

# Kinderärztliche Praxis

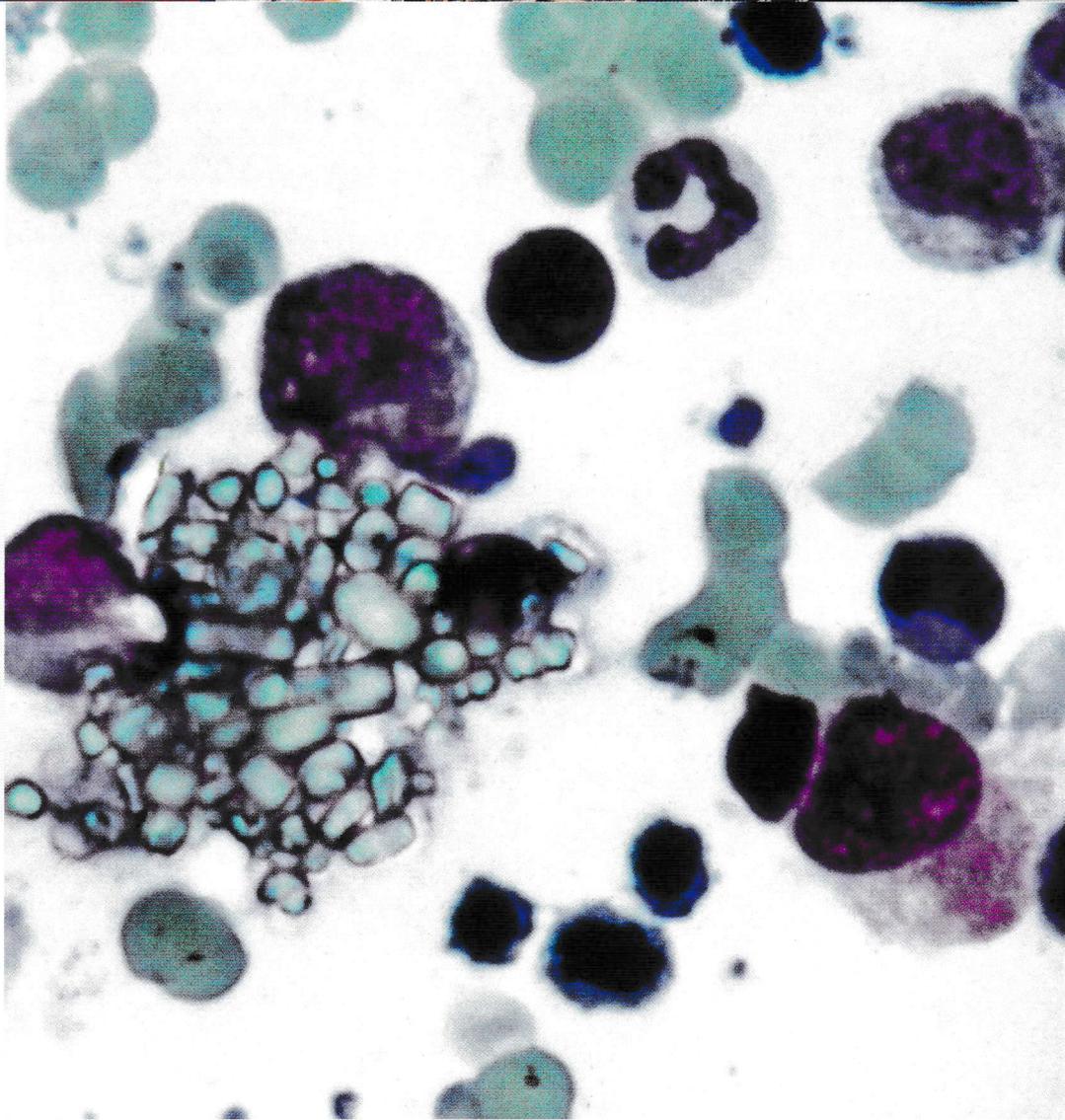
## Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin

**Sonderheft  
Cystinose**



Herausgegeben  
von der Deutschen  
Gesellschaft für  
Sozialpädiatrie und  
Jugendmedizin

- Cystinose-Fallbeispiel
- Frühe Symptome,  
Diagnose und Therapie
- Interdisziplinäre  
Sprechstunde
- Adressen  
und Ansprechpartner



# Cystinose – Klinik, Diagnose, Therapie und Verlauf

Erik Harms | Telgte

## Ein exemplarischer Fallbericht

Ein 14 Monate altes Mädchen wurde wegen Gedeihstörung und verzögerter motorischer Entwicklung in der Kinderarztpraxis vorgestellt. Sie war das erste Kind gesunder Eltern, wurde nach unauffälliger Schwangerschaft mit normwertigen Körpermaßen geboren und entwickelte sich zunächst in den ersten Lebensmonaten unauffällig.

## Erste Symptome, Untersuchungen und Befunde

Im zweiten Lebenshalbjahr kam es zu häufigerem Erbrechen ohne erkennbare Ursache. Die zwischen der U5 und U6 eingetretene Gedeihstörung mit Gewichtsstillstand und abnehmendem Längenwachstum war im Vorsorgeheft gut dokumentiert.

