

Morbus Fabry rechtzeitig erkennen

Der Morbus Fabry ist eine Stoffwechselstörung, bei der ein Mangel des lysosomalen Enzyms α -Galactosidase A zur Einlagerung von Glycosphingolipiden in den Endothelzellen führt. Die X-chromosomal vererbte Multisystemerkrankung weist sehr unterschiedliche Ausprägungen und Verlaufsformen vor. Für die rechtzeitige Diagnosestellung ist die Erkennung der frühen Symptome wesentlich. Wegweisend sind hier insbesondere Angiokeratome an typischer Lokalisation.

Von Univ.-Prof. Dr. Werner Aberer



Der deutsche Dermatologe Johannes Fabry beschrieb 1898 erstmals ein Hautkrankheitsbild mit disseminierten Angiokeratomen als *Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae*. Heute sehen wir Angiokeratome als eine heterogene Gruppe von benignen, entweder nävogenen oder erworbenen, Blutgefäßläsionen.¹

Während solitäre Angiokeratome des Kindes- und auch Erwachsenenalters ebenso wie das Angiokeratoma Mibelli der Akren und die bei älteren Personen häufig multiplen Angiokeratomata scroti bzw. vulvae meist keiner Therapie bedürfen, müssen beim Angiokeratoma circumscriptum das Kaposi-Sarkom und das Melanom differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Die Angiokeratome beim Morbus Fabry sind das dermatologische Warnzeichen für eine Multisystemerkrankung, die eine Vielzahl von Organen des Körpers betreffen kann (Abb. a und b). Diese seltene, angeborene, monogenetische Stoffwechselstörung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten, der ein Enzymmangel zugrunde liegt, erfordert eine frühzeitige Diagnostik mit der Ent-

scheidung, ob eine Therapie eingeleitet werden soll, um gravierende Spätfolgen zu verhindern.²

Epidemiologie und Genetik

Der Morbus Fabry betrifft alle Ethnien und beide Geschlechter. Er ist selten; während aber früher eine extrem niedrige Prävalenz von 1:476.000 berichtet wurde, wurde in Oberitalien von 2004 bis 2006 eine solche von etwa 1:3.100 bei männlichen Neugeborenen ermittelt.^{3,4}

Bei vielen Betroffenen wird die Krankheit aber nicht diagnostiziert, die Dunkelziffer ist hoch und das vorzeitige Versterben wird anderen Erkrankungen wie etwa einer „idiopathischen“ Kardiomyopathie zugeschrieben. In einer Studie an spanischen Hämodialysepatienten wurde eine Prävalenz von 1:182 ermittelt. Bedauerlich ist, dass dieses an der Haut oft früh diagnostizierbare Krankheitsbild häufig erst anlässlich der spät einsetzenden Niereninsuffizienz erkannt wird.⁵

Von der Mutation am langen Arm des X-Chromosoms ist das GLA (Galactosidase Alpha)-Gen betroffen, wobei



Abb. 1:
a: Multiple Angiokeratome im Nabelbereich
b: Angiokeratome in typischer Lokalisation am Gesäß

