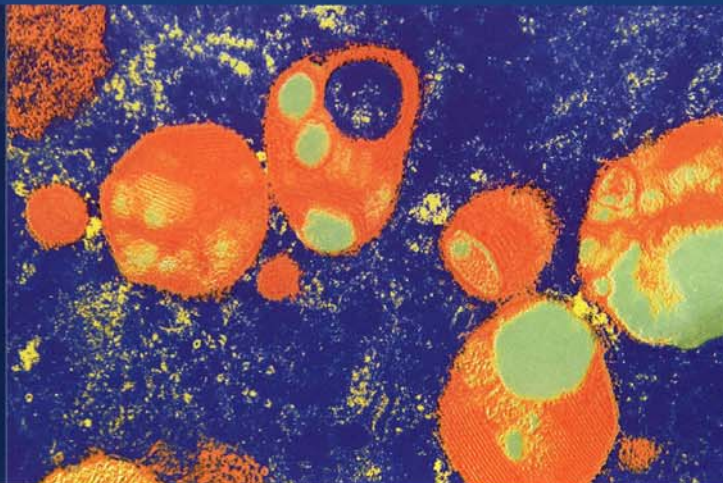


## INHALT

In drei Schritten zur  
exakten Diagnose

Multimodale Therapie  
erforderlich

Klinische Vorteile  
der Enzymersatztherapie



Lysosomen in Nierenzellen, kolorierte Aufnahme mit Transmissionselektronen-Mikroskop

## Morbus Fabry

# Frühzeitig erkennen, rechtzeitig behandeln

Morbus Fabry ist die zweithäufigste erblich bedingte lysosomale Speicherkrankheit; in Deutschland leben zur Zeit 500 diagnostizierte Patienten mit Morbus Fabry. Der Mangel des Enzyms  $\alpha$ -Galaktosidase A führt bei den meisten Patienten zu irreversiblen Schäden wie Schlaganfall, terminaler Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz. Die Lebenserwartung ist drastisch reduziert. Dabei lässt sich die Erkrankung mithilfe der Enzymersatztherapie kausal behandeln. Insbesondere durch eine frühzeitig begonnene Therapie kann die Prognose deutlich verbessert werden. Vielfach wird die Chance auf eine rechtzeitige Therapie jedoch verpasst. Die Gründe sind: Fehldiagnosen aufgrund von atypischen Verläufen, das Fehlen einer Familienanamnese und die unzureichende interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Ätiopathogenetisch zählt Morbus Fabry zu den Sphingolipidosen und beruht auf einem Defekt des  $\alpha$ -Galaktosidase-A (GLA)-Gens. Die Inzidenz von Morbus Fabry wurde bislang auf 1:40.000 bis 1:117.000 Lebendgeburten berechnet. Neuere Forschungsergebnisse sprechen dafür, dass die tatsächliche Inzidenz bei 1:3.100 liegen könnte (Spada M et al., Am J Hum Genet 2006; 79: 31–40). Der Gendefekt bewirkt einen Mangel des lysosomalen Enzyms  $\alpha$ -Galaktosidase A. Infolge der Enzymdefizienz akkumulieren verstärkt Lipide – vor allem Globotriaosylceramid (Gb3) – in Zellen von verschiedenen Geweben und Organen. Dies führt zu einer fortschreitenden Beeinträchtigung und Schädigung in den betroffenen Organen. Die Glykosphingolipide sammeln sich u.a. in glomerulären und tubulären Epithelzellen, Myokardzellen und valvulären

Fibrozyten, Neuronen der dorsalen Wurzelganglien und des autonomen Nervensystems sowie endothelialen, perithelialen und glatten Muskelzellen des Gefäßsystems an. Entsprechend vielfältig sind die klinischen Symptome (**Abb. 1**).

### Breites Symptomspektrum

Zu den charakteristischen Symptomen des Morbus Fabry zählen Akroparästhesien mit brennend-kribbelnden Schmerzen in Händen und Füßen. Die meisten Patienten berichten über lebenslang anhaltende Schmerzen. Zudem können die meisten Patienten mit Morbus Fabry nicht oder nur vermindert schwitzen. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist außerdem die Tränen- und Speichelproduktion vermindert. Ein weiteres typisches Merkmal sind Angiokeratome (Angioceratomy corporis diffusum, **Abb. 2**). Die Haut-