Den Eltern war in den letzten Monaten auch aufgefallen, dass die Windel ständig nass war und ihr Kind viel und durstig trank. Durch eine Urinuntersuchung wurde ein Harnwegsinfekt ausgeschlossen, allerdings wurde überraschenderweise Glukose im Urin nachgewiesen. Auch bei der folgenden Kontrolle fand sich erneut eine Glukosurie, allerdings war der gleichzeitig bestimmte Blutzucker normal. Bei der folgenden Blutuntersuchung fielen eine ausgeprägte Hypokaliämie von 2,9 mmol/l und eine Hypophosphatämie auf. Diese auf eine renal-tubuläre Funktionsstörung hinweisenden Befunde wurden durch eine differenzierte Untersuchung des Urins ergänzt, durch die eine generalisierte Aminoacidurie, eine Phosphaturie

und eine Glukosurie nachgewiesen wurden. Bei der körperlichen Untersuchung fanden sich klinische Zeichen einer Rachitis, die durch ein Röntgen-Handskelett bestätigt wurde.

## Diagnose: Cystinose

Als Ursache dieses sogenannten deToni-Debré-Fanconi-Syndroms (renal-tubuläres Syndrom) wurde durch Bestimmung des Cystingehalts von isolierten Leukozyten eine Cystinose diagnostiziert. Bei der ersten augenärztlichen Untersuchung wurden nur wenige Cystinkristalle in der Cornea gesehen. Bei folgenden Untersuchungen mit der Spaltlampe in den kommenden Jahren nahm die Dichte der Corneakristalle deutlich zu. Unter Substitutionstherapie (Elektrolyte, Flüssigkeit) und einer Therapie mit der Cystin-speichernden Substanz Cysteamin stabilisierte sich der Zustand der Patientin im Kleinkindalter; die psychomotorische Entwicklung normalisierte sich und die Patientin wuchs perzentilenparallel, allerdings unter der 3. Perzentile. Bei fehlendem Aufholwachstum wurde eine ergänzende Behandlung des Kleinwuchses mit rekombinantem Wachstumshormon eingeleitet. Wegen einer zunehmenden Blendempfindlichkeit wurde eine Lokalbehandlung der Augen mit viermal täglicher Gabe von Cysteamin-Augentropfen begonnen.

## Niereninsuffizienz und Transplantation

Ab einem Alter von 10 Jahren kam es zu einer allmählichen Abnahme der glome-

rulären Filtrationsleistung mit Ansteigen des Serum-Kreatinins. Die Patientin erreichte mit 17 Jahren das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz. Um ihr die Wartezeit auf eine Transplantation und die damit verbundene Dialyse zu ersparen, entschied sich ein Elternteil zu einer Nierenspende. Nach erfolgreicher Transplantation ging es der Patientin gut, die Funktion der transplantierten Niere blieb von der Grundkrankheit des Patienten unbeeinflusst. Sie wird regelmäßig in einem kindernephrologischen Zentrum nachuntersucht.

## Frühe Diagnose und Therapie bei der jüngeren Schwester

Bei Diagnosestellung der Patientin war die Mutter im 7. Monat schwanger. Auch das zweite Kind war bei Geburt am errechneten Termin ein gesund wirkendes Mädchen. In Kenntnis der Diagnose der älteren Schwester und des damit verbundenen 25%igen Risikos für eine Cystinose wurde in der ersten Lebenswoche eine Bestimmung des Cystins in isolierten Leukozyten durchgeführt. Auch bei diesem Kind wurde eine Cystinose festgestellt, die aber bereits ab der 3. Lebenswoche mit Cysteamin behandelt wurde. Im Gegensatz zu ihrer älteren Schwester entwickelte diese Patientin während des langen Beobachtungszeitraums nur geringe Zeichen eines tubulären Syndroms und keine messbare Einschränkung der glomerulären Funktion.

## Cystinose: eine sehr seltene Erkrankung

Die Cystinose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch eine intrazelluläre Erhöhung von Cystin (Disulfid) in den Lysosomen nahezu aller Körperzellen charakterisiert ist. Ursache ist eine Störung des Cystintransports durch die lysosomale Membran. Das lysosomale Membranprotein Cystinosin (CTNS) fehlt oder ist defekt, das für den Transport von lysosomalem, nicht proteingebundenem freiem Cystin aus dem Lysosom in das Cytosol verantwortlich ist.

Mit einer Prävalenz von weniger als 1: 100.000 ist die Krankheit sehr selten. Primär betroffen ist die Funktion der Nieren (nephropathische Verlaufsform). Neben der häufigeren infantilen nephropathischen Cystinose gibt es auch seltenere milde oder sogar non-nephropathische (benigne) Verlaufsformen, die durch Mutationen desselben Gens verursacht sind (allelisch). Bei der infantil-nephropathischen Verlaufsform ist zunächst nur die Niere von einem Funktionsverlust betroffen, der unbehandelt fortschreitet und im frühen Schulalter in der terminalen Niereninsuffizienz endet. Mit dem durch medikamentöse Therapie und Nierenersatztherapie längeren Überleben der Patienten können im Verlauf der Erkrankung weitere Funktionsverluste auftreten, vor allem an Augen, Muskulatur, endokrinen Organen und Zentralnervensystem [1].