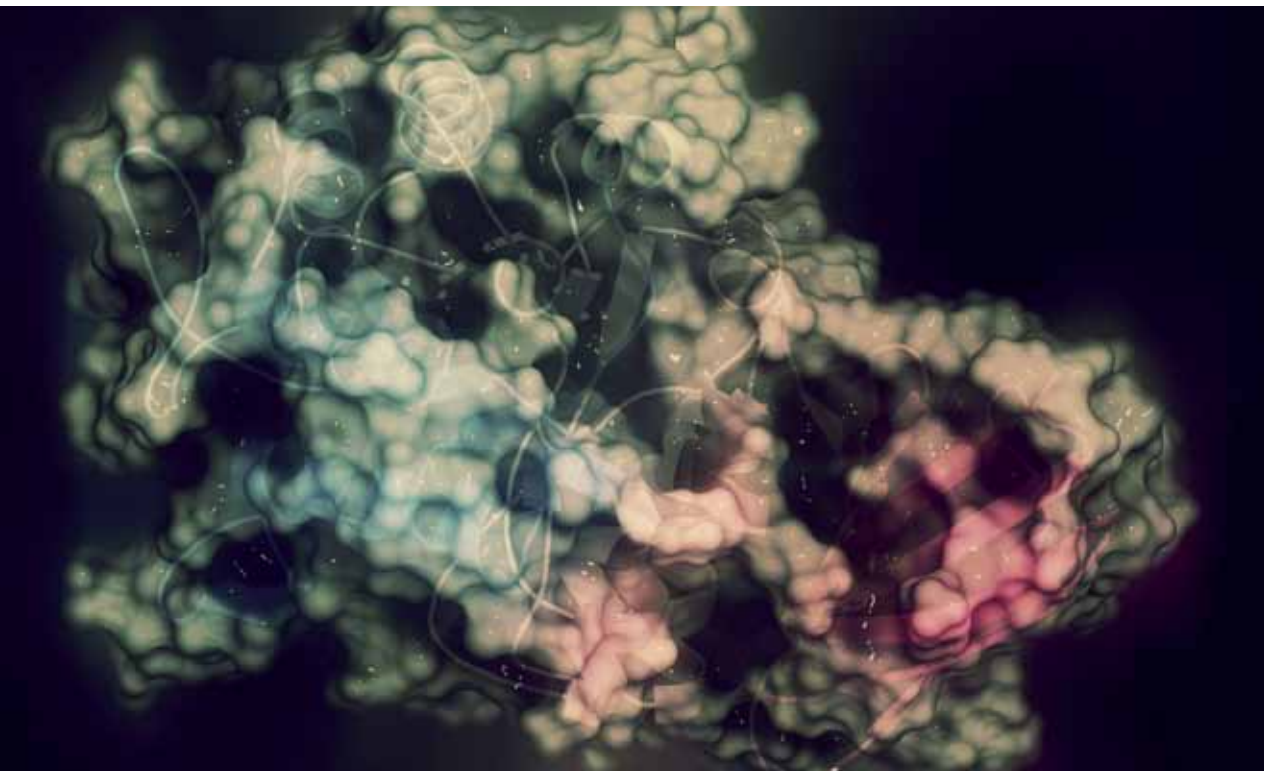


Abb. 2: Darstellung des lysosomalen Enzyms α -Galactosidase, das bei M. Fabry defekt ist oder in zu geringer Menge produziert wird.

unterschiedliche Mutationen die Synthese, die Verarbeitung oder die Stabilität des resultierenden Enzyms betreffen können, was infolge diese lysosomale Speicherkrankheit verursacht.⁶ Betroffene Väter vererben die Erkrankung an alle Töchter, während alle Söhne gesund bleiben; trägt die Mutter das mutierte Gen, so haben ihre Kinder ein 50-prozentiges Risiko, die Erkrankung zu erben. Während man früher davon ausging, dass nur Männer an Morbus Fabry erkranken und Frauen lediglich Überträgerinnen sein können – wie etwa bei der Hämophilie – weiß man heute, dass auch Frauen erkranken, allerdings mit großer Bandbreite an unterschiedlichen Ausprägungen; so bleiben manche heterozygote Frauen weitgehend symptomfrei, doch etwa zehn Prozent der Patientinnen benötigen schließlich eine Nierenersatztherapie.

Pathologie

Der Mangel des lysosomalen Enzyms α -Galactosidase A (Abb. c) führt zur Einlagerung von Glycosphingolipiden in Endothelzellen in den Organsystemen des Körpers. Die Anhäufung dieser Stoffwechselprodukte beginnt schon vorgeburtlich, lange bevor sich klinisch relevante Symptome entwickeln.⁷ Erstaunlich aber, dass es weder beim hemizygoten Patienten noch der heterozygoten Patientin eine Korrelation zwischen dem Genotyp und dem Plasma- oder Urinspiegel der Speicherprodukte gibt. Vieles ist noch unklar, oft kommt es aber vor allem bei männlichen Betroffenen früh unter anderem zur Schädigung der Nierenglomeruli unter dem Bild einer diabetischen Nephropathie.

Klinisches Bild

Die Verlaufsformen, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, können sehr heterogen sein; die Symptome sind vielschichtig und individuell unterschiedlich. Für die Diagnosestellung sind die frühen Symptome von Bedeutung. Die meisten späten Symptome (an ZNS, Herz, Nieren) bestimmen dagegen die Mortalität. Der Schweregrad, gemessen mittels Severity Index, ist bei Männern sehr hoch, bei Frauen meist niedrig und die Lebensqualität bei Männern vergleichbar mit der von AIDS-Patienten, bei Patientinnen liegt sie auf ähnlichem Niveau wie

bei Multipler Sklerose oder Rheumatoider Arthritis.^{8,9} Psychologische Tests sind oft sehr auffällig, die Ergebnisse gleichen denen von Schmerzpatienten.

