

Morbus Gaucher – ein diagnostisches Dilemma in der Hämatologie

Prof. Dr. med. Hans-Peter Horny, Klinikum der Universität München

Mit freundlicher Unterstützung von:



Impressum

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg

Redaktion und Veranstalter

Cramer PR im Gesundheitswesen
und Consultant GmbH
Rathausplatz 12-14
65760 Eschborn
redaktion@arztcme.de

Realisation und Technik

health&media GmbH
Dolivostraße 9
64293 Darmstadt
www.arztcme.de

ISSN 2512-9333

Morbus Gaucher –

ein diagnostisches Dilemma in der Hämatologie

Autor:

Prof. Dr. med. Hans-Peter Horny
Klinikum d. Universität München
Campus Großhadern
Pathologisches Institut
Marchioninstr. 27
81377 München

Review:

Prof. Dr. med. Harald-Robert Bruch, Bonn
Dr. med. Phillipp S. Lossin, Bad Godesberg

Transparenzinformation arztCME

Die Bundesärztekammer und die Landesärztekammer Hessen fordern zur Schaffung von mehr Transparenz beim Sponsoring in der ärztlichen Fortbildung auf. Fortbildungsveranstalter sind gehalten, potenzielle Teilnehmer von Fortbildungen bereits im Vorfeld der Veranstaltung über Umfang und Bedingungen der Unterstützung der Arzneimittelindustrie zu informieren. Dieser Verpflichtung kommen wir nach und werden Sie hier über die Höhe des Sponsorings* der beteiligten Arzneimittelfirma sowie über mögliche Interessenkonflikte des Autors/Referenten informieren. Diese Fortbildung wurde für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 1.950,- € * durch die Shire Deutschland GmbH unterstützt.

Mögliche Interessenkonflikte des Autors:

Prof. Dr. med. Hans-Peter Horny, Ludwig-Maximilians-Universität München - Pathologisches Institut der LMU erklärt:

Bei der Erstellung des oben genannten Beitrages für eine durch die Hessische Landesärztekammer anerkennende Fortbildung bestanden keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review von zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf www.arztCME.de online verfügbar (PDF-Dokument zum Download und HTML5-Umsetzung). Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar.

*Die Sponsoringbeiträge können je nach Art und Umfang der Fortbildung unterschiedlich sein.

Eine mögliche Druckauflage wird vom Sponsor getragen

Morbus Gaucher – ein diagnostisches Dilemma in der Hämatologie

Prof. Dr. med. Hans-Peter Horny, Klinikum der Universität München

1 Einleitung

Den Morbus Gaucher zu erkennen, stellt oft eine diagnostische Herausforderung dar. Zum einen sind die Symptome unspezifisch, zum anderen besteht eine große Schwankungsbreite hinsichtlich Schwere und Verlauf der Erkrankung. Da das Symptombild mit Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie) oder auch einer oft starken Splenomegalie eine hämatologische Grunderkrankung nahelegt, steht der Hämatologe oft im Zentrum der Diagnostik. Entscheidend ist, wie bei vielen seltenen Erkrankungen, daran überhaupt zu denken. Aus Sicht der Patienten stehen meist die eingeschränkte Lebensqualität durch chronische Müdigkeit sowie unklare Oberbauchbeschwerden im Vordergrund.

Gelenkschmerzen werden dem Krankheitsbild häufig nicht zugerechnet. Eine weltweite Studie unter 406 Hämato-Onkologen ergab, dass nur 20 % Morbus Gaucher in ihrer Differentialdiagnose in Betracht zogen, trotz klassischer Symptome, wie Zytopenie, Hepatosplenomegalie und Knochenschmerzen [Mistry et al. 2007].

Kasuistik Y.S.

- weiblich, 19 Jahre
- chronische Müdigkeit, Völlegefühl
- häufige Hämatombildung
- gelegentlich Gelenksbeschwerden
- Familienanamnese o. B.
- Hb 10 g/dl
- Leukozyten $7,8 \times 10^9/l$
- Thrombozyten $90 \times 10^9/l$
- HDL Cholesterin 35 mg/dl
- sF (Serum Ferritin) 350 ng/ml
- ACE (Angiotensin Converting Enzyme) 70 U/l
- Sonographisch:
 - Leber minimal vergrößert
 - 2,5fach vergrößerte Milz

In einer retrospektiven Erhebung bei 86 Patienten in England lagen zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zur definitiven Diagnose durchschnittlich 2 Jahre. Bei 19 % der Patienten vergingen sogar fünf und mehr Jahre, bis die korrekte Diagnose gestellt wurde [Thomas et al. 2013]. In einer anderen Untersuchung lag

die durchschnittliche Dauer bis zur Diagnosestellung bei 49 Monaten [Mistry et al. 2007]. Ein möglichst früher Beginn einer adäquaten Therapie ist wichtig, um die Progression der Erkrankung zu stoppen und vor allem auch, um irreversible Schäden zu verhindern. In der Zeit bis zum Therapiebeginn können beispielsweise chronische Leberschäden, Frakturen, sepsisartige Erkrankungen, schwere Blutungen und bei Kindern auch Wachstumsverzögerungen auftreten [Mistry et al. 2007]. Neben den schon erwähnten hämatologischen Erkrankungen, wie Leukämie, Lymphom oder Multiples Myelom, zählen auch die Leberzirrhose, die idiopathische Splenomegalie, Autoimmunerkrankungen, Virusinfektionen oder Knochennekrosen zu den möglichen differentialdiagnostischen Irrtumsmöglichkeiten [Mistry et al. 2007, 2011].

