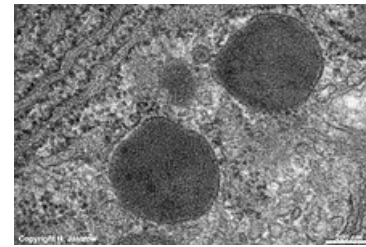


# Hämatologische Auffälligkeiten von Speicherkrankheiten

Julia B. Hennermann

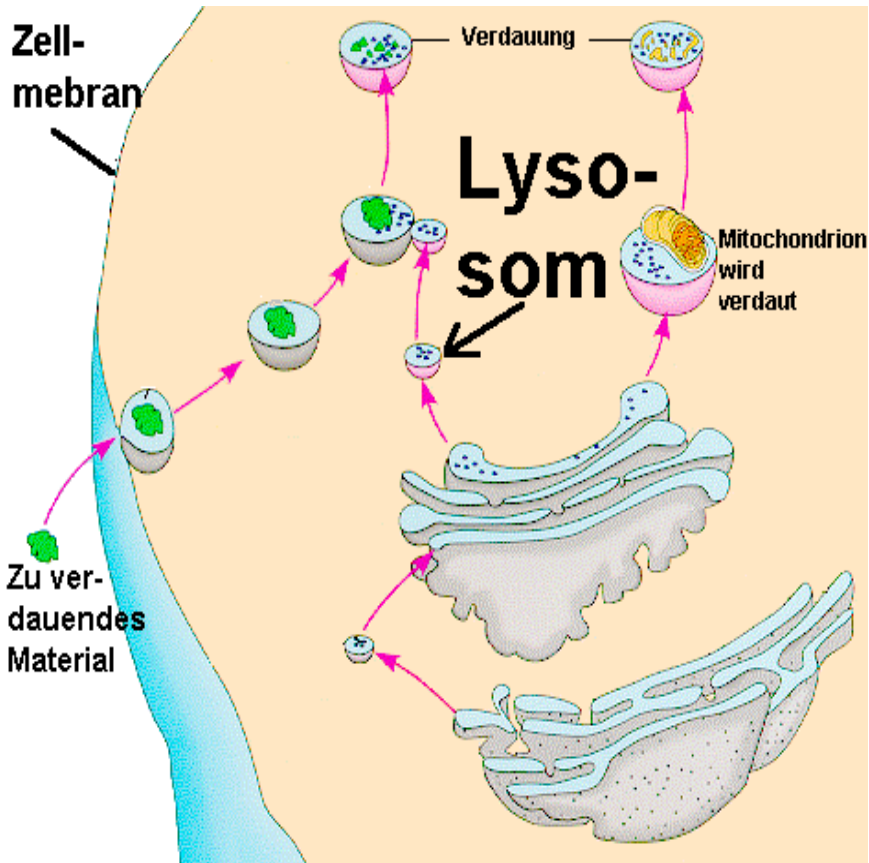
Villa Metabolica  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsmedizin Mainz

# Lysosomale Speicherkrankheiten



- angeborene Störungen im lysosomalen Stoffwechsel, bedingt durch eine Defizienz lysosomaler Enzyme, Membranproteine oder Transportproteine
- ~ 70 verschiedene lysosomale Speichererkrankungen
- Gesamtprävalenz 1:7.500
- Typische klinische Symptome:
  - ✦ Organomegalie
  - ✦ Faziale Auffälligkeiten
  - ✦ Skelettbeteiligung
  - ✦ Neurodegeneration
  - ✦ Hämatologische Auffälligkeiten

# Pathogenese lysosomaler Speicherkrankheiten



## Defekt eines lysosomalen Enzyms

- Speichermaterial sammelt sich an
- Funktionsstörung der Zelle
- Funktionsstörung von Organen
- Speichersubstanz in Blut und/oder Urin nachweisbar

