

CME

Morbus Fabry: Selten, aber nicht zu verpassen



Klinik und Komplikationen

Klinik

Erstmals wurde die Anderson-Fabry-Erkrankung im Jahr 1898 vom englischen Arzt William Anderson und dem deutschen Arzt Johannes Fabry unabhängig voneinander bei Patienten mit «Angiokeratoma corporis diffusum» beschrieben. Die Erkrankung manifestiert sich durch Ablagerung der Sphingolipide, die aufgrund des Enzymdefekts der α -Galaktosidase A nicht mehr abgebaut werden können. Diese reichern sich insbesondere im Endothel der kleinen Gefässe sowie in verschiedenen Organen an (Abb. 1). Aufgrund der X-chromosomalen Vererbung erkranken Männer stets und übertragen das defekte Gen an die Töchter, jedoch nicht an die Söhne. Betroffene Frauen vererben das erkrankte X-Chromosom an 50% der Töchter und 50% der Söhne. Frauen können aufgrund der zufälligen X-Chromosom-Inaktivierung (Lyon-Hypothese) das Vollbild der Erkrankung zeigen oder nur Überträger der Erkrankung sein und keine Symptome aufweisen. Zudem zeigen sie meistens eine mildere Erkrankungsform. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung wird mit 1:40 000 bis 1:70 000 geschätzt.

Neurologische Manifestation

Die ersten Symptome sind Müdigkeit sowie neuropathische Schmerzen, die nicht selten als Wachstumsschmerzen oder Simulation missdeutet werden und schon in der Kindheit zu Depression führen können. Diese äussern sich in Form von Brennen an den Fusssohlen und Handflächen, Hypästhesien, sowie starke Schmerzen in Fingern und Zehen, die vereinzelt in Arme und Beine ausstrahlen. Sie können Tage bis Wochen anhalten und werden oft von Fieber und erhöhter BSG begleitet. Diese sogenannten Fabry-Krisen können durch verschiedene Trigger wie starke körperliche Aktivität, Stress, Hitze

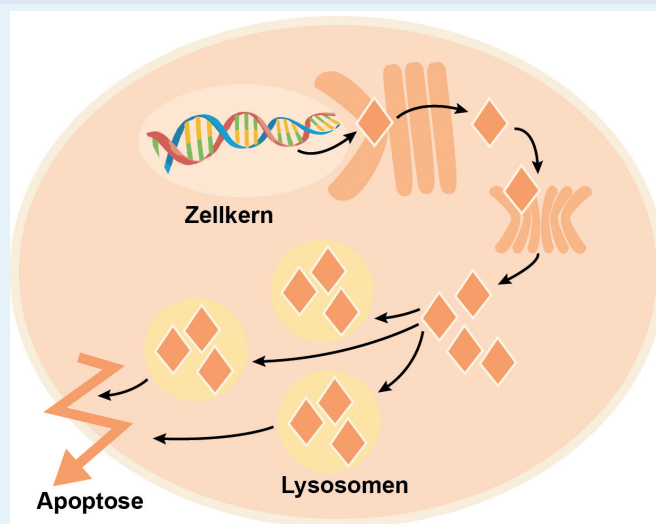


Abb. 1: Enzymdefekt der α -Galaktosidase A. Dieser führt zu einer Ansammlung von Sphingolipiden, die in den Lysosomen gespeichert werden und zum Zelltod führen.

ze oder Temperaturschwankungen ausgelöst werden. Ebenso treten Hypo- oder Anhidrose, fehlende Regulierung der Orthostase sowie Magen-Darm-Beschwerden als Ausdruck einer Dysfunktion des vegetativen Nervensystems auf. Im Erwachsenenalter kommt es meist durch ischämische oder hämorrhagische Insulte sowie TIA zu schwerwiegenden neurologischen Folgeerkrankungen, die je nach betroffener Region das Krankheitsbild kennzeichnen. Bei einem zerebralen Infarkt im jungen Erwachsenenalter sollte daher immer auch an die Differenzialdiagnose eines Morbus Fabry gedacht werden. Hörverlust besonders im Hochtonbereich, Tinnitus sowie Schwindel sind bei aurikulär-vestibulärem Befall beschrieben. Kopfschmerzen, Depression, vaskuläre Demenz und aseptische Meningitis sind weitere mögliche neurologische Manifestationsformen.

Im Schädel-MRI können sogenannte «white matter lesions» als Ausdruck von Sphingolipidablagerungen meist innerhalb der weissen Hirnsubstanz imponieren (Abb. 2). Zudem können

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

Gb3	Globotriaosylceramid
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie

Die Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAM/SGIM) anerkennt die online-CME der PRAXIS als Kernfortbildung AIM und vergibt pro online-CME AIM 1 Credit.