Bei der vorher beschriebenen Patientin fallen eine moderate Thrombozytopenie, eine Splenomegalie sowie erhöhte ACE- und Ferritin-Werte auf.

Diese Konstellation ist charakteristisch für einen M. Gaucher und sollte Anlass für einen spezifischen Enzymtest sein. Häufig wird jedoch primär eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt, um eine maligne hämatologische Erkrankung auszuschließen. Dem Hämatopathologen kommt dann eine Schlüsselrolle zu, in diesem Fall könnten charakteristische Speicherzellen auffallen.

2 M. Gaucher und (sekundäre) Malignome

Überdurchschnittlich häufig entwickeln sich bei Patienten mit M. Gaucher im höheren Lebensalter maligne Erkrankungen, insbesondere hämatologische Neoplasien, besonders häufig eine monoklonale Gammopathie. Deshalb ist die häufigste Neoplasie beim Gaucher-Patienten auch das Multiple Myelom mit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 37-fach erhöhtem Risiko [Mistry et al. 2013]. Daher sollte das Immunglobulin-Profil von M. Gaucher-Patienten bei Diagnose-Stellung und dann im zweijährigen (Patienten < 50 Jahre) bzw. einjährigen Abstand (Patienten > 50 Jahre) kontrolliert werden [Hughes et al. 2007].

Eine Metaanalyse konnte für Gaucher-Patienten ein um den Faktor 1,7 erhöhtes relatives Risiko für Krebserkrankungen aufzeigen, z. B. für Leber- bzw. Nierenkarzinome [Arends et al. 2013]. Die Ursache des erhöhten Krebsrisikos ist unklar. Unterschiedliche Faktoren werden diskutiert, z. B. immundysregulatorische Phänomene infolge chronischer Stimulation des Abwehrsystems, aber auch Veränderungen im Eisen-Stoffwechsel sowie eine Insulinresistenz. Allerdings besteht offenbar kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Gaucher-Erkrankung und dem Krebsrisiko. Bei splenektomierten Patienten ist eine besonders erhöhte Krebs-Prävalenz festzustellen. Seit Einführung der Enzymersatztherapie zur kurativen Behandlung des M. Gaucher scheint das Krebsrisiko niedriger geworden zu sein, wobei unklar ist, ob dies allein auf die Therapie zurückzuführen ist [Mistry et al. 2013].

3 Epidemiologie

Morbus Gaucher ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit aus dem Formenkreis der Sphingolipidosen und beruht auf einem Mangel an dem Enzym β -Glukozerebrosidase, das Glukozerebroside zu Glukose und Ceramid abbaut. Bei reduzierter Aktivität des Enzyms kumuliert Glukozerebrosid in den Makrophagen.

Das Gen, welches das Enzym kodiert, ist auf dem langen Arm des Chromosoms 1 (1q21– q 31) lokalisiert [Ginns et al. 1985]. Mehr als 300 Mutationen im Glukozerebrosidase-Gen sind mittlerweile bekannt. Die Mutationen beeinflussen vor allem die katalytische Funktion des Enzyms, seine Stabilität und den intrazellulären Transport [Grabowski 2008].

Das Internetportal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs gibt an, dass die Prävalenz von M. Gaucher bei Geburt etwa 1:40.000-50.000 beträgt, bei Ashkenazi-Juden aber eine Häufigkeit von 1:1.000 erreicht. In der Gesamtbevölkerung soll die Prävalenz bei etwa 1:40.000-60.000 liegen [Grabowski 2008]. Es lassen sich drei Phänotypen der Erkrankung charakterisieren, von denen die chronische nicht-neuronopathische Form (sogenannter Typ 1) 92 % aller Fälle ausmacht. Im Durchschnitt wird M. Gaucher Typ 1 bei den Betroffenen im Alter von 29 Jahren diagnostiziert. Allerdings kann die klinische Manifestation in jedem Lebensalter auftreten. Rund 73 % der Patienten haben einen milden Krankheitsverlauf, 26 % einen moderaten und nur rund 2 % einen schweren Verlauf [Giraldo et al. 2012].

