, aber auch bei Erwachsenen mit der Spätmanifestation des Morbus Pompe treten aufgrund der Muskelschwäche auch skelettale Veränderungen auf, so wird z. B. das sog. Rigid-Spine-Syndrom (RSS) beschrieben. Das RSS beschreibt eine zunehmend eingeschränkte Beweglichkeit der Hals- und Brustwirbelsäule mit konsekutiver Haltungsanomalie [64].

MUSKULÄRE HYPOTONIE

Eine muskuläre Hypotonie ist ein bei Säuglingen und Kleinkindern häufig angebroffenes, unspezifisches Symptom. Die muskuläre Hypotonie gehört neben der Kardiomyopathie und einer erhöhten Kreatinkinase zu den Leitsymptomen der infantilen Form des Morbus Pompe (● **Abb. 5**) [48]. Sie manifestiert sich zumeist in den ersten vier Lebensmonaten. Die rasche Progredienz der Erkrankung führt bei Säuglingen zu einer generalisierten muskulären Hypotonie, was sich z. B. im klinischen Bild des „floppy infant“, in einer Nackenmuskelschwäche sowie durch



Abbildung 5
 Von Morbus Pompe betroffener Säugling mit muskulärer Hypotonie.
 Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

verminderte Reflexe äußert. Trinkschwäche mit der Folge von Gedeihstörung kommen hinzu. Unbehandelt versterben die Betroffenen zumeist innerhalb des ersten Lebensjahres. Mit Behandlung durch Enzymersatztherapie kann das Überleben der Kinder ermöglicht werden, dennoch bleibt für viele Kinder ein schweres Krankheitsbild bestehen, das motorische Beeinträchtigungen nach sich zieht, wie auch z. B. Sprachstörungen [65]. Bei Kindern mit late onset Morbus Pompe kann eine Scapula alata (englisch „scapular winging“) als äußerlich sichtbares Zeichen der muskulären Schwäche auffallen [66]. Diese juvenile Form des Morbus Pompe wird von Kinderärzten häufig übersehen. Motorische Entwicklungsverzögerungen, proximale Muskelschwäche, Schwäche der Nackenheber, Schwierigkeiten im Sportunterricht und verminderte Leistungsfähigkeit sollten an Morbus Pompe denken lassen [67]. Eine muskuläre Hypotonie wird zudem typischerweise bei der ASMD-Variante NP-A und NP-C beobachtet [1].

HAUTERSCHEINUNGEN

Angiokeratome gehören zu den Frühzeichen des Morbus Fabry. Sie treten typischerweise bereits bei Kindern und Jugendlichen auf [68]. Sie erscheinen als Ansammlungen punktförmiger, dunkelroter bis blauschwarzer Teleangiectasien in den oberflächlichen Hautschichten (● **Abb. 6**). Die Läsionen können flach oder leicht erhaben sein, sie erblassen nicht auf äußeren Druck. Bei größeren Läsionen fällt eine leichte Hyperkeratose auf. Angiokeratome finden sich am häufigsten an Hüften, Rücken, Oberschenkeln, Gesäß sowie Genitalien und sind in der Regel bilateral symmetrisch vorhanden. Die Mundschleimhaut, die Bindehaut und andere Schleimhautbereiche sind ebenfalls häufig betroffen [23]. Viele Kinder mit Morbus Fabry weisen ein vermindertes Schwitzen auf (Hypo- bis Anhidrose); vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose) kommt in seltenen Fällen ebenfalls vor [69].