# Typische Hämatologische Auffälligkeiten bei Speicherkrankheiten

Anämie

Thrombozytopenie/Leukopenie/Panzytopenie

Erhöhte Blutungsneigung

Hämophagozytose

Vakuolisierte Lymphozyten

Akanthozytose

# DD Anämie bei Speicherkrankheiten

Neonatale  
hämolytische  
Anämien

- M. Gaucher
- M. Niemann Pick
- Mukopolysaccharidose Typ VII
- GM1-Gangliosidose

# DD Anämie bei Speicherkrankheiten

Neonatale  
hämolytische  
Anämien

- M. Gaucher
- M. Niemann Pick
- Mukopolysaccharidose Typ VII
- GM1-Gangliosidose

Anämie ±  
Thrombopenie bzw.  
Panzytopenie

- M. Gaucher
- M. Niemann Pick A, B
- M. Wolman

# DD Anämie bei Speicherkrankheiten

Neonatale  
hämolytische  
Anämien

- M. Gaucher
- M. Niemann Pick
- Mukopolysaccharidose Typ VII
- GM1-Gangliosidose

Anämie ±  
Thrombopenie bzw.  
Panzytopenie

- M. Gaucher
- M. Niemann Pick A, B
- M. Wolman

Panzytopenie

- Aspartylglukosaminurie
- $\alpha$ -Mannosidose

# **DD Hämophagozytose bei Speicherkrankheiten**

**M. Gaucher**

**M. Niemann Pick**



# M. Gaucher

- Manifestation im Kindes- bis Erwachsenenalter
- Hepatosplenomegalie,  
Anämie, Thrombozytopenie, Panzytopenie  
Knochenschmerzen, avaskuläre Nekrosen
- spez. Verlaufsformen:  
neonatale Manifestation, ZNS-Beteiligung
- Diagnostik: Chitotriosidase, Enzymatik/Genetik
- Therapie:  
Enzymersatztherapie (Cerezyme<sup>®</sup>, VPRIV<sup>®</sup>),  
Substratreduktionstherapie (Zavesca<sup>®</sup>, Cerdelga<sup>®</sup>)



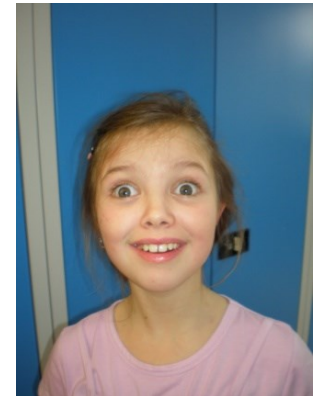
# M. Niemann Pick Typ A & B

- **Typ A:** neonataler Beginn  
muskuläre Hypotonie, Trinkschwäche,  
Hepatosplenomegalie, neurologischer Abbau  
letal mit 1 ½ - 3 LJ
- **Typ B:** Manifestation im Säuglings-/Kleinkindalter  
(Hepato)splenomegalie, Lungenerkrankung,  
normale Intelligenz
- Hämatologische Auffälligkeiten:  
Anämie, Panzytopenie, Schaumzellen
- Therapie:  
für Typ B Enzymersatztherapie in klin. Studien