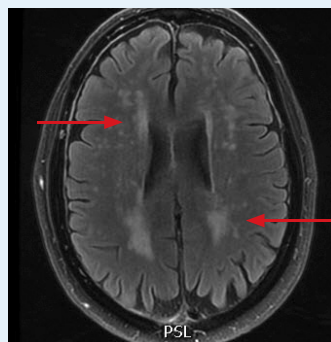


Abb. 2: Zerebrales MRI einer 39-jährigen Patientin mit Morbus Fabry: White matter lesions periventrikulär.



Abb. 3: CT-Schädel einer 38-jährigen Patientin mit Erstdiagnose eines Morbus Fabry: Infarkt im Versorgungsgebiet der A. cerebellaris posterior inferior links.



Abb. 4: Typische Hautveränderungen bei Morbus Fabry: Angiokeratome umbilikal.

hirnischämische Territorialinfarkte wie in Abbildung 3 oder Gefäsektasien hirnvorsorgender Arterien mit einem Morbus Fabry assoziiert sein.

Hautbeteiligung

Durch Endothelschäden und Gefässdilatation bilden sich bereits in der Kindheit Angiokeratome. Diese treten typischerweise zwischen Bauchnabel und Oberschenkel auf. Selten findet man sie auch an den Extremitäten, im Urogenitalbereich und noch seltener oral. Sie sind jedoch nicht zwingend für die Diagnose eines Morbus Fabry vorhanden, sondern können auch fehlen. Typische Angiokeratome sind auf den Abbildungen 4 und 5 zu sehen.

Nierenbeteiligung

Albuminurie, Proteinurie und chronische Niereninsuffizienz sind Ausdruck einer Fabry-Nephropathie. Mikroalbuminurie sowie Abnahme der Urinkonzentrationsfähigkeit sind erste Hinweise und können bereits in der Kindheit auftreten. Eine glomeruläre Hyperfiltration wird manchmal vor dem schnellen Abfall der Nierenfunktion beobachtet. Die Fabry-Nephropathie verläuft meistens progredient und führt nicht selten zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie wie Dialyse oder Nierentransplantation. Eine Nierenbiopsie zeigt typische Myelinkörperchen, auch Zebrakörperchen genannt, als Ausdruck von Sphingolipidablagerungen in den glomerulären, tubulären oder endothelialen Lysosomen (Abb. 6).

Kardiovaskuläre Manifestation

Bereits in der Adoleszenz können der Sinusknoten sowie Leitungsbündel involviert sein und zu verkürztem PR-Intervall, Arrhythmien, fehlender Herzfrequenzvariabilität gefolgt von Klappeninsuffizienzen führen. Sphingolipideinlagerungen



Abb. 5: Typische Hautveränderungen bei M. Fabry: Angiokeratome der Fingerkuppen sowie Digitus V.

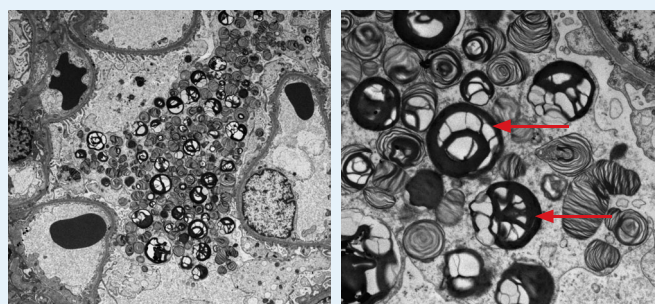


Abb. 6: Die Nierenbiopsie zeigt ultrastrukturell typische lamellierte lysosomale Inklusionen (Myelinkörperchen oder Zebrakörperchen genannt) in Podozyten als Ausdruck von Sphingolipidablagerungen (Originalvergrößerung links x2600, rechts x10500).

im Herzmuskel führen zu einer fortgeschrittenen diastolischen Dysfunktion und später zur konzentrischen Hypertrophie (Abb. 7 links). Im fortgeschrittenen Stadium bildet sich

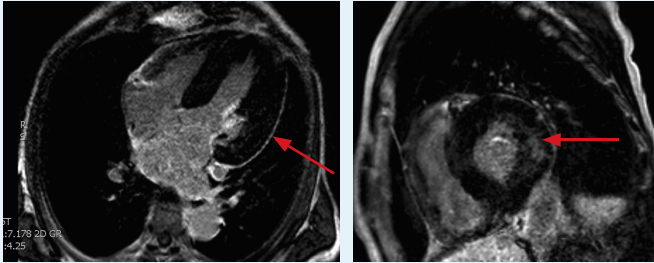


Abb. 7: MRI Herz eines 60-jährigen Patienten mit M. Fabry: Im Vierkammerblick (links) sowie in der kurzen Achse ist eine deutliche LVH sichtbar.

