



13/04/2008, M. Fabry: Wege aus der Abseitsfalle!

Morbus Minotaurus

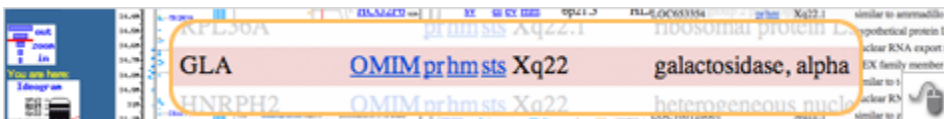
Morbus Fabry – multipler Januskopf?

Zwischen guter Therapie und komplexer Diagnose

Arndt Rolfs

Die Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen (LSD) umfasst ca. 60 verschiedene genetisch bedingte Krankheiten, die jeweils auf einen spezifischen lysosomalen Funktionsdefekt zurückzuführen sind. Die Defekte führen zu einer Akkumulation von metabolischen Substanzen, die normalerweise abgebaut werden. Die meisten lysosomalen Speicherkrankheiten sind mit progredienten und schweren Krankheitsverläufen sowie einer hohen Sterblichkeitsrate assoziiert.

Morbus Fabry, eine Erkrankung aus der Gruppe der LSDs, beruht auf einem Defekt des X-chromosomal lokalisierten alpha-Galaktosidase-A-Aktivität-Gens (AGLA) mit dem Suszeptibilitätslocus Xq22. Als Folge des resultierenden Enzymdefizits reichern sich Glykosphingolipide, insbesondere Globotriaosylceramid (Gb3), in zahlreichen Zellen des Körpers an, was zu einer fortschreitenden Beeinträchtigung und Schädigung in verschiedenen Organen führt. Betroffen von einer Gb3-Akkumulation sind vor allem endotheliale, peritheliale und glatte Muskelzellen des Gefäßsystems, glomeräre und tubuläre Epithelzellen der Niere, Myokardzellen, Neurone der dorsalen Wurzelganglien und des zentralen sowie autonomen Nervensystems.



Suszeptibilitätslocus: Schritt um Schritt zu den genetischen Aktivitätsquellen

Diffus: Inzidenz mit hoher Dunkelziffer?

Die Häufigkeit der Erkrankung wird auch in der aktuellen Literatur sehr unterschiedlich angegeben und schwankt zwischen 1:40 000 und 1:117 000.[1] Im Gegensatz dazu legt eine Studie im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings eine wesentlich höhere Inzidenz nahe.[2] Demnach wären in der Bundesrepublik mindestens etwa 50.000 Patienten betroffen; es ist auf jeden Fall von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, die

zwischen 50% und 99,5% liegt.

Damit lassen alle Zahlen zur Häufigkeit des Morbus Fabry vermuten, dass auch Jahre nach Einführung der kausalen Therapie der Erkrankung – der intravenösen Enzymersatztherapie – noch immer eine erhebliche Anzahl betroffener Patienten nicht diagnostiziert wurde. Dies dürfte vor allem am heterogenen Spektrum der klinischen Symptome liegen, die eine hohe Zahl an Differential- und Fehldiagnosen eröffnet.

Die mittlere Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der endgültigen Diagnose beträgt mehr als 13 Jahre für Männer und fast 17 Jahre für Frauen.[3] In dieser Zeit werden durchschnittlich zehn Ärzte der unterschiedlichsten Fachdisziplinen konsultiert, ohne dass die richtige Diagnose gestellt wird und die Patienten einer kausalen Therapie zugeführt werden können.

Eckpunkte: Äußerst heterogene Symptomatik

Morbus Fabry ist eine Multisystemerkrankung. Entsprechend zahlreich sind die klinischen Symptome. Erste Symptome zeigen sich häufig bereits in der Kindheit oder Pubertät. Aktuelle Zahlen aus einer der beiden derzeit zur Verfügung stehenden internationalen Datenbanken (Fabry Outcome Survey, FOS) zur klinischen Verlaufsdokumentation von Morbus Fabry, mit Daten von etwa 1.500 Patienten, belegen, dass bei etwas 80% aller Patienten neurologische Störungen mit Schlaganfall und vor allem unspezifischen Schmerzsymptomen auftreten.[4]