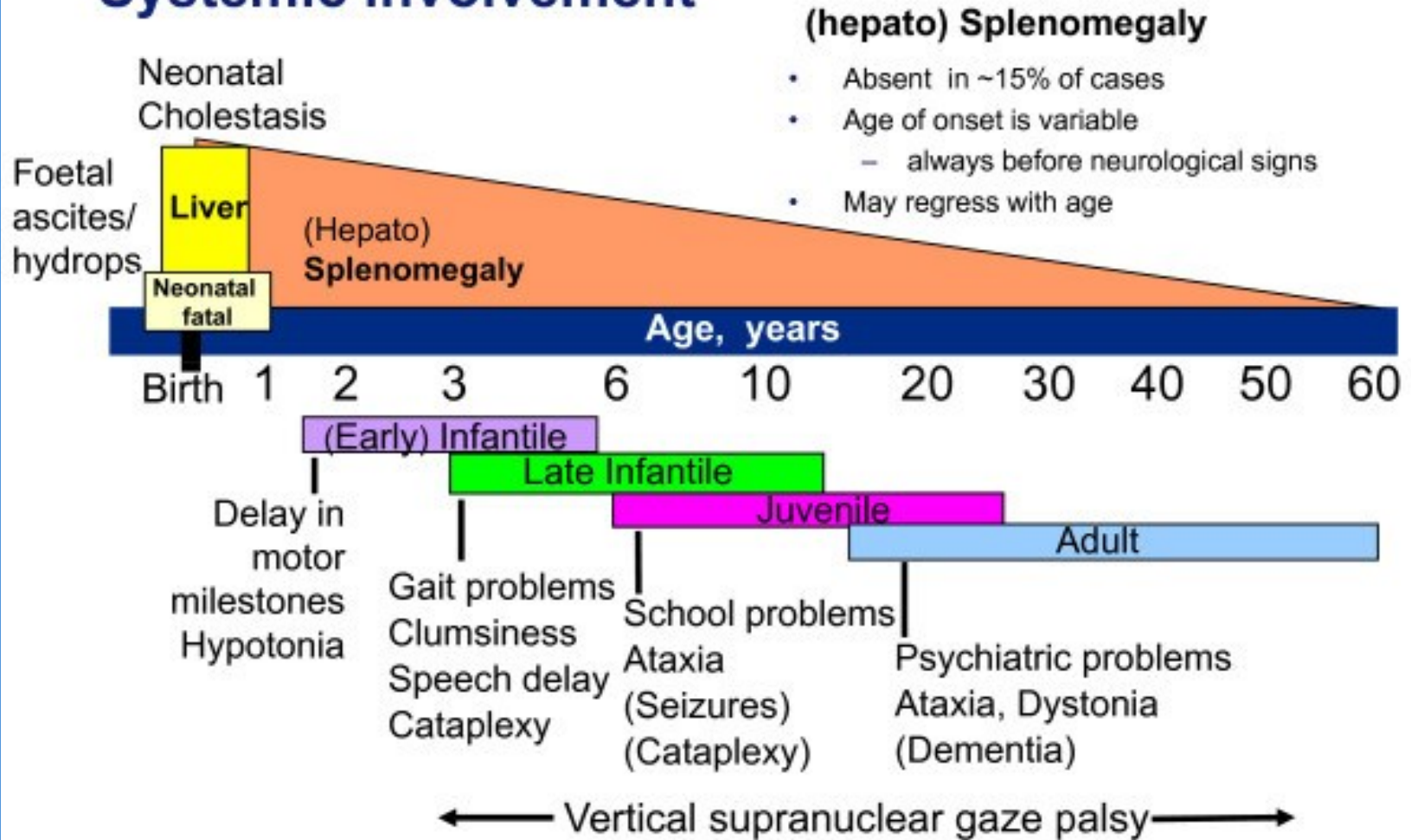
# Niemann-Pick Typ C

- **infantile Verlaufsform** (< 2 LJ)  
Cholestase, Hepatomegalie, Muskelhypotonie
- **spät-infantile Verlaufsform** (2-6 LJ)  
Hepatosplenomegalie, vertikale Blickparese, Kataplexie
- **juvenile Verlaufsform** (6-15 LJ)  
Splénomegalie, vertikale Blickparese, Ataxie
- **adulte Verlaufsform** (> 15 LJ)  
psychiatrische Symptome, (Splénomegalie)
- Diagnostik: Oxysterole, Chitotriosidase, Genetik
- Therapie: Substratreduktionstherapie (Zavesca®),  
weitere in Planung klinischer Studien

