

Das Seltene im Brennpunkt: Lysosomale Speicherkrankheiten

Lysosomale Speicherkrankheiten gehören zu den seltenen Erkrankungen. Es handelt sich um genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen mit vielfältigen Symptomen und variablen Krankheitsverläufen, welche die Suche nach einer eindeutigen Diagnose häufig erschweren.

Immer häufiger liest und hört man von den sogenannten seltenen Erkrankungen – doch was verbirgt sich hinter diesem Begriff? Mittlerweile sind ungefähr 30.000 verschiedene Krankheiten bekannt. Viele von ihnen sind so häufig, dass so gut wie jeder von uns sie kennt: Diabetes oder Asthma zum Beispiel. Es gibt aber auch Erkrankungen, die so selten sind, dass selbst ein erfahrener Arzt sie kaum einmal zu Gesicht bekommt. Eine Erkrankung gilt dann als selten, wenn sie weniger als einen von 2.000 Menschen betrifft. Da es jedoch Tausende solcher Krankheiten gibt und fortlaufend neue entdeckt werden, sind seltene Erkrankungen in der Summe betrachtet häufig. Man schätzt, dass allein in Deutschland vier Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung leiden. Ein großer Teil dieser Erkrankungen wird vererbt, manche brechen bereits im Kindesalter aus und begleiten den Patienten dann ein Leben lang. Zusätzlich zeigt eine einzelne seltene Erkrankung oft uneinheitliche Symptome, die sich von Patient zu Patient unterscheiden und sich abhängig vom Lebensalter verändern. Kein Arzt oder Wissenschaftler ist in der Lage, sämtliche dieser Krankheiten mit ihren vielfältigen Erscheinungsformen und Ausprägungen vollständig zu überblicken. All dies macht die Diagnose einer seltenen Erkrankung zu einer medizinischen Herausforderung. Zu den seltenen Erkrankungen gehört auch die Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten, die hier anhand von zwei Beispielen vorgestellt werden soll.

Lysosomale Speicherkrankheiten: Krank durch einen Enzymdefekt. Für jeden Umwandlungsprozess im menschlichen Organismus werden sogenannte Enzyme benötigt. Ein Enzym ist ein aus Proteinen (Eiweißen) bestehendes körpereigenes Werkzeug. Der Mensch besitzt eine Vielzahl von Enzymen, von denen jedes eine spezielle Funktion und Aufgabe hat. Die Baupläne dieser Enzyme werden über die Gene von den Eltern an ihre Kinder vererbt. Kommt es zu einer Veränderung (Mutation)

in einem Gen, dann kann die Funktionsfähigkeit des entsprechenden Enzyms eingeschränkt sein oder vollständig verloren gehen. Genau dies geschieht bei den lysosomalen Speicherkrankheiten. Lysosomen sind bläschenartige Strukturen innerhalb menschlicher Körperzellen, die Enzyme enthalten, welche dem Abbau körperfremder und körpereigener Stoffe dienen. Ist eines dieser Enzyme defekt, reichert sich der Stoff, an dessen Abbau das jeweilige Enzym beteiligt ist, in den Lysosomen an und stört die Zellfunktion. Dies führt schließlich zu Schäden an Organen und Organsystemen. Da nahezu alle Körperzellen Lysosomen besitzen, finden sich die Ablagerungen oftmals in zahlreichen Geweben und Organen. Entsprechend vielfältig zeigt sich das Symptomspektrum einer einzelnen lysosomalen Speicherkrankheit.

Morbus Fabry – das Chamäleon der Medizin. Bei Morbus Fabry-Patienten ist die Funktion eines Enzyms namens -Galaktosidase A gestört. Dieses ist am Abbau einer Substanz, die in Zellmembranen zu finden ist, beteiligt.