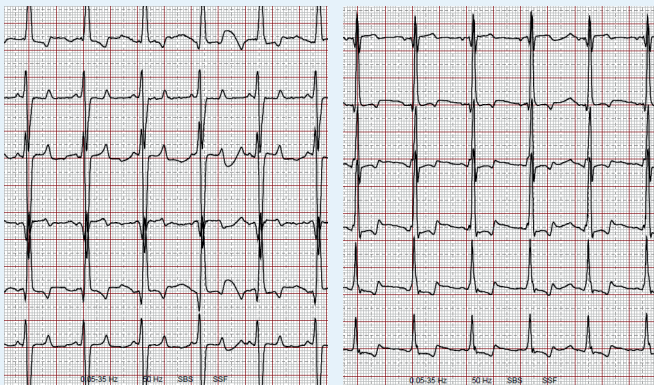


Abb. 8: Elektrokardiogramm eines 39-jährigen Patienten mit M. Fabry: Repolarisationsstörungen sowie Linksherzhypertrophiezeichen.

eine basolateral beginnende, fortschreitende Myokardfibrose, was pathognomonisch für Morbus Fabry ist (Abb. 7 rechts). Durch die Beteiligung der Koronargefässendothelien kann es zum Myokardinfarkt kommen. Im Rahmen eines Ungleichgewichts von Vasokonstriktion und -dilatation entstehen Lymphödeme insbesondere der unteren Extremitäten. Im 12-Ableitungs-EKG können typische Repolarisationsstörungen wie in Abbildung 8, Reizleitungsstörungen sowie Linksherzhypertrophie-Zeichen imponieren. Falls eine Myokardbiopsie durchgeführt wird, können die oben genannten Myelin- oder Zebrakörperchen ebenfalls in den Kardiomyozyten gesehen werden (Abb. 9).

Gastrointestinal

Führend sind Abdominalschmerzen, Diarrhö, Meteorismus, Nausea und Erbrechen, die sich mit fortschreitendem Alter eher zurückbilden. In der Kindheit kann dies zu Untergewicht und Entwicklungsverzögerungen führen.

Pulmonal

Häufig beobachtet werden bronchoobstruktive Veränderungen, die zu Belastungsdyspnoe oder chronischem Husten führen.

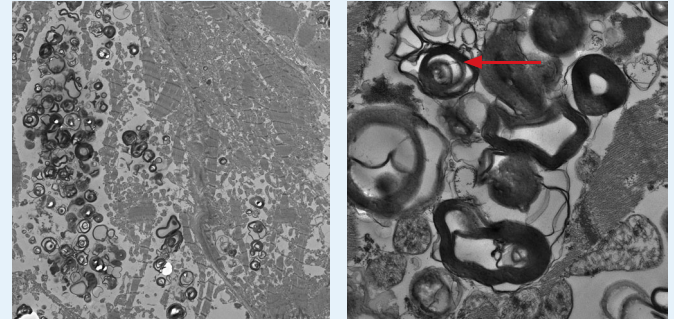


Abb. 9: Die Myokardbiopsie zeigt elektronenmikroskopisch intrazelluläre lamellierte Myelinkörperchen (Originalvergrößerung links x700, rechts x6000).

Rheumatologisch

Das Raynaud-Phänomen wird durch Temperaturveränderungen getriggert. Zudem können Arthralgien und Myalgien, begleitet von Fieber, auftreten. Bei ossärer Beteiligung wurde Osteopenie bis zur avaskulären Femurkopfnekrose beobachtet.

Ophthalmologisch

Die Cornea verticillata ist eine wirbelförmige weisslich-gelbliche Trübung im unteren Drittel der Hornhaut, die nicht bis an den Limbus reicht und beim M. Fabry durch epitheliale Ablagerungen eines Sphingolipids bedingt ist. Sie ist meistens subjektiv nicht störend, selten berichten Patienten über einen Blau-Eindruck. Eine Cornea verticillata kann auch durch eine Vielzahl von Medikamenten bedingt sein, wie z.B. Amiodaron, Chloroquin, Tamoxifen, Indometacin, Tyrosinkinase-Hemmer u.a. (Abb. 10).