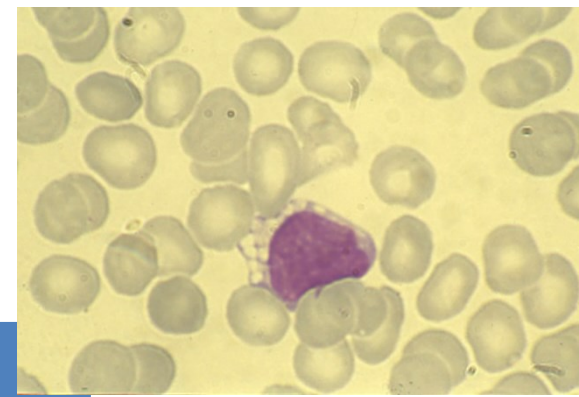


# Klinische Präsentation bei NPC-Erkrankung

## Systemic involvement



# DD vakuolisierte Lymphozyten bei Speicherkrankheiten



M. Pompe

Juvenile Ceroidlipofuscinose (nur CLN3)

Aspartylglucosaminurie

Fucosidose

GM1-Gangliosidose

$\alpha$ -Mannosidose

Mukolipidosen

M. Wolman

# Einfluss auf die Vakuolenbildung

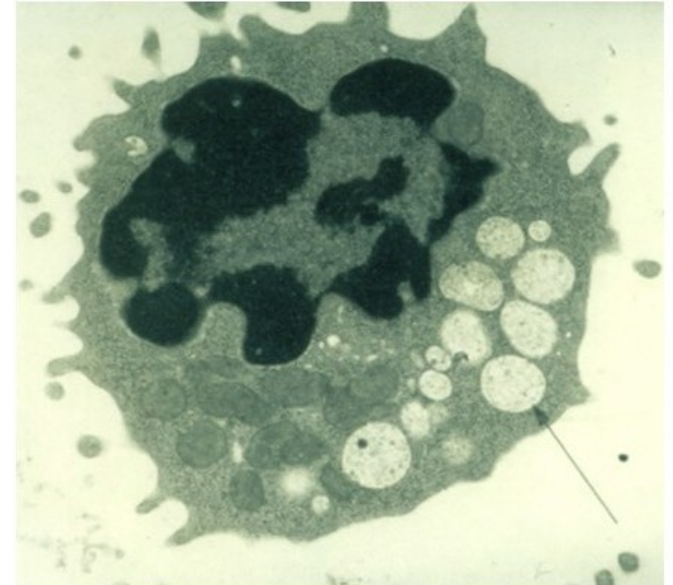
Enzymatische Restaktivität

de novo Synthese des Substrates

Endozytose Substrat

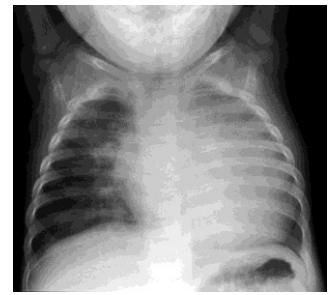
Exozytose Substrat

Autosomen-Endosomen-Fusion



*Quelle:* Dag Malm and Øivind Nilssen  
Orphanet Journal of Rare Diseases 2008

# M. Pompe



- ***infantile Verlaufsform***
- muskuläre Hypotonie, Kardiomyopathie, Hepatomegalie  
unbehandelt letal im 1. LJ
- ***juvenile/adulte Verlaufsform***
- Muskelschwäche/-atrophie,  
respiratorische Insuffizienz
- Diagnostik: ALAT/ASAT/LDH/CK ↑, vakuolisierte Lymphozyten!  
Enzymatik/Genetik
- Therapie:  
Enzymersatztherapie (Myozyme®) seit 2006





# $\alpha$ -Mannosidose

- verschiedene Verlaufsformen (infantil/juvenil)
- Faziale Auffälligkeiten, Schwerhörigkeit, mentaler Abbau, Hepatosplenomegalie, Panzytopenie, Skelettauffälligkeiten
- Therapie:  
Enzyzersatztherapie in klin. Studien bzw. als “compassionate use“