### Pathobiochemie

Die Pathogenese der Cystinose ist bislang ungeklärt. Ein bedeutender Fortschritt sowohl für die Erforschung der Krankheit als auch für die Entwicklung einer Therapie war die Entdeckung, dass Cysteamin, das Decarboxylierungs-Produkt aus Cystein, *in vivo* und *in vitro* eine rasche Entspeicherung von lysosomal gespeichertem Cystin aus cystinotischen Zellen bewirkt. Die schwache Base Cysteamin wird gut aufgenommen, vorzugsweise in die Lysosomen, wegen deren saurem pH. Über einen Austausch mit dem Disulfid Cystin – ent-

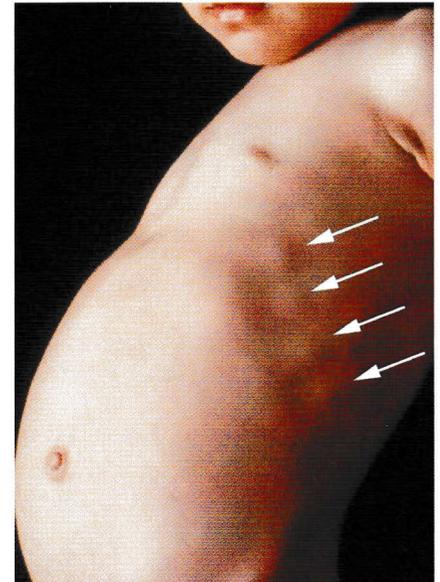
standen durch Oxidation von 2 Cystein-Molekülen – bildet sich ein gemischtes Disulfid aus Cystein und Cysteamin, das aufgrund seiner nun leicht basischen Ladung von einem anderen Carrier für basische Aminosäuren aus dem Lysosom transportiert werden kann. Da der pathogenetische Zusammenhang von Cystinspeicherung und Funktionsverlust der Niere und anderen Organen bislang nicht bekannt ist, hat auch die Cystin-entspeichernde Therapie mit Cysteamin bislang keine ausreichende theoretische Grundlage. Gleichwohl konnte belegt werden, dass je früher eine Therapie mit Cysteamin begonnen wird, umso eher die glomeruläre Funktion der Niere über längere Zeit erhalten werden kann [2, 3]. Der proximal tubuläre Funktionsverlust ist durch eine Cysteamin-Therapie nicht reversibel.

Die Einnahme von Cysteamin führt bei den Patienten oft zu einer deutlichen Geruchsbelästigung, da faulig riechende, schweflige Abbauprodukte über Körperflüssigkeiten und die Atemluft abgegeben werden (*Halitosis*).

### Klinik und Krankheitsverlauf in der Kindheit

Bei der häufigsten Verlaufsform, der typischen infantilen nephropathischen Cystinose treten die ersten Symptome meistens im 2. Lebenshalbjahr auf. Erbrechen, Gedeihstörung, Wachstumsstillstand, Polyurie und Polydipsie sind die charakteristischen Symptome. Trotz korrekter und regelmäßiger Vitamin-D-Prophylaxe entwickelt sich eine Rachitis (Abb. 1).

Laborchemisch fällt oft als erstes eine konstante Glukosurie bei normalem Blutzucker auf. Die genauere Urinanalyse zeigt dann neben der Glukosurie eine mikromolekulare tubuläre Proteinurie sowie eine generalisierte Aminoazidurie, Hyperphosphaturie, Hyperkaliurie und einen vermehrten Bikarbonatverlust. Entsprechend finden sich im Blut eine Hypophosphatämie, Hypokaliämie und eine metabolische Azidose. Insgesamt liegt das



**Abb. 1:** Typischer „rachitischer Rosenkranz“ bei einem 3½-jährigen, spät diagnostizierten Patienten mit Cystinose.

Vollbild eines renalen Fanconi-Syndroms mit proximal tubulärer Dysfunktion vor. Der renale *Diabetes insipidus* und der Elektrolytverlust sind individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Bei einem ausgeprägten *Diabetes insipidus renalis* (bis zu 6 bis 8 Liter täglich!) kann es vor allem bei jüngeren Kindern zu akuter, lebensbedrohender Dehydratation und Elektrolytkrisen kommen [4].

Die klinische Diagnose wird durch eine Spaltlampenuntersuchung der Augen gesichert, durch die bei der Cystinose die für die Krankheit typischen Cystinkristalle in der Hornhaut sichtbar werden (Abb. 2). Diese Kristalle entwickeln sich allerdings erst während der ersten 2 Lebens-

### Frühsymptome der Cystinose

- Polyurie – Polydipsie
- Erbrechen
- Gedeihstörung
- Wachstumsstillstand – Rachitis
- ± Photophobie
- Glukosurie (Blutzucker normal)

jahre, sodass bei jüngeren Kindern das Fehlen von Cystinkristallen in der Cornea eine Cystinose noch nicht ausschließt. Verlässlich ist nur die biochemische Diagnose durch den Nachweis des erhöhten freien Cystins in isolierten Granulozyten (nur ersatzweise Fibroblasten).

Die Therapie [5, 6] besteht zunächst in der Substitution von Flüssigkeit, Elektrolyten – vor allem Kalium und Phosphat –, Azidoseausgleich, Vitamin D3 in physiologischer Dosierung und Gabe von Cysteaminbitartrat (in den ersten 2 Lebensjahren 60–80 mg/kg/d, danach 50 mg/kg/d bis zu einer Maximaldosis von 2,4 g täglich bei erwachsenen Patienten).

