



Molekulargenetische Untersuchung des Morbus Gaucher

Kurzbeschreibung:

Morbus Gaucher ist eine autosomal rezessiv vererbte Lipid-Speichererkrankung, die durch den Defekt der lysosomalen β -Glucocerebrosidase verursacht wird. Das Enzym ist für die hydrolytische Spaltung von Glykosylceramid in Glukose und Ceramid verantwortlich. Bei fehlender oder reduzierter enzymatischer Aktivität werden Glucocerebroside nicht abgebaut, sondern gespeichert. Der Morbus Gaucher ist die häufigste Sphingolipidose.

Symptome/Klinisches Bild:

Nicht-Neuropathischer M. Gaucher (Typ 1)

Hepatosplenomegalie
Knocheninfarkte
Anämie, Thrombozytopenie
blaue Flecke und Gerinnungsstörungen
Abgeschlagenheit
vereinzelt Beteiligung der Lungen und Nieren

Akut und chronisch neuropathischer M. Gaucher (Typ 2 und 3):

5-10 % der Fälle, in denen auch das ZNS beteiligt ist.
myoklonische Epilepsie, okulomotorische Apraxie
leichte mentale Retardierung

Vorkommen:

Bundesrepublik: ca. 2000-4000 Personen
bekannt bei ca. 250 Personen (10% Kinder)
Erkrankung soll in Deutschland nur bei 10 bis 20% der Betroffenen korrekt diagnostiziert sein.
1: 40.000 in Zentraleuropa (Typ 1)
1: 100.000 (Typ 2 +3)
1: 2000 in einigen außereuropäischen Ländern, z.B. Israel

Diagnose:

- Thrombozyten erniedrigt
- Serumferritin, Lysozym, ACE und saure Phosphatase erhöht
- Messung der Glucocerebrosidase-Aktivität in Leukozyten

- Messung der Glucocerebrosidase-Aktivität in Leukozyten erfasst etwa 20 % der heterozygoten Genträger nicht, die eine Enzymaktivität im Grenzbereich des Normalen haben.
- Aufgrund der teuren Enzymersatztherapie sollte der Befund einer verminderten Glucocerebrosidase-Aktivität in Leukozyten immer durch den Nachweis des Gendefekts bestätigt werden.

Molekulargenetische Diagnostik:

Die molekulargenetische Untersuchung erfolgt über die Amplifikation aller 11 Exons und die anschließende Sequenzierung. Sie erfasst alle Punktmutationen im kodierenden Bereich und an den Exon-/Introngrenzen. Große Deletionen können nicht direkt erfasst werden. Häufigste Mutationen in Deutschland:

Mutationen	Häufigkeit
N370S	36 %
L444P	24 %
Gen Deletion	4 % nicht direkt nachweisbar
IVS 1 + 2	2 %
R463C	2 %
D409H	2 %

Therapie:

Bei gesicherter Diagnose Enzymersatztherapie.
Gabe von Imiglucerase alle zwei Wochen als Kurzinfusion

Material und Methode: 1 - 2 ml EDTA Blut; PCR und Sequenzanalyse

Probenversand: Proben sollten umgehend auf dem normalen Postweg zugesandt werden. Serum ist für molekulargenetische Untersuchungen ungeeignet. Angaben zu betroffenen Familienmitgliedern (z.B. bekannte Mutationen) und Anamnese sind hilfreich.