Ein häufiges Symptom beim Morbus Fabry sind brennende Schmerzen und Missempfindungen (Kribbeln, Taubheit) in Händen und Füßen. Es können aber auch andere Körperregionen betroffen sein (beispielsweise in Form von Kopfschmerzen). Manchmal kommt es zu anfallsartigen Schmerzkrisen, die beispielsweise durch Stress oder Infektionen ausgelöst werden können. Zu den weiteren Symptomen können Beschwerden des Magen-Darm-Trakts (z.B. Bauchkrämpfe und Durchfall) und eine Wärmetoleranz aufgrund einer fehlenden bzw. verringerten Fähigkeit zur Schweißbildung gehören. Im Erwachsenenalter kommen häufig Schäden an den inneren Organen hinzu. Zu diesen gehören Erkrankungen des Herzens wie Herzschwäche oder Herzrhythmusstörungen oder Erkrankungen der Blutgefäße des Gehirns, die sich als Depressionen, kurzzeitige Durchblutungsstörungen mit neurologischen Ausfällen oder Schlag-



Interdisziplinäres Arbeiten als Schlüsselaspekt bei seltenen Erkrankungen: Frau Dr. Johnsen, medizinische Koordinatorin des ZSEG, im Gespräch mit einer Patientin und dem leitenden Oberarzt der Augenklinik Herrn Prof. Feltgen



Dr. rer. nat. Stina Schiller



Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Fabry-Zentren

Bei einem bereits diagnostizierten Morbus Fabry besteht die Möglichkeit, sich direkt an ein sogenanntes Fabry-Zentrum zu wenden. Diese bestehen aus einem Zusammenschluss verschiedener Spezialisten wie beispielsweise Pädiatern, Nephrologen, Kardiologen, Neurologen, Gastroenterologen und Humangenetikern, die so eine gebündelte Fachkompetenz bieten können.

Radspeichenartige, cremefarbene Hornhauttrübungen als typisches Symptom bei Morbus Fabry.

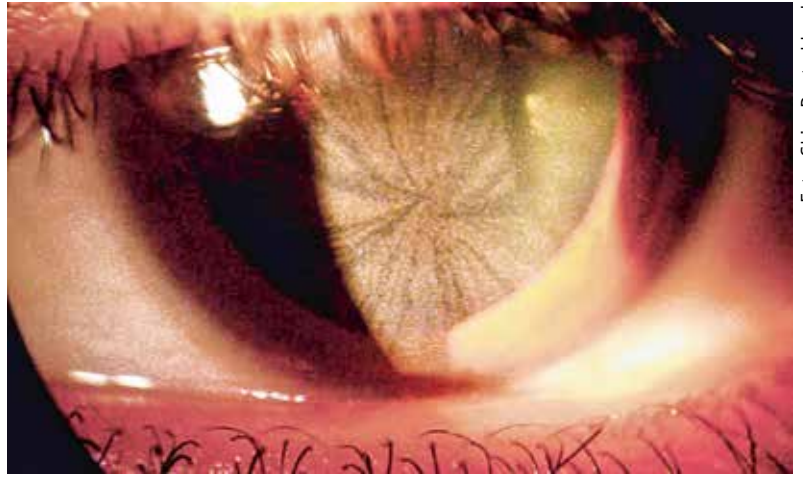


Foto: Shire Deutschland

anfälle zeigen. Insbesondere bei jungen Patienten (18–55 Jahre) sollte deshalb bei einem Schlaganfall an Morbus Fabry gedacht werden. Weitere mögliche Symptome sind Nierenfunktionsstörungen, Hörverlust, Tinnitus und Hornhautveränderungen im Auge. Charakteristisch ist auch die Ausbildung purpurroter, punktförmiger Hauterscheinungen. Die Bandbreite der Symptome und ihre Ausprägung können sich von Patient zu Patient stark unterscheiden. Manchmal zeigt sich sogar nur ein einzelnes Symptom.

Die tatsächliche Häufigkeit des Morbus Fabry ist nicht genau bekannt. Angaben variieren von 1:3.100 bis 1:40.000, da viele Fälle, insbesondere, wenn die Erkrankung im fortgeschrittenen Lebensalter ausbricht, wahrscheinlich oftmals nicht als solche erkannt werden.

