



Morbus Fabry – eine nicht so seltene „seltene Erkrankung“?

umg/mehle

Morbus Fabry ist eine genetisch bedingte Stoffwechselkrankheit, die zu den seltenen Erkrankungen gezählt wird. Das Symptomspektrum kann unter anderem starke Schmerzen, Schlaganfälle, Herzbeschwerden und Nierenfunktionsstörungen umfassen.



Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Morbus Fabry: Einer seltenen Erkrankung auf der Spur

Die sechzigjährige Patientin litt bereits seit fast zwei Jahrzehnten an einer Vielzahl unterschiedlicher Symptome – unter anderem an Schmerzen und Missempfindungen in Händen und Füßen. Mittlerweile war sie im Alltag stark eingeschränkt und in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Trotz zahlreicher Arztbesuche und einer intensiven Diagnostik fand niemand den Grund ihrer Beschwerden.

Es wurde vermutet, dass sie an einer seltenen Erkrankung leiden könnte. Als selten wird eine Krankheit definiert, wenn an ihr weniger als fünf von 10.000 Menschen erkranken. Da jedoch tausende Erkrankungen als selten angesehen werden, gibt es in der Summe betrachtet sehr viele Betroffene – allein in Deutschland müssen etwa vier Millionen Menschen mit einer solchen Krankheit leben. Die Seltenheit einer einzelnen Erkrankung birgt vielfältige Probleme in sich. Geringe Fallzahlen erschweren die Forschung an neuartigen Diagnoseverfahren und Therapien und machen eine Erkrankung wirtschaftlich eher uninteressant. Darüber hinaus kann niemand sämtliche, oftmals komplexe Krankheitsbilder im Detail überblicken. Dies erschwert eine eindeutige Diagnosestellung und verzögert damit den Beginn einer zielgerichteten

Therapie – sofern überhaupt wirksame Behandlungsoptionen vorhanden sind.

Wird eine seltene Erkrankung vermutet, können die Zentren für seltene Erkrankungen Hilfe bringen. Diese wurden mittlerweile deutschlandweit an Universitätskliniken konstituiert und unterstützen Patienten und behandelnde Ärzte bei der Suche nach einer eindeutigen Diagnose oder speziellen Therapieangeboten. Dies geschieht auch im „Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen“ (ZSEG), an das sich unsere Patientin wandte. Im ZSEG begann die medizinische Detektivarbeit: Ihre bisherige Krankengeschichte wurde gesichtet, die Hauptsymptome zusammengestellt und alle Befunde erneut beurteilt. Weitere Gespräche mit der Patientin, ergänzt durch ausführliche Recherchen der Fachliteratur und Vorstellung des Falls in einer interdisziplinären Fallbesprechung, gaben wichtige Hinweise: Die Verdachtsdiagnose lautete schließlich Morbus Fabry.

Morbus Fabry – ein Enzymdefekt mit schwerwiegenden Folgen

Morbus Fabry ist eine Stoffwechselerkrankung, die zu den lysosomalen Speicherkrankheiten gezählt wird – doch was bedeutet das? Im menschlichen Stoffwechsel laufen sämtliche Umwandlungsprozesse als vielstufige chemische Reaktionen ab. Jede



Dr. rer. nat. Stina Schiller

einzelne Reaktion wird dabei von hochspezialisierten, körpereigenen Werkzeugen gesteuert, die als Enzyme bezeichnet werden. Der Bauplan eines jeden Enzyms ist in seinem zugehörigen Gen gespeichert. Liegt in einem Gen eine Veränderung (Mutation) vor, kann die Funktionsfähigkeit des Enzyms eingeschränkt oder komplett unterbunden sein, so dass der Körper wichtige Stoffe nicht mehr herstellen oder abbauen kann.

Lysosomen sind Strukturen innerhalb der Körperzellen, die dem Abbau körperfremder und körpereigener Stoffe dienen – sie stellen also eine Art körpereigene Müllbeseitigung dar. Bei Morbus Fabry-Patienten kommt es zu Mutationen in einem Gen, das den Bauplan des lysosomalen Enzyms **-Galaktosidase A** trägt. Dieses ist für den Abbau eines Zellbestandteils verantwortlich, der fortlaufend erneuert werden muss. Reichert sich dieser Stoff aufgrund des Enzymdefekts in den Lysosomen der Zellen an, stört dies die Zellfunktionen und führt, zusammen mit weiteren zusätzlich ablaufenden Prozessen, zu Schäden an verschiedenen Organen und Organsystemen. Da sich Lysosomen in nahezu allen Körperzellen finden, kann sich der Morbus Fabry unter Beteiligung verschiedener Organe äußern.