#### Cystinose – Laborbefunde

- Renal-tubuläres Syndrom (de Toni-Debré-Fanconi-S.):
  - ◆ Glukosurie
  - ◆ Phosphaturie
  - ◆ Generalisierte Aminoacidurie
- Hypokaliämie
- Hypophosphatämie
- Metabolische Azidose
- ± Carnitinmangel

#### Biochemische Diagnose

- Freies, nicht proteingebundenes Cystin in isolierten Leukozyten deutlich erhöht

Laut jeweiliger Fachinformation ist Cystagon® in 4 Einzeldosen, Procysbi® in 2 Einzeldosen zu verabreichen. Nach persönlicher Erfahrung des Verfassers dieses Beitrags ist für Procysbi® die Aufteilung in 3 Einzeldosen für die Patienten besser verträglich. Wegen der Gefahr einer Nephrocalcinose sollte Vitamin D3 nur dann durch Calcitriol ersetzt werden, wenn in der Phase fortgeschrittener Niereninsuffizienz die physiologische Metabolisierung von Vitamin D3 nicht mehr gewährleistet ist. Die zur Aufrechterhaltung eines niedrig-normalen Kaliumspie-

gels erforderlichen Kaliummengen sind z. T. erheblich. Eine Substitution von Kalzium sollte – wenn überhaupt – nur vorsichtig erfolgen, da eine Hypercalciurie mit der nicht kontrollierbaren Hyperphosphaturie eine Nephrocalcinose verursachen kann. Unter ausreichender Substitution wird zunächst meist ein Perzentilen-paralleles Wachstum erreicht. Fällt

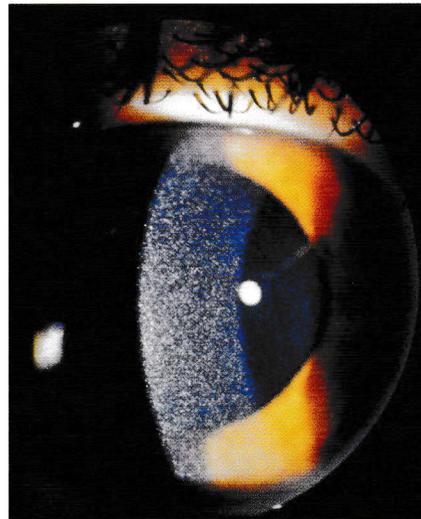


Abb. 2: Für Cystinose typische Hornhautkristalle im Spaltlampenbild.

die Wachstumsgeschwindigkeit unter die Norm, ist die tägliche Gabe von rekombinantem Wachstumshormon in der Dosierung für Niereninsuffizienz indiziert (tgl. 0,05 mg/kg s. c.).

Die Störungen des Elektrolythaushalts führen zu Störungen des Knochenstoffwechsels und damit während des Wachstums häufiger zu Deformierungen des Skeletts, vor allem der Kniegelenke. So sollten Achsfehlstellungen, wie z. B. ausgeprägtere *Genua valga*, durch eine temporäre Hemiepiphysiodese (z. B. mit Eight-Plate®) ausgeglichen werden.

Ein häufiges Problem bei Kleinkindern mit Cystinose ist die Nahrungsverweigerung und damit auch die Schwierigkeit, Flüssigkeit, die vielen Medikamente und vor allem auch das faulig schmeckende Cysteamin oral zu verabreichen. Wachstum und Gedeihen ist aber nur möglich

bei ausreichender Ernährung und Medikamentengabe. In diesen Fällen hat es sich bewährt, zur Überbrückung für einige Jahre eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) anzulegen, bis die Patienten sich oral ernähren und ihre Medikamente einnehmen können.

Cystinosepatienten entwickeln, bedingt durch die Hornhautkristalle und eine für die Krankheit typische Retinopathie, eine Photophobie unterschiedlichen Ausmaßes. Durch die lokale Anwendung von Cysteamin-Augentropfen (Cystadrops® Augentropfen, Gel mit 0,55% freie Base Cysteamin, 4-mal täglich jedes Auge tropfen) lassen sich innerhalb von einigen Monaten die Cystinkristalle in der Hornhaut vermindern und die Photophobie reduzieren [7].

Im Verlauf der Erkrankung kann sich eine meist subklinisch verlaufende, sekundäre Hypothyreose entwickeln, die in der Regel nur niedrige Thyroxindosen zur Substitution erfordert.

Die glomeruläre Filtrationsrate sinkt allmählich ab, sodass es im Alter von durchschnittlich etwa 9 Jahren zu einem

#### Cystinose – Therapie-Grundsätze

- Freier Zugang zu Flüssigkeit (Ersatz von Flüssigkeitsverlust)
- Ernährung und Medikamentengabe sichern, evtl. PEG
- Oral Ersatz von Elektrolyten v. a. Kalium
- Oral Ersatz von Phosphat
- Azidoseausgleich
- Vitamin D3 1.000 E/d
- Cysteamin als Cysteaminbitartrat oral (Cystagon®, Procysbi®)
- 50 (–80 mg/kg/d) bis max. 2,4 g täglich
- Cysteamin-Augentropfen (Cystadrops®) 4 x täglich
- ± Carnitin oral
- ± Wachstumshormon (0,05 mg/kg/d s. c.)

deutlichen Anstieg des Serumkreatinins kommt. Inwieweit und wie lange der Verlust der glomerulären Funktion durch die Therapie mit Cysteamin aufgehalten werden kann, hängt vom Zeitpunkt der Diagnose bzw. des Beginns der Cysteamintherapie ab. In der Phase der beginnenden terminalen Niereninsuffizienz muss die Phosphatsubstitution kontrolliert reduziert werden und sollte die Vitamin-D-Substitution durch Calcitriol ersetzt werden.

In der Phase der terminalen Niereninsuffizienz erfolgt die Behandlung der Patienten wie bei anderen Ursachen einer chronischen Niereninsuffizienz durch Nierenersatztherapie bzw. Nierentransplantation. Transplantierte Nieren werden durch die Grundkrankheit Cystinose in ihrer Funktion nicht beeinträchtigt.