Unterschiede zwischen betroffenen Männern und Frauen. Die Baupläne der Enzyme, die den Morbus Fabry verursachen, werden über einen sogenannten X-chromosomalen Erbgang von den Eltern auf ihre Kinder weitergegeben (Abbildung X-chromosomale Erbgänge). Das zum Enzym gehörige Gen befindet sich dabei auf dem X-Chromosom, einem der menschlichen Geschlechtschromosomen. Männer und Frauen unterscheiden sich in Bezug auf ihre Geschlechtschromosomen. Frauen besitzen zwei X-Chromosomen, Männer ein X- und ein Y-Chromosom. Da jede Frau damit noch eine fehlerfreie Kopie des veränderten Gens besitzt, kann ihr Körper eine, wenn auch im Vergleich zum Gesunden geringere Menge an Enzym bilden. Frauen erkranken deshalb meist erst im fortgeschrittenen Erwachsenenalter und die Erkrankung verläuft oft leichter. Eines der weiblichen X-Chromosomen ist jedoch inaktiviert. Durch eine unterschiedliche Verteilung aktiver und inaktiver X-Chromosomen kann die Ausprägung und der Verlauf der Erkrankung deshalb bei Frauen selbst innerhalb einer betroffenen Familie stark variieren.

Diagnostik und Therapie des Morbus Fabry. Aufgrund der Vielzahl möglicher Symptome und ihrer von Patient zu Patient unterschiedlichen Ausprägung sind Fehldiagnosen häufig. Oft werden anstelle eines Morbus Fabry rheumatische Erkrankungen, „Wachstumsschmerzen“ bei Kindern, ein

Reizdarm-Syndrom oder auch Multiple Sklerose vermutet.

Bei Männern ist es möglich, den Mangel des betroffenen Enzyms im Rahmen einer Laboruntersuchung des Blutes nachzuweisen. Ein Gentest sollte zur Diagnosesicherung ergänzt werden. Bei Frauen findet sich oft trotz einer krankheitsverursachenden Genveränderung eine unauffällige Enzymaktivität, deshalb muss bei ihnen grundsätzlich eine genetische Analytik erfolgen.

Eine eindeutige Diagnose ist von entscheidender Bedeutung, da sie eine frühzeitige Therapie ermöglicht. Nur so können schwerwiegende Schäden an lebenswichtigen Organen rechtzeitig eingedämmt und das Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten werden. Auch die Beschwerden, beispielsweise in Form von Schmerzen, werden gelindert und damit die Lebensqualität verbessert. Unbehandelt ist die Lebenserwartung der Patienten im Durchschnitt um 15 bis 20 Jahre verkürzt. Die häufigsten Todesursachen sind Nierenversagen, Störungen der Herzfunktion oder Schlaganfälle.

Derzeit gibt es mehrere Optionen, Morbus Fabry zu behandeln. Um die Erkrankung ursächlich zu therapieren, muss das fehlende Enzym durch eine künstlich hergestellte Form, die dem Körper regelmäßig zugeführt wird, ersetzt werden (Enzymersatztherapie). Es ist aber auch möglich, bei bestimmten Genmutationen die Enzymaktivität durch ein Medikament wiederherzustellen. Wichtig sind darüber hinaus regelmäßige Kontrolluntersuchungen, um mit entsprechenden Zusatztherapien (Herzschrittmacher, Schlaganfall-Prophylaxe, Hörgeräte, Antidepressiva, etc.) frühzeitig auf neu auftretende Symptome reagieren zu können.