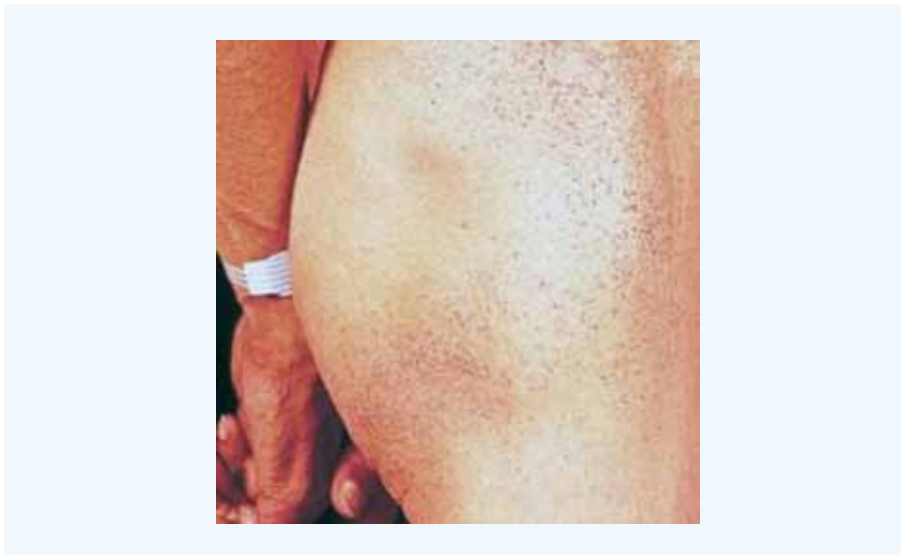


Abbildung 6
Angiokeratome der Haut bei einem Patienten mit Morbus Fabry.
Mit freundlicher Genehmigung von
R. J. Desnick, PhD, MD, New York, USA

HÄMATOLOGISCHE BETEILIGUNG

LSD gehen regelmäßig mit Blutbildveränderungen einher. Eine Thrombozytopenie wurde bei MPS II und III beschrieben [70, 71]. Eine Panzytopenie (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) ist ein typischer Befund beim unbehandelten Morbus Gaucher [41] sowie bei ASMD [40]. Sie resultiert teilweise aus der häufig vorliegenden Splenomegalie mit Hypersplenismus. Die Panzytopenie kann aber auch Folge der Knochenmarksinfiltration sein. Eine Immunthrombozytopenie kann bei Patienten mit Morbus Gaucher ebenfalls vorkommen [41]. Die Thrombozytopenie bei Morbus Gaucher ist allerdings meist moderat ausgeprägt, betroffen sind etwa

68 % der Jugendlichen und Erwachsenen sowie etwa 50 % der Kinder mit Morbus Gaucher [73, 74]. Neugeborene mit NP-C können mit kongenitaler Anämie und Thrombozytopenie auffallen [75].

VERSORGUNG IN ZUSAMMENARBEIT MIT KOMPETENZZENTREN

In vielen Regionen Deutschlands existieren Zentren, die auf die verschiedenen LSD und andere seltene Erkrankungen spezialisiert sind. Niedergelassene Ärzte können in diesen Kompetenzzentren Beratung und Informationsmaterial erhalten. Daher sollte bei Verdacht auf Vorliegen einer LSD frühzeitig der Kontakt zu einem Kompetenzzentrum hergestellt werden. Aufgrund der Komplexität von LSD erfolgt die Betreuung der Patienten typischerweise in Zusammenarbeit zwischen behandelnden Ärzten vor Ort und den Experten in den regionalen Kompetenzzentren.

FAZIT

- LSD treten zumeist bereits in der Kindheit in Erscheinung; die Erstmanifestation ist jedoch prinzipiell in jedem Lebensalter möglich.
- Mit einer Gesamtprävalenz von knapp $<1/8000$ sollten niedergelassene Ärzte LSD differenzialdiagnostisch mitberücksichtigen.
- Bei Wachstumsverzögerungen, Dysphasien sowie intellektuellen und motorischen Entwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen („hinten dran sein“) muss stets an Speichererkrankungen bzw. LSD gedacht werden.
- Weitere wichtige sichtbare Veränderungen bei LSD sind u. a. Skelettanomalien, Hepatosplenomegalie, okuläre Veränderungen sowie gehäufte respiratorische Probleme.
- Aufgrund der vielen unspezifischen, anfangs scheinbar unzusammenhängenden Beschwerden verzögert sich die Diagnosestellung oft um Jahre bis Jahrzehnte.
- Dabei gibt es heute für eine Reihe von LSD wirksame Therapien, besonders Enzymersatztherapien, die kausal wirken.
- Heute erleichtern u. a. Trockenbluttests wesentlich die Diagnostik; mit ihrer Hilfe kann gleichzeitig die Enzymaktivität mehrerer Enzyme schnell und unkompliziert gemessen werden.

