

Eine besondere Erkrankung – mit individueller Ausprägung



Morbus Fabry verstehen – eine schwere, progressive Erkrankung mit komplexer Pathologie¹

Bei Morbus Fabry handelt es sich um eine durch das X-Chromosom vererbte Stoffwechselstörung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. ^1 Ausgelöst durch eine mangelhafte Aktivität von α -Galactosidase A (α -Gal A) kann sich Morbus Fabry verheerend auf das Leben der Menschen auswirken. ^1 Morbus Fabry kann individuell sehr unterschiedliche Ausprägungen haben. Ungeachtet der jeweiligen Symptome kann die Erkrankung jedoch eine erhebliche Belastung darstellen. ^1

Je nach Schweregrad der Symptome werden Patienten mit Morbus Fabry zwei Gruppen zugeordnet: jene mit klassischer, schwerer Erkrankung und jene mit milderem, später einsetzendem Krankheitsverlauf.¹ Bei heterozygoten Frauen können verschiedene Ausprägungen auftreten. Diese reichen von fehlenden oder leichten Symptomen bis hin zu so schweren Symptomen, wie sie üblicherweise eher bei männlichen Patienten auftreten.¹

Patienten mit Morbus Fabry weisen eine große Symptomvielfalt auf. Dazu gehören unter anderem die folgenden:

- Akroparästhesie¹
- Akute Schmerzen ("Fabry-Krisen")¹
- Hypohidrose¹
- Vortexkeratopathie²
- Angiokeratom¹
- Gastrointestinale Störungen, wie Bauchschmerzen und Blähungen, Diarrhö und frühes Sättigungsgefühl^{1, 3}
- Nierenerkrankung, was im Endstadium der Erkrankung eine Dialyse oder Transplantation erfordert¹
- Herzerkrankungen, wie linksventrikuläre Hypertrophie, Herzklappenfehler sowie Herzrhythmusstörungen¹
- Zerebrovaskuläre Symptome, unter anderem Schwindel, Benommenheit, transitorische ischämische Attacken und Schlaganfälle¹



Bei Morbus Fabry können ganz unterschiedliche Symptome auftreten. Jedes dieser Symptome kann wiederum unterschiedliche Verläufe nehmen. Bei jedem einzelnen Patienten kann es individuell unterschiedliche Ausprägungen geben. Dadurch ist Morbus Fabry genauso individuell wie jeder einzelne Patient.¹

Da phänotypische Ausprägung und genotypische Veranlagung bei Morbus Fabry sich nicht entsprechen, kann die Gen-Sequenzierung ein wichtiges diagnostisches Instrument darstellen.^{2,4-6} Eine Gen-Sequenzierung kann somit zum individuellen Verständnis der Erkrankung eines jeden einzelnen Patienten beitragen.⁵⁻⁸



Bei Morbus Fabry wird die Krankheitsprogression nicht allein durch den Genotyp bestimmt –

die Ätiologie ist komplex und mit einer hohen
Variabilität hinsichtlich der Manifestation und
Krankheitsprogression verbunden.⁴
Menschen mit Morbus Fabry können an ernsten
Symptomen leiden oder scheinbar überhaupt keine
Symptome aufweisen, wobei eine große Vielfalt klinischer
Ausprägungen herrscht.² Doch selbst wenn eine
asymptomatische oder leichte Ausprägung vorliegt,
kann es zur Akkumulation von Stoffwechselprodukten
und damit verbundenen Langzeitschäden an Organen
und Gewebestrukturen kommen.^{2,9}

Die Identifizierung der individuellen genetischen Mutation eines Morbus-Fabry-Patienten kann Aufschluss über die Charakeristik seiner Erkrankung geben.⁵⁻⁸ Liegt der Verdacht auf Morbus Fabry vor, wird eine Gen-Sequenzierung empfohlen.^{2,4-8} Im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung kann es bei unbehandelten Personen mit Morbus Fabry zu einer verkürzten Lebenszeit kommen.² Die Lebenszeit der Menschen, die an Morbus Fabry leiden, kann bei Männern auf etwa 50 Jahre und bei Frauen auf etwa 70 Jahre reduziert sein – eine Verringerung um 20 bzw. 10 Jahre.² Die häufigsten Todesursachen bei beiden Geschlechtern sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen.¹⁰