Morbus Hunter – betroffen sind vor allem Jungen. Morbus Hunter (Mukopolysaccharidose, Typ II), der ebenfalls zu den lysosomalen Speicherkrankheiten gehört, tritt bei ungefähr einem von 150.000 Neugeborenen auf. Bei dieser Erkrankung ist das lysosomale Enzym Iduronat-2-Sulfatase betroffen, das ebenfalls auf dem X-Chromosom liegt. Im Gegensatz zum Morbus Fabry genügen sehr kleine Mengen an funktionsfähigem Enzym, die bei Frauen durch ein vorhandenes intaktes Gen gebildet werden können, um die Krankheit nicht ausbre-



Dr. med. Christin Johnsen

chen zu lassen (Abbildung X-chromosomale Erbgänge).

Das Enzym Iduronat-2-Sulfatase ist für den Abbau von komplexen Kohlenhydraten zuständig, die zu den sogenannten Mukopolysacchariden gehören und unter anderem strukturelle Bestandteile von Geweben bilden. Fällt das Enzym aus, reichern sich Mukopolysaccharide in den Lysosomen an und schädigen die Zellen.

Die Symptome des Morbus Hunter. Kinder mit Morbus Hunter entwickeln sich anfangs oft unauffällig. Erst ab dem zweiten Lebensjahr treten erste Symptome auf, wobei sich das Symptomspektrum und die Verläufe stark zwischen einzelnen Patienten unterscheiden.

Charakteristisch sind sich vergrößernde Gesichtszüge, Wachstumsverzögerungen und Skelettveränderungen. Typisch sind auch knötchenförmige, blasse Verdickungen der Haut, Atemstörungen und Herzbeschwerden. Oftmals kommt es zu einer deutlichen Vergrößerung von Leber und Milz, wodurch sich der Bauch vorwölbt. Zusätzlich verschlechtert sich im Laufe des Lebens das Sehvermögen und es kommt zur Schwerhörigkeit.

Bei schweren Verläufen ist das Nervensystem betroffen. In diesen Fällen verzögert sich die Entwicklung und die Kinder leiden unter Schlafstörungen und Verhaltensauffälligkeiten. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem fortschreitenden Verlust körperlicher und geistiger Fähigkeiten. In diesen Fällen versterben die Patienten teilweise schon im jungen Jugendalter. Todesursache ist oft akutes Herzversagen oder Störungen der Lungenfunktion.

Bei leichten Formen können erste Symptome auch erst im Erwachsenenalter auftreten, die geistige Entwicklung und die Lebenserwartung sind dann meist nicht oder kaum beeinträchtigt. Die Übergänge zwischen den unterschiedlichen Formen sind fließend.

Diagnose und Therapie des Morbus Hunter. Um einen Morbus Hunter nachzuweisen, kann der Urin im Labor auf erhöhte Mengen an ausgeschiedenen Mukopolysacchariden untersucht werden. Zusätzlich kann die Aktivität des betroffenen Enzyms in Blutproben bestimmt werden. Auch eine Untersuchung des entsprechenden Gens ist möglich. Wie beim Morbus Fabry kann das fehlende Enzym durch eine synthetisch hergestellte Variante ersetzt werden. Hierbei ist es ebenfalls wichtig, die Therapie so früh wie möglich zu beginnen, um Schäden einzudämmen und den Krankheitsverlauf zu verzögern.

Das Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)

Unsere Beispiele zeigen, wie vielfältig die Erscheinungsbilder und Verläufe seltener Erkrankungen sein können, selbst dann, wenn sie zu einer gemeinsamen Erkrankungsgruppe wie beispielsweise den lysosomalen Stoffwechselerkrankungen gehören. Dies ist leider typisch für seltene Erkrankungen und erschwert häufig die Diagnosestellung.