4 Pathophysiologie

Die Glukozerebroside, die mangels Enzymaktivität nicht abgebaut werden können, werden von Makrophagen aufgenommen. Mit der Zeit schwellen die Makrophagen zu sog. Speicherzellen an. Derartige Gaucher-Speicherzellen aggregieren in Milz, Leber, Knochenmark, Lymphknoten, gelegentlich auch in der Lunge, mit konsekutiver Organomegalie, speziell einer Hepatosplenomegalie. Das Krankheitsgeschehen wird nicht allein auf die Speicherung der Glukozerebroside in den Makrophagen zurückgeführt, sondern auch auf deren chronische Stimulierung und Aktivierung. Unter anderem kommt es in den Gaucher-Zellen zu einer vermehrten Produktion des Enzyms Chitotriosidase sowie von bioaktiven Lipiden. Diese werden für eine Reihe von Dysregulationen, bzw. Funktionsstörungen bei M. Gaucher verantwortlich gemacht. So stimulieren sie die Freisetzung von Zytokinen und greifen dadurch auch in das Immunsystem ein. Die bedeutende Rolle immunreaktiver Zellen wird unter anderem durch die hohe Prävalenz von poly- und monoklonalen Gammopathien bei Gaucher-Patienten deutlich [Baris et al. 2014].

Die mit Glukozerebrosid beladenen Lysosomen können „überlaufen“ und die Substanz in das Zytoplasma der Makrophagen abgeben. Auf bislang nicht geklärten Wege erfolgt eine Umwandlung zu Glukosylsphingosinen. Diese Lipide können dann auch in über 10fach erhöhter Konzentration im Serum auftreten.

Charakteristisch für M. Gaucher sind massive Störungen im Knochenstoffwechsel, die sich in verschiedenen Ebenen abspielen. Die Infiltration des Knochenmarks mit Gaucher-Zellen geht mit einer Knochenmarkfibrose und Beeinträchtigung der Hämatopoese einher. Die Freisetzung von Zytokinen wie IL1 und TNF aus Gaucher-Zellen ist an der Bildung von lokalen subperiostealen Ödemen beteiligt. Bioaktive Lipide führen zu einer Osteoblasten-Dysfunktion und insgesamt zu einer Entkopplung der Osteoklasten-Osteoblasten-Regulation [Baris et al. 2014].

5 Typische Symptome

Patienten berichten meist über Müdigkeit und Leistungsschwäche, Beschwerden im Oberbauch sowie gehäuft auftretendes Zahnfleisch- oder Nasenbluten. Bei der körperlichen Untersuchung können Hämatome nach Bagatelltraumata und Einblutungen in die Haut auffallen.

Viszeral

- Hepatomegalie (portale Hypertension, Leberfibrose und -zirrhose, HCC)
- Splenomegalie (Anämie, Thrombozytopenie, portale Hypertension, Milzinfarkt)
- Interstitielle Lungenerkrankung (pulmonale Hypertension)

Ossär

- Knochen- und Gelenkschmerzen
- Knocheninfarkte/Knochennekrosen
- Osteopenie/Osteoporose
- Frakturen
- Endoprothesen
- zervikale und lumbale Myelopathien
- Osteosklerose
- Knochenkrisen (reduzierter Allgemeinzustand, Fieber)
- Erlenmeyerkolben-Deformation

Hämatologisch

- Anämie (Müdigkeit, Leistungsschwäche)
- Thrombozytopenie (Blutungsneigung)
- Leukopenie (erhöhte Infektanfälligkeit)
- gestörte Neutrophilchemotaxis
- erhöhte Ferritinwerte

Abb. 1: Typische Symptome von Morbus Gaucher

Bei Manifestation im Kindesalter kommt es oft zu ausgeprägten Wachstumsstörungen. Das wohl auffälligste Symptom des M. Gaucher ist die Splenomegalie – die Milz kann bis auf das 20-fache der normalen Größe anwachsen. Fast immer liegt bei Menschen mit unbehandeltem M. Gaucher eine Zytopenie vor.

Die Diagnose Anämie liegt bei 37 % der Typ-1-Patienten vor. Schwere Thrombozytopenien ($< 60 \times 10^9/l$) bestehen bei 15 %, moderate Thrombozytopenien ($> 60 \times 10^9/l$ und $< 120 \times 10^9/l$) bei 45 % und leichte Thrombozytopenien (Plättchen $> 120 \times 10^9/l$ und $< 150 \times 10^9/l$) bei 40 % dieser Patienten [Linari & Castaman 2015].

Infolge der exzessiven Splenomegalie mit verstärktem Thrombozytenpooling ist die Thrombozytopenie leicht zu erklären. Mögliche Ursachen für eine Anämie sind

neben Hypersplenismus, Hämodilution (z. B. in der Schwangerschaft), Eisen- oder Vitamin-B12-Mangel auch eine verminderte Erythropoese infolge der Knochenmarkinsuffizienz. Charakteristisch für den M. Gaucher sind zudem Knochenläsionen, in typischer Weise Spontanfrakturen der Röhrenknochen und Deckplatteinbrüche der Wirbelkörper. Am Hüftkopf oder dem proximalen Humerus kommt es häufig zu osteonekrotischen Veränderungen. Gerade im Wachstumsalter können „Knochenkrisen“ mit den Symptomen einer akuten, hochschmerzhaften Entzündung auftreten. Radiologisch auffallend sind Erlenmeyerkolben-ähnliche Verbreiterungen im Metaphysenbereich. Sie finden sich häufig auch bei asymptomatischen Patienten [AWMF-Leitlinie 2006]. Die Knochenläsionen können dauerhaft zu Behinderungen führen.