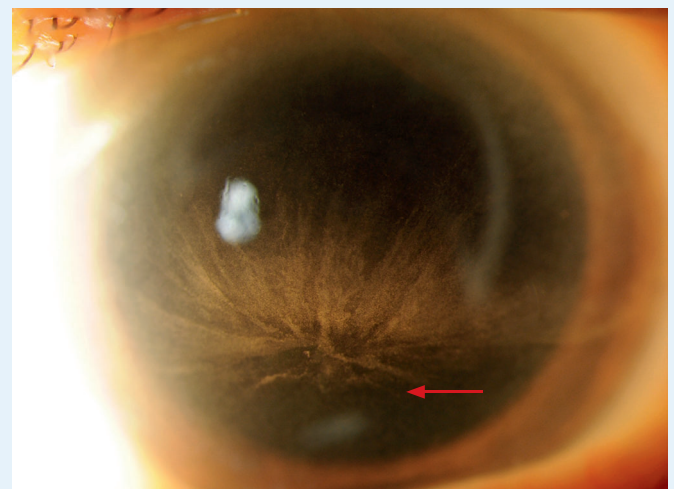


Abb. 10: Spaltlampenuntersuchung einer Cornea verticillata bei M. Fabry: Daneben kann man bei M. Fabry am Auge vermehrte Tortuose der Bindehaut- und der Netzhautgefässe, periphere Linsentrübungen sowie periphere Hornhauttrübungen beobachten.



Abklärungsstrategie

1. **Anamnese:** Zunächst sollte eine ausführliche Anamnese mit Befragung nach den typischen Symptomen erfolgen.
2. **Familienanamnese:** Die Familienanamnese kann aufgrund der X-chromosomalen Vererbung weitere Hinweise auf einen Morbus Fabry geben.
3. **Körperliche Untersuchung:** Mittels ausführlicher körperlicher Untersuchung können typische Stigmata wie Angiokeratome oder Cornea verticillata sichtbar werden.
4. **Frühzeitige zerebrovaskuläre/kardiale Beteiligung:** Besonders zerebrovaskuläre Ereignisse, Kardiomyopathien im jungen Alter sowie eine unklare Nephropathie sollen an Morbus Fabry denken lassen.
5. **Routinelabor:** Da es sich beim Morbus Fabry um eine Multisystemerkrankung handelt, sollte eine ausführliche Labordiagnostik durchgeführt werden.
 - Kreatinin, Kalzium, Phosphat, Harnstoff, Urinsediment. Die Fabrynephropathie beginnt häufig mit einer Albuminurie, weshalb man einen Spontanurin auf Albumin/Kreatinin-Quotient benötigt.
 - Elektrolyte wie Kalzium, Magnesium, Natrium, Kalium sowie Vitamin B12, Borrelie und Lues-Serologie können zur Abklärung neuropathischer Schmerzen herangezogen werden.
 - BNP oder pro-BNP, Troponin und CK als Hinweis auf eine kardiale Beteiligung
 - Cholesterin (Gesamt, LDL, HDL), Triglyzeride, Glukose/HbA_{1c} zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos

- GOT, GPT, γ -GT, AP, Bilirubin, Amylase, CRP bei gastrointestinalen Beschwerden. Sie sind häufig normwertig messbar.
- EKG mit typischen Repolarisationsstörungen, Reizleitungsstörungen Linksherzhypertrophie-Zeichen.

Weitere Abklärungen

- Die klinischen Symptome entscheiden, ob ein EKG, Holter-EKG, Ergometrie, TTE oder eine Spirometrie indiziert sind.
- Im kardialen MRI zeigen sich erste Hinweise auf eine zunächst meist basolaterale Myokardfibrose (*gadolinium late enhancement*) sowie Anzeichen von der damit einhergehenden linksventrikulären Hypertrophie.
- Je nach neurologischen Symptomen sollte neben der neurologischen Untersuchung ein zerebrales MRI durchgeführt werden. Hier können sich typischerweise periventrikuläre *white matter lesions* zeigen. Auch Mikroblutungen, kortikale sowie tief lakunäre Infarkte können sichtbar werden. Ergänzend kann mittels Liquorpunktion eine aseptische Meningitis diagnostiziert werden.
- Eine ophthalmologische Untersuchung sollte bei Verdacht durchgeführt werden. Die Cornea verticillata (Abb. 10) ist in der Untersuchung mittels Spaltlampe sichtbar.
- Audiometrie, Tympanometrie, Otoakustische Emission und Kopf-Tilt-Test sollten als weiterführende Diagnostik bei vestibulo-aurikulären Symptomen angewandt werden.