# M. Wolman & Cholesterolesterspeicher-Erkrankung (CESD)

- ***M. Wolman***: neonatale Verlaufsform  
Erbrechen, Durchfall, Gedeihstörung,  
Hepatosplenomegalie, Nebennierenverkalkung ,  
letal im 1. LJ
- ***CESD***: Manifestation im Kindes-/Jugendalter  
Hepatosplenomegalie, Fettleber,  
Hyperlipidämie
- Hämatologische Auffälligkeiten:  
Anämie, Panzytopenie, Schaumzellen
- Therapie: Enzyersatztherapie in klin. Studien



# Vorkommen von „Schaumzellen“ bei lysosomalen Speicherkrankheiten

---

M. Fabry

---

Fucosidose

---

M. Gaucher

---

GM1-Gangliosidose

---

Mannosidose

---

Mukopolipidosen

---

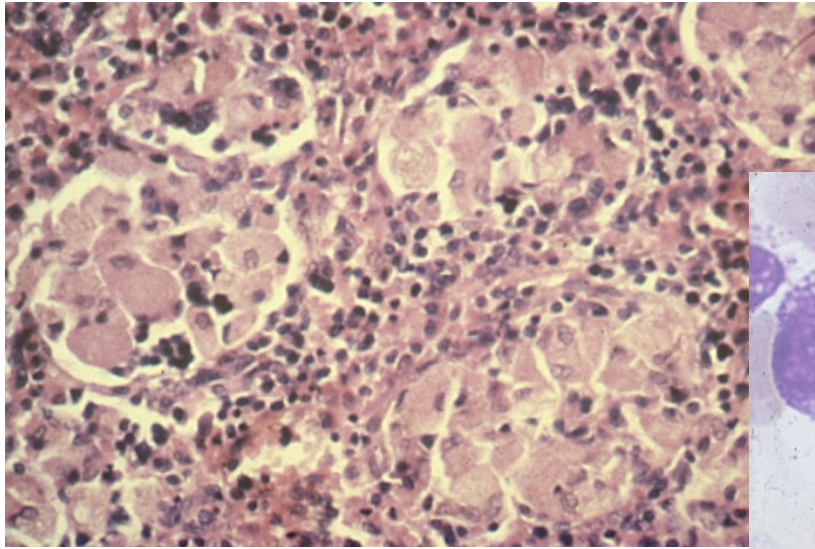
M. Niemann Pick Typ A, B, C

---

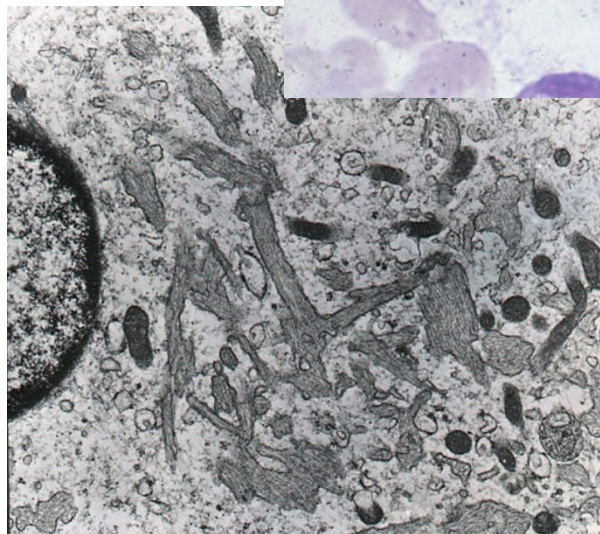
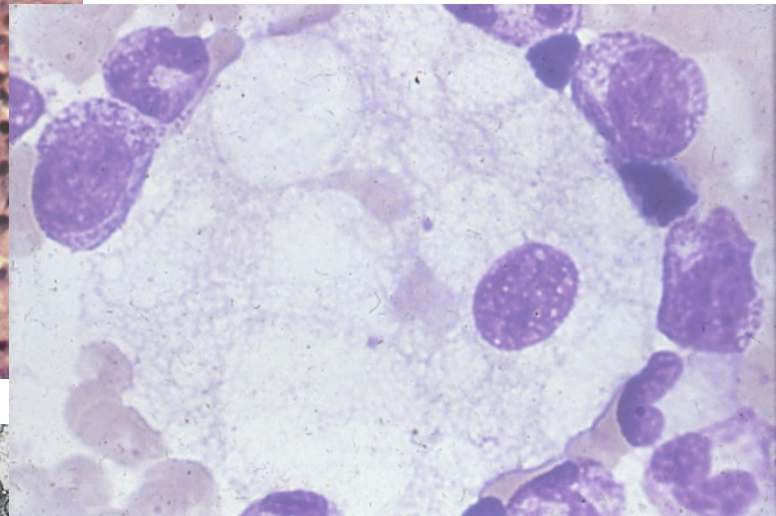
M. Wolman/CESD