Unser Wissen über Morbus Fabry wächst stetig weiter. Mithilfe **genetischer Sequenzierung** sind wir in der Lage, die Erkrankung effektiver zu diagnostizieren.¹

Morbus Fabry: eine progressive Multisystemerkrankung, die multiple Organe betreffen kann¹¹

Morbus Fabry ist gekennzeichnet durch pathologische Veränderungen an zahlreichen Organen.² Obwohl die Ausprägung von Morbus Fabry sehr vielgestaltig und dabei auch asymptomatisch sein kann, gestaltet sich der Verlauf unabhängig von seiner Ausprägung.²

Wenn Morbus Fabry nicht im frühen Stadium diagnostiziert und behandelt wird, **können irreversible Organschäden auftreten** – auch wenn eine weitere Schädigung durch einen multidisziplinären Therapieansatz behandelbar ist.^{1, 2}

Die Organschädigung wird bei Morbus Fabry durch die Akkumulation von Globotriaosylceramid (GL-3) und Plasma-Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb₃) in den Zellen hervorgerufen, was zur Dysfunktion der

betroffenen Zellen führt.^{2, 12}

Diese Ablagerungen können mehrere Zelltypen beeinflussen, unter anderem:⁴

- Endothelialzellen: vaskulär und neurovaskulär
- Kardiomyozyten
- Glatte Muskelzellen
- Neurone innerhalb des zentralen und peripheren Nervensystems
- Ekkrine Schweißdrüsen
- Epithelialzellen: Cornea, Linse, Atemwege
- Perithelialzellen: Dünndarm, Dickdarm und Mastdarm
- Ganglienzellen

Die Schädigung der Organsysteme kann ein breites Spektrum von Symptomen hervorrufen⁴

ORGANSYSTEM	PATHOPHYSIOLOGISCHE DARSTELLUNG		
RENAL	Glomerulosklerose, Tubulusatrophie, interstitielle Fibrose		
KARDIAL	Linksventrikuläre Hypertrophie, Herzinsuffizienz, Stenose, atherosklerotische Plaques, koronare Vasospasmen, thrombotische und thromboembolische Komplikationen		
NEUROLOGISCH	Ischämische Erkrankung und Versagen des Stoffwechsels		
DERMATOLOGISCH	Schwächung der Kapillarwände und vaskuläre Ektasie, Verengung kleiner Blutgefäße, die die Schweißdrüsen umgeben		
OPHTHALMOLOGISCH	Streifen auf der Cornea, Vaskulopathie der Bindehaut-/Netzhautgefäße, Verschluss der zentralen Netzhautarterie, verringerte Produktion von Tränenflüssigkeit		
PULMONAL	Atemwegsverengung, Blockade der Kapillaren		
GASTROINTESTINAL	Verengung der kleinen mesenterialen Blutgefäße		
HALS, NASE, OHREN	Verengung oder Verschluss von Cochlea-Gefäßen, ischämische auditorische Neuropathie		

Eine individuelle Krankheitsausprägung erfordert eine

individuelle Behandlungsstrategie

Morbus Fabry zeichnet sich durch einen hohen Grad der phänotypischen Heterogenität aus – selbst unter Familienmitgliedern können sich die Ausprägungen des Phänotyps unterscheiden. 4 Bei der Behandlung einer Erkrankung mit solch zerstörerischem Potenzial ist es wichtig, die Behandlungsstrategie gezielt an die unterschiedlichen Pathologien und die verschiedenen Schweregrade der Erkrankung anzupassen. Die Behandlungsstrategie sollte somit auf jeden Patienten individuell zugeschnitten werden.