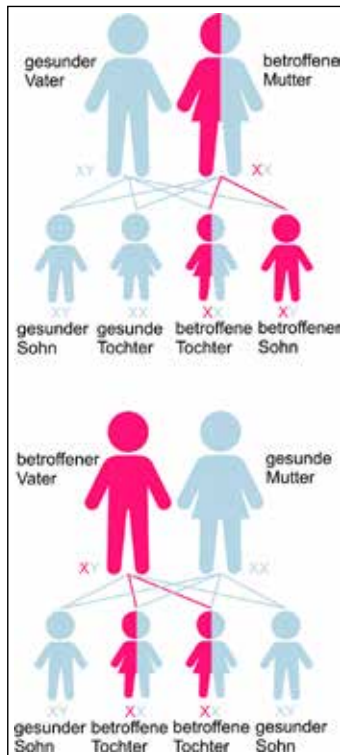


Abbildung X-chromosomaler Erbgang bei Morbus Fabry

X-chromosomale Erbgänge
Frauen besitzen zwei X-Chromosomen, Männer ein X- und ein Y-Chromosom. Ein erkrankter Mann, der ein verändertes X-Chromosom besitzt, gibt das Chromosom mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% an alle seine Töchter weiter, nicht jedoch an seine Söhne. Eine erkrankte Frau vererbt es mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% sowohl an ihre Töchter als auch an ihre Söhne.

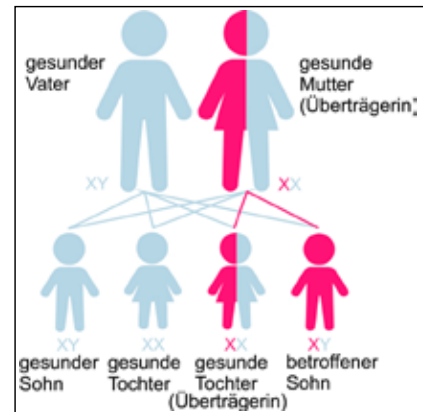


Abbildung: X-chromosomaler Erbgang bei Morbus Hunter

Hilfe bei der Suche nach einer eindeutigen Diagnose oder speziellen Therapieangeboten aber auch nach Spezialisten, die Erfahrung mit der Behandlung einer bestimmten seltenen Erkrankung haben, sollen die interdisziplinär arbeitenden und miteinander kooperierenden Zentren für seltene Erkrankungen bringen, die mittlerweile deutschlandweit an Universitätskliniken gegründet wurden. Zu diesen gehört das Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG), das als Anlaufstelle für Patienten mit seltenen Erkrankungen dient. Das ZSEG besteht aus einem Zusammenschluss aus eng zusammenarbeitenden Spezialzentren, die den Patienten Fachkompetenz, modernste medizinisch-technische Ausstattung und eine internationale Vernetzung bieten. Das ZSEG dient dabei als Ansprechpartner für alle Patienten, bei denen eine seltene Erkrankung vermutet wird oder diagnostiziert wurde, aber auch für ihre Angehörigen und die behandelnden Ärzte.

Die Lebenserwartung von Morbus Fabry-Patienten ist im Durchschnitt um 15 bis 20 Jahre verkürzt. Die häufigsten Todesursachen sind Nierenversagen, kardiale oder zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfall). Ziele der Therapie sind die Reduktion von Beschwerden (v.a. Schmerzlinderung), die Verbesserung der Lebensqualität, die Verhinderung von Organfehlfunktionen (v.a. von Nieren, Herz und ZNS) und die Normalisierung der Lebenserwartung. Therapeutisch lässt sich mit einer Enzyersatztherapie der Gb3-Abbau unterstützen und die Anreicherung in den Zellen vermindern. Die Enzyersatztherapie kann die meisten Symptome und Komplikationen des Morbus Fabry verringern oder stabilisieren.

Informationen

Zentrum für Seltene Erkrankungen
Göttingen
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
<http://zseg.uni-goettingen.de/>

■ Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Vorstandssprecherin des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG).

■ Dr. med. Christin Johnsen
Medizinische Koordinatorin des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG).

■ Dr. rer. nat. Stina Schiller
Wissenschaftliche Koordinatorin der Klinik für Kinder und Jugendmedizin und des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)

www.morbus-fabry-selbsthilfegruppe.de
www.fabry-wissen.de
www.fabry-im-fokus.de