Nicht zuletzt diese episodenhaft auftretenden, dysästhetischen Schmerzen, vornehmlich in Händen und Füßen – meist allerdings mit regelrechten neurophysiologischen Befunden – sind ein wichtiger klinischer Hinweis auf das Vorliegen eines Morbus Fabry. Die meisten Patienten berichten bereits aus der Kindheit über erhebliche neuropathische Schmerzen und Akroparästhesien, die sich dann meist im Laufe der Erkrankung bessern, da es zu einem Untergang entsprechender Nervenfasern kommt.[5] Die meisten Morbus Fabry-Patienten mit neuropathischen Schmerzen leiden zugleich an einer Hypohidrose, wodurch ihre körperliche Belastbarkeit meist deutlich eingeschränkt ist.[6] Ca. 80% aller männlichen und ca. 60% der weiblichen Patienten weisen Hautveränderungen auf, typischerweise Angiokeratome, die sich vor allem stammnah und periumbilical zeigen (Fig. 1). Zu den häufigen Manifestationen zählen außerdem Trübungen von Linse und Hornhaut (Fig. 2).



Die Crux: Erhebliche Anzahl der betroffenen Patienten nicht diagnostiziert



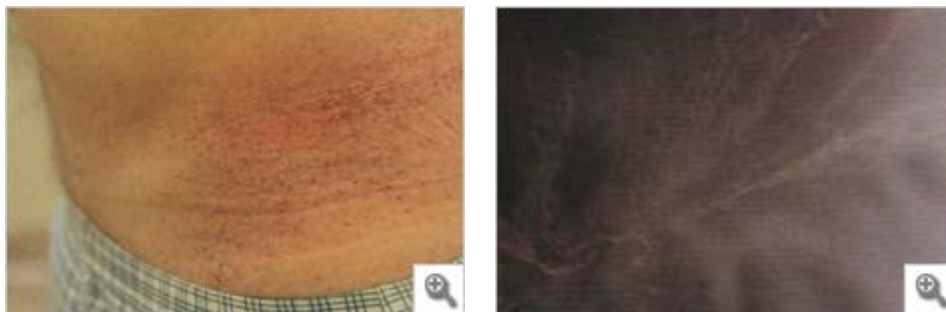
Brennpunkt: Den Blick für die Symptomatik so früh wie möglich schulen!

Prognostisch relevant ist bei den Patienten die chronisch progrediente, kardiale, renale und cerebrovaskuläre Symptomatik. Zu den beobachteten zerebrovaskulären Symptomen zählen alle Formen von cerebrovaskulären Störungen wie rezidivierende transitorische ischämische Attacken (TIA), ischämische Infarkte mit resultierenden Hemiparesen, Hörverlust und Tinnitus sowie venöse Thrombosen. Häufig sind außerdem Konzentrationsschwierigkeiten, Kopfschmerzen und Schwindel sowie psychiatrische Problemstellungen.[7] Erheblich unterdiagnostiziert dürften auch die verschiedenen gastrointestinalen Beschwerden bei den Patienten sein.

Nierendiagnostik: Bis zum Beweis der Gegenteils?

Neben den cerebrovaskulären Manifestationen sind beim Morbus Fabry insbesondere die Herz- und Nierenbeteiligung mit einer schlechten Prognose assoziiert. So sind die Nieren bei fast allen Patienten mit betroffen. Der Funktionsverlust der Nieren verläuft progredient und ein hoher Prozentsatz der Patienten wird aufgrund von Nierenfunktionsstörungen dialysepflichtig. Terminales Nierenversagen ist damit die häufigste Todesursache bei Morbus Fabry-Patienten.[8]

Die Nierenschädigung entsteht durch fortschreitende Ablagerung von Gb3 in den Endothel- und Epithelzellen der Bowman-Kapsel, den Epithelzellen der Henle-Schleife und den distalen Tubuli.[9] Die Schädigung der Nieren beginnt im Krankheitsverlauf – insbesondere bei den männlichen Patienten – meist sehr früh. Bereits bei Patienten im Alter zwischen 4 und 16 Jahren findet sich eine Mikroalbuminurie. So gesehen sollte heute jede Form von unklarer Proteinurie bis zum Beweis des Gegenteils als Indikator für das Vorliegen eines Morbus Fabry gewertet werden.[10] Außerdem ist nach den derzeitig zur Verfügung stehenden Daten davon auszugehen, dass bei etwa 0,5–1% aller dialysepflichtigen Patienten ein bislang meist noch unerkannter Morbus Fabry als Grunderkrankung vorliegt.



Frühindikatoren: Von Anfang an Odysseen für den Patienten vermeiden

Infiltriert: Beinahe sämtliche Herzstrukturen?