veränderungen erscheinen als kleine rote bis blau-schwarze Makulae oder Papeln hauptsächlich im Bereich des Nabels, der Glutäalregion, des Skrotums, des Abdomens und der Extremitäten. Typisch ist auch das durch Gb3-Einlagerungen hervorgerufene Phänomen der Cornea verticillata, die bei vielen Fabry-Patienten auftritt. Auch berichtet ein beträchtlicher Teil der Patienten über anhaltende Magen-Darm-Probleme und zunehmende Schwerhörigkeit.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung können sich infolge der fortschreitenden Ablagerung von Gb3 zunehmend Endorganschäden manifestieren. Am stärksten betroffen sind Herz, Nieren sowie das zentrale Nervensystem. Die schwerwiegenden Schäden zeigen sich üblicherweise im mittleren Erwachsenenalter. Die Nierenbeteiligung äußert sich in einem progredienten Funktionsverlust: Ein großer Anteil der Patienten wird aufgrund von Niereninsuffizienz dialysepflichtig. Terminales Nierenversagen ist die häufigste Todesursache bei Morbus-Fabry-Patienten (u.a. Sheth K et al., Am J Kidney Dis 1983; 2: 651–4). Ein frühes Zeichen der Nierenschädigung ist die Proteinurie. Die kardialen Komplikationen des Morbus Fabry umfassen häu-

**Abbildung 1**

Morbus Fabry führt im ganzen Körper zu verschiedenen Manifestationen, diese können kombiniert und isoliert auftreten

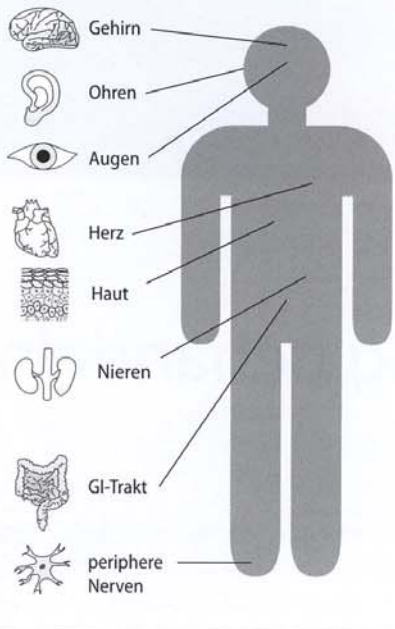


fig eine fortschreitende linksventrikuläre Hypertrophie und viele Patienten erleiden Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzinfarkt. Im Kontext der zerebrovaskulär-neurologischen Schäden sind transitorisch-ischämische Attacken (TIA), ischämische Infarkte, Hemiparesen, Hörverlust und Tinnitus charakteristisch. Häufig sind außerdem Konzentrationsschwierigkeiten, Kopfschmerzen und Schwindel sowie psychische Beschwerden, vor allem Depressionen (u. a. MacDermot KD et al., J Med Genet 2001; 38: 750–60).

**Atypische Verläufe erschweren Diagnosestellung**

Obwohl die genannten Symptome mehrheitlich bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten, wird die Erstdiagnose meist erst im mittleren Erwachsenenalter gestellt, so *Hartmut Neumann, Freiburg*. Ein wesentlicher Grund dürfte der oft untypische Verlauf der Erkrankung sein.

Nicht selten stehen isolierte Organmanifestationen im Vordergrund der Erkrankung, wie *Michael Beck, Mainz*, anhand eines Fabry-Patienten mit vorwiegend kardialer Manifestation verdeutlichte: Der 65-jährige Patient hatte als Kind Schmerzen im Rücken, später Gelenksbeschwerden. Er wies zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weder Akroparästhesien noch Angiokeratome oder eine Cornea verticillata auf. Der neurologische Befund war unauffällig. Auch zeigte der Patient eine normale Nierenfunktion. Allerdings hatte er seit vielen Jahren häufig Durchfälle, seit seinem 50. Lebensjahr etwa viermal pro Jahr ein links-thorakales Ziehen, das in den linken Arm ausstrahlte und sich auf Gabe von Nitrolingual-Spray besserte. Im Alter von 61 Jahren wurde ein „verdickter Herzmuskel“ festgestellt. Gleichzeitig traten ein Tinnitus links und leichte Gleichgewichtsstörungen auf. Auf Grund eines echokardiographischen Befundes wurde der Verdacht auf Morbus Fabry geäußert. In der aktuellen kardiologischen Untersuchung zeigte sich eine schwere Kardiomyopathie mit systolischer und diastolischer Funktionsstörung, eine Ejektionsfraktion von 65% sowie eine links- und rechts-ventrikuläre Hypertrophie mit Er-

regungsrückbildungsstörungen. Die Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase in Leukozyten war mit 0,094mU/mg deutlich erniedrigt (Norm: 0,36–1,14mU/mg). Die Genanalyse bestätigte den Verdacht auf Morbus Fabry.

