

Morbus Fabry - ein Chamäleon unter den angeborenen seltenen Erkrankungen mit Mehrorganbeteiligung

Fabrysuisse Nationale Tagung 4. Mai 2019

PD Dr. Albina Nowak

Oberärztin Klinik für Endokrinologie UniversitätsSpital Zürich

Chefärztin Internistischer Dienst Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich

Variable Ausprägung und Symptomatik
Unspezifische Symptome auf Organebene

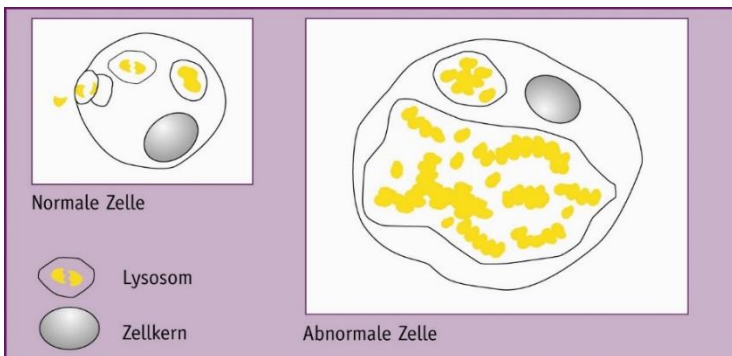
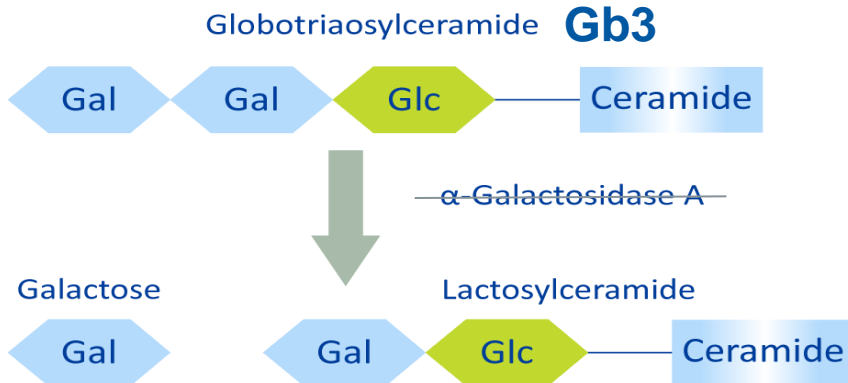
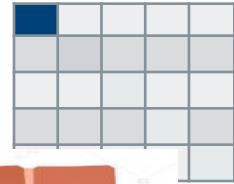


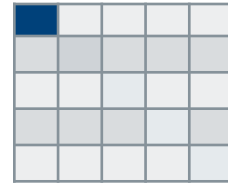
Plan der Vorlesung

Krankheitsentstehung	■				
Allgemeine Fakten		■			
Krankheitszeichen			■		
Diagnose				■	
Behandlung und Verlauf					■

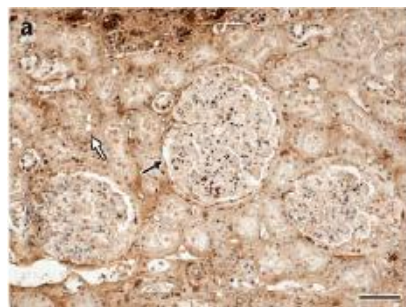


Mechanismus der Zellschädigung



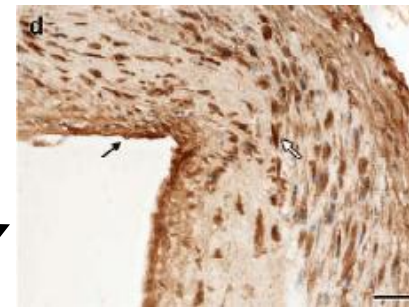


Zunehmende Anreicherung vom fetthaltigen Abbaustoffen in den verschiedenen Zelltypen führt zu Funktionsverlusten



(1)

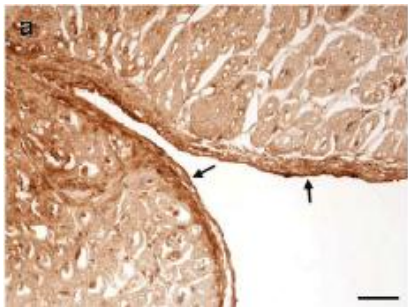
Nierenzellen



(1)

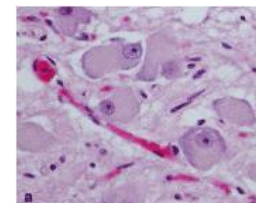
glatte Muskelzellen des Gefäßsystems

**Fetthaltige
Abbaustoffe**



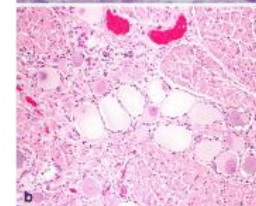
(1)

Herzzellen

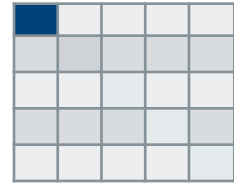


(2)

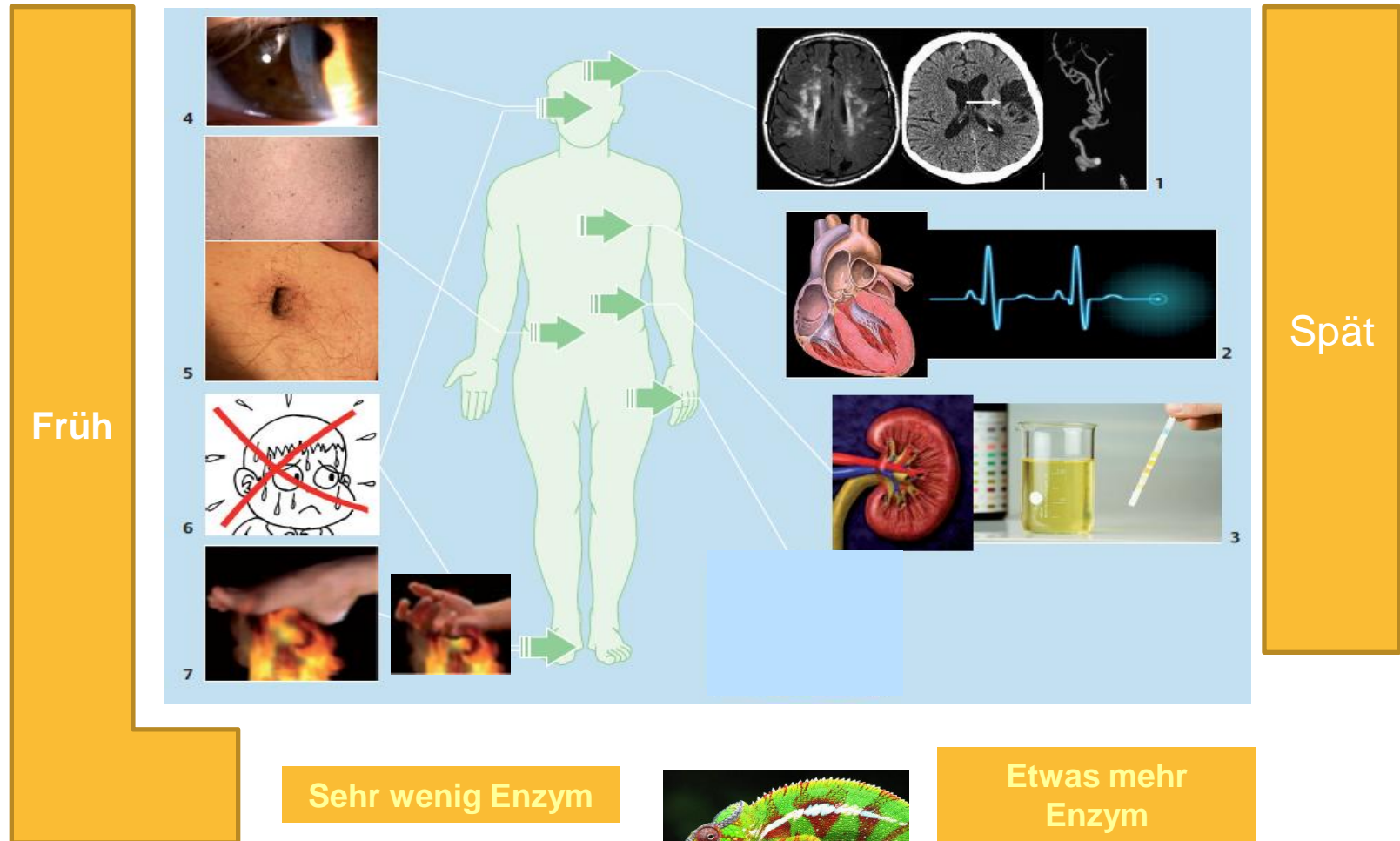
Nervenzellen



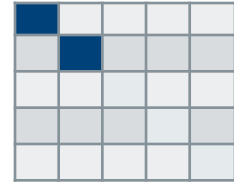
Zwei Krankheitstypen bei Morbus Fabry, vorgegeben durch das Gendefekt



