

Morbus Fabry

► Definition

Klinik: Führende Symptome sind **multiple Angiokeratome** der Haut (auch bei Konduktorinnen), schmerzhafte Parästhesien an Händen und Füßen, Hornhauttrübungen, später Kardiomyopathien und Nierenversagen.

Diagnostik: Der Enzymdefekt ist in Leukozyten- und Fibroblastenkulturen sowie Organbiopsaten nachweisbar. Die pränatale Diagnose ist möglich.

Therapie: Als kausale Therapie wird heute rekombinante α -Galactosidase eingesetzt. Bei Niereninsuffizienz ist eine Nierentransplantation zu erwägen. Gegen schmerzhafte Parästhesien haben sich Diphenylhydantoin oder Carbamazepin bewährt.

Prognose: Die Lebenserwartung ist reduziert (Herz- oder Nierenversagen, seltener Hirnblutungen).

Morbus Gaucher

► Definition

Klassifikation und Klinik: Tab. 8.10.

Diagnostik: Im Knochenmark finden sich „Gaucherzellen“ (Abb. 8.8). Wichtig ist die Bestimmung der Chitotriosidase im Plasma, die bis 1000-fach erhöht ist. Die pränatale Diagnose ist möglich.

Therapie: Lebenslange Enzymtherapie (i. v.) mit rekombinanter β -Glukozerebrosidase (Cerezym, Imiglucerase). Organvergrößerungen sprechen auf diese Therapie gut an. Beim akut neuropathischen Verlauf hat diese Therapie keinen Erfolg.

Noch wenig Erfahrung besteht mit der Therapie mit Miglustat (oral), das die Glukosylceramid-Synthese hemmt.

Morbus Fabry

► **Definition.** X-chromosomal-rezessiv (Xq22) vererbter Defekt der α -Galaktosidase A mit intrazellulärer Speicherung von Zeramidtrihexosid im gesamten Organismus (Inzidenz: 1 : 40.000 – 1 : 117.000).

Klinik: Die führenden Symptome treten meist erst im späten Kindesalter auf: starke Parästhesien und Schmerzattacken in Händen und Füßen (Akroparästhesien), teleangiektasieartige Veränderungen der Haut (**Angiokeratoma corporis diffusum**) mit rot-blauen, hyperkeratotischen Papeln, auch bei Konduktorinnen; später Hornhauttrübungen, Kardiomyo- und Nephropathien. Auch Störungen im Bereich des sympathischen Nervensystems wie der Temperaturregulation mit Hypohidrose sind bekannt. Durch Einlagerung der Ceramidhexoside in Gefäße können sich Infarkte im Gehirn („Hirnschlag“), im Herzen und den Nieren bilden. Hornhauteinlagerungen (Cornea verticillata) treten bei 70–80% aller Fabry-Patienten auf.

Diagnostik: Die fehlende oder verminderte Aktivität der α -Galaktosidase lässt sich in Serum, Plasma, in Leukozyten- und Fibroblastenkulturen sowie in Organbiopsaten (auch in der Dünndarmschleimhaut) nachweisen. Im Urin findet sich vermehrt Zeramidtrihexosid. Die pränatale Diagnose (Amnionzellkultur, Chorionzotten) ist möglich.

Therapie: Als kausale Therapie wird heute rekombinante α -Galactosidase (Agalsidase Beta, Fabrazyme) mit 1 mg/kg i. v. alle 2 Wochen eingesetzt. Die Therapie wird mit Auftreten der Schmerzen (meist ab dem 4. Lebensjahr) begonnen. Bei Niereninsuffizienz muss eine Nierentransplantation in Erwägung gezogen werden. Im transplantierten Organ kommt es nicht zu einer Zeramidtrihexosidablagerung, da hier die α -Galaktosidase-Aktivität normal ist. Die oft unerträglichen Schmerzen in Beinen und Armen sprechen bei einem Teil der Patienten auf Diphenylhydantoin oder Carbamazepin an.

Prognose: Gefäßkomplikationen wie progressive Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und (seltener) zerebrovaskuläre Blutungen führen zu einer eingeschränkten Lebenserwartung. Je früher die Enzymersatztherapie beginnt, desto besser ist die Prognose. Dies gilt auch für Frauen als Trägerinnen des Fabry-Gens.

Morbus Gaucher

► **Definition.** Autosomal-rezessiv (Genlocus 1q21 – q31) vererbter Glukozerebrosid- β -Glukosidasedefekt bzw. -mangel mit Glukosylceramidspeicherung im RES (Leber, Milz, Knochenmark).

Klassifikation und Klinik: Tab. 8.10.

Diagnostik: Im Knochenmarkpunktat finden sich die charakteristischen „Gaucherzellen“ (große, mehrkernige Schaumzellen, Abb. 8.8). Der Enzymdefekt kann in Leukozyten, Fibroblasten und Organbiopsaten (auch im Urin; pH soll unter 6,0 liegen!) nachgewiesen werden. Wichtig ist die Bestimmung der Chitotriosidase im Plasma (Enzym, dessen physiologische Funktion nicht bekannt ist), die um das 100–1000-fache der Norm erhöht ist. Röntgen und MRT des Skeletts gehören ebenso zur Diagnostik. Die pränatale Diagnose und Heterozygotennachweise sind möglich, ebenso Genanalyse.