6 Diagnostik

Schilderungen des Patienten zu charakteristischen Symptomen, wie Müdigkeit und Leistungsschwäche, etc. können einen Anfangsverdacht erhärten. Bei der körperlichen Untersuchung können Hämatome nach Bagatelltraumata und Einblutungen in die Haut auffallen. Dazu gehören auch Beschwerden im Oberbauch sowie gehäuft auftretendes Zahnfleisch- oder Nasenbluten. Radiologisch lassen sich häufig Knochenschäden abklären/erkennen.

Die maßgebliche initiale Diagnostik des Morbus Gaucher beim Hämatologen erfolgt über die Untersuchung von Blut und häufig auch von Knochenmark.

6.1 Blutparameter

Eine Thrombozytopenie ist das häufigste hämatologische Symptom beim M. Gaucher, auch ohne Anämie und/oder Splenomegalie. Eine Anämie ist initial seltener zu sehen und findet sich nur bei etwa 37 % der Gaucher-Patienten [International Collaborative Gaucher Group 2008]. Bei fast allen Patienten mit M. Gaucher findet sich eine Erhöhung der folgenden Blut-Parameter: ACE (Angiotensin Converting Enzyme), nicht-tartrathemmbar saure Phosphatase, Lysozym und Serumferritin.

Abnorme Eisen-Parameter können einen wichtigen Hinweis auf Vorliegen eines M. Gaucher geben. Typisch ist ein hoher Serumferritin-Wert bei normaler Transferrinsättigung. Eine genetisch bedingte Hämatochromatose sollte ausgeschlossen werden [Hughes et al. 2007]. Zudem ist die Konzentration des Enzyms Chitotriosidase im Serum meist um das 100- bis 1000-fache erhöht. Bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten ist der Anstieg des Enzyms dagegen weniger stark [AWMF-Leitlinie 2006].

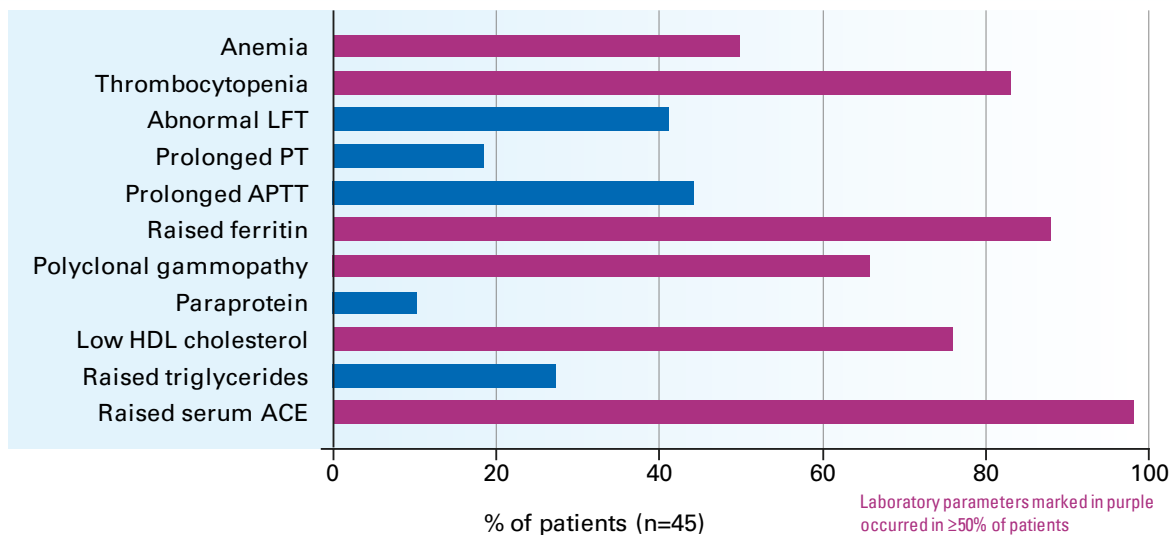


Abb. 2:

Häufig bei Gaucher-Patienten veränderte Serumparameter zum Zeitpunkt der Diagnose (ACE: Angiotensin-Converting-Enzym, APTT: aktivierte Prothrombinzeit, HDL: High Density Lipoprotein, LFT: Leberfunktionstest, PT: Prothrombinzeit) [nach Thomas et al. 2013]

6.2 Bestimmung der Glukozerebrosidase-Aktivität

Bei Verdacht auf M. Gaucher sollte die β -Glukozerebrosidase-Aktivität im Blut bestimmt werden. Der Enzymtest lässt sich leicht mit Hilfe von Blutstropfen durchführen, die auf eine Trockenblut-Testkarte gegeben werden. Der Enzymtest gilt dank sehr hoher Sicherheit und sehr hoher Genauigkeit heute als Goldstandard für die Gaucher-Diagnostik.