Diagnosekriterien/Ursachen/Differenzialdiagnose

Diagnosekriterien

Zu spezifischen Tests gehören:

- Biochemische Diagnostik: Sowohl im Plasma als auch in den homogenisierten Leukozyten kann die Aktivität der α -Galaktosidase A gemessen werden. Diese kann bei Frauen falsch-negativ ausfallen, weshalb zur genauen Diagnostik noch ein Gentest erfolgen soll.
- Gendiagnostik: Über eine genetische Untersuchung kann die Diagnose gesichert werden. Die lysosomale α -Galaktosidase A ist über das Gen GLA kodiert und auf dem langen Arm des

X-Chromosoms in Position Xq22 lokalisiert. Das Gen GLA kann durch Missense-, Nonsense-, Punkt- oder Deletions- oder Insertionsmutationen verändert sein.

Differenzialdiagnose

Da die Erkrankung selten vorkommt, werden viele Patienten falsch oder erst mehrere Jahre nach Auftreten der ersten Symptome diagnostiziert. Je nach klinischen Symptomen können die Differenzialdiagnosen sehr breit sein (Tab. 1).

Tab. 1: Differenzialdiagnosen nach Organbeteiligung

	Differenzialdiagnose	Fabry-Symptom
Neurologie	Multiple Sklerose	Hirnschlag
	Chronisch-intermittierende Polyneuropathie	Schmerzen, Dysästhesien in Händen und Füßen
	Raynaud-Syndrom	Schmerzen abhängig von Temperaturveränderungen
	Morbus Menière	Tinnitus, Schwindel, Hörverlust
Dermatologie	Petechien	Angiokeratome
	Vaskulitis	Mikrovaskuläre Veränderung
Nephrologie	Glomerulonephritis	Niereninsuffizienz
Kardiologie	Myokarditis	Dyspnoe
Rheumatologie	Rheumatoide/juvenile Arthritis	Arthralgien, Erhöhte BSG
	Rheumatisches Fieber	Arthralgien, Fieber, erhöhte BSG
	Autoimmun-Erkrankung (z.B. Lupus erythematoses)	Angiokeratome
	Wachstumsschmerzen	Schmerzen in den Extremitäten
Gastrointestinal	Entzündliche Darmerkrankung	Diarrhö, Nausea, Erbrechen, abdominale Schmerzen
	Appendizitis, Nierenkolik	Schwere Abdomenschmerzen u.a. rechter Unterbauch
Hämatologie/ Onkologie	Erythromelalgia	Akute Schmerzen in Extremitäten
Ophthalmologie	Medikamenten-induzierte Cornea verticillata (Phenothiazin, Chloroquin, Indometacin, Amiodaron)	Asymptomatisch



Therapie und Prognose (ev. Prävention)

Therapie

1. **Enzyersatztherapie:** Seit August 2001 ist in Europa eine Enzyersatztherapie mit dem fehlenden Enzym α -Galaktosidase A verfügbar, die gentechnologisch hergestellt wird. Es stehen zwei Präparate zur Verfügung, die alle zwei Wochen intravenös verabreicht werden (Agalsidase alfa [Replagal®] 0,2 mg/kgKG; Agalsidase beta [Fabrazyme®] 1 mg/kgKG). Fieber, Schüttelfrost, Flush oder Schmerzen sind als Infusionsreaktionen beschrieben, die mit Paracetamol behandelt werden. Allergische Reaktionen wie Pruritus, Exanthem, Urtikaria bis zu anaphylaktischem Schock treten seltener auf. Eine Erkrankungsprogression oder akute Verschlechterung wie z.B. zerebrovaskuläre Ischämien können jedoch nicht immer durch eine Enzyersatztherapie verhindert werden.
2. **Supportive Therapie:** Je nach Symptomen ist eine analgetische Therapie notwendig. Diese kann bei neuropathischen Schmerzen um Carbamazepin, Gabapentin oder Amitriptylin ergänzt werden. Bei Schmerzkrisen müssen gelegentlich Opiate verwendet werden. Je nach Verlauf können eine antidepressive Medikation sowie eine psychiatrische Begleitung notwendig werden. Des Weiteren sollte eine Therapie mit einem ACE-Hemmer bei Proteinurie im Rahmen einer renalen Beteiligung begonnen werden. Je nach Kardiomyopathie und damit einhergehendem Risiko einer Herzrhythmusstörung kann die Implantation eines Herzschrittmachers indiziert sein. Ausgeprägte Angiokeratome könnten mittels Kryotherapie behandelt werden. Eine genetische Beratung ist ebenfalls wichtig, um alle betroffenen

Familienmitglieder zu diagnostizieren und ggf. einer Enzyersatztherapie zugänglich zu machen.

