



# Steckbrief seltene Erkrankungen

In dieser Rubrik stellen wir Ihnen kurz und knapp „Orphan Diseases“ vor, bei denen es aktuell neue Erkenntnisse zu Diagnostik und Therapie gibt.

## Fachliche Betreuung:

Dr. Christina Lampe, Zentrum Seltene Erkrankungen, Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden



## Morbus Fabry

**Beschreibung:** Morbus Fabry ist eine fortschreitende, multisystemische Erkrankung, die zu den lysosomalen Speicherkrankheiten gehört.

**Prävalenz:** Extrem variable Angaben in der Literatur von 1:80.000 bis hin zu 1:3.000.

**Genetik/Erbgang:** Mutationen im GLA-Gen (Xq21.3-q22). Trotz x-chromosomalem Erbgang sind auch Mädchen und Frauen betroffen. Stammbaumanalysen der Familienmitglieder eines Betroffenen sind unabdingbar!

**Pathophysiologie:** Das GLA-Gen kodiert für das lysosomale Enzym  $\alpha$ -Galactosidase A, das für den Abbau des Sphingolipids Globotriaosylceramid (GL-3 oder Gb<sub>3</sub>) verantwortlich ist. Bei den Patienten sammelt sich Gb<sub>3</sub> in den Körperzellen an.

**Klinik:** Krankheitsbeginn, -schwere und -fortschreiten sowie Symptomausprägung (Abb. 1) verlaufen extrem variabel. Typisch sind im 2.–3. Lebensjahr beginnende brennende Schmerzen an Händen und Füßen (Akroparästhesien), die insbesondere bei körperlicher Anstrengung oder Temperaturwechsel auftreten, sowie Hypohidrose, Kälte- oder Wärmetoleranz und eine Cornea verticillata. Ab dem 5. Lebensjahr kommt häufig eine Leistungsminderung hinzu. Ab einem Alter von 12 Jahren treten klassischerweise Angiokeratome der Haut sowie abdominelle Beschwerden mit Diarrhöen auf. Ein Schlaganfall im jungen

Erwachsenenalter, eine kardiale Symptomatik wie eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine Kardiomyopathie oder Herzrhythmusstörungen/ Reizleitungsstörungen und Herzklappendysfunktionen sowie eine Mikroalbuminurie/Proteinurie mit konsekutiver Niereninsuffizienz sollten immer auch an einen Morbus Fabry denken lassen. Weitere Symptome sind unter anderem Schwindel, Tinnitus, Gelenkschmerzen, Depressionen und White Matter Lesions im Schädel-MRT. Durch diese Krankheitskomplikationen ist die Lebenserwartung eingeschränkt.

**Diagnose:** Bei Männern kann die Diagnose durch Nachweis von  $\alpha$ -Galactosidase-A-Mangel (in der Regel in Leukozyten) gestellt werden. Auch Trockenbluttests sind erhältlich. Bei Frauen ist eine Diagnosestellung mittels Enzymaktivitätsbestimmung oft aufgrund der hohen Enzymrestaktivität im Blut nicht möglich, sodass eine DNA-Analyse erforderlich ist. Eine Pränataldiagnostik ist durch Bestimmung der Enzymaktivität oder besser durch DNA-Analyse in Chorionzotten oder kultivierten Amnionzellen möglich.

**Therapie:** Es stehen zwei Enzymersatztherapien zur Verfügung: Agalsidase alfa (Replagal®) und Agalsidase beta (Fabrazyme®). Hier wird das fehlende Enzym alle 2 Wochen intravenös zugeführt. Auch eine Stabilisierung des Enzyms ist bei bestimmten Genmutationen möglich: Migalastat (Galafold®) ist eine orale Therapie, die alle 2 Tage eingenommen wird.

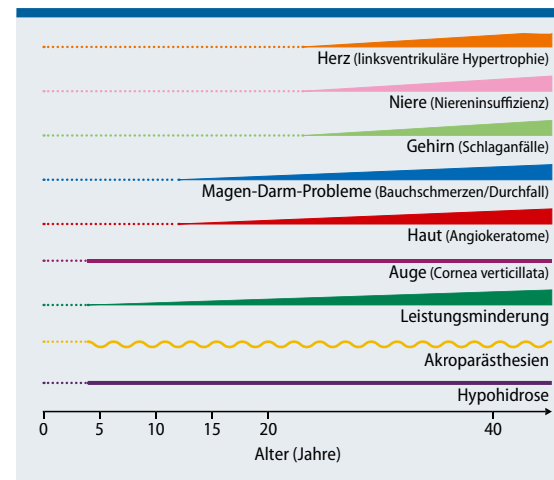


Abb. 1: Progredienz des Morbus Fabry

**Prognose:** Ohne Therapie nimmt die Schädigung der lebenswichtigen Organsysteme im Verlauf der Krankheit bis hin zum möglichen Organversagen zu. Die häufigsten Todesursachen sind Nierenversagen, Kardiomyopathie und zerebrovaskuläre Ereignisse.

Wie bei allen lysosomalen Speichererkrankungen können auch beim Morbus Fabry durch einen frühzeitigen Therapiestart irreversible Schäden weitgehend verhindert werden. Zudem sind regelmäßige Verlaufskontrollen und symptomatische Therapien von entscheidender Bedeutung.

## Quellen:

1. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry. AWMF Registernummer 030 – 134
2. orpha.net