Die genetischen Besonderheiten des Morbus Fabry

Das Gen der α -Galaktosidase A liegt auf dem X-Chromosom, einem der menschlichen Geschlechtschromosomen. Männer und Frauen unterscheiden sich in Bezug auf ihre Geschlechtschromosomen. Männer besitzen jeweils ein X- und ein Y-Chromosom, Frauen dagegen zwei X-Chromosomen. Ein erkrankter Mann gibt das Chromosom mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% an alle seine Töchter weiter, nicht jedoch an seine Söhne. Eine erkrankte Frau vererbt es mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% sowohl an ihre Töchter als auch an ihre Söhne (siehe Abbildung 1).

Mittlerweile ist für Morbus Fabry eine große Anzahl von krankheitsverursachenden Mutationen bekannt. Im Allgemeinen findet sich in betroffenen Familien eine bestimmte dieser Mutationen („private Mutation“). In einem Teil der Fälle kann es aber vorkommen, dass keine weiteren Familienmitglieder betroffen sind. Hier sind meist de-novo-Mutationen, also spontan neu entstandene Mutationen in der mütterlichen oder väterlichen Keimzelle, die Ursache.

Bei Frauen wird in jeder Körperzelle jeweils eines der beiden X-Chromosomen inaktiviert, das zweite bleibt aktiv. In einem Teil der Körperzellen einer betroffenen Frau kann deshalb über die fehlerfreie Kopie des Gens funktionsfähiges Enzym gebildet werden. Der Körper verfügt somit über eine, wenn auch im Vergleich zum Gesunden geringere Menge, funktionsfähiges Enzym. Frauen erkranken deshalb meist erst im Erwachsenenalter und die Erkrankung verläuft bei ihnen oft leichter als bei Männern. Auch variieren bei Frauen meist sowohl Ausprä-

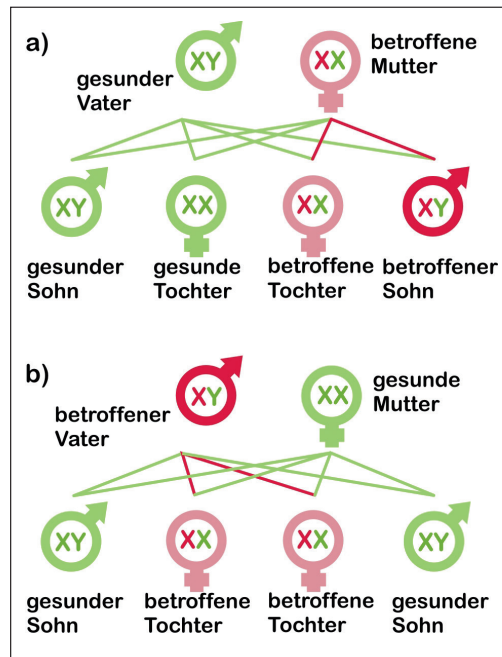


Abbildung 1.: Morbus Fabry wird über einen X-chromosomalen Erbgang an die nachfolgende Generation weitergegeben. Eine betroffene Frau vererbt das Chromosom mit dem mutierten Gen (rotes X) mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ihre Töchter und Söhne. Ein betroffener Mann vererbt es mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% an alle seine Töchter, aber nicht an seine Söhne. Da Frauen eine weitere Kopie des Chromosoms mit einem funktionsfähigen Gen besitzen (grünes X), erkranken sie meist weniger schwer.

gung als auch Verlauf der Erkrankung selbst innerhalb einer betroffenen Familie stark, da sich das Verteilungsmuster aktiver und inaktiver X-Chromosomen zwischen einzelnen Individuen unterscheidet.

Das Symptomspektrum des Morbus Fabry

Da Lysosomen in nahezu allen Körperzellen zu finden sind, können Ablagerungen in zahlreichen Geweben und Organen Beschwerden verursachen. Darüber hinaus verändern sich die Symptome oftmals im Laufe des Lebens, wobei die Anzahl der betroffenen Organe und die Beeinträchtigungen mit dem Alter zunehmen. Unbehandelt kann die Erkrankung die Lebenserwartung stark verkürzen.