LITERATUR

1. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med* 2018;6:476–476
2. Stulnig T. Lysosomale Speicherkrankheiten im Erwachsenenalter. *J Klin Endokrinol Stoffwechs* 2019;12:2–6
3. Thomas AS, Mehta A, Hughes DA. Gaucher disease: haematological presentations and complications. *Br J Haematol* 2014;165:427–440
4. Pastores GM, Hughes DA. Non-neuronopathic lysosomal storage disorders: Disease spectrum and treatments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:173–182
5. Niederau C. Lysosomale Speicherkrankheiten. *Gastro-News* 2022;9:36–37
6. Davidson BA et al. Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. *Hum Mutat* 2018;39:1739–1751
7. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher Disease: A Comprehensive Review. *Crit Rev Oncog* 2013;18:163–175
8. Kaplan P et al. The Clinical and Demographic Characteristics of Nonneuronopathic Gaucher Disease in 887 Children at Diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:603
9. Kingma SDK et al. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:145–157
10. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:16
11. Park KS. Carrier frequency and predicted genetic prevalence of Pompe disease based on a general population database. *Mol Genet Metab Rep* 2021;27:100734
12. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50:v4–12
13. Moore D et al. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:24
14. Poorthuis BJHM et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151–156
15. Pinto R et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004;12:87–92
16. Meikle PJ. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA* 1999;281:249
17. Beck M et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med* 2014;16:759–765
18. Muenzer J et al. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics* 2009;123:19–29
19. Leal AF et al. Lysosomal storage diseases: current therapies and future alternatives. *J Mol Med* 2020;98:931–946
20. Wasserstein M et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genet Med* 2022;24:1425–1436
21. Stadlbauer-Köllner V et al. Empfehlungen zur Abklärung der Hepatosplenomegalie bei Erwachsenen unter besonderer Berücksichtigung von lysosomalen Speichererkrankungen. *J Gastroenterol Hepatol Erkrank* 2021;19:44–53
22. Bokhari S et al. Fabry Disease [Updated 2022 Sep 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing 2022
23. Mehta A, Hughes D. Fabry Disease [Updated 2022 Jan 27]. In: Adam M, Everman D, Mirzaa G, eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle 2002
24. Silliman S. Mendelian and mitochondrial disorders associated with stroke. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke* 2002;2:46–58
25. Duning T, Sommer C. Neurologisches Management von Patienten mit Morbus Fabry. *Aktuelle Neurologie* 2010;37:69–79
26. Grau AJ et al. Morbus Niemann-Pick Typ C. *Nervenarzt* 2003;74:900–905
27. Clarke L. Mucopolysaccharidosis Type I [Updated 2021 Feb 25]. In: Adam M, Everman D, Mirzaa G, eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle 2002
28. Lossos A. Adult-Onset Niemann-Pick Type C Disease. *Arch Neurol* 1997;54:1536
29. Shulman LM et al. Psychosis as the initial manifestation of adult-onset Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 1995;45:1739–1743
30. Darin N et al. Juvenile galactosialidosis with attacks of neuropathic pain and absence of sialyloligosacchariduria. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:553–555
31. Sodi A et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91:210–214

32. Linn J. Zerebrale Mikroangiopathien. *Radiologie up2date* 2011;11:67–84
33. Naleschinski D et al. Fabry disease – Pain doctors have to find the missing ones. *Pain* 2009;145:10–11
34. Pastores GM. Neuropathic Gaucher disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2010; 160:605–608
35. Falke K et al. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:523–534
36. Schöpfer K et al. Lysosomale Speichererkrankungen - Update und neue therapeutische Optionen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011;228:144–160
37. Grosse H. Morbus Niemann-Pick Typ B. *Pädiatrie* 2018;30:35–35
38. Keilmann A et al. Fabry disease and the ear. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford Pharma Genesis 2006
39. van Capelle CI et al. Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:597–602
40. McGovern MM et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:41
41. Pastores G, Hughes D. Gaucher Disease [Updated 2018 Jun 21]. In: Adam M, Everman D, Mirzaa G, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle 2000
42. Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: A neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respir Med* 2009;103:477–484
43. van Capelle CI et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:65
44. Kampmann C et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr* 2007;94:15–18
45. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144:527–34
46. Thomas JA et al. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:421–427
47. Braunlin EA et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:1183–1197
48. Leslie N, Bailey L. Pompe Disease [Updated 2017 May 11]. In: Adam M, Everman D, Mirzaa G, eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle 2007
49. Soliman Oll et al. Cardiac involvement in adults with Pompe disease. *J Intern Med* 2008; 264:333–339
50. Wokke JHJ et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: A prospective cohort study. *Muscle Nerve* 2008;38:1236–1245
51. Galimberti C et al. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr* 2018;44:133
52. Stone DL et al. Life-threatening splenic hemorrhage in two patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2000;64:140–142
53. van den Hout HMP et al. The Natural Course of Infantile Pompe’s Disease: 20 Original Cases Compared With 133 Cases From the Literature. *Pediatrics* 2003;112:332–340
54. Politei J et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet* 2016;89:5–9
55. Hoffmann B et al. Gastrointestinal Symptoms in 342 Patients With Fabry Disease: Prevalence and Response to Enzyme Replacement Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1447–1453
56. Eng CM et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:184–192
57. Ortiz A et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:769–775
58. Bald M et al. Morbus Fabry bei persistierender Proteinurie nach granulomatöser Lymphadenitis. *Klin Padiatr* 2011;223
59. Ersözlü S et al. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease. *Transplantation* 2018;102:1924–1933