Vor allem bei Patienten mit Splenomegalie und/oder Thrombozytopenie – insbesondere bei gleichzeitig erhöhten Ferritinwerten – ist die Bestimmung der Glukozerebrosidase-Aktivität sinnvoll. In einer italienischen Studie mit 196 Patienten aus hämatologischen Ambulanzen konnte bei der routinemäßigen Enzym-Testung bei sieben Patienten ein M. Gaucher diagnostiziert werden. Die Autoren folgern, dass diese einfache Methode geeignet ist, diese seltene Erkrankung aufzuspüren [Motta et al. 2016]. Das Follow-up eines deutschlandweiten Screening-Projektes an 217 Patienten mit idiopathischer Splenomegalie ergab fünf Neudiagnosen von Morbus Gaucher. Dies ergibt eine M.-Gaucher-Prävalenz bei Patienten mit Splenomegalie von 1:43 [vom Dahl et al. 2015]. Bei typischem klinischen Bild und eindeutig erniedrigter Glukozerebrosidase-Aktivität ist die Diagnose M. Gaucher gesichert, sodass weitere histologische Untersuchungen von Knochen, Leber oder Milz unnötig sind. Auch eine Gen-Analyse ist für die Diagnose dann nicht zwingend erforderlich.

Bei gesicherter Diagnose ist aber eine ausführliche Familienanamnese unerlässlich, um möglicherweise unerkannte Fälle innerhalb der Familie zu erkennen und einer adäquaten Therapie zuzuführen.



Abb. 3: Trockenblutkarte zur Diagnose von M. Gaucher

6.3 Untersuchung des Knochenmarks

Mit Einführung der enzymatischen Messung hat die Routinediagnostik des M. Gaucher an Knochenmarkbiopsaten eigentlich an Bedeutung verloren. In der Realität liefert sie jedoch oft den entscheidenden Hinweis auf die Erkrankung, da die Untersuchung des Knochenmarks zum Ausschluss maligner hämatologischer Erkrankungen vorgenommen wird. Gaucher-Zellen sind wegen ihres charakteristischen Aussehens gut zu erkennen: Sie können in typischen Fällen an einen „Siegelring auf knitterigem Seidenpapier“ erinnern. Dieser Siegelringzell-Aspekt entsteht, weil der Zellkern durch die massive Ansammlung von Glukozerebrosid im lysosomalen System in die Peripherie gedrückt wird [Baris et al. 2014]. Die Gaucher-Zellen können mittels der PAS (periodic acid Schiff)-Färbung sehr gut dargestellt werden.

Diese PAS-positiven Speicherzellen sind zwar sehr typisch für einen M. Gaucher, können aber gelegentlich auch bei anderen Erkrankungen, wie etwa bei chronischer myeloischer Leukämie (CML), Histiozytosen, Thalassämie oder granulomatösen Erkrankungen, auftreten und werden dann als sog. Pseudo-Gaucher-Zellen bezeichnet. Zudem sind sie Speichermakrophagen bzw. Schaumzellen, die beim M. Niemann-Pick beobachtet werden, sehr ähnlich [AWMF-Leitlinien 2006]. Deswegen ist bei Verdacht auf M. Gaucher die Absicherung der Diagnose durch die Bestimmung der Glukozerebrosidase-Aktivität in allen Fällen erforderlich. Bei einem kleinen Teil der Patienten kann das Knochenmarksbild durch (sekundäre) hämatologische Neoplasien sehr schwierig zu interpretieren sein.

Der Pathologe sieht bei der hier dargestellten Konstellation einen Hinweis auf eine mögliche Speichererkrankung - dies sollte dem einsendenden Kollegen mitgeteilt werden.

CAVE: Ein Fehlen von Gaucher-Zellen im Knochenmarksausstrich kann nicht als Ausschluss eines Morbus Gaucher gewertet werden.