Auch nach Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz und nach einer Nierentransplantation setzen viele Cystinosepatienten die Therapie mit Cysteamin fort in der Hoffnung, dadurch das Eintreten anderer, später Organmanifestationen zu verhindern oder hinauszuzögern. Bis heute ist allerdings noch nicht sicher belegt, dass Cysteamin solche Spätmanifestationen auf Dauer erfolgreich verhindern kann [8].

### Atypische Verlaufsformen

Seltener wird eine Cystinose erst später in der Kindheit oder Adoleszenz manifest (juvenile oder adoleszente Cystinose; *late onset cystinosis*). Die Übergänge zwischen den Verlaufsformen sind fließend ohne zeitliche Grenzen der klinischen Manifestation. Der Krankheitsverlauf entspricht der infantilen Form und kann teilweise sehr rasch in der terminalen Niereninsuffizienz enden.

Werden bei einer augenärztlichen Untersuchung eines Kindes oder Erwachsenen zufällig Cystinkristalle in der Hornhaut gesehen ohne dass der Patient zu diesem Zeitpunkt eine Nierenfunktionsstörung hat, und wird dann die biochemische Diagnose einer Cystinose gestellt, so könnte es sich um eine benigne, adulte non-nephropathische Cystinose handeln.

Je jünger der Patient ist, desto vorsichtiger sollte man diese Diagnose stellen. Es empfiehlt sich unbedingt, den Urin auf eine mikromolekulare, tubuläre Proteinurie zu untersuchen. Die tubuläre Proteinurie ist der erste Hinweis auf eine sich entwickelnde Nephropathie bei der Cystinose. Liegt eine solche vor, so muss man davon ausgehen, dass sich im weiteren Verlauf doch noch eine globale proximal tubuläre Insuffizienz und schließlich das Vollbild einer Cystinose mit glomerulärem Funktionsverlust entwickeln wird. In einem solchen Fall ist der sofortige Beginn einer Cysteamintherapie zu erwägen.

### Spätmanifestationen und Komplikationen

Derzeit leben in Deutschland schätzungsweise noch weniger als 50 Erwachsene mit Cystinose. Man muss davon ausgehen,

#### Cystinose – Spätkomplikationen

- Osteopathie
- Extremitätenfehlstellungen
- Visusverlust, Hornhautnarben
- Distal beginnende Myopathie
- Schluckstörungen
- Zerebrale Atrophie
- Enzephalopathische Krisen
- Pseudotumor cerebri
- Männliche Infertilität
- Hypothyreose
- Cysteamintoxizität

dass sich dank der erfolgreichen Behandlung im Kindesalter die Zahl erwachsener Patienten in den kommenden Jahren um jährlich etwa 4 bis 5 erhöhen wird. Im Folgenden sollen nur die häufiger beobachteten Spätmanifestationen und Komplikationen beschrieben werden [1]. Einzelbeschreibungen von z. T. fraglichem Zusammenhang mit der Grundkrankheit werden daher nicht benannt.

### Augen

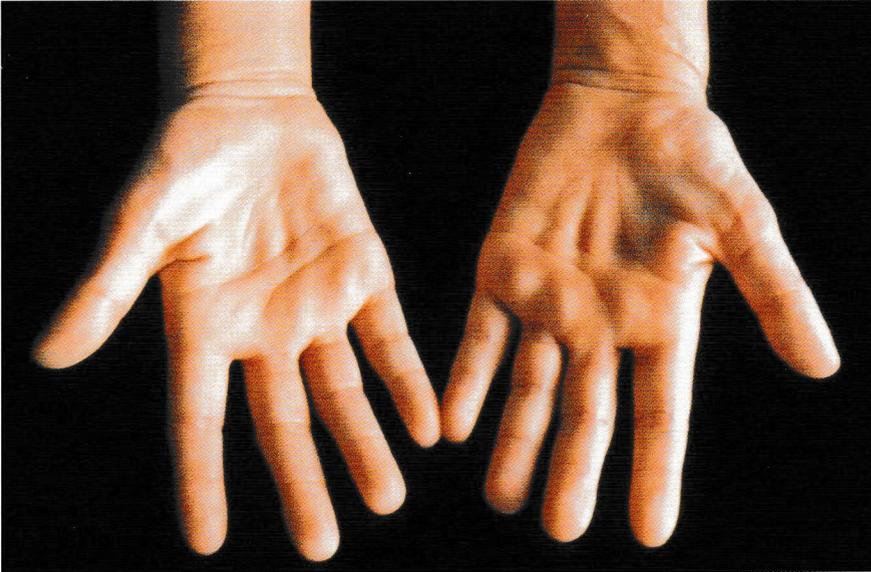
Die kristallinen Hornhauteinlagerungen nehmen im Lauf des Lebens zu, sodass eine leichte Hornhauttrübung bereits mit dem bloßen Auge erkennbar wird. Die Cystinkristalle verursachen fortwährend Epitheldefekte der Cornea und damit einen chronischen Reizzustand bis zum Blepharospasmus. Durch die Epitheldefekte und den dadurch bedingten chronischen Entzündungsprozess kann die Cornea letztlich auch vernarben und muss dann durch ein Transplantat ersetzt werden. Ein Hornhauttransplantat bleibt frei von kristallinen Cystin-Einlagerungen. Durch konsequente lokale Therapie mit Cysteamin-haltigen Augentropfen lassen sich diese Komplikationen vermeiden und die kristallinen Einlagerungen sogar vermindern [7].