Images from Mehta et al (eds) Oxford PharmaGenesis 2006; Beck M (ed) Oxford PharmaGenesis 2007 and royalty free sources

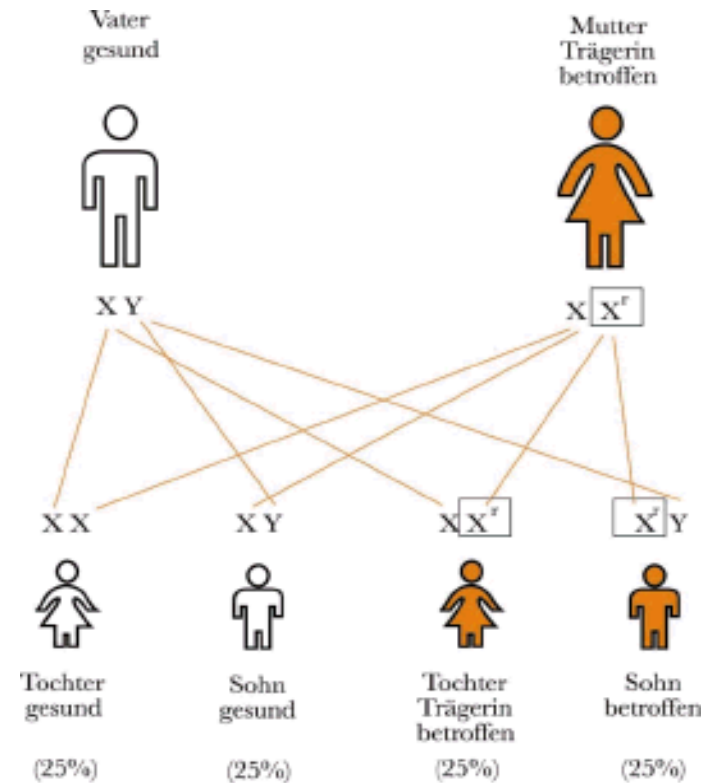
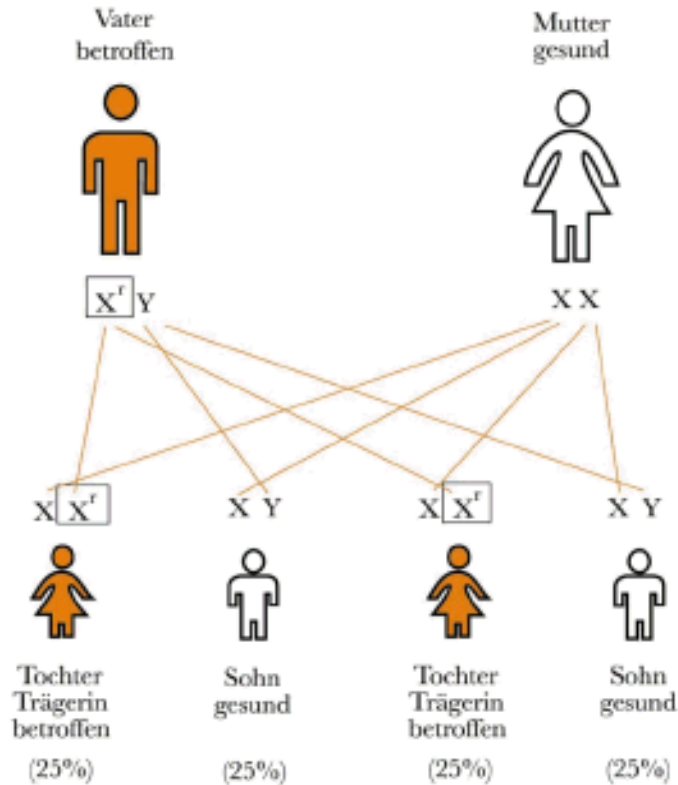
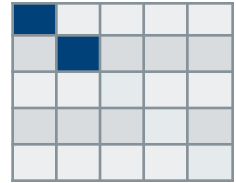


Morbus Fabry ist eine lysosomale Speichererkrankung

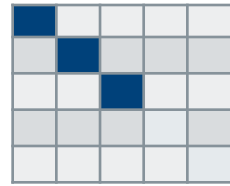


- X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit
 - Defekt des Enzyms **α -Galaktosidase A** durch Mutationen im **GLA Gen**
 - Zunehmende Anreicherung von fetthaltigen Abbaustoffen der Zellbestandteilen im Gewebe unterschiedlicher Organe
- Vermutete Häufigkeit ca. 1:27'000
 - In der Schweiz sind derzeit ca. 180 Patienten bekannt, es werden aber mehr vermutet
- Bis 2001 nur Behandlung der Beschwerden, z. B. Schmerzen, möglich, ab 2002 Zulassung der Enzymersatztherapie intravenös, seit 2016 Zulassung Galafold in Tablettenform, beides Orphan Drug Status

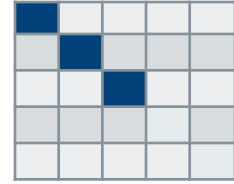
Vererbungsmodus des Morbus Fabry



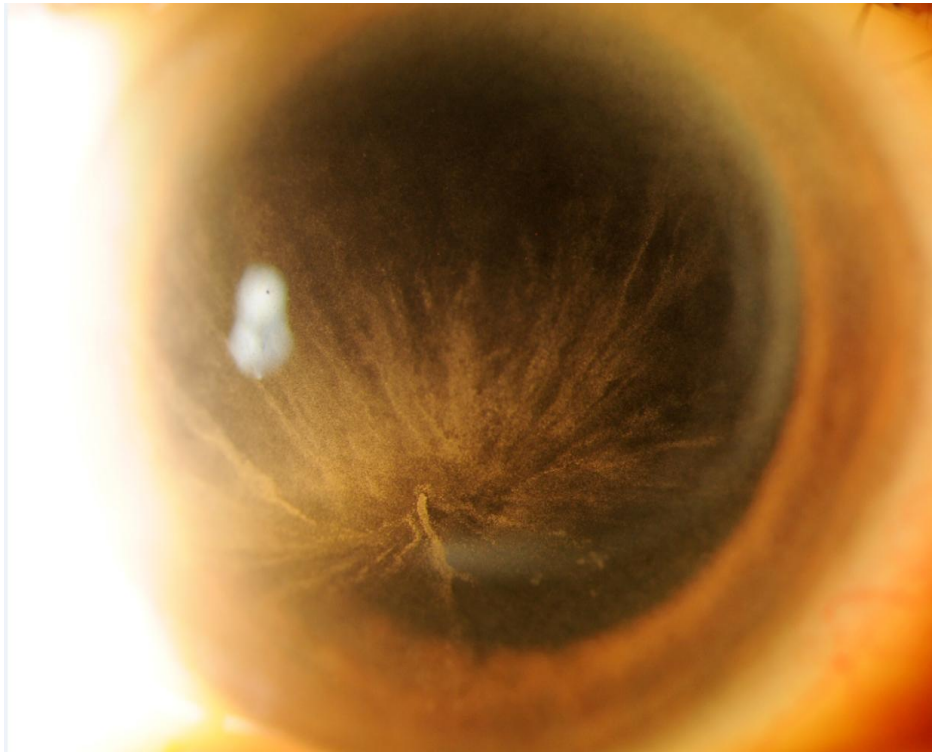
Hautbeteiligung



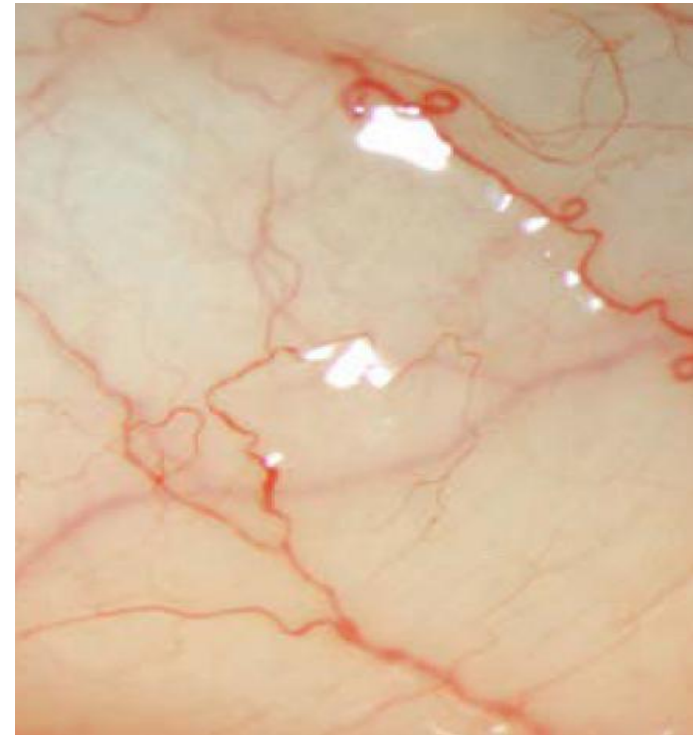
Augenbeteiligung



gelb-weiße Ablagerungen in
der Hornhaut = Cornea verticillata¹



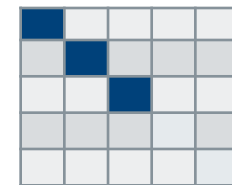
Schlängelung der Bindehaut-
Gefäße = Tortuositas vasorum²