Zu den ersten Symptomen gehören häufig brennende Schmerzen und Missempfindungen (Kribbeln, Taubheit) in Händen und Füßen. Die Schmerzen können aber auch andere Körperregionen (z.B. als Kopfschmerzen) betreffen. Möglich sind anfallsartige Schmerzkrisen, die beispielsweise durch Stress, Infektionen oder starke körperliche Aktivität ausgelöst werden. Zu den weiteren Symptomen können gastrointestinale Beschwerden wie Bauchkrämpfe, Übelkeit und Durchfall gehören. Auch kann es zu einer Anhidrose oder Hypohidrose (fehlende bzw. verringerte Fähigkeit zur Schweißbildung) kommen, die zu einer Wärmeintoleranz führen. Im Erwachsenenalter mehren sich Schäden an den inneren Organen wie beispielsweise Erkrankungen des Herzens mit Herzschwäche, Herzrhythmusstörungen oder Herzinfarkten. Es können aber auch Blutgefäße im Gehirn geschädigt werden, was zu kurzzeitigen Durchblutungsstörungen mit neurologischen Ausfällen (transitorische ischämische Attacke) oder Schlaganfällen führt. Insbesondere bei jungen Patienten (18–55 Jahre) sollte deshalb bei einem Schlaganfall an Morbus Fabry gedacht werden. Als weitere Symptome können Nephropa-

Da Morbus Fabry bislang nicht heilbar ist, besteht das Ziel der Behandlung darin, individuelle Symptome zu kontrollieren und gleichzeitig schwerwiegendere, langfristige Komplikationen wie Schädigungen des Herzens, Nierenversagen und Schlaganfälle zu verhindern. Um die Symptome erfolgreich zu behandeln, ist eine lebenslange Therapie erforderlich. Eine Therapieoption ist der **Wirkstoff Migalastat** zur oralen Einnahme für Morbus Fabry-Patienten mit einer ansprechenden Mutation. Morbus Fabry kann von einer Reihe verschiedener Genmutationen ausgelöst werden. 30% bis 50% der bekannten Mutationen kommen für eine solche Therapie in Betracht.

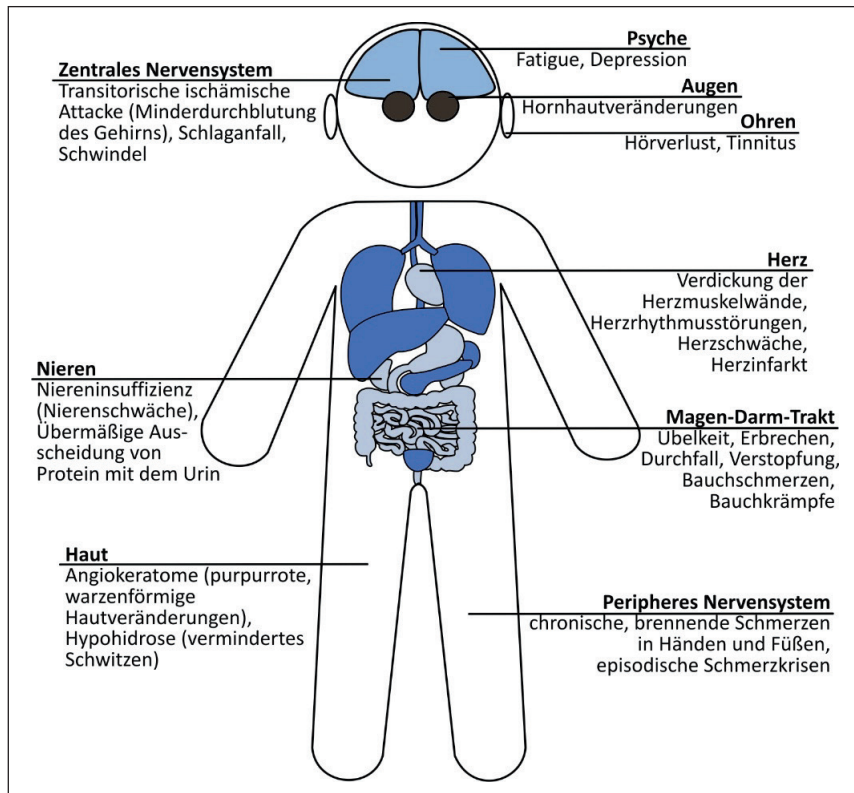


Abbildung 2.: Morbus Fabry kann sich in verschiedenen Organ-systemen manifestieren.

thien (Nierenfunktionsstörungen), Störungen des zentralen Nervensystems, Hörverlust, Tinnitus und Hornhautveränderungen im Auge beobachtet werden. Charakteristisch ist die Ausbildung von Angiokeratomen – dunkelroten, warzenförmigen Hautveränderungen, die sich oft im Badehosenbereich oder um den Bauchnabel herum bilden.