Die kardiale Manifestation des Morbus Fabry ist auf Gb3-Ablagerungen und daraus resultierenden immunologischen Reaktionen in nahezu sämtlichen Herzstrukturen einschließlich Myokard, Endokard, Endothel- und Reizleitungszellen zurückzuführen. Aufgrund der resultierenden fortschreitenden Hypertrophie des Herzmuskels, einer gestörten Reizweiterleitung und Arrhythmien entwickeln die Patienten eine Vielzahl kardialer Beschwerden wie Dyspnoe, Palpitationen, pektanginöse Schmerzen oder Synkopen.[11]

Das typische Elektrokardiogramm eines Patienten mit Morbus Fabry zeigt kurze PR-Intervalle, eine ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie und eine deutliche Verkürzung der ST-Strecke sowie der T-Wellen-Inversion. Fast alle männlichen Patienten entwickeln bereits im Alter von etwa 30 Jahren eine klinisch bedeutsame hypertrophe Kardiomyopathie. Bei weiblichen Patienten manifestiert sich diese Komplikation ca. 10 Jahre später.

Obligatorisch: Das ABC der Früherkennung

Je früher ein Morbus Fabry diagnostiziert und – vor allem – therapiert wird, desto höher sind die Chancen des Betroffenen auf eine deutlich verbesserte Funktion der betroffenen Organe und eine bessere Lebensqualität. Bei männlichen Patienten lässt sich die Erkrankung einfach durch den biochemischen Nachweis der AGLA-Defizienz im Blut bestätigen. Da es sich ja beim Morbus Fabry um eine X-chromosomale Erkrankung handelt, kann dagegen die Diagnose bei weiblichen Patienten – infolge des sogenannten Lyonisationseffektes – nur auf der Basis einer genetischen Untersuchung des AGLA-Gens sicher ausgeschlossen werden.

Es existieren verschiedene klinische Symptome, die erste Anhaltspunkte für das Vorliegen der Erkrankung liefern können. Immer aber ist die ausführliche Anamnese und Familienanamnese unerlässlich. Zu den möglichen Frühindikatoren zählt die Cornea verticillata. Mehr als 90% aller betroffenen Männer und viele Frauen weisen diese klinisch nicht relevante, aber als Frühindikator wichtige Manifestation auf. Vergleichbare Ablagerungen im Hornhautepithel werden darüber hinaus nur bei einigen systemischen Pharmakotherapien beobachtet, etwa unter Amiodaron oder Chloroquin.

Einen weiteren wichtigen Frühhinweis auf die Erkrankung liefert das Vorliegen einer Angiopathie der Retina sowie der Bindehaut: So finden sich bei 98% aller männlichen Morbus Fabry-Patienten und vielen weiblichen Patienten spezifische ampullen-förmige Veränderungen der konjunktivalen Gefäße in Kombination mit ausgeprägten tortuösen Veränderungen der retinalen Gefäße bei 76% der männlichen Patienten.[12]



Spektrum: Progrediente kardiale, zerebrovaskuläre und renale Erkrankung



Pharmakotherapie: Grünes Licht auch für die Applikation von der EMEA

Als weiteren signifikanten Hinweis in der Frühphase muss man die charakteristischen Angiokeratome bei der Hälfte der männlichen und bei mehr als 40% der Mädchen unter 18 Jahren werten. Für den Neurologen ist es wichtig zu wissen, dass die Kernspintomographie in ca. 85% aller Fälle unspezifische "white-matter lesions" nachweist. Diese unspezifischen Läsionen in der Substantia alba - verursacht durch kleinste Veränderungen in den Hirngefäßen - zählen zu den häufigsten und bereits bei jungen Morbus Fabry-Patienten auftretenden hirnstrukturellen Veränderungen.

Belegt: Therapeutisch auf der sicheren Seite

Seit 2001 stehen zwei Präparate zur kausalen Behandlung des Morbus Fabry zur Verfügung. Agalsidase alfa (Replagal®; Shire Human Genetic Therapies) wird aus einer humanen Zelllinie gewonnen, während Agalsidase beta (Fabrazyme®; Genzyme Corp) in einer Zelllinie chinesischer Hamster-Ovarien synthetisiert wird. Beide Präparate werden in zweiwöchigen Abständen intravenös verabreicht.

Die Sicherheit und Effektivität ist für beide Medikamente ausreichend belegt. Unterschiede bestehen u.a. in der Dosierung sowie der Infusionszeit: während Agalsidase alfa in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht über 40 Minuten infundiert werden kann, muss Agalsidase beta mit 1,0 mg/kg Körpergewicht und über einen deutlich längeren Zeitraum – meist mehr als vier Stunden – appliziert werden.