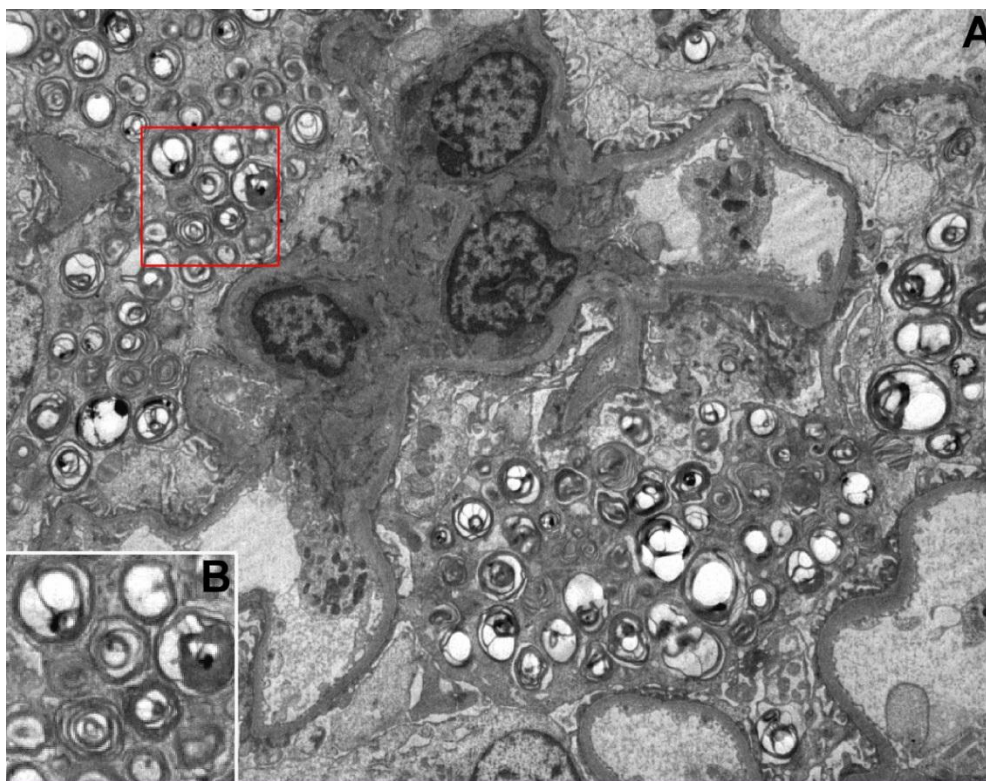
¹Rodieux...Nowak, Swiss Archives of Neurology and Psychiatry 167(3) 74-80, 2016

²Müller,...,Nowak, Cardiovascular Medicine, 2018

Bis zu 84 % der M. Fabry Patienten leiden an einer Nierenschädigung¹



Elektronmikroskopie des Nierengewebe²



Vermehrte Eiweissausscheidung



Zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion



Dialyse

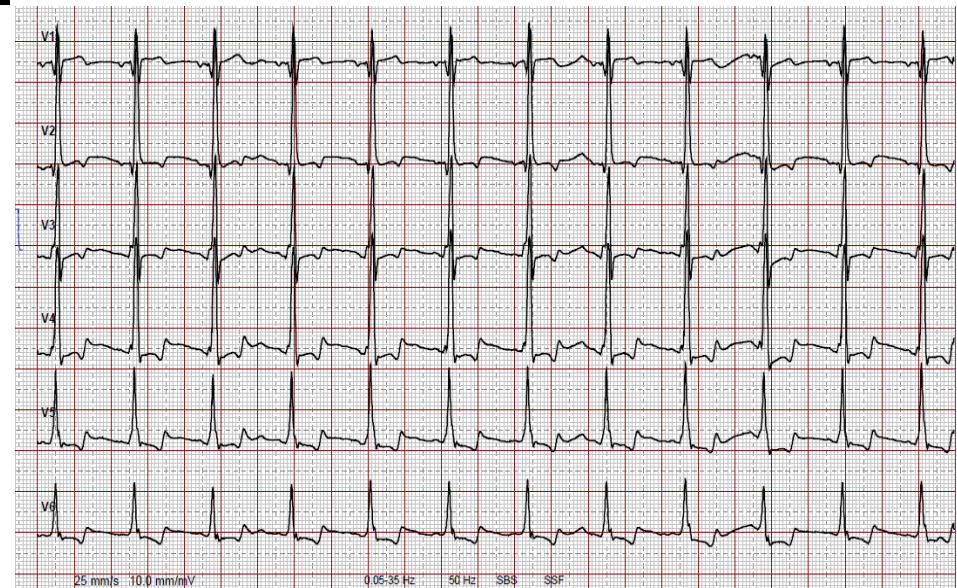
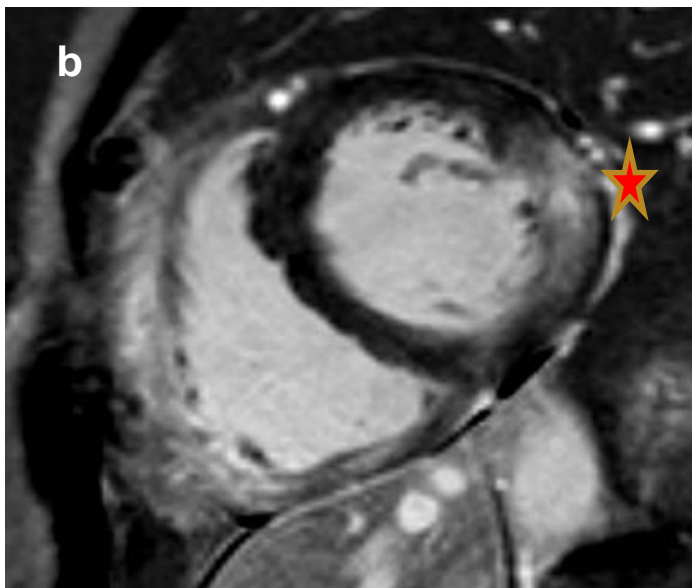
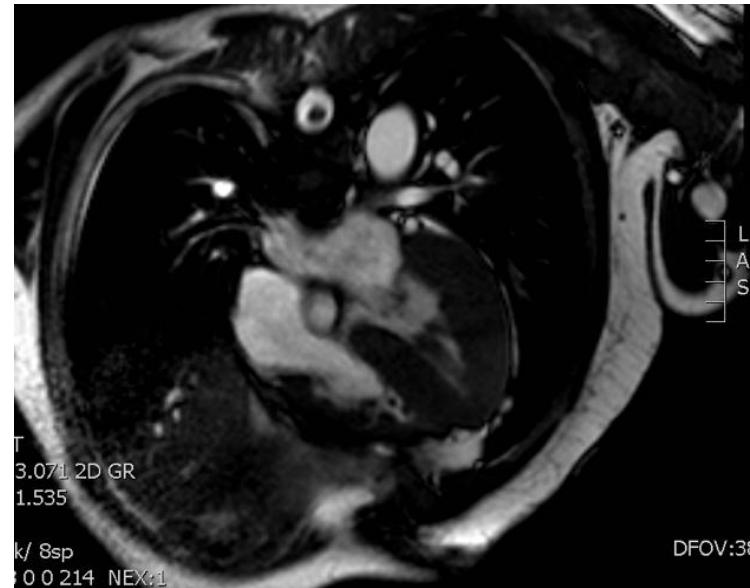
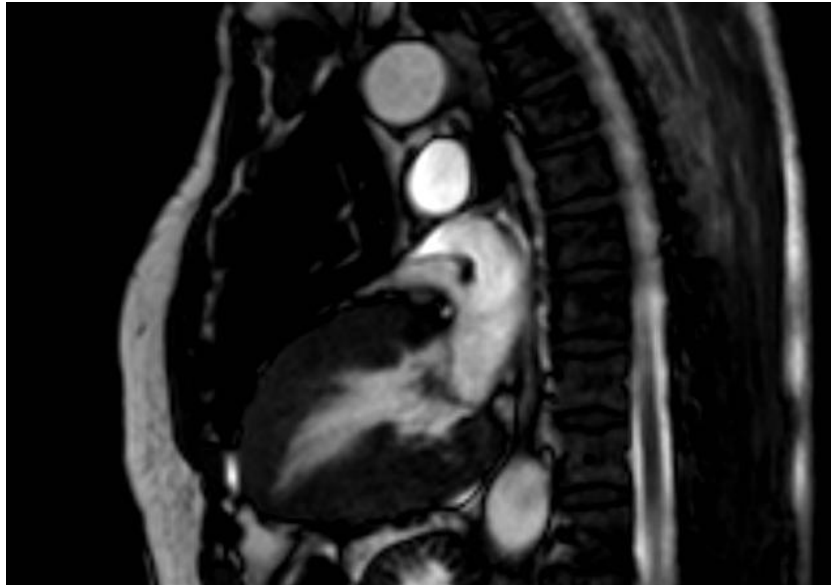
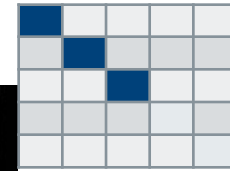