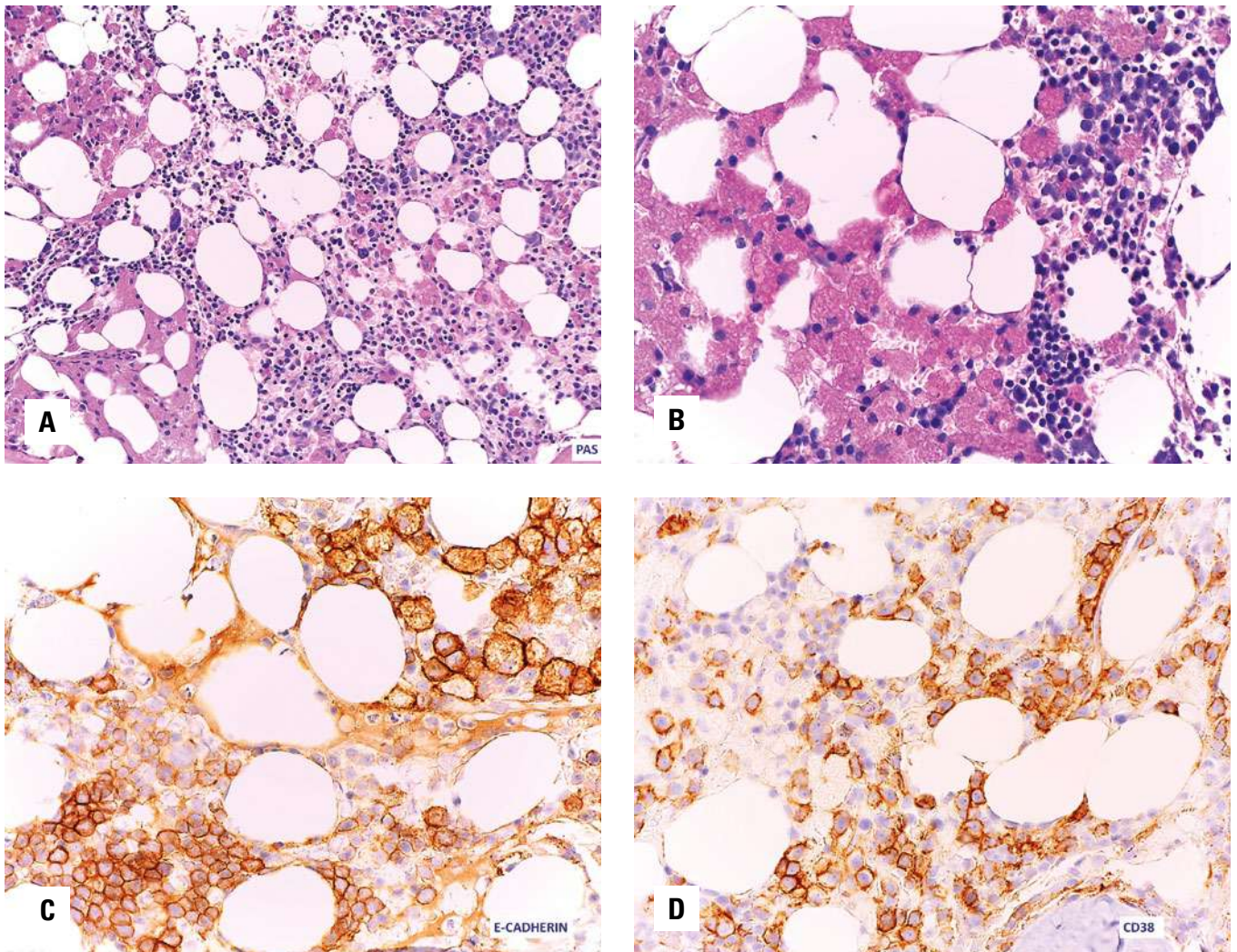


Abb. 4: 85-jähriger Mann mit bekanntem M. Gaucher vom Typ 1.

Aktuell waren eine Anämie und Paraproteinämie aufgefallen. Der histologische Knochenmarksbefund zeigt neben den kompakt-kohäsiven Komplexen aus PAS-positiven Schaumzellen auch typische „Spätkomplikationen“ des M. Gaucher:

Zum einen ein reifzelliges Plasmazellenmyelom mit Expression des Antigens CD38 (als typischem Plasmazellmarker, D) und zum anderen eine gesteigerte atypische Erythrozytopoese als Ausdruck eines myelodysplastischen Syndroms vom Typ der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten bzw. RARS (die typischen Ringsideroblasten waren nur am Ausstrichpräparat des Knochenmarks erkennbar). E-Cadherin wird zum einen von den Speichermakrophagen (größere Zellen rechts oben, C), zum anderen durch Erythroblasten (kleinere Zellen in der linken Bildhälfte) exprimiert.

7 Therapie

Therapiemethode der Wahl ist nach wie vor die lebenslange und kausale Enzymersatztherapie mit Imiglucerase oder Velaglucerase alfa. Die nunmehr seit Jahren etablierte Behandlung ist sehr gut verträglich und auch für die Anwendung bei Kindern, Schwangeren und Patienten unter Polypharmakotherapie geeignet. Die Applikation des Enzyms erfolgt per Infusion, in der Regel im 14-tägigen Rhythmus. Die Enzymersatztherapie führt zu einem Abbau der Glukozerebroside in den Makrophagen. Die hämatologischen Parameter und die Größe von Milz und Leber normalisieren sich nach einigen Monaten [Shemesh et al. 2015].

Als alternative Therapieoption steht auch eine orale Substratreduktionstherapie zur Verfügung [Belmatoug et al. 2016, Shemesh et al. 2015].

Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist von großer Bedeutung, um irreversible Folgeschäden zu verhindern. Asymptomatische Gaucher-Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich einer möglichen Krankheitsprogression überwacht werden, um gegebenenfalls einer Therapie zugeführt werden zu können.