Der Verlust von Pigmentepithel der Retina führt ab der Adoleszenz zu einem allmählichen Visusverlust mit Beeinträchtigung von Farbsehen und Nachtsehen. Zeitpunkt und Ausmaß dieser Beeinträchtigung ist individuell sehr unterschiedlich, sie kann aber zu nahezu vollständiger Blindheit führen. Die Progredienz lässt sich durch das Elektroretinogramm erfassen. Möglicherweise reduziert eine konsequente Cysteamin-Therapie das Risiko der Retinaerkrankung und Erblindung [9].

### Muskulatur

Bei vielen Cystinosepatienten ist infolge des tubulären Syndroms das Carnitin im Serum erniedrigt. Parallel dazu findet sich in der Muskulatur gelegentlich auch eine feintropfige Verfettung. Trotz niedrigen Carnitinspiegels ist die  $\beta$ -Oxidation bei diesen Patienten im Normalzustand nicht gestört. Zur Sicherheit empfiehlt sich aber eine niedrig dosierte Supplementierung durch tägliche orale Carnitingaben bei einem Serum-Carnitinspiegel gesamt von unter 10  $\mu\text{mol/l}$ .

Ab dem 3. Lebensjahrzehnt manifestiert sich bei vielen Patienten eine progressive Myopathie, die zunächst distal



**Abb. 3:** Distale Myopathie eines erwachsenen Cystinosepatienten: Atrophie von Thenar, Hypothenar und Interdigitalmuskulatur.

beginnt. Die Patienten entwickeln eine Atrophie von Thenar und Hypothenar sowie der interossären Muskeln der Hand (Abb. 3). Tätigkeiten, die Kraft in den Fingern erfordern, wie Schalter drücken oder Flaschen aufschrauben, fallen zunehmend schwer. Die Myopathie kann sich auf die gesamte Muskulatur ausdehnen – einschließlich der thorakalen Muskulatur. Schließlich wird auch die oropharyngeale Muskulatur betroffen, sodass die Gesichtsmuskulatur und die Zunge kraftlos werden. Viele erwachsene Patienten entwickeln ausgeprägte Schluckstörungen, die zu Mangelernährung und Aspiration führen können. Auch die Anlage einer PEG kann deshalb erforderlich werden.

Ursache der progressiven Myopathie ist vermutlich die mit dem Lebensalter zunehmende massive Speicherung von Cystin in Muskelzellen, die mit den Funktionsverlusten parallel geht. Es gibt Hinweise, dass eine Fortsetzung der Therapie mit Cysteamin die Entwicklung der Myopathie verzögern oder sogar verhindern kann.

### Zentralnervensystem

Cystinosepatienten haben in der Regel eine normale Intelligenz und zumeist

auch eine normale Schulkarriere. Bei erwachsenen Patienten steigt mit zunehmendem Alter das Risiko zentralnervöser Komplikationen. Mit MRT- oder CT-Untersuchungen kann bei vielen Patienten eine zerebrale Atrophie nachgewiesen werden, meistens ohne funktionelle Beeinträchtigung, gelegentlich mit Beeinträchtigung des visuellen Kurzzeitgedächtnisses. Ältere Patienten können je-

doch auch enzephalopathische Krisen mit Kleinhirnbeteiligung und Pyramidenzeichen erleiden, die sich spontan nach einigen Tagen lösen aber oft rezidivieren. Ein erhöhter intrakranieller Druck im Sinne eines Pseudotumors *cerebri* ist eine weitere mögliche Komplikation, die vermutlich durch eine Störung der Liquorresorption verursacht wird.

### Endokrine Störungen

Das Risiko der Entwicklung einer Hypothyreose steigt mit dem Alter und erfordert entsprechende Diagnostik und Behandlung.

Männliche Patienten zeigen in aller Regel einen hypergonadotropen Hypogonadismus. Niedrige Testosteronspiegel bei hohen LH- und FSH-Spiegeln sind typisch für ihre verzögerte Pubertätsentwicklung. Häufig wird eine Substitution von Testosteron für die Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale erforderlich. Allerdings bleiben männliche Patienten infertil [10]. Dagegen ist die gonadale Entwicklung weiblicher Patienten nicht gestört, sodass normale Schwangerschaften und Geburten möglich sind.

Ein Diabetes mellitus wird bei Patienten nach Nierentransplantation häufiger beobachtet. Hier ist allerdings auch

### Wesentliches für die Praxis ...

- Mit einer Prävalenz von weniger als 1:100.000 ist die Cystinose sehr selten.
- Primär betroffen ist die Nierenfunktion.
- Bei der häufigsten Verlaufsform treten die ersten Symptome meistens im 2. Lebenshalbjahr auf.
- Charakteristische frühe Symptome: Erbrechen, Gedeihstörung, Wachstumsstillstand, Rachitis, Polyurie und Polydipsie.
- Die biochemische Diagnose erfolgt durch den Nachweis des erhöhten freien Cystins in isolierten Leukozyten.
- Trotz medikamentöser Therapie und Nierenersatztherapie können im Verlauf der Erkrankung weitere Funktionsverluste auftreten, vor allem an Augen, Muskulatur, endokrinen Organen und ZNS.
- Es mehren sich Berichte, dass Spätfolgen bei Patienten seltener und/oder später als bisher beobachtet werden, wenn sie früh und konsequent mit Cysteamin behandelt wurden.

denkbar, dass dies weniger eine Folge der Grundkrankheit Cystinose als Folge der Immunsuppression v. a. durch Steroide nach Nierentransplantation ist.