Nierentransplantation

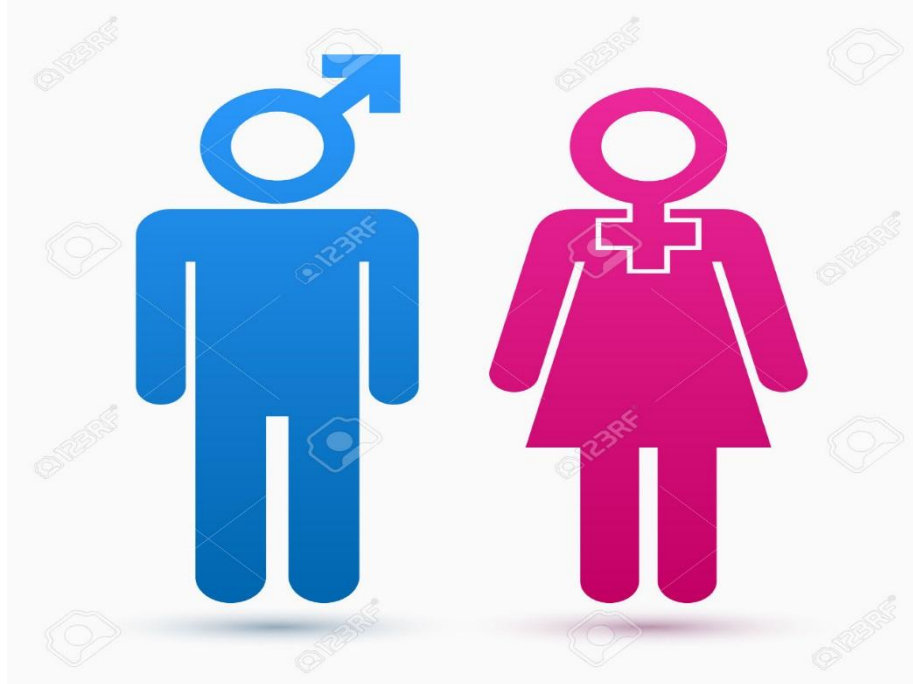
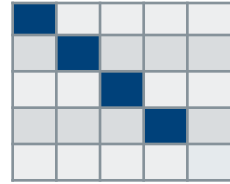
¹Beck M, et al. Eur J Clin Invest, 2004; 34: 838–44

²Nowak A, et al. Mol Genet Metab. 2017;120:57-61.

Herzbeteiligung



Diagnostik des Morbus Fabry



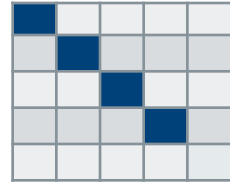
Männer:

**Messung der Enzymaktivität
im Blut**

Frauen:

Gentest

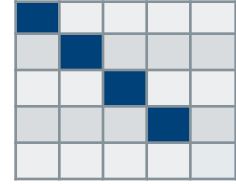
Herausforderungen in der Diagnostik:



- Die Krankheit kann mit Organbeteiligungen einhergehen, die nicht nur für Morbus Fabry spezifisch ist, z. B. Nieren- oder Herzkrankheit, Schmerzen und Haut- sowie Augen-Zeichen können fehlen
- Nicht alle Genveränderungen sind Gendefekte. Die Mutationen sind also noch nicht gut verstanden
- Bei Frauen mit Morbus Fabry kann die Enzymaktivität gemäss Test im Normbereich liegen



LysoGB3: ein wasserlösliches Molekül, das eine Fettsäure verloren hat

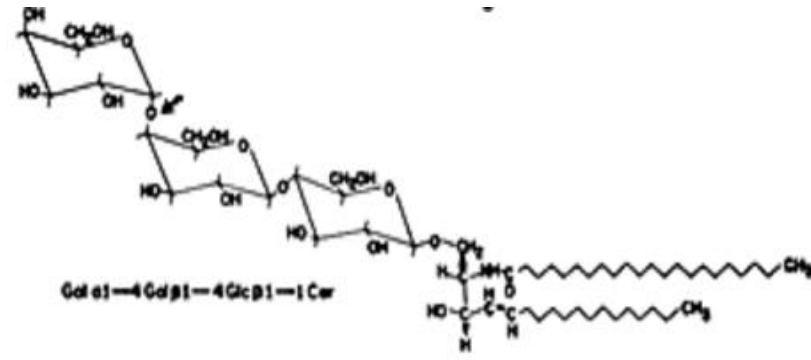
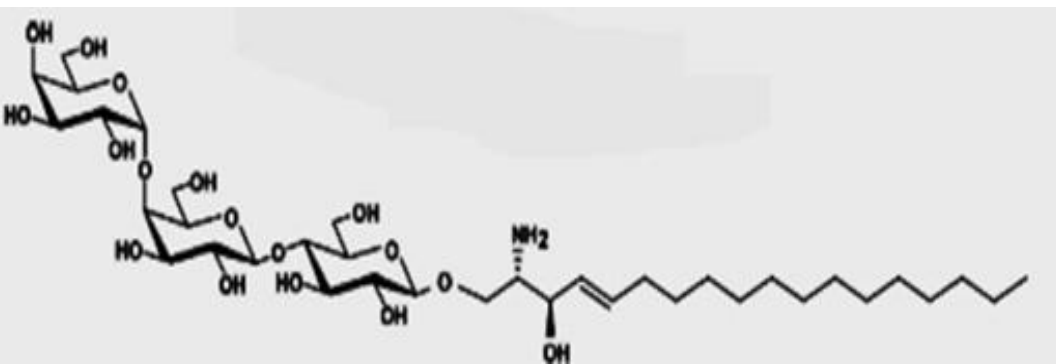


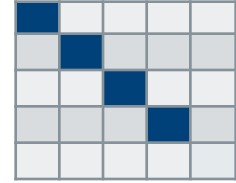
- Ein herausgelöster wasserlöslicher Baustein, den man im Blut messen kann
- Kann mittels Tandemmassspektrometrie gemessen werden
- Er hilft nicht nur bei der Diagnose, sondern auch widerspiegelt die Krankheitsaktivität