---

# Knochenmarkbefund bei M. Gaucher

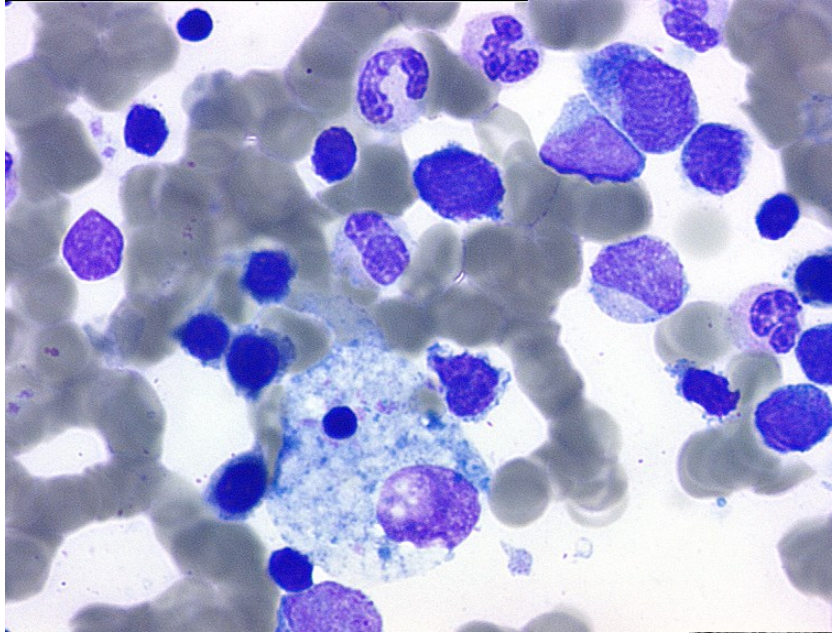


Typische Gaucherzellen

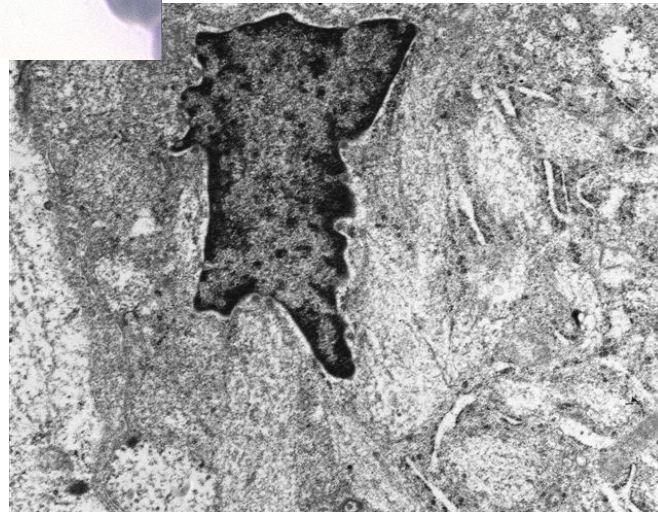


|                    | Gaucherzellen                           |
|--------------------|-----------------------------------------|
| Größe              | 70 µm                                   |
| Kerne              | ein- oder mehrkernig                    |
| Zytoplasma         | geknitterte Seide                       |
| Zytoplasma-Färbung | grau-blau                               |
| Speicherung        | Tubuläre Speicherung von Glukoceramiden |
| Vakuolen-Färbung   | PAS +                                   |
| Vakuolen           | Saure Phosphatase +                     |
| Genese             | Endosomen                               |

# Knochenmarkbefund bei M. Niemann-Pick Typ C



Typische  
Schaumzellen





|                    | Gaucherzellen                              | Speicherzellen anderer LSDs<br>(zB NP-C, CESD, GM1) |
|--------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Größe              | 70 µm                                      | 50 µm                                               |
| Kerne              | ein- oder mehrkernig                       | einkernig                                           |
| Zytoplasma         | geknitterte Seide                          | Maulbeer-ähnlich                                    |
| Zytoplasma-Färbung | grau-blau                                  | <i>sea-blue</i>                                     |
| Speicherung        | Tubuläre Speicherung<br>von Glukoceramiden | Fettvakuole                                         |
| Vakuolen-Färbung   | PAS +                                      | PAS -                                               |
| Vakuolen           | Saure Phosphatase +                        | Saure Phosphatase -                                 |
| Genese             | Endosomen                                  | Autosomen                                           |

# Vorkommen von Pseudo-Gaucherzellen

---

Leukämien (CML, AML, ALL, CLL)

---

Multiples Myelom

---

M. Hodgkin, M. Non-Hodgkin

---

$\beta$ -Thalassämie

---