Behandlungsprogramme zur Gestaltung des Lebens mit Morbus Fabry können die Patienten dazu ermutigen, eine aktive Rolle bei der Behandlung ihrer Erkrankung zu übernehmen. Personalisierte Programme können die Patienten darin bestärken, ihr Leben wieder nach ihren eigenen Vorstellungen zu leben, und ihnen das Gefühl vermitteln, die Erkrankung zu kontrollieren.¹³



Genetische Mutationen spielen bei Morbus Fabry

eine wichtige Rolle^{7, 8}

Morbus Fabry ist eine X-chromosomale Erkrankung und wird durch Mutationen des GLA-Gens hervorgerufen, auf dem das α -Gal-A-Enzym kodiert ist. Das α -Gal-A-Enzym ist für den Abbau der Stoffwechselprodukte GL-3 und Plasma-Lyso-Gb3 verantwortlich. Mutationen des GLA-Gens können dazu führen, dass das Enzym nicht vorhanden oder inaktiv ist. Wenn α -Gal A nicht vorhanden oder in seiner Aktivität eingeschränkt ist, sammeln sich GL-3 und Lyso-Gb3 an, wodurch es zur Zellschädigung in den betroffenen Organen und Geweben des Patienten kommen kann und die verschiedenen Pathologien von Morbus Fabry verursacht werden.

Bis heute wurden über 800 Mutationen des GLA-Gens gefunden, die Morbus Fabry hervorrufen können. ¹⁵ Verschiedene Mutationsarten, darunter Missense-Mutationen, Spleiß-Mutationen, kleine Deletionen und Insertionen sowie große Deletionen können Morbus Fabry hervorrufen. ² Zahlreiche genetische Mutationen kommen speziell bei bestimmten Familien vor, die von Morbus Fabry betroffen sind, andere wiederum sind weiter verbreitet. ¹

Die Gen-Sequenzierung ist das einzig valide Instrument zur Diagnose von Morbus Fabry bei heterozygoten Frauen, weil bei diesen die Enzymaktivität normal erscheinen kann. ¹⁶ Zusätzlich kann bei von Fabry betroffenen Familien eine gezielte Mutationsanalyse angewendet werden, um die gefährdeten Personen, die noch keine phänotypischen Merkmale der Erkrankung aufweisen, zu diagnostizieren. ¹⁷

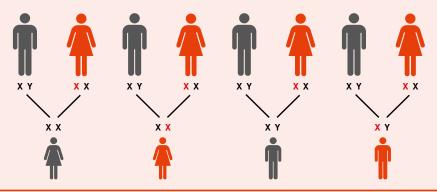
Bei ungefähr 60 % der Mutationen, von denen man weiß, dass sie Morbus Fabry hervorrufen, handelt es sich um Missense-Mutationen. 18, 19

Missense-Mutationen, verursacht durch den Austausch einer Aminosäure durch eine andere, können schwere Erkrankungen nach sich ziehen, da sie strukturelle Veränderungen hervorrufen können, die die Funktion und Stabilität des GLA-Gens signifikant beeinflussen.¹⁸

Weitere Arten von Mutationen, die Morbus Fabry hervorrufen, umfassen Spleiß-Mutationen, kleine Deletionen und Insertionen sowie große Deletionen.^{1,2}

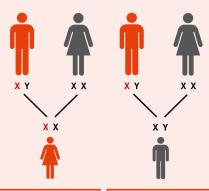
Das X-chromosomale Erbmuster von Morbus Fabry¹

VERERBUNG DURCH EINE BETROFFENE MUTTER²



Es gibt eine 50 %-ige Wahrscheinlichkeit, dass eine betroffene Mutter mit einem heterozygoten Genotyp das defekte Gen an eines ihrer Kinder weitergibt.

VERERBUNG DURCH EINEN BETROFFENEN VATER²



Die Tochter erbt das defekte Gen von ihrem Vater.

Der Sohn erbt das defekte Gen von seinem Vater nicht.

Ein Mensch **mit** einer genetischen Mutation, die Morbus Fabry hervorruft

Ein Mensch **ohne** eine genetische Mutation, die Morbus Fabry hervorruft

Das rote X steht für das betroffene X-Chromosom.