LysoGb3

Gb3

Aerts J, et al. PNAS 8:2812-7, 2008





LysoGb3 hilft, die richtige Diagnose bei Fabry Frauen zu stellen

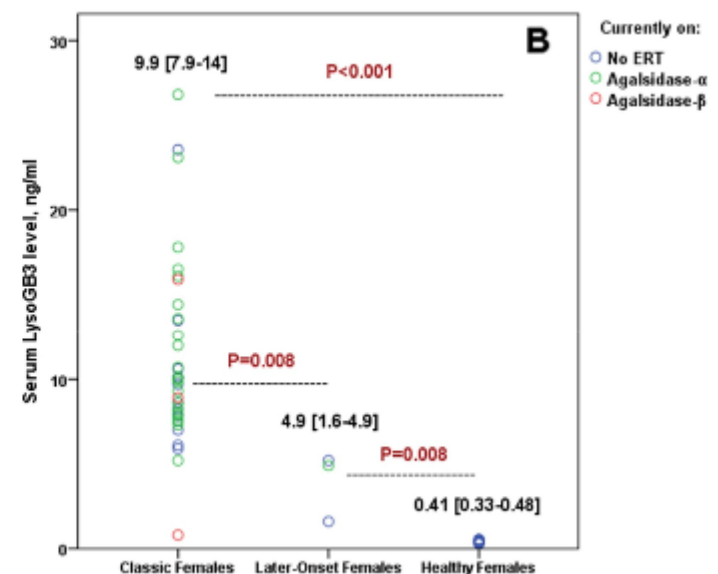
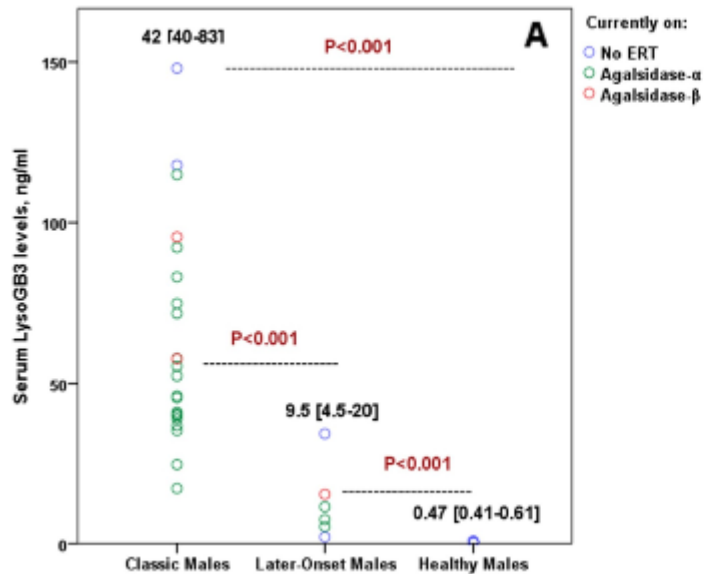
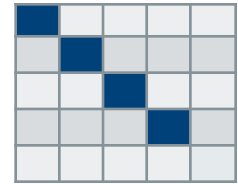
Klinische und biochemische Merkmale von 3 unseren Patientinnen mit einer normalen Enzym (α -Gal A) Aktivität

	Female 1	Female 2	Female 3
α -Gal A activity, % of lower range	108	288	120
Lyso GL-3, μ g/L; cut-off < 1.1 μ g/L	8.6	7.8	7.9
Current age, years	57	42	20
Age at diagnosis, years	55	39	12
Diagnosed as	Index patient	Family screening	Family screening
Mutation	c.796G>T	c.1033T>C	c.744_745delTA
Predicted amino acid change	p.Asp266Tyr	p.Ser345Pro	p.Phe248LeufsX7
Category	Missense	Missense	Deletion
Phenotype	Classic	Classic	Classic
Receiving ERT	+	+	+
Hypohidrosis	+	-	-
Acroparesthesias	+	-	+
Angiokeratoma	+	-	-
Cornea verticillata	+	+	+
Cardiomyopathy	-	-	-
eGFR, mL/min/1.73 m ²	94	86	128
Urine protein:creatinine, mg/mmol	Normal	Normal	900
Stroke history, n	5	0	0

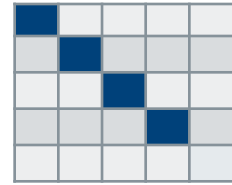
eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Nowak A, et al. Mol Genet Metab. 2017;120:57-61.

LysoGb3 ist assoziiert mit den beiden Krankheitstypen, bei Männern und bei Frauen

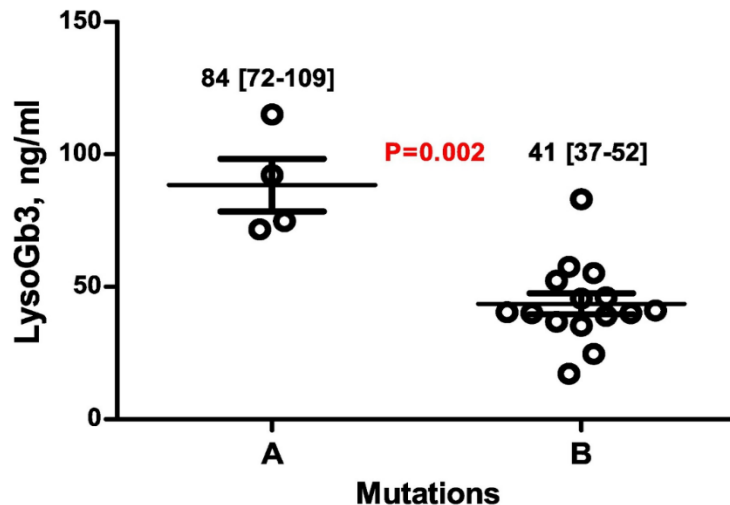


LysoGb3 ist assoziiert mit der Schwere des Gendefektes



A Mutationen

GLA mutation	Predicted enzyme protein change	Serum lyso GL-3 (µg/L)
Deletion exon 2		115.0
c.744_745delTA	p.F248LfsX7	92.2
c.744_745delTA	p.F248LfsX7	74.8
c.1055_1057dupCTA	p.A352_M353insT	71.7



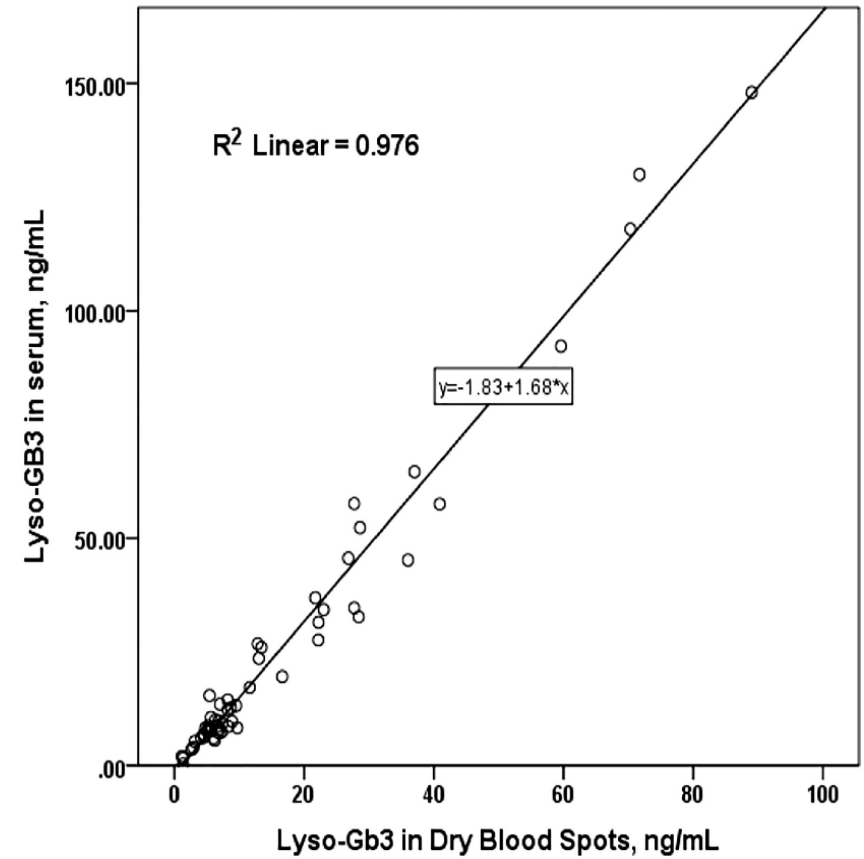
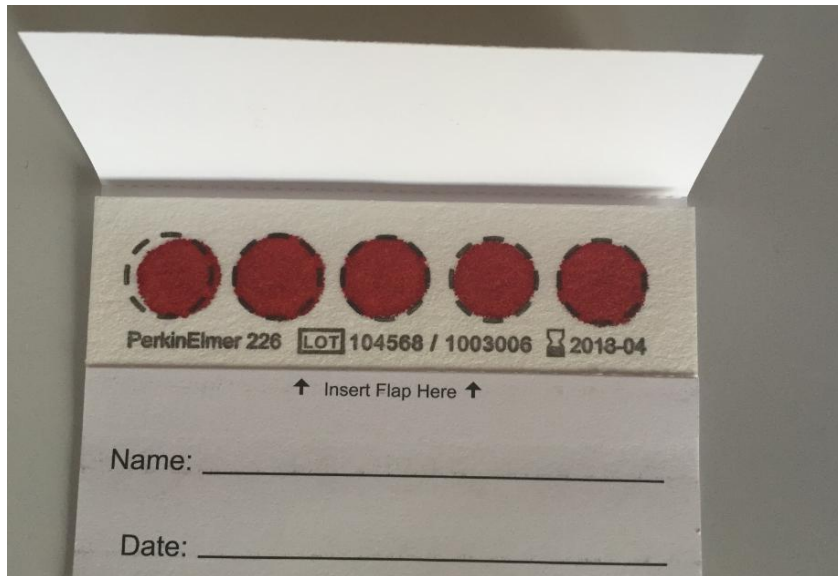
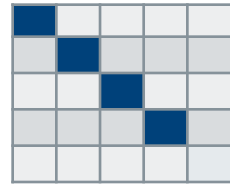
B Mutationen