Sichelzellanämie

---

Kongenitale dyserythropoetische Anämie Typ II

---

Infektionen  
(typ./atyp. Mykobakterien unter Immunsuppression)

---

# DD Gaucher-/Pseudo-Gaucherzellen

|                                 | Gaucherzellen        | Pseudo-Gaucherzellen |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| Kerne                           | ein- oder mehrkernig | einkernig            |
| Zytoplasma                      | geknitterte Seide    | geknitterte Seide    |
| Zytoplasma-Färbung              | grau-blau            | blau                 |
| Speicherung                     | vakuolär             | vakuolär             |
| Speichermaterial                | tubulär              | z.T. kristallin      |
| Brechung in polarisiertem Licht | nicht doppelbrechend | z.T. doppelbrechend  |



# Zum Schluss....



## Stoffwechsel-Diagnostik bei Vd. a. lysosomale Speichererkrankung bei hämatologischer Manifestation

| Analyse                                             | Material                             |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|
| „Routine“-Labor inklusive hämatologischer Parameter |                                      |
| Oligosaccharid-Dünnschicht                          | Spontanurin<br>24 h-Sammelurin       |
| Chitotriosidase-Aktivität                           | Serum                                |
| Oxysterole                                          | Plasma                               |
| Enzymatische Analyse                                | Heparin-Vollblut, Serum, Hautbiopsie |
| Molekulargenetische Analyse                         | EDTA-Plasma                          |

# Zusammenfassung

---

Hämatologische Veränderungen sind typisch für einige lysosomale Speichererkrankungen

---

Veränderungen im peripheren Blutbild sind neben Anämie, Thrombopenie oder Panzytopenie auch vakuolisierte Lymphozyten

---

Der Nachweis vakuolisierter Lymphozyten kann diagnostisch wegweisend sein

---

Die Vakuolen-Bildung ist multifaktoriell bedingt

---

Gaucherzellen unterscheiden sich von anderen Speichererkrankungen und weisen ein typisches Bild auf

---

Pseudo-Gaucherzellen sind bei anderen, nicht-lysosomalen Erkrankungen beschrieben

---