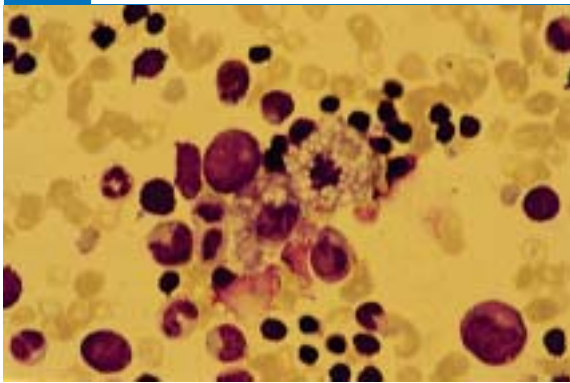
Therapie: Heute steht die Enzymersatztherapie im Vordergrund, die mit rekombinanter β -Glukozerebrosidase (z. B. Cerezyme, Imiglucerase) erfolgt, aber Zentren mit entsprechender Erfahrung vorbehalten sein muss. Das Präparat muss lebenslang intravenös injiziert werden. Die Organvergrößerungen sprechen gut an, Schäden am Skelettsystem weniger gut. Die Therapie ist kostenaufwändig. An einer Gen-Therapie wird geforscht. Beim akut neuropathischen Verlauf hat die Enzymtherapie keinen Erfolg.

Vor kurzem wurde eine orale Therapie mit Miglustat eingeführt, das die Glukosylceramid-Synthese (auch als Glukosyltransferase bezeichnet) hemmt und die

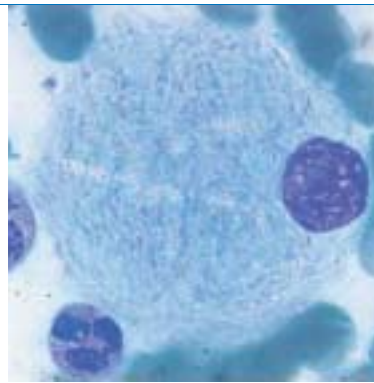
8.10 Klinische Klassifikation des Morbus Gaucher

	<i>nicht neuropathisch</i>	<i>neuropathisch akut</i>	<i>chronisch</i>
Inzidenz	1:40 000 – 1:60 000 ca. 1:1000 bei Ashkenasi Juden	1:100 000	1:50 000 – 1:100 000
Alter bei Manifestation	jedes Alter	Säuglingsalter	Kindheit (auch noch im Erwachsenenalter)
Klinik und Befunde			
▪ ZNS-Symptome	–	+++ (2.–3. Monat) Dysphagie, zunehmende Spastik, Krampfanfälle (selten), Augmuskellähmungen	+ Verlust psychomotorischer Fähigkeiten, zunehmende Spastik, Krampfanfälle, Blickapraxie, Choreoathetosien, Myoklonien
▪ weitere klinische Symptome und Befunde	Hepatosplenomegalie, Hypersplenismus, Knochendeformitäten, Lungeninfiltrate, Minderwuchs	Gelenkkontrakturen, therapieresistente Infektionen, Hepatosplenomegalie, Hypersplenismus, schwere Kachexie	Gelenkkontrakturen, therapieresistente Infektionen, aber sehr heterogene Symptomatik, Fieberschübe, Hepatosplenomegalie, Hypersplenismus
▪ hämatologische Befunde	Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie, Änderungen im Gerinnungsstatus, saure Phosphatase und Acetylcholinesterase erhöht	Panzytopenie	Panzytopenie
Prognose	infaust, Tod innerhalb der ersten beiden Lebensjahre	schlecht (Aufreten von Plasmozytomen, Lymphomen möglich), Knochen- und Gelenkveränderungen, Hüftgelenksnekrosen, Blutungskomplikationen, erhöhte Empfänglichkeit für Morbus Parkinson)	

8.8 Knochenmarkausstriche bei Morbus Gaucher



a Gaucherzellen im Knochenmark, Glukosyl-Zerebrosid wird in Makrophagen gespeichert (Schaumzellen mit Granula).



b Vergrößerte „Gaucherzelle“ (Knochenmarkbiopsat) als ballonierete Zelle; sie ist nicht spezifisch für das Vorliegen eines Morbus Gaucher, da auch ähnliche Zellen beim Morbus Niemann-Pick (A, B, C) zu finden sind.

Wiederherstellung des metabolischen Gleichgewichtes zwischen Glukose-Ceramid und Glukozerebrosid (Substratreduktionstherapie) bewirkt. Ausreichend klinische Erfahrungen bestehen damit jedoch noch nicht. Eine genetische Beratung ist erforderlich.

Morbus Niemann-Pick

► **Definition.** Die autosomal-rezessiv vererbte Sphingomyelinlipidose kommt in 4 verschiedenen klinischen Formen vor (A–D). Typ A + B sind durch einen Sphingomyelinasedefekt (Genlocus 11 p15.4–15.1) verursacht, bei Typ C + D (= Typ II) liegt eine Störung des Cholesterollipidstoffwechsels vor (Genlocus 18q11–q12).

Morbus Niemann-Pick

◀ Definition