GLA mutation	Predicted enzyme protein change	Serum lyso GL-3 (µg/L)
c.1033T>C	p.S345P	55.2
c.1033T>C	p.S345P	52.3
c.581C>T	p.T194I	46.1
c.827G>A	p.S276N	45.6
c.581C>T	p.T194I	40.0
c.581C>T	p.T194I	41.0
c.581C>T	p.T194I	40.4
c.125T>C	p.M42T	39.0
c.370-2A>G	Cons. splice site	36.8
c.125T>C	p.M42T	35.3
c.1033T>C	p.S345P	24.7
c.613C>T	p.P205S	17.2

Eingeschlossen nur Männer, behandelt seit mind. 5 Jahren mit demselben Enzyersatzpräparat in unveränderter Dosierung

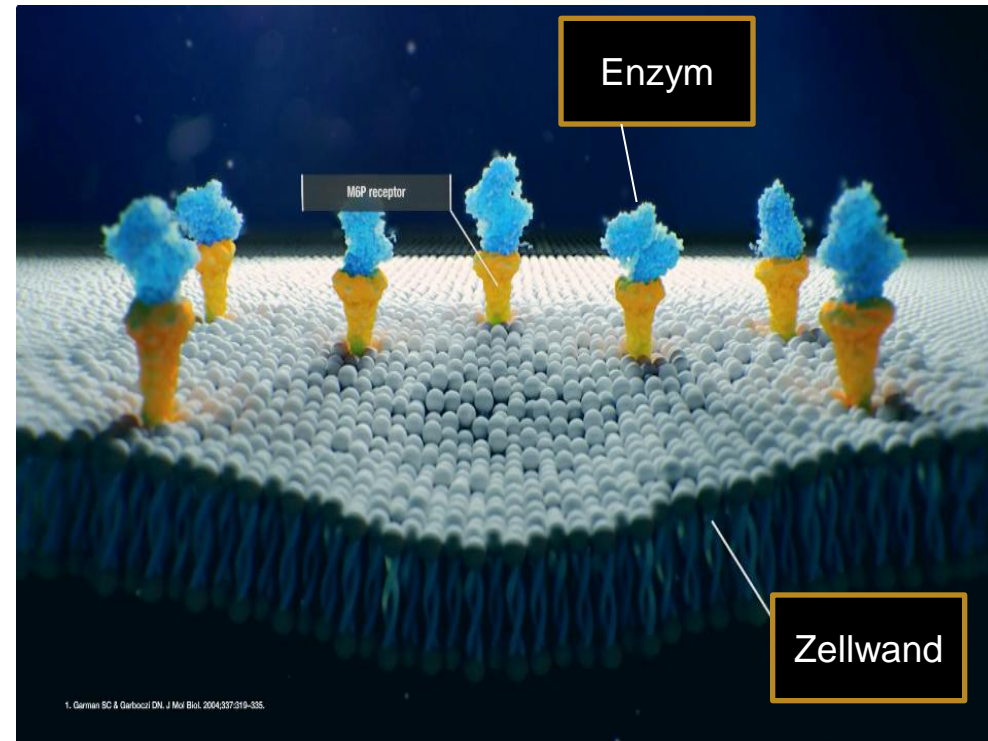
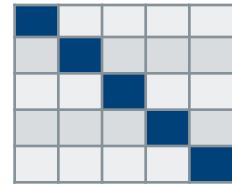
GLA, galactosidase alpha gene.

LysoGb3 kann auch in den Filtertrockenkarten bestimmt werden – eine sichere und einfache Methode

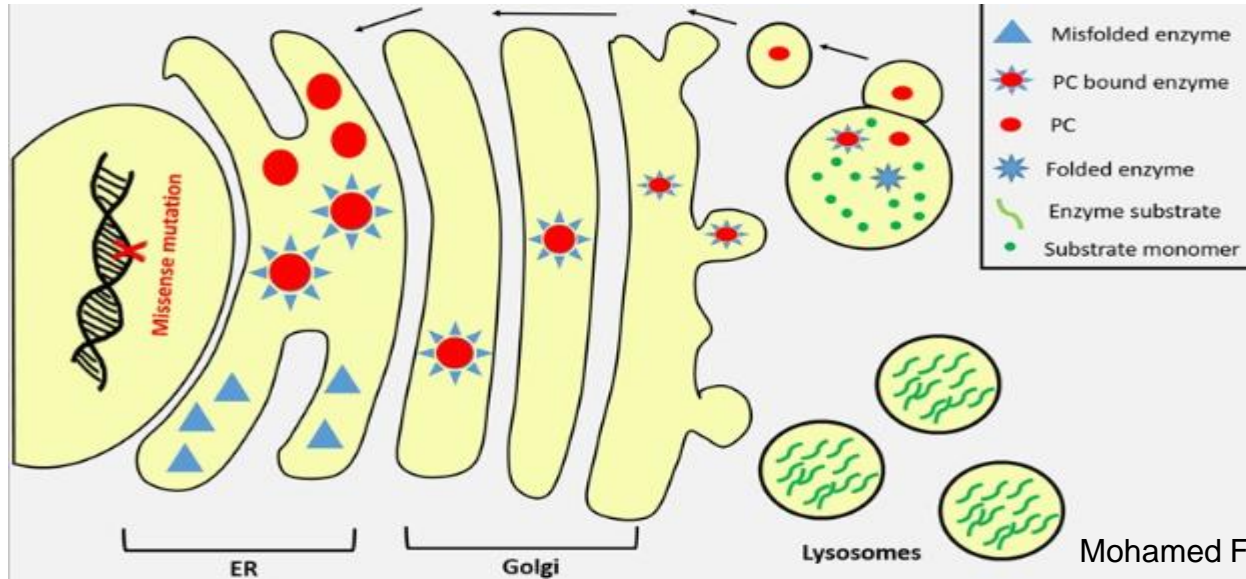
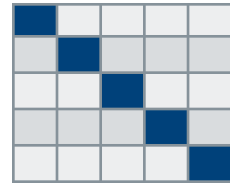


Nowak A, et al. Mol Genet Metab. 2017 Aug;121(4):320-324

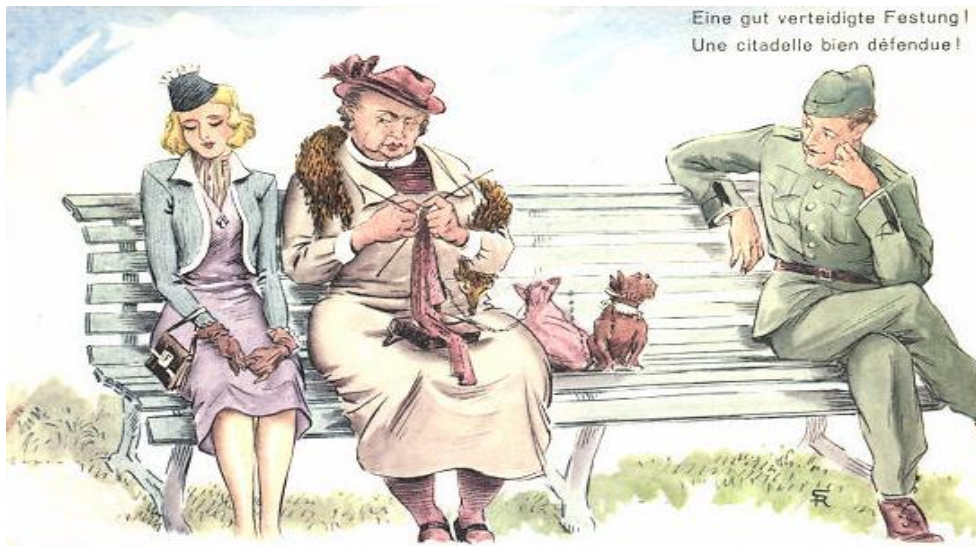
Behandlung: Ersatz des fehlenden Enzyms durch Gabe in die Vene alle 14 Tage