### Prognose

Die langfristige Prognose ist durch das Auftreten später Organmanifestationen beeinträchtigt. Die Wirksamkeit von Cysteamin ist eigentlich nur für den Erhalt der glomerulären Funktion nachgewiesen, obwohl ohne Kenntnis der Pathogenese die rationale Basis dieser Therapie bisher schwach ist. Trotzdem nehmen viele Patienten aus Sorge vor den Spätkomplikationen auch nach Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz bzw. Transplantation weiterhin Cysteamin. Verblindete, randomisierte klinische Studien lassen sich mit Cysteamin nicht durchführen, denn die Substanz hat einen unangenehmen fauligen Geschmack und Geruch, der sofort erkannt wird; auch der behandelte Patient verbreitet diesen Geruch. Es mehren sich allerdings die Berichte, dass Spätfolgen bei Patienten seltener und/oder später als bisher beobachtet werden, wenn sie früh und konsequent mit Cysteamin behandelt wurden. Insofern kann man Patienten derzeit nur raten, die Therapie mit Cysteamin möglichst lebenslang fortzuführen. Für die Langzeitgabe von Cysteamin, vor allem in höherer Dosierung, sind allerdings auch Nebenwirkungen beschrieben, u. a. gastrointestinale Beschwerden, Striae, lokalisierte Angioidotheliomatose, Muskelschmerzen und sensomotorische Störungen [11]. Um diese Therapiekomplicationen zu vermeiden, sollte im Erwachsenenalter die Dosis von maximal 2,4 g Cysteamin (freie Base) täg-

lich nicht überschritten werden. Eine gale-nische Weiterentwicklung von Cysteamin ist dünn darm lösliches, mikroverkapseltes Cysteaminbitartrat, das unter dem Namen Procysbi® erhältlich ist. Dieses Präparat soll protrahiert gleichmäßiger resorbiert werden, sodass die tägliche Anzahl der Einzelgaben reduziert werden kann, die Geruchsbelästigung geringer sein soll und sogar eventuell die Dosis für die gleiche Wirkung reduziert werden kann [12].

Die Therapie mit Cysteamin gibt es erst seit etwa 30 Jahren. Wir befinden uns noch immer in der ersten Erwachsenen-generation und müssen deshalb weiterhin sorgfältig den Nutzen und die Nebenwirkungen einer langfristigen Cysteamin-therapie beobachten.

### Schwangerschaft von Cystinosepatientinnen

Komplikationslose Schwangerschaft und Geburt von Patientinnen mit Cystinose sind beschrieben. Bisher zeigen von Cystinosepatientinnen geborene Kinder keine Auffälligkeiten [13].

### Selbsthilfegruppe

Zur Selbsthilfegruppe (Cystinose-Selbsthilfe e. V., [www.leben-eben.com](http://www.leben-eben.com)) sei auch auf die letzte Seite dieses Heftes verwiesen (Adressen und Ansprechpartner).

### Literatur

1. Nesterova G, Gahl WA. (2008) Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol* 23: 863 – 878
2. Nesterova G, Gahl WA. (2013) Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 28: 51 – 59
3. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA (1993) Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med* 328: 1157 – 1162
4. Harms E (2003) Cystinosis. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM (Hrsg) *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. Springer, Heidelberg, 423 – 430

5. Kleta R, Kaskel F, Dohil R, Goodyer P, Guay-Woodford LM et al. (2005) First NIH/Office of Rare Diseases Conference on Cystinosis: past, present, and future. *Pediatr Nephrol* 20: 452 – 454
6. Harms E (2006) Cystinosis. In: Blau N, Hoffman GF, Leonard J, Clarke JTR (Hrsg) *Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases*. Springer, Heidelberg, 221-229.
7. Kaiser-Kupfer MI, Fujikawa L, Kuwabara T, Jain S, Gahl WA (1987) Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med* 316: 775 – 779
8. Brodin-Sartorius A, Tête M-J, Niaudet P, Antignac C, Guest G (2012) Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney International* 81: 179 – 189
9. Tsilou ET, Rubin BI, Reed G, Caruso, Iwata F et al. (2006) Nephropathic Cystinosis. Posterior Segment Manifestations and Effects of Cysteamine Therapy. *Ophthalmology* 113: 1002 – 1009
10. Besouw MTP, Kremer JAM, Janssen MCH, Levtschenko EN (2010) Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertil Steril* 93: 1880 – 1883
11. Besouw MTP, Bowker R, Duterte J-P, Emma F, Gahl WA et al. (2011) Cysteamine Toxicity in Patients with Cystinosis. *J Pediatr* 159: 1004 – 1011
12. Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P et al. (2012) A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: Effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1112 – 1120
13. Reiss RE, Kuwabara T, Smith ML, Gahl WA (1988) Successful Pregnancy despite Placental Cystine Crystals in a Woman with Nephropathic Cytinosis. *N Engl J Med* 319: 223 – 226

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Erik Harms  
Einener Straße 10  
48291 Telgte  
Tel.: 0 25 04/78 70  
Fax: 0 25 04/73 81 92  
Mobil: 01 51/40 50 86 14  
E-Mail: [harms@uni-muenster.de](mailto:harms@uni-muenster.de)



# Adressen und Ansprechpartner

## Cystinose-Selbsthilfe

Die Cystinose-Selbsthilfe e. V. wurde vor 24 Jahren von Betroffenen gegründet. Inzwischen sind über 80 Familien und erwachsene Betroffene Mitglieder der Organisation. Das wichtigste