Männer mit Morbus Fabry können die Erkrankung nicht an ihre Söhne übertragen, geben sie aber immer an ihre Töchter weiter.² Frauen mit Morbus Fabry geben ihre Erkrankung mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an ihre Söhne und Töchter weiter.²

Durch Bestimmung der genetischen Mutation des Patienten sind Sie in der Lage, dessen Erkrankung besser zu verstehen⁵⁻⁸

Die Ausprägungen von Morbus Fabry können sich zwischen den einzelnen Personen erheblich unterscheiden.² Forschungsergebnisse legen nahe, dass bestimmte Genotypen zu klassischen oder später einsetzenden Ausprägungen der Erkrankung führen.^{20,21} Des Weiteren wurden ausgewählte Genotypen als renale oder kardiale Unterarten (oder Varianten) der Krankheit beschrieben.² In einer Studie wurden die funktionalen Auswirkungen von **drei verschiedenen Mutationen** untersucht. Jedes Patientenbild stellte sich individuell dar.¹⁹

	ALTER BEI DIAGNOSE	GENOTYP	PHÄNOTYP
MICHAEL*	42	c.155G>A, p.C52Y	Vor der Diagnose traten bei Michael Akroparästhesie, Hypohidrose und wiederkehrende Bauchschmerzen auf. Seit der Diagnose wurden multiple Hirnläsionen festgestellt und er leidet unter einer eingeschränkten Mobilität sowie einer Herzerkrankung.
ANNE*	49	c.548G>C, p.G183A	Vor der Diagnose litt Anne unter leichtem Bluthochdruck und einer Beteiligung der Nieren. Außerdem wurden bei Anne Proteinurie (250 mg/h) und ein sich entwickelnder Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt.
GEORGE*	20	c.647Å>G, p.Y216C	Vor der Diagnose traten bei George diffuse Angiokeratome, Akroparästhesie, Schmerzen sowie Ödeme an den Extremitäten auf. Bei George lag zudem eine kardiale Beteiligung vor.

^{*}Name des Patienten wurde geändert.

Selbst wenn bei Familienmitgliedern **eine identische Mutation** vorliegt, kann die Ausprägung der Erkrankung trotzdem vollkommen anders verlaufen.^{1, 22} Eine Studie untersuchte die Wirkung einer W226X-Mutation bei zwei männlichen Verwandten und zeigte auf, dass beide unterschiedliche Ausprägungen aufwiesen, obwohl die Mutation bei ihnen identisch war.²²

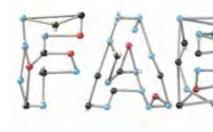
	ALTER BEI DIAGNOSE	GENOTYP	PHÄNOTYP
BILL*	18	W226X	Bei Bill wurde Morbus Fabry diagnostiziert, nachdem er aufgrund schwerer Wachstumsverzögerung, Skelettdysplasie und verzögerter Pubertät untersucht wurde.
MARC*	11	W226X	Bei Marc wurde Morbus Fabry diagnostiziert, nachdem er aufgrund einer familiären Vorgeschichte von Morbus Fabry zu einer Untersuchung überwiesen worden war. Bei ihm wurden Akroparästhesie, Hypohidrose und weitere Beschwerden festgestellt. Zuvor wurde bei ihm Zöliakie diagnostiziert.

^{*}Name des Patienten wurde geändert.















Morbus Fabry ist eine besondere Erkrankung mit individueller Ausprägung.

In Anbetracht von mehr als 800 bekannten Mutationen gibt es keine gemeinsame genotypische Ursache für Morbus Fabry. 15

Unabhängig vom Phänotyp verläuft Morbus Fabry immer progressiv, selbst bei Menschen mit leichten Symptomen.²

Durch Gen-Sequenzierung kann die Diagnose spezifiziert werden und zu einer personalisierten Behandlung beitragen, die besser auf den einzelnen Patienten zugeschnitten ist.2, 5-8, 23