Behandlung: pharmakologisches Chaperon

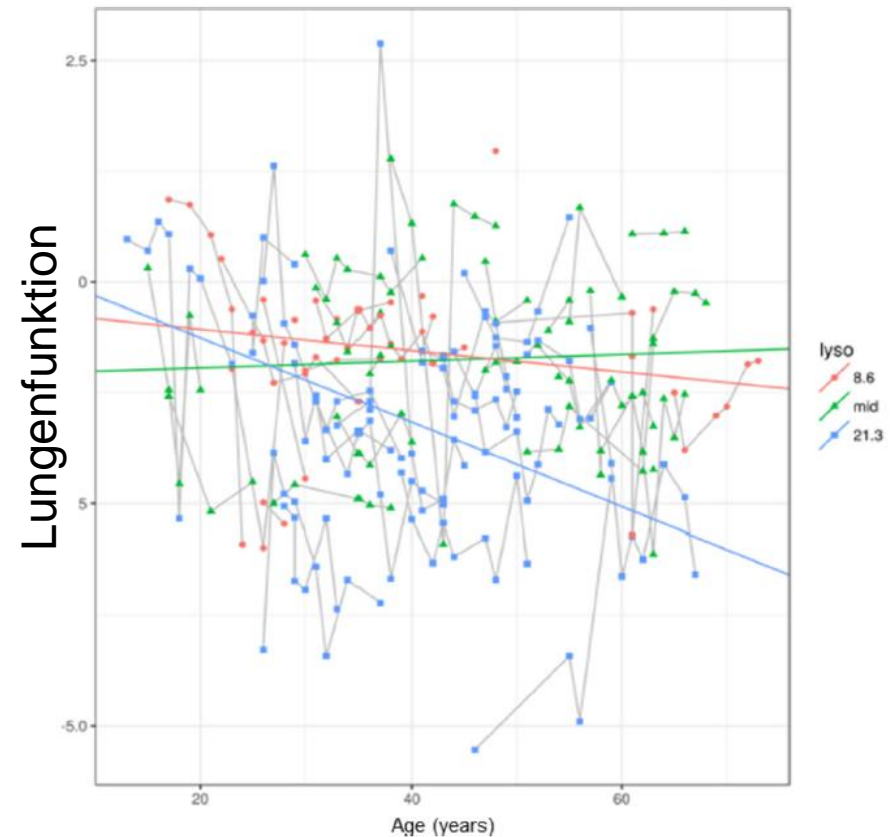
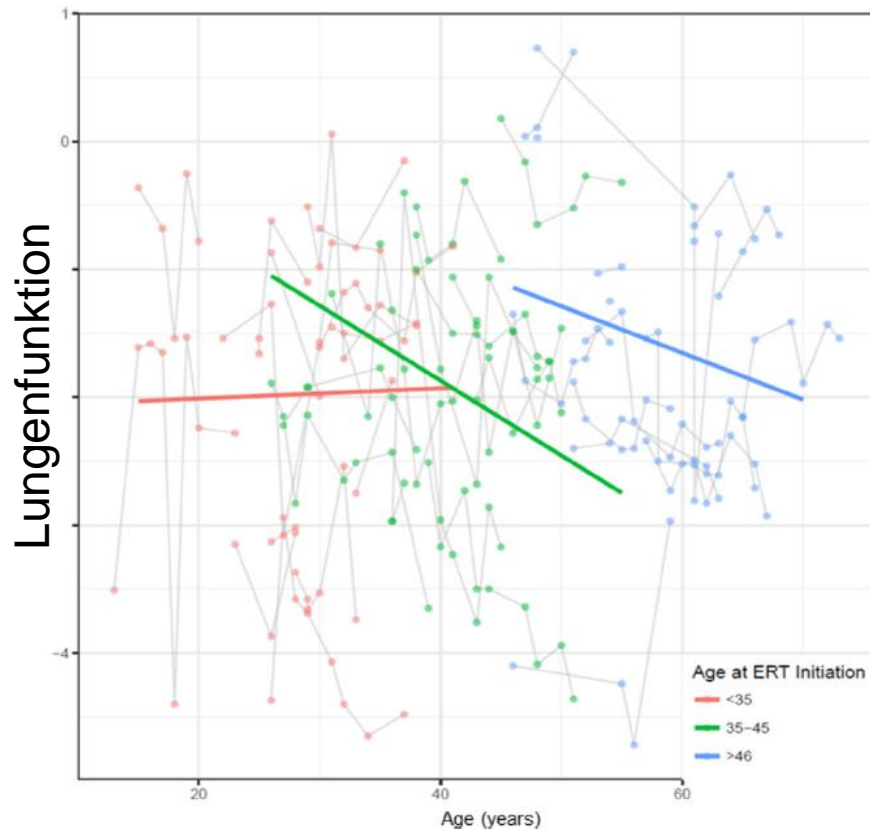
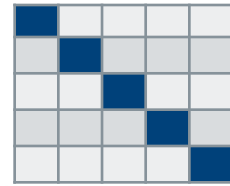


Mohamed FE, et al. Front Pharmacol. 2017 Jul 7; 8:448.



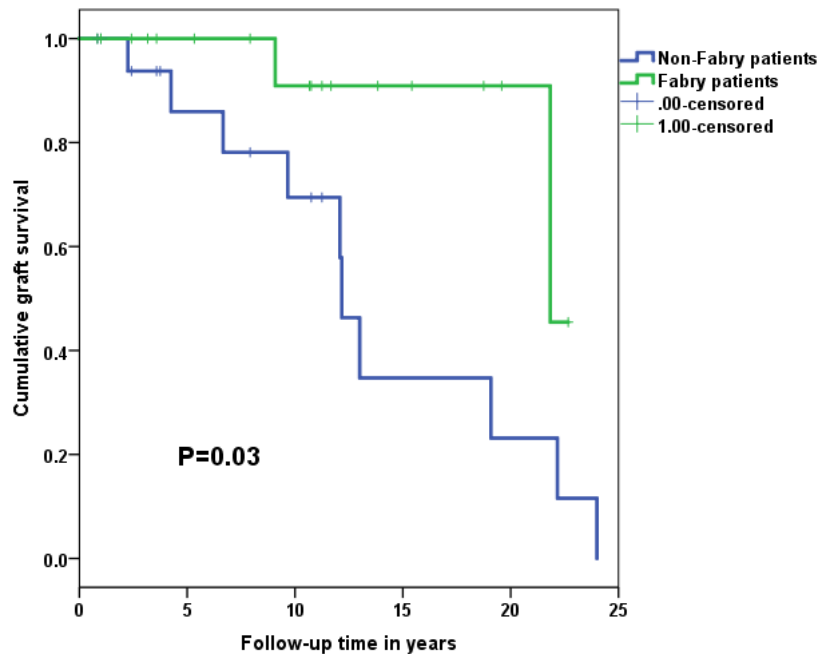
Künstler-AK "Eine gut verteidigte Festung!", Anstandsdame zwischen Soldat und Frau

Früherer Behandlungsbeginn schützt die Lungenfunktion

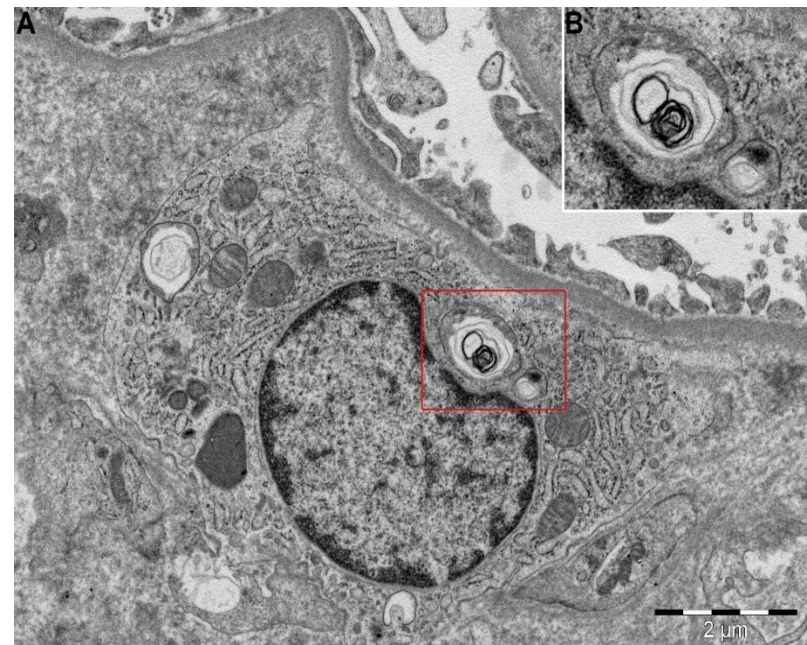
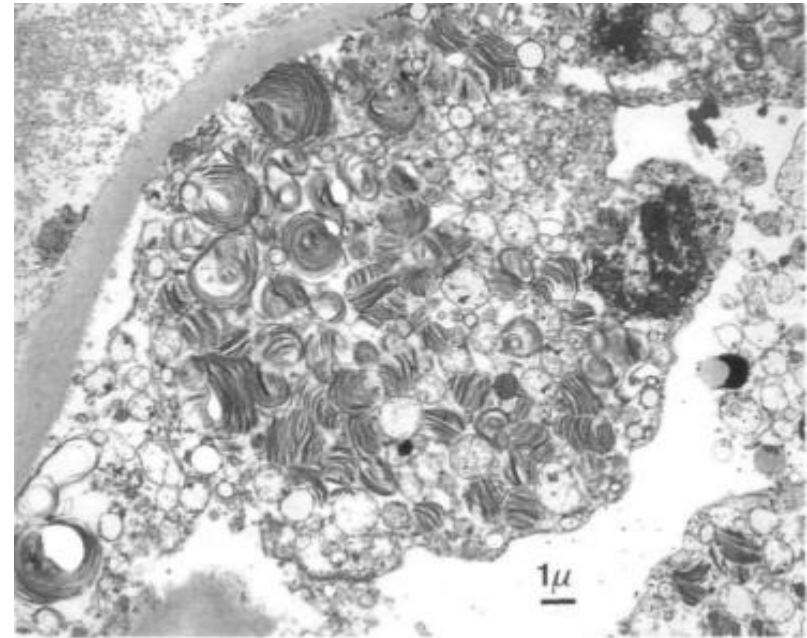


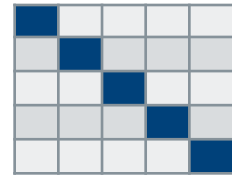
Eingeschlossen in die Studie: 53 Patienten mit Morbus Fabry, die mindestens 2 Lungenuntersuchungen bekommen haben.