60. Clarke LA. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator. *Rheumatology* 2011;50:v13–8
61. Foster HE, Jandial S. pGALS – paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol* 2013;11:44
62. Lidove O et al. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine* 2016;83:421–426
63. Wasserstein M et al. Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:123–127
64. Laforêt P et al. Rigid spine syndrome revealing late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2010;20:128–130
65. van Gelder CM et al. Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:505–511
66. van der Beek NA et al. Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:88
67. Müller-Felber W et al. Late onset Pompe disease: Clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 2007;17:698–706
68. Luna PC et al. Dermatologic Aspects of Fabry Disease. *J Inborn Errors Metab Screen* 2016;4:232640981666135
69. Lidove O et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract* 2006;60:1053–1059
70. Cohen MA, Stuart GM. Delivery of anesthesia for children with Mucopolysaccharidosis Type III (Sanfilippo syndrome): a review of 86 anesthetics. *Pediatr Anesth* 2017;27:363–369
71. Panigrahi I et al. Hunter syndrome with persistent thrombocytopenia. *BMJ Case Rep* 2019;12:e226518
72. Doğan M et al. Thrombocytopenia associated with galsulfase treatment. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:768–771
73. Kaplan P et al. The Clinical and Demographic Characteristics of Nonneuronopathic Gaucher Disease in 887 Children at Diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:603
74. Charrow J et al. The Gaucher Registry. *Arch Intern Med* 2000;160:2835–2843
75. Spiegel R et al. The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet A* 2009;149A:446–450

Referenten

Prof. Dr. med. Stephan A. König
Facharzt für Kinderheilkunde/Jugendmedizin
Neuropädiatrie/ Verkehrsmedizin/Doctor on board
Schillerplatz 12–14
67071 Ludwigshafen

Dr. med. Nayla Samina Shazi-König
Schwerpunktpraxis für Neuropädiatrie
Schillerplatz 12–14
67071 Ludwigshafen

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: Helen Sushitskaya – www.shutterstock.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



NOTIZEN

NOTIZEN

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zu Morbus Pompe trifft *nicht* zu?

- Die Erkrankung wird klassisch in eine infantile (Beginn im ersten Lebensjahr) und eine late onset Variante eingeteilt.
- Es kann ein sensorineuraler Hörverlust auftreten.
- Die Erkrankung kann mit einer Kardiomyopathie einhergehen, die früh zum Tod führen kann.
- Als Zeichen eines herabgesetzten Muskeltonus kann eine Scapula alata auffallen.
- Das sog. Rigid-Spine-Syndrom ist ein häufiger Befund bei Säuglingen mit Morbus Pompe.

? Welche Aussage zu lysosomalen Speicherkrankheiten (LSD) trifft zu?

- Die Erkrankungen können sich bei Kindern in einer geistigen oder motorischen Entwicklungsstörung äußern.
- Die Mehrzahl der LSD werden X-chromosomal vererbt.
- Insgesamt werden heute ca. 50 verschiedene LSD unterschieden.
- Alle Kinder mit LSD sind bereits bei Geburt klinisch auffällig.
- Die Erstmanifestation von LSD findet immer im Kindesalter statt.

? Welche Erkrankung gehört nicht zu den lysosomalen Speicherkrankheiten (LSD)?

- Morbus Fabry
- Duchenne Muskeldystrophie
- Morbus Gaucher
- Morbus Niemann-Pick Typ C
- Morbus Pompe

? Welche Aussage zur „acid sphingomyelinase deficiency“ (ASMD) trifft *nicht* zu?

- Ein „kirschroter Fleck“ der Retina kann diagnostisch hinweisend sein.