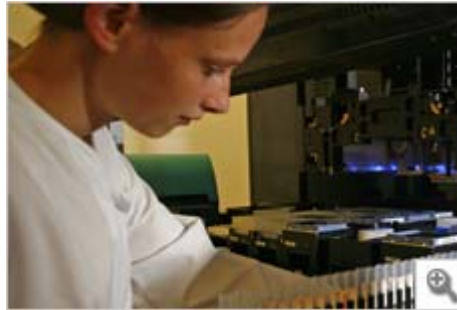
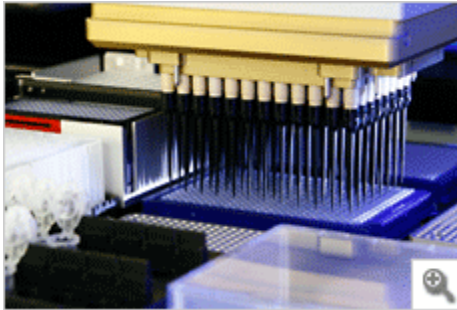
In einigen europäischen Ländern ist die Heimtherapie möglich, welche für die betroffenen Patienten eine große Entlastung darstellt. In der Bundesrepublik ist diese Form der Behandlung allerdings noch nicht etabliert.

Quantensprung für die Schlaganfallforschung!

Morbus Fabry ist eine für viele Facetten der Erkrankung heute gut therapierbare Erkrankung, die noch immer zu spät und zu selten diagnostiziert wird. Es müssen alle Anstrengungen unternommen werden, dies zukünftig zu ändern. Ein Schritt in diese Richtung ist sifap (Stroke in young Fabry Patients): ein internationales Netzwerk von insgesamt 46 Zentren. 5.000 Schlaganfallpatienten aus ganz Europa werden auf Gendefekte als potentielle Ursache für den Schlaganfall untersucht.

Der Hamilton-Roboter, der im Studienzentrum der Universität Rostock vor kurzem installiert wurde, kann Proben von 96 Patienten in nur 36 Stunden zeitgleich analysieren.

Zunächst isoliert er das Erbgut aus Blutproben. Dann prüft er die Gene auf mögliche Defekte, und schließlich speichert er bis zu 7.000 Proben bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ in einer Biobank, einer vollautomatisierten Lagerstätte. Das ist nicht nur aus technologischer Sicht ein Quantensprung – es ist an erster Stelle ein Hoffnungsschimmer für die Erforschung einer Krankheit, die bis heute zu den im Orphanet verzeichneten seltenen, viel zu wenig erforschten Erkrankungen zählt.



Quantensprung: Direkt in die Forschungslabore von Rostock

Kontakt

Prof. Dr. Arndt Rolfs
Klinik für Neurologie und Poliklinik
Gehlsheimerstr. 20

D-18147 Rostock

Fon 0381 494 9514
Fax 0381 494 9542

arndt.rolfs@med.uni-rostock.de
www.neurologie.med.uni-rostock.de

Fußnoten | Literaturliste

- [1] Desnick RJ, Wasserstein MP. Fabry disease: clinical features and recent advances in enzyme replacement therapy. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 2001;31:317-39 und Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA.* 1999 Jan 20;281(3):249-54.
- [2] Marco Spada et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am J Hum Genet.* 2006 Jul;79(1):31-40. Epub 2006 Apr 28.
- [3] Mehta A. et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest.* 2004 Dec;34(12):838-44.
- [4] Vgl Anm. 3
- [5] Ramaswami U et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006 Jan;95(1):86-92.
- [6] Ries M, Schiffmann R. Fabry disease: angiokeratoma, biomarker, and the effect of enzyme replacement therapy on kidney function. *Arch Dermatol.* 2005 Jul;141(7):904-5; author reply 905-6. No abstract available.
- [7] MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001 Nov;38(11):750-60.
- [8] Sheth KJ, Roth DA, Adams MB. Early renal failure in Fabry's disease. *Am J Kidney Dis.* 1983 May;2(6):651-4.

[9] Meroni M, Sessa A, Battini G, Tazzari S, Torri Tarelli L. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol.* 1997;122:178-84.

[10] Rolfs A et al., unveröffentlichte Daten.

[11] Linhart A, Magage S, Palecek T, Bultas J. Cardiac involvement in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(439):15-20.

[12] Guthoff R, Klinik für Augenheilkunde, Universität Rostock, unveröffentlichte Befunde