Nierentransplantation

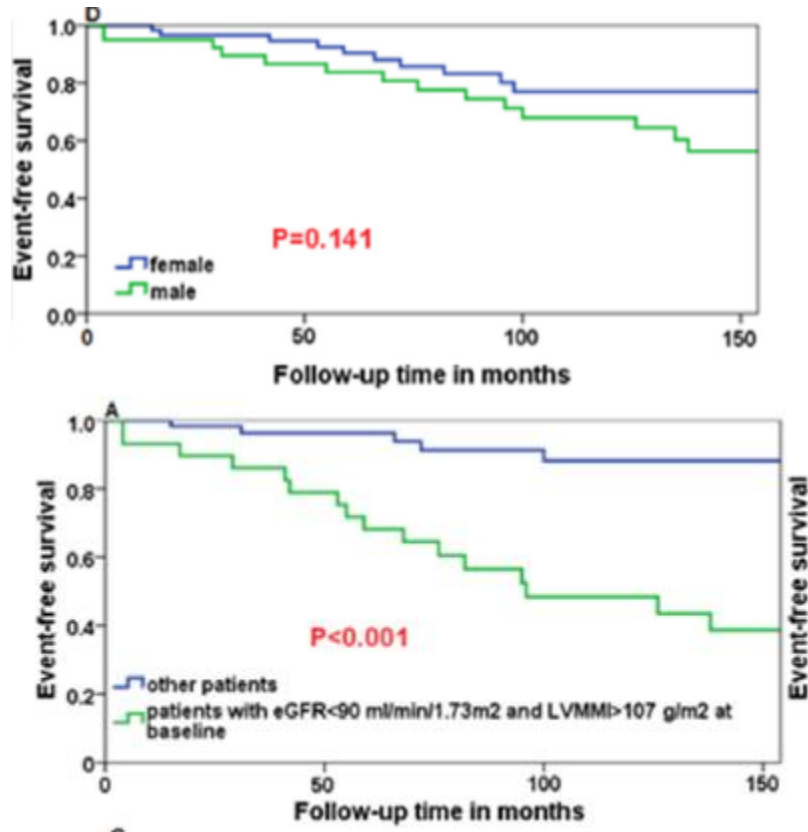


- 17 Fabry patienten mit Nierentransplantation
- Die bisher weltweit längste Beobachtungszeit von bis zu 25 Jahren
- Exzellentes Überleben von Patienten und Transplantat
- Enzymersatz-Therapie schützt das Transplantat und die anderen Organe





Risikoabschätzung: Patienten mit Herz- und Nierenbeteiligung, dem sogenannten kardio-renalen Syndrom, stehen unter einem höheren Risiko, Komplikationen zu entwickeln

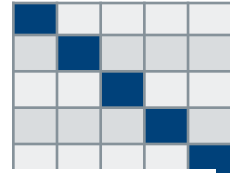


- 104 Patienten mit Morbus Fabry aus Zürich und Bern
- Komplikationen=Dialyse/Spitalaufenthalt wegen Herzdekompensation/Neuaufreten von Vorhofflimmern/Notwendigkeit Implantation eines Schrittmachers/Hirnschlag/Tod

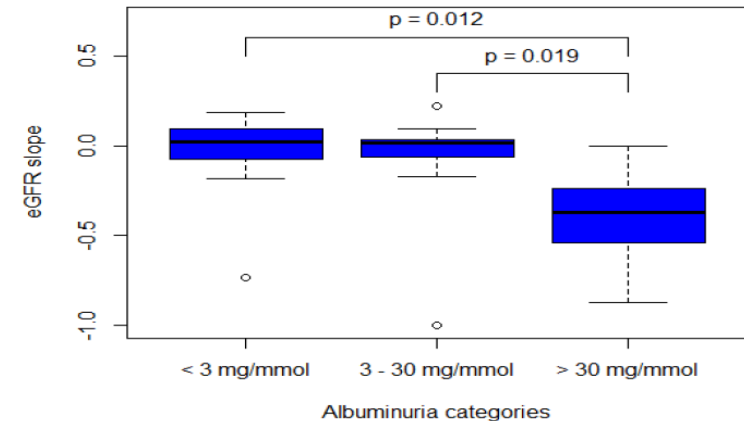
ICD, implantable cardioverter defibrillator; TIA, transient ischaemic attack.

Kein nierenschützender Effekt bei Initiierung der Enzyersatztherapie erst im fortgeschrittenen Stadium der Nierenerkrankung

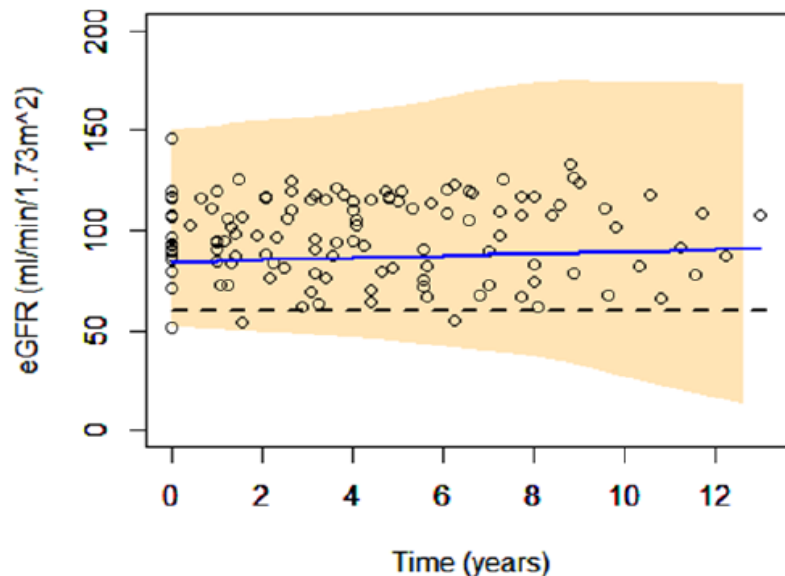
- Eingeschlossen wurden 98 Fabry Patienten aus Zürich und Bern
- Behandelt für im Median 9 Jahre
- Behandlungsbeginn: **36 Jahre** unter Frauen, **39 Jahre** unter Männern



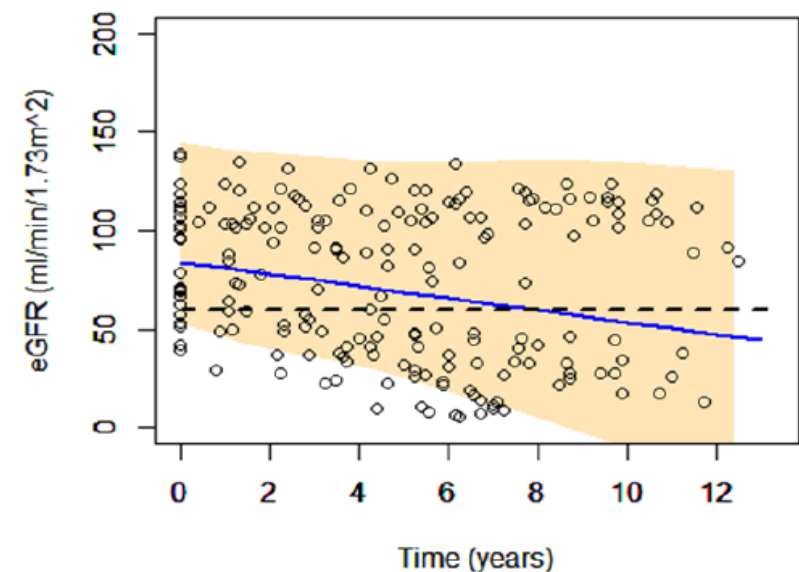
Comparison of eGFR slopes according to albuminuria categories



B Treated Females



C Treated Males



Zusammenfassung

- Morbus Fabry: ist eine fortschreitende Erkrankung mit vielfältigen Symptomen
- Aufgrund unspezifischer Symptome ist die Diagnose nicht immer leicht
- LysoGb3 kann helfen bei Diagnose und Risikoabschätzung
- Therapie, mittels Enzymeersatz oder Chaperon-Therapie, ist wichtig für einen günstigeren Verlauf