8 Fazit

M. Gaucher ist eine diagnostische Herausforderung. Bei vergrößerter Milz und milder bis moderater Thrombocytopenie sollte auch bei adulten Patienten ein M. Gaucher in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden, vor allem wenn Serumferritin- oder ACE-Werte erhöht sind. Mit dem Test zur Bestimmung der Glukozerebrosidase-Aktivität steht ein einfaches und aussagekräftiges diagnostisches Verfahren zur Verfügung.

Wenn jedoch zum Ausschluss einer malignen hämatologischen Erkrankung zunächst ein Knochenmarkbiopsat entnommen wurde, sollte an Morbus Gaucher gedacht werden und gezielt auch auf Gaucher-Zellen geprüft werden. Bei Verdacht auf einen M. Gaucher ist anschließend ein Glukozerebrosidase-Aktivitätstest durchzuführen. Bei positivem Befund ist die Krankheit gut behandelbar.

9 Literatur

1. Arends M, van Dussen, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol.* 2013;161(6):832-42. doi: 10.1111/bjh.12335.
2. AWMF-Leitlinien-Register. Beck T et al. Leitlinien zu Morbus Gaucher, „Diagnose und Therapie des Morbus Gaucher“. Nr. 027/011, März 2006
3. Baris, HN, Cohen IJ and Mistry PK. Gaucher Disease: The Metabolic Defect, Pathophysiology, Phenotypes And Natural History. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 12(0 1):72-81.
4. Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med.* 2016; pii: S0953-6205(16)30217-5. doi: 10.1016/j.ejim.2016.07.011.
5. EMA European Medicines Agency Science Medicines Agencys. Gaucher disease A Strategic Collaborative Approach from EMA and FDA. 12 May 2014 EMA/44410/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/05/WC500166587.pdf (letzter Zugriff 23.01.19)
6. Ginns EI, Choudary PV, Tsuji S, et al. Gene mapping and leader polypeptide sequence of human glucocerebrosidase: implications for Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82:7101-5.
7. Giraldo P, Alfonso P, Irun P et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012;7:17-27.
8. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 2008 4;372(9645):1263-71. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61522-6.
9. Hughes D, Cappellini MD, Berger M et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease1. *British Journal of Haematology*, 2007;138:676-86.
10. International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Weinreb NJ, Dahl SV. A Report from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Blood* 2008;112(11):3549. <http://www.bloodjournal.org/content/112/11/3549> (letzter Zugriff 23.01.2019)
11. Linari & Castaman 2015. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015 May-Aug; 12(2): 157–164.
12. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011;86(1):110-5. doi: 10.1002/ajh.21888.
13. Mistry PK, Sadan S, Yang R et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol.* 2007;82(8):697-701.
14. Mistry PK, Taddei T, vom Dahl s et al. Gaucher Disease and Malignancy: A Model for Cancer Pathogenesis in an Inborn Error of Metabolism. *Crit Rev Oncol.* 2013;18(3): 235-246.
15. Motta I, Filocamo M, Poggiali E et al. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2016;96(4):352-9. doi: 10.1111/ejh.12596.
16. Shemesh E, Deroma L, Bembi B et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD010324. doi: 10.1002/14651858.CD010324.pub2.
17. Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;50(3):212-7. doi: 10.1016/j.bcmd.2012.11.004.
18. vom Dahl, Santosa D, Donner M, Merkel M et al. Sieben Neudiagnosen der Sphingolipidosen M. Gaucher und M. Niemann-Pick Typ B bei idiopathischer Splenomegalie: Follow-up eines bundesweiten Screeningprojektes an 217 Patienten. *Der Gastroenterologe* 2015; 10:350
19. Weinreb, J., Editor's Correspondence February 11, 2008 Prevalence of Type 1 Gaucher Disease in the United States Neal, MD *Arch Intern Med.* 2008;168(3):326-327. doi:10.1001/archinternmed.2007.128
20. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood.* 2004;104(5):1253-7.

10. Bildnachweise

Titelbild: iStock.com/simarik

Abb. 1: arztCME

Abb. 2: arztCME

Abb. 3: antwerpes ag

Abb. 4: © Prof. Horny

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Morbus Gaucher zählt zu den Erbkrankheiten. Welcher Vererbungsmodus liegt der Erkrankung zugrunde?

- a. autosomal-dominanter Erbgang
 - b. autosomal-rezessiver Erbgang
 - c. X-chromosomal-dominanter Erbgang
 - d. X-chromosomal-rezessiver Erbgang
 - e. multifaktoriell mit genetischem Einfluss
-

2. Welche Substanz kumuliert aufgrund des Enzymdefekts bei M. Gaucher?

- a. Glukozerebrosid
 - b. Proteoglykane
 - c. Glykoproteine
 - d. Mucopolysaccharide
 - e. Ceramidtrihexosid
-

3. M. Gaucher tritt in drei Verlaufsformen auf. Wie hoch ist der Anteil der chronischen nicht-neuronopathischen Form (sogenannter Typ 1)?