Infolge des heterogenen und oftmals monosymptomatischen klinischen Erscheinungsbildes wird der M. Fabry nach wie vor viel zu selten erkannt, respektive viel zu häufig falsch eingeschätzt, konstatierte *Arndt Rolfs, Rostock*, und verwies auf das breite Spektrum möglicher Fehldiagnosen (**Tabelle 1**).

**In drei Schritten zur exakten Diagnose**

Je früher ein Morbus Fabry diagnostiziert und vor allem therapiert wird, desto höher sind die Chancen des Betroffenen auf eine deutlich verbesserte gesundheitliche Perspektive. In der Regel ist eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Facharztgruppen unerlässlich.

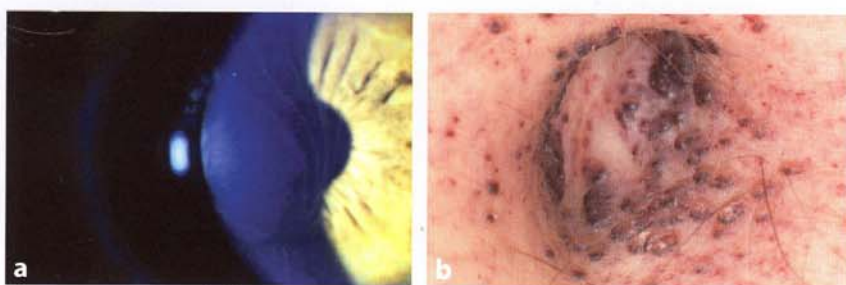
**Infolge des heterogenen und oftmals monosymptomatischen klinischen Erscheinungsbildes wird der M. Fabry nach wie vor viel zu selten erkannt...**

**Schritt 1:** Besteht ein erster Verdacht auf Morbus Fabry sollte die Diagnosestellung mit einer Anamnese, einschließlich der Familienanamnese und einer sorgfältigen klinischen Untersuchung beginnen. Beck zufolge beinhaltet die Anamnese Fragen zu Schmerzen (insbesondere im Kindesalter), Angiokeratomen, Hypohidrose und Ödemen, Palpitationen und Myokardinfarkten, verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit, abdominalen Beschwerden, Übelkeit und Erbrechen, kognitiven und emotionalen Veränderungen, Schwindel und Tinnitus, Niereninsuffizienz, Hypertonie, Schlaganfällen und vorübergehenden ischämischen Attacken.

Darüber hinaus ist es nach Ansicht Becks wichtig zu erfahren, ob eine positive Familienanamnese bezogen auf Dialysepflichtigkeit, Schlaganfall oder ungeklärte Todesfälle besteht. Auch sollte eine sorgfältige klinische Untersuchung, die Haut, Augen, Hörvermö-

**Abbildung 2**

Morbus Fabry: Klinische Symptome am Auge a) Cornea verticillata und an der Haut b) Angiokeratom



mit freundlicher Genehmigung von Prof. Sodi, Augenklinik der Universitätsklinik Florenz/Italien und Dr. Jansen, Essen

gen, Herz, Nieren, Gefäße, Lungen, Gastrointestinaltrakt, Beweglichkeit und Lymphknoten sowie die genitalen, rektalen und neurologischen Bereiche erfasst, durchgeführt werden.

**Schritt 2:** Im zweiten Schritt folgt die biochemische Untersuchung durch Bestimmung der  $\alpha$ -Galaktosidase-A-Aktivität in Leukozyten. Dieser zweite Schritt sollte bei jeder Verdachtsdiagnose, insbesondere aber bei unklarer Proteinurie respektive Niereninsuffizienz, unklarer linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) sowie bei Patienten mit unklarem Schlaganfall im Alter zwischen 18 und 55 Jahren erfolgen. Männer, die in klassischer Weise von der Erkrankung betroffen sind, weisen eine sehr niedrige oder nicht nachweisbare Enzymaktivität auf. Manifestiert sich die Erkrankung hauptsächlich in einem Organsystem, kann jedoch eine hohe Restaktivität der  $\alpha$ -GAL vorliegen.