Frühe Symptome. Frühzeitig auftretende Zeichen der Erkrankung sind Muskelschwäche, subfebrile Temperaturen und Schmerzen in den Händen und Füßen, die sich in anfallsartige Schmerzattacken bzw. in brennende, kribbelnde Parästhesien differenzieren lassen. Sie treten meist schon am Ende der ersten Lebensdekade auf und lassen im Erwachsenenalter nach.¹ Gastrointestinale Beschwerden sind bereits im Jugendalter häufig, mit Bauchschmerzen nach dem Essen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen; Folge davon kann eine Anorexie sein. Anhidrose bzw. Hypohidrose ist häufig bereits in der Kindheit vorhanden und führt zur Wärmeintoleranz (cave bei körperlicher Anstrengung). Angiokeratome treten früh auf und sind gut zu erkennen. Typische Lokalisationen sind Gesäß, Leiste, Nabel und Oberschenkel; auch Schleimhäute können betroffen sein. Früh auftretend, nehmen sie mit dem Alter zu, sie können einzeln oder auch in Gruppen auftreten. Neben den Angiomen sind auch Teleangiectasien und subkutane Ödeme beschrieben. Hornhauttrübungen sind das häufigste frühe Symptom der Erkrankung (sog. Cornea verticillata). Beidseitig auftretend, mit charakteristischem cremefarbenen Muster, beeinträchtigen diese die Sehschärfe allerdings nicht.

Späte Symptome. Bei falscher Diagnostik oder unterlassener Enzymersatztherapie sind späte Symptome häufig. Die Nierenschädigung beginnt in der zweiten bis dritten Lebensdekade mit Mikroalbuminurie, gefolgt von Proteinurie und fortschreitend bis zum terminalen Nierenversagen; etwa 17 Prozent der Männer werden dialysepflichtig und dies mit durchschnittlich 53 Jahren.

Die Herzschädigung manifestiert sich mit Rhythmusstörungen, Angina pectoris und Dyspnoe. Auch Atemwege und Skelettsystem können betroffen sein. Bei zerebrovaskulärer Schädigung reicht die Bandbreite von Kopfschmerzen über transitorische ischämische Attacken bis zu ischämischer Apoplexie und vaskulärer Demenz. Myokardinfarkt und maligne Arrhythmien sind die häufigsten Todesursachen.



Diagnose

Eine frühe Diagnose ist wichtig, um Organschädigung hintanzuhalten und eventuell die Therapie einzuleiten, bevor die Erkrankung symptomatisch wird.¹⁰ Angiokeratome und die Hornhauttrübung sollten eine solche frühe Diagnose ermöglichen. Bei männlichen Patienten lässt sich diese mit der Bestimmung der α -Galactosidase A in Leukozyten sichern, bestätigt werden sollte sie mittels Genotypisierung. Dafür steht heute ein einfach in den Praxisalltag integrierbarer Trockenbluttest zur Verfügung.¹¹ Die pränatale Diagnostik ist auf biochemischer und molekularer Ebene ab der zehnten Schwangerschaftswoche möglich – sie hat allerdings klare Voraussetzungen!

Die Mutationsanalyse ist auch aus therapeutischen Gründen wichtig, da nicht jede Mutation auf die Behandlung etwa mit Chaperonen anspricht.

Neugeborenencreening erscheint heute, im Hinblick auf den oft katastrophalen natürlichen Verlauf und das Vorhandensein einer guten Behandlungsoption sehr wünschenswert; einen effektiven und spezifischen Biomarker gibt es mit der Plasma-Lyso-GL-3-Bestimmung.¹¹ Das Warten auf die ersten Symptome ist obsolet, der Dauerschaden wäre damit vorprogrammiert.

Therapie

Bis 2001 konnten Morbus-Fabry-Patienten lediglich symptomatisch bzw. palliativ behandelt werden, mittels Diät, Gerinnungshemmern, Nierenschonkost und Nierentransplantation, u.v.a.m..