- a. <20%
 - b. 40%
 - c. 50%
 - d. 75%
 - e. >90%
-

4. In welchen Organen akkumulieren Gaucher-Speicherzellen besonders stark?

- a. Gehirn
 - b. Niere
 - c. Milz
 - d. Lunge
 - e. Herz
-

5. Typisch für einen M. Gaucher sind Speicherzellen. Diese können gelegentlich auch als sog. Pseudo-Gaucher-Zellen bei anderen Erkrankungen auftreten, wie ... **Welche Antwort ist falsch?**

- a. bei chronischer myeloischer Leukämie (CML).
 - b. Morbus Fabry.
 - c. Histiozytosen.
 - d. Thalassämie.
 - e. granulomatösen Erkrankungen.
-

6. Überdurchschnittlich häufig, im Vergleich zur Normalbevölkerung, entwickeln Menschen mit M. Gaucher im höheren Lebensalter ...

-
- a. Rheuma
 - b. Diabetes mellitus
 - c. M. Crohn
 - d. Krebserkrankungen
 - e. Autoimmunerkrankungen
-

7. Welche unspezifischen Symptome finden sich bei M. Gaucher **nicht** häufig?

-
- a. Diarrhöen
 - b. Nasenbluten
 - c. Müdigkeit
 - d. Hämatome
 - e. petechiale Einblutungen
-

8. Die Aktivität welchen Enzyms wird zur Diagnose von M. Gaucher getestet?

-
- a. Uratoxidase
 - b. β -Glukozerebrosidase
 - c. Tripeptidylpeptidase
 - d. Pyruvatkinase
 - e. Aromatase
-

9. Welche Aussage zur Diagnostik von M. Gaucher ist **falsch**?

-
- a. Eine Leukozytopenie fehlt oft.
 - b. Thrombozytopenie ist das häufigste und meist auch schon früh auftretende Symptom.
 - c. Eine Thrombozytopenie kann auch ohne Splenomegalie auftreten.
 - d. Die Konzentration des Enzyms Chitotriosidase im Serum ist meist drastisch erhöht.
 - e. Bei Verdacht auf M. Gaucher ist eine Gen-Analyse zwingend erforderlich.
-

10. Welche Aussage ist richtig?

Morbus Gaucher-Zellen können vom Pathologen mittels der ... Färbung sehr gut dargestellt werden.

-
- a. Papanicolaou (PAP)
 - b. May-Grünwald-Giemsa
 - c. Elastica-van-Gieson (EvG)
 - d. PAS (periodic acid Schiff)
 - e. Hämatoxylin-Eosin (H&E)
-

Auswertung der Lernerfolgskontrolle

Morbus Gaucher – ein diagnostisches Dilemma in der Hämatologie (16161SH)

Angaben zur Person (bitte leserlich ausfüllen)

Anrede, Titel

Name, Vorname

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

E-Mail (für die Zusendung der Teilnahmebescheinigung)

Ich bin tätig als: niedergelassener Arzt Chefarzt
 Assistenzarzt sonstiges
 Oberarzt

Fachgebiet

Antwort auf Frage	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Zum Erhalt von bis zu 2 CME-Punkten füllen Sie bitte diesen Antwortbogen vollständig aus u. senden ihn an die Faxnummer:

+49 (0) 180-3001783 (9 Ct./Min)

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer und den Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:

www.arztcme.de/morbus-gaucher



Zur Teilnahme am Test scannen Sie bitte den QR-Code mit Ihrem Mobilgerät. Einen geeigneten QR-Reader finden Sie z. B. unter www.barcoo.com

AD-Stempel

EFN- bzw. Barcode-Aufkleber

Arzt-Stempel

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

Ort / Datum

Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Teilnahmebescheinigung anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigung. Die Angaben zur Person dienen statistischen Zwecken und werden separat von den Adressangaben verarbeitet.

Evaluation des Fortbildungsmoduls

Morbus Gaucher – ein diagnostisches Dilemma in der Hämatologie (16161SH)

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

bitte tragen Sie zur Qualitätssicherung der Fortbildung durch die Rückgabe des ausgefüllten Evaluationsbogens an den Veranstalter bei.

Den ausgefüllten Antwortbogen senden Sie dann bitte an die Faxnummer:

+49 (0) 180-3001783 (9 Ct./Min)

Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja sehr, 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Ziele und Themen der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Gemessen am zeitlichen und organisatorischen Aufwand hat sich die Bearbeitung gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						
H	Meine Fortbildungen verteilen sich prozentual wie folgt: _____ % Kongresse, Symposien, Workshops _____ % Internetfortbildungen _____ % CD-Fortbildungen _____ % Fortbildungen in schriftlicher Form						

Welche Aspekte wurden in dieser Fortbildung nicht oder zu wenig berücksichtigt?

Welche Wünsche bleiben für künftige Fortbildungen offen?

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit

Notizen:

Mit freundlicher Unterstützung von:



Der Sponsor nimmt keinen Einfluss auf die zertifizierte Fortbildung.
Details zum Sponsoring der arztCME-Fortbildungen finden Sie unter
www.arztcme.de/impressum.