



# 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



## Adrenoleukodystrophie

**Beschreibung:** Die Adrenoleukodystrophie (ALD) ist eine Stoffwechselerkrankung, welche Nebennieren, das Rückenmark und die weiße Substanz des Nervensystems befällt. Neurologische Ausfälle, aber auch psychiatrische Probleme stehen meist im Vordergrund. Der Name „Adrenoleukodystrophie“ leitet sich von den befallenen Strukturen (adreno- für die Nebennieren und leuko- für die weiße Substanz des Nervensystems) ab.

**Prävalenz:** Etwa 1 : 17.000 weltweit [1]

**Erbgang:** Die Erkrankung wird x-chromosomal vererbt. Deshalb erkranken Männer häufiger, früher und schwerer als Frauen. Frauen sind meist nur Überträger, können aber auch erkranken.

**Einteilung:** Die ALD wird nach den Symptomen in die Formen „Nur-Addison“, zerebrale ALD und Adrenomyeloneuropathie (AMN) eingeteilt.

**Pathophysiologie:** Die Erkrankung beruht auf einem gestörten Abbau überlangkettiger Fettsäuren (VLCFA= „very long chain fatty acids“) durch einen Defekt des ABCDI-Gens, der zu einer Fehlfunktion des Proteins ADLP in der Membran der Peroxisomen führt. ADLP transportiert die Acyl-CoA-Ester der VLCFA vom Zytosol in das Peroxisom. Fällt es aus, kommt es zu einer pathologischen Anreicherung der VLCFA vor allem in der Nebenniere und in den Myelinscheiden der Nervenzellen des Gehirns und des Rückenmarks.

**Klinik:** Die Ausprägung der Symptome ist sehr variabel, sie reicht von einer Nebennierenrindeninsuffizienz als einzigem Symptom bis zu rasch progredienten, schwerwiegenden psychiatrischen und neurologischen Ausfällen [2].

Bei 70 % aller männlichen Betroffenen besteht eine Nebennierenrindeninsuffizienz. Diese kann sich bei Männern Jahre bis Jahrzehnte vor der neurologischen Symptomatik als „Morbus Addison“ ohne fassbare Ursache manifestieren. Bei 10 % der Männer kann dies auch das einzige Symptom bleiben.

Im Alter von 2,5 bis 12 Jahren kann sich die zerebrale Form der ALD zeigen. Sie ist die schwerste Verlaufsform und betrifft circa 35 % der Jungen, die an ALD erkrankt sind. Der Verlauf ist schleichend und zeigt sich zunächst an Verhaltensstörungen und dem visuomotorischen System. Die Symptome führen zu einer Verschlechterung schulischer Leistungen und können als ADHS fehl-diagnostiziert werden.

Im Verlauf verstärken sich die neurologischen Defizite wie Sehschwäche, zentrale Hörstörung, zerebelläre Ataxie, Hemiplegie und Krampfanfälle. Unbehandelt sind diese Kinder nach 2–4 Jahren schwer behindert oder versterben.

Alle mild betroffenen Patienten entwickeln im jungen Erwachsenenalter eine Myelopathie. Sie macht sich durch eine spastische Paraparese, Gangstörungen aufgrund einer sensorischen Ataxie, Miktions- und Erektionsstörungen und Schmerzen in den Beinen bemerkbar. Abhängig vom Ausprägungsgrad können die Symptome fortschreiten.

**Diagnose:** Bei Männern/Jungen kann die Erkrankung durch eine Messung der VLCFA im Plasma nachgewiesen werden. Bei heterozygoten Frauen dagegen sind die Plasmawerte meist normal und es wird bei klinischem Verdacht (Myelopathie) eine molekulargenetische Untersuchung notwendig.

**Therapie:** Die Therapie der ALD ist komplex. Versuche, die Erkrankung diätetisch zu beeinflussen („Lorenzos Öl“), also über eine Restriktion von VLCFA, waren langfristig nicht erfolgversprechend. Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen scheiterten an der Verfügbarkeit von Spendern und dem Umstand, dass die Erkrankung erst nach dem Auftreten irreversibler Schäden diagnostiziert wurde. Hoffnungen erweckt die Möglichkeit der Gentherapie, die aber bisher nur experimentellen Charakter hat. Dabei wird der Gendefekt in den vorher entnommenen Blutstammzellen der erkrankten Jungen mit einer Genfahre korrigiert und ihnen wieder zugeführt. Bisher war diese Therapie bei 15 von 17 Jungen erfolgreich [3].

Grundsätzlich teilt die ALD das Schicksal vieler neurometabolischer Krankheiten: Im Krankheitsstadium, in dem es beeinflussbar wäre, sind die Symptome zu unspezifisch, um die Diagnose zu stellen.

Heike Grosse

## Quellen:

1. Bezman L et al. Am J Med Genet 1998;76:415–9
2. Engelen M et al. Orphanet J Rare Dis 2012;7:51
3. Eichler F et al. N Engl J Med 2017;377:1630–8