Prognose

Mit fortschreitendem Alter kommt es insbesondere bei unbehandelten Patienten zu einer progredienten Verschlechterung der betroffenen Organe. Renale, kardiale oder kardiovaskuläre Komplikationen können die Lebenserwartung je nach Verlauf um 10–20 Jahre reduzieren. Viele Patienten profitieren von der Enzyersatztherapie, sodass bereits vorhandene Endorganschäden nicht weiter fortschreiten oder Symptome sogar regredient sein können. Der Wechsel auf eine orale Enzyersatztherapie sowie eine kurative Gentherapie sind Gegenstand der aktuellen klinischen Forschung.

Prävention

Eine kurative Therapie ist aktuell nicht vorhanden. Schmerz auslösende Reize wie Stress, körperliche Anstrengung, Temperaturänderungen sowie Hitze sollten auf ein Minimum reduziert werden. Bei hohen Temperaturen ist auf eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr zu achten. Des Weiteren sollte auf Noxen wie Nikotin bei potenziell pulmonaler Beteiligung verzichtet werden. Bei bereits vorhandenen zerebro- oder kardiovaskulären Komplikationen kann mittels Sekundärprophylaxe (ASS, Statin) das Risiko einer Krankheitsprogression reduziert werden. Jährliche Kontrolluntersuchungen werden allen Patienten empfohlen.

Fallbericht zu «Morbus Fabry»



Anamnese der Patientin

Jetziges Leiden: Vorstellung einer 38-jährigen Patientin aufgrund von starkem Schwindel, Nausea, Erbrechen und starken Kopfschmerzen seit zwei Tagen. Zudem ist eine leichte Körperschwäche aufgefallen. Die Patientin war bisher gesund und äusserte keinerlei Beschwerden.

Familienanamnese: Der Vater der Patientin beklagte eine ausgeprägte Hitzeintoleranz. Er berichtete, dass er während der Militärzeit an besonders heissen Tagen zwingend in einen Bach springen musste, um sich darin abzukühlen, was von seinen Vorgesetzten wenig verstanden wurde. Die Schwester der Patientin berichtet über seit Kindheit bestehende Sensibilitätsstörungen an Fingern und Zehen. Eine weitere Schwester war beschwerdefrei.

Systemanamnese: Schwitzen sei unauffällig; es sind keine gastrointestinales Beschwerden, keine Akroparästhesien, keine Hautveränderungen aufgefallen. Keine Arthralgien; Dyspnoe in Ruhe oder Belastung wurde verneint.

Status nach Nikotinabusus cum 10 py, abstinent seit fünf Jahren, Alkohol sehr selten, keine weiteren Drogen.

Persönliche Anamnese: 2. Gravida, 2. Para, 1 Sohn (10 Jahre), 1 Tochter (13 Jahre), Status nach Appendektomie 2012

Medikamente: Vitamin D 1000 UI/Tag, Paroxetin 20 mg/Tag

Weg zur Diagnose/Kommentar

Hinweise für eine zerebrovaskuläre Ischämie in jungem Alter sollten differenzialdiagnostisch an einen Morbus Fabry denken lassen.

Die für M. Fabry typischen Symptome der Familienangehörigen (Hitzeintoleranz, Sensibilitätsstörungen der Finger und Zehen) erhärten die Verdachtsdiagnose. Diese können imkomplett sein oder sogar fehlen.

Der Nikotinabusus stellt ein zusätzliches kardiovaskuläres Risiko für die Patientin dar.

Nach Diagnosestellung ist eine genetische Beratung für alle Verwandten empfehlenswert.



Befunde der Patientin

Weg zur Diagnose/Kommentar

Status

38-jährige Patientin mit diskreter Hemiparese rechts sowie Gangataxie, Endstellnystagmus beim Blick nach rechts, breitbasig ataktischem Stand und Gangbild.

Aktuelle Therapie

Da ausserhalb des Lysezeitfensters nur Sekundärprophylaxe mit Acetylsalicylsäure 100 mg indiziert.

Routinelabor

CRP	20 mg/l	(↑)	(<5)
BSG	50 mm/s	(↑)	(<20)
Na	135 mmol/l		(136 – 145)
K	3,7 mmol/l		(3,3 – 4,5)
Krea	60 mmol/l		(3,3 – 4,5)
GOT	28 U/l		(<50)
GPT	30 U/l		(<50)
Gluk	8 mmol/l		(3,9 – 5,8)
Lakt	4 mmol/l		(0,5 – 1,6)
Hb	129 g/l		(117 – 153)
Tc	246 G/l		(143 – 400)
Lc	12 G/l	(↑)	(3,0 – 9,6)

Routinelabor (Entzündungsparameter, Glukose, Laktat, Kreatinin, Urinstatus)

Zerebrales CT nativ und Angiografie

Das Labor ist bei Endorganschäden wegweisend, kann daher keine Auffälligkeiten zeigen. Die erhöhten Entzündungsparameter sind unspezifisch.