**Schritt 3:** Da der genetische Defekt X-chromosomal lokalisiert ist, ist es oft sehr schwierig, weibliche Patienten anhand klinischer Merkmale zuverlässig zu diagnostizieren. Denn bei Frauen wird eines der beiden X-Chromosomen inaktiviert (Lyon-Hypothese), so dass in einem Teil der Zellen das normale Gen, im anderen Teil das mutierte Gen exprimiert wird. Die Gewebe enthalten also ein Mosaik von X-chromosomal gebundenen Merkmalen. Dadurch ist bei Frauen, die den GLA-Gendefekt tragen, ein breites Spektrum an  $\alpha$ -Galaktosidase A-Restaktivität möglich, die sogar Werte bis in den Normbereich erreichen kann. Somit ist zur Diagnosestellung bei Frauen nur die molekulargenetische Analyse als dritter Schritt der Diagnostik verlässlich.

### Frühe Diagnose prognostisch bedeutsam

Die rechtzeitige Diagnosestellung ist nach Auffassung Neumanns aus zwei Gründen ganz wesentlich: Zum einen ist seit 2001 eine Enzymersatztherapie (ERT) verfügbar, mit deren Hilfe die Symptomatik und Progredienz des Morbus Fabry in den meisten Fällen deutlich verbessert werden kann. Irreversible Organschäden lassen sich häufig vermeiden, zumindest jedoch abmildern. Dies gilt insbesondere bei einer frühzeitig begonnenen Therapie. Auch endet mit der

korrekten Diagnosestellung für die Mehrheit der Patienten eine oftmals jahrzehntelange Odyssee von Arzt zu Arzt. Die Patienten fühlen sich plötzlich ganz anders verstanden, erklärte Neumann.

### Multimodale Therapie erforderlich

Neben der Diagnosestellung erfordert auch die Therapie des Morbus Fabry die enge Zusammenarbeit in erster Linie von hausärztlichen Internisten, Nephrologen, Kardiologen, Neurologen, Gastroenterologen, Dermatologen, Psychiatern und bei frühzeitiger Diagnose auch von Pädiatern. Die derzeit verfügbare Therapie des Morbus Fabry besteht aus einer symptomatischen und einer kausalen Behandlung. Die symptomatische Behandlung richtet sich insbesondere gegen die bei Fabry-Patienten häufig auftretenden starken Schmerzen sowie gegen die Folgen u.a. der renalen, kardiovaskulären und gastrointestinalen Beteiligung. Die kausale Behandlung erfolgt mittels Enzymersatztherapie.

### Klinische Vorteile der Enzymersatztherapie

Morbus Fabry entsteht durch das Fehlen eines einzigen Enzyms, der  $\alpha$ -Galaktosidase A. Ziel der Enzymersatztherapie ist es, physiologische Enzymkonzentrationen wiederherzustellen, um die Gb3-Anreicherung im Gewebe zu verringern und auf diese Weise eine normale Organfunktion herzustellen.

Langzeitdaten des europäischen multizentrischen Fabry Outcome Survey (FOS) belegen die positiven Auswirkungen einer Therapie mit Agalsidase alfa auf die nephrologischen und kardiovaskulären Manifestationen des Fabry-Syndroms (Schwartz et al., Clin Nephrology 2006; 66: 77–84, Kampmann et al., in: Fabry Disease – perspectives from 5 years of FOS. Oxford PharmaGenesis 2006, S. 438). Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die FOS-Studie war bei 65% der Patienten die Nierenfunktion beeinträchtigt. Während einer 2-jährigen Therapie mit Agalsidase alfa stabilisierte sich der Nierenstatus, beurteilt anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR), bei Patienten mit mild (GFR 60–89ml/min) und moderat ausgeprägter (GFR

**Tabelle 1**

#### Organspezifische Fehldiagnosen bei Morbus Fabry

##### Bewegungsapparat

rheumatische Symptome  
Fibromyalgie  
Wachstumsschmerzen  
Lupus erythematoses

##### Nervensystem

Polyneuropathie  
Myositis  
unspezifische Kopfschmerzen  
Opticusneuritis  
zerebrale Vaskulitis  
CADASIL-Syndrom  
Karpaltunnelsyndrom  
Restless Legs Syndrom

##### Nieren

nicht klassifizierte Proteinurie  
eingeschränkte Nierenfunktion  
unklarer Ursache

##### Gastrointestinal-Trakt

Reizdarmsyndrom  
Zöliakie  
Laktoseintoleranz

##### Herz

unklare linksventrikuläre Hypertrophie/Kardiomyopathie

##### Haut

Morbus Osler

30–59ml/min) Nierenerkrankung signifikant ( $p < 0,05$ ).

Auch die pathologische Linksherzhypertrophie reduzierte sich deutlich und die systolischen Herzfunktion verbesserte sich nach 3-jähriger Behandlung mit Agalsidase alfa signifikant ( $p < 0,05$ ).