Ziel ist umfassende Information über die Krankheit Cystinose und ihre Behandlung. Familien erhalten Hilfe bei der Suche nach Ärzten, Unterstützung beim Umgang mit Krankenkassen, Tipps für den Alltag usw. Die jährliche Familienkonferenz bietet ein Forum für Expertenvorträge und Austausch untereinander. Besonders für Betroffene (Kinder und Erwachsene) ist es gut, sich zu sehen, auszutauschen und Probleme miteinander zu teilen, die sonst niemand ohne lange Erklärungen verstehen kann. Die Cystinose-Selbsthilfe e. V. ist Mitglied bei ACHSE e. V., Kindernetzwerk e. V. und bei den europäischen Organisationen FEDERG (seltene Erkrankungen mit Nierenbeteiligung) und EURORDIS (Europäischer Dachverband von Patientenorganisationen für seltene Erkrankungen). Außerdem sind wir mit Cystinose-Organisationen und betreuenden Zentren weltweit vernetzt. Das hilft uns, immer über die Cystinose-Forschung und neue medizinische und rechtliche Entwicklungen informiert zu bleiben. 2012 wurde von der Patientenorganisation in Zusammenarbeit mit dem Klinikum Traunstein das Cystinose-Zentrum Traunstein gegründet. Das Zentrum ist für Patienten, Ärzte, Apotheker, Versicherungen u. a. kompetenter Ansprechpartner bei allen Fragen rund um die Cystinose. Darüber hinaus gehen von hier viele Impulse für die Zusammenarbeit mit internationalen Forschungszentren aus.

### Cystinose-Selbsthilfe e. V.

Beuthener Straße 15  
40883 Ratingen  
Tel.: 0 21 02/6 96 27  
E-Mail: [info@leben-eben.com](mailto:info@leben-eben.com)  
Internet: [www.leben-eben.com](http://www.leben-eben.com)

### Cystinose Patienten Deutschland

Facebookgruppe für deutschsprachige (vor allem erwachsene) Patienten



Cystinose Patienten  
Deutschland

## Zentren

### Cystinose-Zentrum Traunstein

c/o Klinikum Traunstein/  
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin/  
Kindertagesklinik  
Cuno-Niggel-Straße 3  
83278 Traunstein  
Tel.: 08 61/7 05-16 23  
Fax: 08 61/7 05-16 08  
E-Mail: [Kindertagesklinik.TS@kliniken-sob.de](mailto:Kindertagesklinik.TS@kliniken-sob.de)  
Informationen:  
<https://www.se-atlas.de/id/SE385>

Darüber hinaus werden an vielen Zentren für Seltene Erkrankungen (meist Universitätskliniken) in Deutschland Patienten mit Cystinose betreut. Ansprechpartner sind entweder die Kinderkliniken für Nephrologie oder für Stoffwechselerkrankungen. Auch in etlichen kleineren Kliniken werden Kinder mit Cystinose – meist in enger Absprache mit dem Cystinose-Zentrum Traunstein – versorgt.

Auskunft zur nächstgelegenen Kinderneurologie erteilt auch die **Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e. V. (GPN)**  
Geschäftsstelle Berlin  
Chausseestraße 128/129  
10115 Berlin  
Tel.: 0 30/24 63 20 06  
Fax: 0 30/28 04 68 06  
E-Mail: [office@gp-nephrologie.de](mailto:office@gp-nephrologie.de)  
Internet: [www.gp-nephrologie.de](http://www.gp-nephrologie.de)

Da Patienten mit Cystinose erst seit den letzten 15 – 20 Jahren das Erwachsenenalter erreichen, gibt es wenige Zentren, die sich mit der Behandlung Erwachsener auskennen. Bei diesbezüglichen Fragen kann man sich jederzeit an die **Cystinose-Selbsthilfe e. V.** wenden, um eine Klinik in räumlicher Nähe zu erfragen.

## Weitere

## interessante Adressen

### Cystinosis Research Network/USA

302 Whytegate Court, Lake Forest, IL 60045  
Internet: <http://www.cystinosis.org>  
Facebook: <https://www.facebook.com/CystinosisResearch>  
Auf der Website dieser amerikanischen Patientenorganisation findet man (auf Englisch) sehr viele Informationen und auch ein Literaturverzeichnis zu Cystinose.

### Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e. V.

c/o DRK-Kliniken Berlin Mitte  
Drontheimer Straße 39  
13359 Berlin  
Tel.: 0 30/33 00 70 80  
E-Mail: [info@achseonline.de](mailto:info@achseonline.de)  
Internet: [www.achse-online.de](http://www.achse-online.de)

### Kindernetzwerk e. V.

Hanauer Straße 8  
63739 Aschaffenburg  
Tel.: 0 60 21/1 20 30  
E-Mail: [info@kindernetzwerk.de](mailto:info@kindernetzwerk.de)  
Internet: [www.kindernetzwerk.de](http://www.kindernetzwerk.de)

## Filme

Es gibt zwei kleine Filme über Cystinose: Einer erklärt, was Cystinose ist, und der andere beschreibt die Arbeit des deutschen Cystinose-Zentrums, das mit der Cystinose-Selbsthilfe gemeinsam aufgebaut wurde. Zu finden sind die Filme auf der Internetseite [www.cystinose-selbsthilfe.de](http://www.cystinose-selbsthilfe.de).

Zusammengestellt von Claudia Sproedt,  
Cystinose-Selbsthilfe e. V.