Literatur: 1. Desnick R. J., Brady R., Barranger J. et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med. 2003;138(4):338-346. 2. Germain D. P. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30. doi:10.1186/1750-1172-5-30. 3. Keshav S. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease. In: Mehta A., Beck M., Sunder-Plassmann G., Herausgeber. Morbus Fabry: Perspectives From 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006: Chapter 28. NCBI-Website. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11570/. Zugriff 4. Dezember 2015. 4. Eng C. M., Germain D. P., Banikazemi M., et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet Med. 2006;8(9):539-548. 5. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2013;22(5):555-564. 6. Desnick RJ, YA Ioannou, CM Eng. a-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Valle D, ed. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: McGraw Hill, 2001:3733:3774. 7. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore). 2002;81(2):122-138. 8. Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. J Inherit Metab Dis. 2014;37(6):969-978. 9. Namdar M, Gebhard C, Studiger R, et al. Globotriaosylsphingosine accumulation and not alpha-galactosidase-A deficiency causes $end othelial \ dysfunction \ in \ Fabry \ disease. \ PLoS\ One. \ 2012; 7(4):e36373. \ doi:10.1371/journal.pone. \ 0036373. \ \textbf{10.} \ Waldek\ S, Patel\ MR, Banikazemi\ M, Lemay\ R, Lee\ P.\ Life\ expectancy\ and\ cause\ of\ death\ in\ males$ and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genet Med. 2009;11(11):790-796. 11. Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. Q J Med. 2010;103(9):641-659, 12. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. Biochim Biophys Acta. 2010;1802(9):741-748. 13. Coulter A, Roberts S, Dixon A. Delivering better services to people with long-term conditions. The King's Fund website. http://www.kingsfund.org.uk/sites/files/kf/field/ $field_publication_file/delivering\text{-}better-services-for-people-with-long-term-conditions.pdf.} Accessed January 15, 2016. \textbf{14.} GLA galactosidase alpha [\textit{Homo sapiens} (human)]. NCBI website. http://www.lca.com/lca.co$ ncbi.nlm.nih.gov/gene/2717. Accessed December 9, 2015. 15. Bichet DG, Germain DP, Giugliani R, et al. Migalastat reduces left ventricular mass index in Fabry patients naïve to ERT and previously treated with ERT. Poster presented at: American Society of Human Genetics Annual Meeting; October 2015; Baltimore, MD. 16, Lukas J, Giese A-K, Markoff A, et al. Functional characterisation of alpha $galactosidase\ A\ mutations\ as\ a\ basis\ for\ a\ new\ classification\ system\ in\ Fabry\ disease.\ PLoS\ Genet.\ doi:10.1371/journal.pgen.1003632.\ {\bf 17}.\ Yousef\ Z,\ Elliott\ PM,\ Cecchi\ F,\ et\ al.\ Left\ ventricular\ hypertrophy\ in\ Pabry\ disease.\ PLoS\ Genet.\ doi:10.1371/journal.pgen.1003632.\ {\bf 17}.\ Yousef\ Z,\ Elliott\ PM,\ Cecchi\ F,\ et\ al.\ Left\ ventricular\ hypertrophy\ in\ Pabry\ disease.\ PLoS\ Genet.\ doi:10.1371/journal.pgen.1003632.\ {\bf 17}.\ Yousef\ Z,\ Elliott\ PM,\ Cecchi\ F,\ et\ al.\ Left\ ventricular\ hypertrophy\ in\ Pabry\ disease.\ PLoS\ Genet.\ doi:10.1371/journal.pgen.1003632.\ {\bf 17}.\ Yousef\ Z,\ Elliott\ PM,\ Cecchi\ F,\ et\ al.\ Left\ ventricular\ hypertrophy\ in\ Plost\ PM,\ Plost\ P$ Fabry disease: a practical approach to diagnosis. Eur Heart J. 2013;34(11):802-808. 18. Gal A, Schafer E, Rohard I. The genetic basis of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassman G, eds. Fabry Disease: Perspectives From 5 Years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006:Chapter 33. NCBI website. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11574/. Accessed December 4, 2015. 19. Filoni C, Caciotti A, Carraresi L, et al. Functional studies of new GLA gene mutations leading to conformational Fabry disease. Biochim Biophys Acta. 2010;1802(2):247-252. 20. Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. J Inherit Metab Dis. 2004;27(3);385-410. 21. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. J Neurol Sci. 2014;344(1-2):5-19. 22. Knol IE, Ausems MG, Lindhout D, et al. Different phenotypic expression in relatives with Fabry disease caused by a W226X mutation. Am J Med Genet. 1999;82(5):436-439. 23. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, 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. doi:10.1186/s13023-015-0253-6.