Weitere Befunde

cCT ohne KM, ausgedehnter frischer Infarkt im Mediastromgebiet links (Abb. 3).

Alter Infarkt okzipital rechts, lakunäre Läsion Stammganglien links, frischer Infarkt im Mediastromgebiet links. Duplexsonografisch kompletter Verschluss der A. carotis links

Erweitertes Labor

ANA-negativ, ANCA-negativ, Lipidstatus unauffällig, Mikroalbuminurie

Suche nach Systemerkrankung bei junger Patientin mit zerebralen Ischämien



Therapie der Patientin

Die Diagnose des Infarkts im Stromgebiet der *A. cerebellaris inferior posterior* links wurde zwei Tage nach Auftreten der ersten Symptome gestellt. Eine Lyse ist somit nicht mehr möglich. Es wurde Acetylsalicylsäure als Sekundärprophylaxe begonnen. Da die Patientin den zerebralen Infarkt im jungen Alter erleidet, sollte an die Differenzialdiagnose einer Systemerkrankung gedacht werden. Aufgrund der Symptome der Familienangehörigen (Hitzeintoleranz, Sensibilitätsstörungen der Finger und Zehen) wird die Enzymaktivität der α -Galaktosidase A geprüft sowie ein Gentest auf Morbus Fabry durchgeführt.

Bei Nachweis eines Morbus Fabry mit Organbeteiligung ist der Beginn einer Enzyersatztherapie mit Replagal® 0,2 mg/kgKG i.v. oder Fabrazyme® 1 mg/kgKG i.v. alle 14 Tage lebenslang indiziert. Die kardiologische sowie pulmonale Diagnostik war unauffällig. Des Weiteren wird die Patientin an ein Morbus-Fabry-Kohortenzentrum angebunden, in dem alle 12 Monate umfassende Verlaufskontrollen stattfinden. Diese befinden sich für alle deutschsprachigen Patienten in der Klinik für Innere Medizin (KIM) des Universitätsspitals Zürich. Alle französisch sprechenden Patienten werden in Lausanne CHUV betreut. Trotz der eingeleiteten Therapie kam es zu zwei weiteren symptomatischen zerebralen Ischämien. Eine genetische Beratung der Familienmitglieder wurde vorgenommen.

Zusammenfassung

Beim Morbus Fabry handelt es sich um eine X-chromosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen Enzymdefekt der α -Galaktosidase A entsteht. Es kommt zu einer Anreicherung der Sphingolipide in den Lysosomen des Gefäßendothels sowie verschiedener Organe. Am häufigsten involviert sind Niere, Herz, Nervensystem, Gastrointestinaltrakt sowie die Augen. Nicht selten wird ein schwerer progredienter Krankheitsverlauf beobachtet, mit ersten Symptomen bereits in der Kindheit. Aufgrund der unspezifischen Krankheitssymptome ist es nicht einfach, die Erkrankung zu diagnostizieren, sodass sie häufig erst im Erwachsenenalter erkannt wird. Die ersten Symptome in der Kindheit beginnen oft mit schmerzhaften Akroparästhesien im Rahmen von peripheren Neuropathien. Hinzu kommen Müdigkeit, Fieberschmerzkrisen, gastrointestinale Symptome. Im fortgeschrittenen Stadium kann Morbus Fabry aufgrund von Endorganschäden wie Niereninsuffizienz, Schlaganfall oder Herzrhythmusstörungen bei Kardiomyopathie tödlich enden.

Meistens sind Männer schwerer von der Krankheit betroffen. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung wird mit 1:40 000 bis 1:70 000 geschätzt. Die einzige kausale Therapie stellt aktuell der Enzyersatz dar.

Schlüsselwörter: Morbus Fabry – lysosomale Speicherkrankheit – Anderson-Fabry-Erkrankung

Fragen zu «Morbus Fabry»

Frage 1

Welche Symptome lassen an einen Morbus Fabry denken?

(Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Korneabeteiligung mit Sehstörungen bis Sehverlust
- b) Angiokeratome insbesondere am Stamm und den Oberschenkeln sowie selten oral
- c) Raynaud-artige Schmerzen sowie Parästhesien der Akren, Anhidrosis
- d) Indolente Ulzerationen oral sowie an den Akren
- e) Psychiatrische Symptome, insbesondere Depressionen

Frage 2

Welche Diagnostik kann zur Abklärung eines Morbus Fabry sinnvoll sein?

(Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Kreatinin, Harnstoff, Kalzium, Phosphat, Urinstatus
- b) Spirometrie mit Diffusion
- c) ANA, ANCA, EBV, CMV, Parvovirus
- d) TTE, MRI-Herz, Ergometrie, Holter-EKG
- e) Kopf-Tilt-Test, Okulomotorik, Audiometrie, Tympanometrie

Frage 3

Welche Aussagen zur Therapie bei Morbus Fabry ist richtig?

(Einfachauswahl, eine richtige Antwort)

- a) Die Therapie besteht aus einem spezifischen Autoantikörper, der gentechnisch hergestellt wird.
- b) Die Therapie kann über eine orale Medikation einmal pro Monat durchgeführt werden.
- c) Die Schmerztherapie muss bei manchen Patienten um Carbamazepin, Gabapentin oder Amitriptylin ergänzt werden.
- d) Die Therapie führt zu einer Verbesserung der Beschwerden und Funktionsdefizite sowie letztendlich zu einer Heilung der Erkrankung.

- e) Die Therapie ist alternativ auch über eine transkutane Applikation (Pflaster) möglich.

Frage 4

Welche Aussage zur Vererbung des Morbus Fabry ist richtig?

(Einfachauswahl, eine richtige Antwort)

- a) Betroffene Frauen erkranken immer an Morbus Fabry.
- b) Die Kinder eines an Morbus Fabry erkrankten Vaters sind immer von der Erkrankung betroffen.
- c) Aufgrund der zufälligen X-Inaktivierung im Rahmen der Lyon-Hypothese können Männer keine Symptome oder das Vollbild der Erkrankung zeigen.
- d) Eine von Morbus Fabry betroffene Mutter gibt das defekte Gen in 50% an ihre Kinder weiter.
- e) Aufgrund des autosomal-dominanten Erbgangs sind Männer und Frauen gleichermassen betroffen.

Frage 5

Welche Aussagen sind falsch?

(Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Bei fortschreitender renaler Beteiligung kann eine Dialyse notwendig werden.
- b) Hitze, Stress und Temperaturschwankungen können eine Fabry-Krise auslösen.
- c) Die Präimplantationsdiagnostik wird in der Schweiz regelmässig angewendet, um die Weitergabe des erkrankten Gens pränatal zu überprüfen.
- d) Die Chorionzottenbiopsie oder Amnionzentese zeigt, ob das erkrankte Gen an das ungeborene Kind vererbt wurde.
- e) Aufgrund des Enzymdefekts erleiden die Kinder eine Adipositas.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Albina Nowak
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich

albina.nowak@usz.ch

Autoren

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich

Dr. med. Carolin Steinack, Dr. med. Ariana Gaspert, Dr. med. Ronald Kovacs, Dr. med. Albina Nowak

Bibliografie

1. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, et al.: Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. BMC Neurology 2011; 11: 61.
2. Martins AM, D'Almeida V, Kyosen SO, et al.: Guidelines to Diagnosis and Monitoring of Fabry Disease and Review of Treatment Experiences. J Pediatr 2009; 155: (Suppl. 4): S19–31.
3. Germain DP: Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 30.
4. El-Abassi R, Singhal D, England JD: Fabry's disease. J Neurol Sci 2014; 344: 5–19.
5. Weidemann F, Niemann M, Störk S: Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. J Intern Med 2013; 274: 331–341.
6. Franzen D, Krayenbuehl PA, Lidove O, Aubert JD, Barbey F: Pulmonary involvement in Fabry disease: Overview und perspectives. Eur J Intern Med 2013; 24: 707–713.

CME-Antworttalon



Um Ihre Bestätigung für das Bearbeiten der CME zu erhalten, schicken Sie uns bitte den ausgefüllten Antworttalon **bis spätestens 19. Juli 2015** mit einem frankierten und an Sie adressierten Rückumschlag an Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Redaktion PRAXIS, Länggass-Strasse 76, Postfach, 3000 Bern 9. **Sie können die Fragen auch online unter www.praxis.ch lösen.**

Ihre Antworten zum Thema «Morbus Fabry: Selten, aber nicht zu verpassen»

	1	2	3	4	5	Absender
a	☐	☐	☐	☐	☐	Name Adresse
b	☐	☐	☐	☐	☐	Vorname
c	☐	☐	☐	☐	☐	Titel/FMH PLZ, Ort
d	☐	☐	☐	☐	☐	
e	☐	☐	☐	☐	☐	Datum Unterschrift