α -Galactosidase A. Als Enzymersatztherapie stehen heute zwei biotechnologisch hergestellte Varianten der α -Galactosidase A zur Verfügung – Agalsidase alfa und Agalsidase beta.^{4,12} Beide sind hervorragend wirksam und nebenwirkungsarm. So verringerte die Langzeitbehandlung mit Agalsidase beta, 1mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen intravenös, das Auftreten schwerwiegender klinischer Ereignisse im Vergleich zu Untersuchungsergebnissen bei Enzymersatztherapie-naiven männlichen Morbus-Fabry-Patienten. Nach zehnjähriger Therapie lebten noch 94 Prozent (49 von 52) der Patienten und 81 Prozent (42/52) blieben in dieser Zeit frei von schweren klinischen Ereignissen (Myokardinfarkt, Dialyse-Pflicht, Nierentransplantation, kongestive Herzinsuffizienz, invasive Behandlungen am Herzen).¹³ Jüngere Patienten (<40 Jahre) mit geringeren Organschäden zu Beginn der Behandlung profitierten deutlich besser als Patienten mit späterem Therapieeinsatz und fortgeschrittener Nierenschädigung.¹³ Vergleichsstudien der beiden Präparate zeigen Unterschiede in der Wirksamkeit auf.¹⁴

Migalastat. Pharmakologische Chaperone sind im Körper bei der Herstellung von Enzymen und insbesondere bei deren Faltung beteiligt. Beim Morbus Fabry hat bisher das Präparat Migalastat die Zulassung für Erwachsene und Jugendliche erhalten. Nicht alle Mutationen sprechen allerdings auf diese Behandlung an.¹⁵ Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist eine Hämodialyse bzw. eine Nierentransplantation meist unumgänglich.

Begleitende Behandlung. Begleitende Therapien wie Carbamazepin gegen neuropathische Schmerzen, ACE-Hemmer bei Nierenschädigung oder Amiodaron bei

Herzrhythmusstörung und viele andere können erforderlich sein. Substratreduktionstherapie, Knochenmarktransplantation und Gentherapie werden derzeit in klinischen Studien untersucht.

- 1 Möhrenschrager M et al.: Fabry disease. Recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Derm* 2003; 4:189–96
- 2 Tarno R et al.: Fabry disease – the profile of an orphan disease. *Ther Umsch* 2018; 75:217–24
- 3 Spada M et al.: High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Gen* 2006; 79:31–40
- 4 Hoffmann B et al.: Morbus Fabry – oft gesehen, selten erkannt. *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106:440–7
- 5 Gaspar P et al.: Frequency of Fabry disease in male and female haemodialysis patients in Spain. *BMC Med Gen* 2010; 11:19–25
- 6 Desnick RJ et al.: Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds.): *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill 2001: 3733–810
- 7 Vedder AC et al.: Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:106–11
- 8 Gold KF et al.: Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res* 2002; 11:317–27
- 9 Laney DA et al.: Social-adaptive and psychological functioning of patients affected by Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33 Suppl 3:73–81
- 10 Grau AJ et al.: Eine lysosomale Stoffwechselerkrankung mit neuen therapeutischen Möglichkeiten. *Nervenarzt* 2003; 74:489–96
- 11 Nowak A et al.: Correlation of Lyso-Gb3 levels in dried blood spots and sera from patients with classic and later-onset Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2017; 121:320–4
- 12 Biegstraarten M et al.: Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:36
- 13 Germain DP et al.: Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015; 52:353–8
- 14 Arends M et al.: Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet* 2018; 55:351–8
- 15 Nowak A et al.: Fabry disease genotype, phenotype, and migalastat amenability: insights from a national cohort. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43:326–33

Take Home Message: Angiokeratome als Warnzeichen

Frühes Auftreten multipler Angiokeratome, eventuell begleitet von Schmerzen in den Akren und/oder Anhidrose sollten an den Morbus Fabry denken lassen.¹ Die Diagnose kann – meist – einfach gesichert werden. Die Einleitung der Enzymersatztherapie ist dann Experten vorbehalten: zu unterschiedlich ist der natürliche Verlauf und zu komplex sind die Befunde und deren Interpretation, um die Indikation dazu einfach stellen zu können. Eine schnelle Einstufung von Angiokeratomen als „harmlos“, wie wir Dermatologen es doch seit Johannes Fabry gewohnt waren, erscheint heute fahrlässig: Zu gefährlich ist der natürliche Verlauf der Erkrankung und zu erfolgreich sind die potenziellen Behandlungsmaßnahmen.



Univ.-Prof. Dr. Werner Aberer, Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, LKH-Universitätsklinikum Graz

Lecture Board

Univ.-Prof. Dr. Johann Bauer
Priv.-Doz. Dr. Barbara Binder
Priv.-Doz. Dr. Robert W. Gruber

Fortbildungsanbieter

Univ.-Prof. Dr. Martin Laimer, MBA, Österreichische Akademie für Dermatologische Fortbildung (OEADF)