Diagnostik bei Morbus Fabry

Morbus Fabry zeigt eine große Bandbreite an Symptomen, deren Ausprägung zusätzlich von Patient zu Patient stark variieren kann. Auch entwickelt nicht jeder Betroffene alle Symptome. Isoliert betrachtet können einzelne Symptome fälschlicherweise auf andere Erkrankungen hinweisen. Aber selbst in seiner klassischen Verlaufsform, bei der sich der Morbus Fabry bereits in der Kindheit manifestiert, werden typische Symptome wie brennende Schmerzen in Händen und Füßen oder Bauchkrämpfe und Durchfall oftmals als „Wachstumsschmerzen“ oder Infekte fehlgedeutet. Auch bei Erwachsenen werden oftmals rheumatische Erkrankungen, ein Reizdarm-Syndrom oder Multiple Sklerose vermutet. Diese Fehldiagnosen sind insbesondere deshalb problematisch, weil diese Erkrankungen eine gänzlich andere Therapie erfordern.

Bei einem Verdacht auf Morbus Fabry kann bei Männern der Mangel an **-Galaktosidase A** im Rahmen einer Blutuntersuchung nachgewiesen werden. Bei betroffenen Frauen findet sich oft eine unauffällige Enzymaktivität, deshalb muss grundsätzlich eine genetische Analytik erfolgen. Bei der eingangs erwähnten Patientin wurde ebenfalls eine solche Untersuchung veranlasst – tatsächlich fand sich dabei das veränderte Gen. Die Verdachtsdiagnose konnte somit betätigt werden.

Individuelle Therapieoptionen bei Morbus Fabry

Durch die nun eindeutige Diagnose konnte mit einer gezielten Behandlung begonnen werden. Eine frühzeitig einsetzende Therapie ist deshalb entscheidend, da so schwerwiegende Schäden an lebenswichtigen Organen rechtzeitig eingedämmt werden können und das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt wird. Zusätzlich schränken die vielfältigen Symptome und insbesondere die Schmerzen, die mit einem Morbus Fabry einhergehen, die Lebensqualität der Betroffenen oftmals erheblich ein.

Als ursächliche Therapie bei Morbus Fabry besteht die Möglichkeit, fehlende oder funktionsunfähige α -Galaktosidase A durch intravenöse Gaben des künstlich hergestellten Enzyms zu ersetzen. Diese sogenannte Enzymersatztherapie muss in regelmäßigen Abständen alle zwei Wochen erfolgen. Darüber hinaus steht für manche Patienten ein Wirkstoff zur Verfügung, der die Enzymaktivität der **-Galaktosidase A** wiederherstellen kann und sich in Form einer Kapsel oral einnehmen lässt.

Des Weiteren müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, um bei neu auftretenden Symptomen frühzeitig individuelle Zusatztherapien (Herzschrittmacher, Schlaganfall-Prophylaxe, Hörgeräte, Antidepressiva, etc.) zu veranlassen.

Morbus Fabry – behandelbar aber stark unterdiagnostiziert?

Die tatsächliche Häufigkeit des Morbus Fabry ist nicht genau bekannt, insbesondere da Varianten, die sich erst im höheren Lebensalter manifestieren, wohl oftmals nicht als solche erkannt werden. Auch im ZSEG konnte innerhalb weniger Monate bei mehreren Patienten ein Morbus Fabry diagnostiziert werden. Dies gelang teilweise selbst bei einer sehr unspezifischen Symptomatik – so wandte sich eine über achtzigjährige Patientin an das ZSEG, da sie unter einem „kribbeligen“ Gefühl in der rechten Gesichtshälfte litt.

Die unterschätzten Fallzahlen, die Vielzahl belastender Symptome und die – unbehandelt – verringerte Lebenserwartung der Betroffenen zeigen, wie wichtig es ist, auch in ungewöhnlichen Fällen an einen Morbus Fabry zu denken.

In vielen Universitätskliniken, so auch in Göttingen, findet man mittlerweile Fabry-Zentren, in denen verschiedene Spezialisten wie beispielsweise Kinderärzte, Nephrologen, Kardiologen, Neurologen, Gastroenterologen und Humangenetiker eng zusammenarbeiten. Auf diese Weise steht betroffenen Patienten eine gebündelte Fachkompetenz zur Verfügung und ermöglicht so eine bestmögliche therapeutische Versorgung.

Informationen

■ Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen

Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
<http://zseg.uni-goettingen.de>

■ Dr. rer. nat. Stina Schiller

Wissenschaftliche Koordinatorin der Klinik für Kinder und Jugendmedizin und des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)

■ Dr. med. Lars Schlotawa

Oberarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

■ Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Vorstandssprecherin des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG).

■ Amicus Therapeutics GmbH

Willy-Brandt-Platz 3
81829 München
www.amicusrx.de
www.fabryfacts.de