Darüber hinaus wirkte sich die Agalsidase-alfa-Therapie auch auf den typischen Fabry-Schmerz günstig aus. Im Mittel verbesserten sich die Schmerzen unter einer 2-jährigen ERT um 35% und damit verbunden kam es auch zu einer deutlichen Verbesserung der durch den Schmerz beeinträchtigten Lebensqualität (Hoffmann B et al., J Med Genet 2005; 42: 247–52).

Die Therapieinitiierung von 3–5 Zyklen sollte an spezialisierten Zentren erfolgen, erklärte Rolfs: Im Anschluss daran kann die in 14-tägigem Abstand erforderliche Infusion von Agalsidase alfa durch niedergelassene Internisten und Allgemeinmediziner übernommen werden.


**Die Agalsidase-alfa-Therapie wirkte sich auch auf den typischen Fabry-Schmerz günstig aus.**

### Regelmäßige Verlaufkontrollen einhalten

Auch wenn der Erkrankungsverlauf des Morbus Fabry individuell sehr variabel ist, sollten einige Parameter regelmäßig kontrolliert werden. Aus kardiologischer Sicht zählen hierzu die regelmäßigen Untersuchungen mit Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiographie. Bei renaler Beteiligung forderte Neumann eine Bestimmung des Kreatinins zur Abschätzung der GFR nach der MDRD-Formel alle 1–2 Monate. Bei renal unauf-

fälligen Patienten sollte diese Kontrolle alle 3–6 Monate erfolgen. Zur Kontrolle neurologischer Parameter empfiehlt Rolfs bei zerebral unauffälligen Patienten eine Dopplersonographie der hirnversorgenden Gefäße im Abstand von jeweils 6 Monaten sowie eine Magnetresonanztomographie alle 12 Monate. Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, die Patienten mithilfe von Fragebögen auf die aktuelle Schmerzsituation hin zu überprüfen.

### Fazit:

Die Enzymersatztherapie mit Agalsidase alfa stellt einen beträchtlichen Fortschritt in der Behandlung des Morbus Fabry dar. In Zukunft könnten noch mehr Patienten von dieser kausalen Therapie profitieren. Voraussetzung dafür ist jedoch die rechtzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Bei unklarem Befund kann die Zusammenarbeit mit spezialisierten Zentren helfen, rascher zu einer sicheren Diagnose zu kommen. 

### Initiative zur Früherkennung des Morbus Fabry

Shire Deutschland GmbH startet die Fabry Fahndung. Ziel dieser Initiative ist es, Ärzte über die lysosomale Speicherkrankheit Morbus Fabry zu informieren und zu ermutigen, im „Verdachtsfall“ den Weg für die Diagnose zu ebnen. Die Initiative hat eine eigene Homepage unter: [www.fabry-fahndung.de](http://www.fabry-fahndung.de). Auskunft erteilen Ihnen auch gerne folgende Experten:

- Prof. Dr. med. Michael Beck, Villa Metabolica, Universitäts-Kinderklinik Mainz, e-Mail: [beck@kinder.klinik.uni-mainz.de](mailto:beck@kinder.klinik.uni-mainz.de)
- Dr. med. Björn Hoffmann, Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, e-Mail: [hoffmann@med.uni-duesseldorf.de](mailto:hoffmann@med.uni-duesseldorf.de)
- Prof. Dr. med. Hartmut P.H. Neumann, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin IV – Nephrologie und Allgemeinmedizin, e-Mail: [hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de](mailto:hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de)
- Prof. Dr. med. Arndt Rolfs, Klinik für Neurologie und Poliklinik, Medizinische Fakultät Universität Rostock, e-Mail: [arndt.rolfs@med.uni-rostock.de](mailto:arndt.rolfs@med.uni-rostock.de)

### Impressum

#### Expertengespräch

23.01.08, Berlin

#### Bericht:

Andrea Grüthling, Hamburg

#### Corporate Publishing (verantwortlich):

Ulrike Hafner,  
Dr. Katharina Finis, Dr. Friederike Holthausen,  
Sabine Jost, Dr. Claudia Krekeler,  
Dr. Christine Leist, Dr. Sabine Lohregel,  
Katrin Stobbe, Teresa Windelen

**Druck:** Druckpress GmbH, Leimen

© Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008

#### Beilage in „Der Internist“

Band 49, Heft 4, April 2008

#### Mit freundlicher Unterstützung der Shire Human Genetic Therapies GmbH

#### Titelbild:

Dr. Gopal Murti/SPL/Agentur Focus

Springer Medizin Verlag GmbH  
Wissenschaftliche Kommunikation  
Tiergartenstraße 17  
69121 Heidelberg

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.