- Es kann sich eine interstitielle Lungenerkrankung und respiratorische Insuffizienz entwickeln.
- Die Erkrankung ist durch Enzymersatztherapie behandelbar.
- Von ASMD sind klinisch ausschließlich männliche Patienten betroffen.
- Die Erkrankung kann sich durch neurologische Symptome wie Dysarthrie oder Ataxie zeigen.

? Welche Aussage zum Morbus Fabry trifft *nicht* zu?

- Betroffene können eine zerebrale Vaskulopathie entwickeln.
- Der Erkrankung liegt ein autosomal rezessiver Erbgang zugrunde.
- Es kommt zu einer Akkumulation von Glykosphingolipiden.
- Die Erkrankung manifestiert sich v. a. an vaskulärem Endothel, an Niere, Herz und peripherem Nervensystem.
- Morbus Fabry kann für Schlaganfälle beim jüngeren Menschen verantwortlich sein.

? Welche Aussage zu den neuropsychiatrischen Manifestationen von lysosomalen Speicherkrankheiten (LSD) trifft *nicht* zu?

- Eine intellektuelle und psychomotorische Entwicklungsstörung ist bei LSD häufig zu beobachten.
- Eine schwere geistige Behinderung ist bei der schweren Form der Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I) zu erwarten.
- Alle erwachsenen Patienten mit attenuierten Formen der MPS I entwickeln im Krankheitsverlauf eine sog. Dementia praecox.
- Aggressives Verhalten, Halluzinationen und Lernprobleme bei Kindern können Zeichen für eine LSD sein.
- Demenz kann eine Erstmanifestation des Morbus Niemann-Pick Typ C (NP-C) im Erwachsenenalter sein.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zu den okulären Manifestationen lysosomaler Speicherkrankheiten trifft zu?

- Die Cornea verticillata ist eine typische Manifestation des Morbus Niemann-Pick Typ C.
- Die Cornea verticillata geht meist mit einem schweren Visusverlust einher.
- Fast alle Patienten mit Morbus Fabry weisen einen sog. Fabry-Katarakt auf.
- „Korkenziehergefäße“ sind ein typischer Befund bei Mukopolysaccharidose (MPS) Typ I.
- Eine im Erkrankungsverlauf progrediente, diffuse Hornhauttrübung ist charakteristisch für MPS-Typen I, IV und VI.

? Welche Aussage zu den kardialen und pulmonalen Manifestationen lysosomaler Speicherkrankheiten (LSD) trifft *nicht* zu?

- Bei Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I) können die oberen Atemwege verengt sein.
- Bei der schweren Form der MPS I treten früh rezidivierende Atemwegsinfekte und eine rezidivierende Otitis media auf.
- Herzerkrankungen gehören zu den führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität bei Morbus Fabry.
- Die Herzbeteiligung bei schwerer MPS I betrifft ausschließlich die Herzklappen, das Myokard ist typischerweise ausgespart.
- Linksventrikuläre Hypertrophie und Erregungsleitungsstörungen sind regelmäßig bei Morbus Fabry zu beobachten.

? Welche Aussage zu den viszerale Manifestationen lysosomaler Speicherkrankheiten (LSD) trifft zu?

- Eine Hepatosplenomegalie kann für die differenzialdiagnostische Unterscheidung zwischen Morbus Gaucher und Morbus Niemann-Pick Typ C (NP-C) herangezogen werden.
- Ein cholestatischer Ikterus ist ein pathognomonischer Befund bei Neugeborenen mit Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I).
- Ein gastrointestinaler Befall bei Morbus Fabry äußert sich immer als obstipationsbetontes Reizdarmsyndrom.
- Nabel- und Leistenhernien gehören zu den Frühzeichen von Morbus Fabry.
- Der Hypersplenismus bei Morbus Gaucher und ASMD kann zu Blutbildveränderungen führen.

? Welche Aussage zu den muskuloskelettalen Veränderungen bei lysosomalen Speicherkrankheiten (LSD) trifft *nicht* zu?

- Bei Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I) ist die Gesichtsdysmorphie ein frühes und charakteristisches Symptom der Erkrankung.
- Die Ausprägung der Gesichtsdysmorphie bei MPS I korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung.
- Kinder mit MPS I weisen eine Ossifikationsstörung und damit ein beeinträchtigtes Knochenwachstum auf.
- Eine eingeschränkte Mobilität der Schultergelenke gilt als diagnostischer Hinweis auf Morbus Fabry.
- Die muskuläre Hypotonie gehört zu den Leitsymptomen des infantilen Morbus Pompe.