



Fall des Monats – Case of the month Dezember 2020

Pränatal-Medizin München

D. Liebrecht, Dr. Hirschberger, Priv.-Doz. Dr. Shoukier

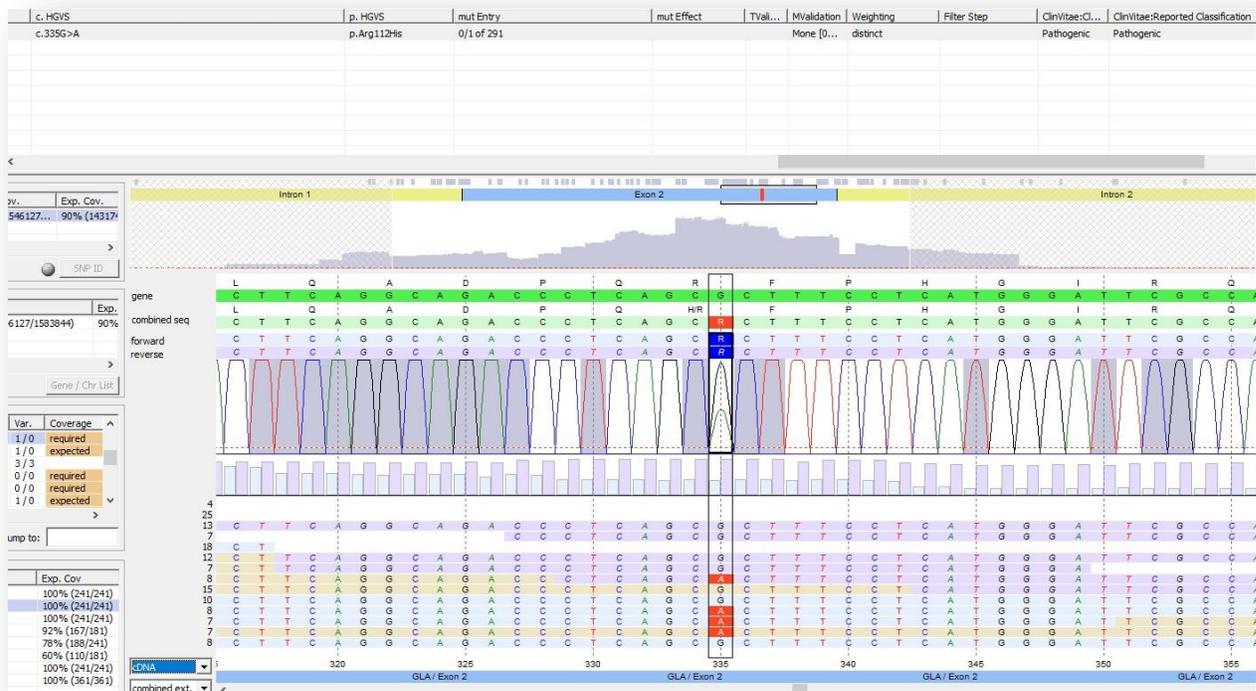
Diagnose eines Morbus Fabry bei einer 22-jährigen Patientin mit Herzrhythmusstörungen und Hörminderung als Leitsymptomatik sowie zahlreichen in der frühen Kindheit aufgetretenen klinischen Beschwerden unklarer Ursache

Pränatal-Medizin München - Frauenärzte **und Humangenetiker** MVZ GmbH

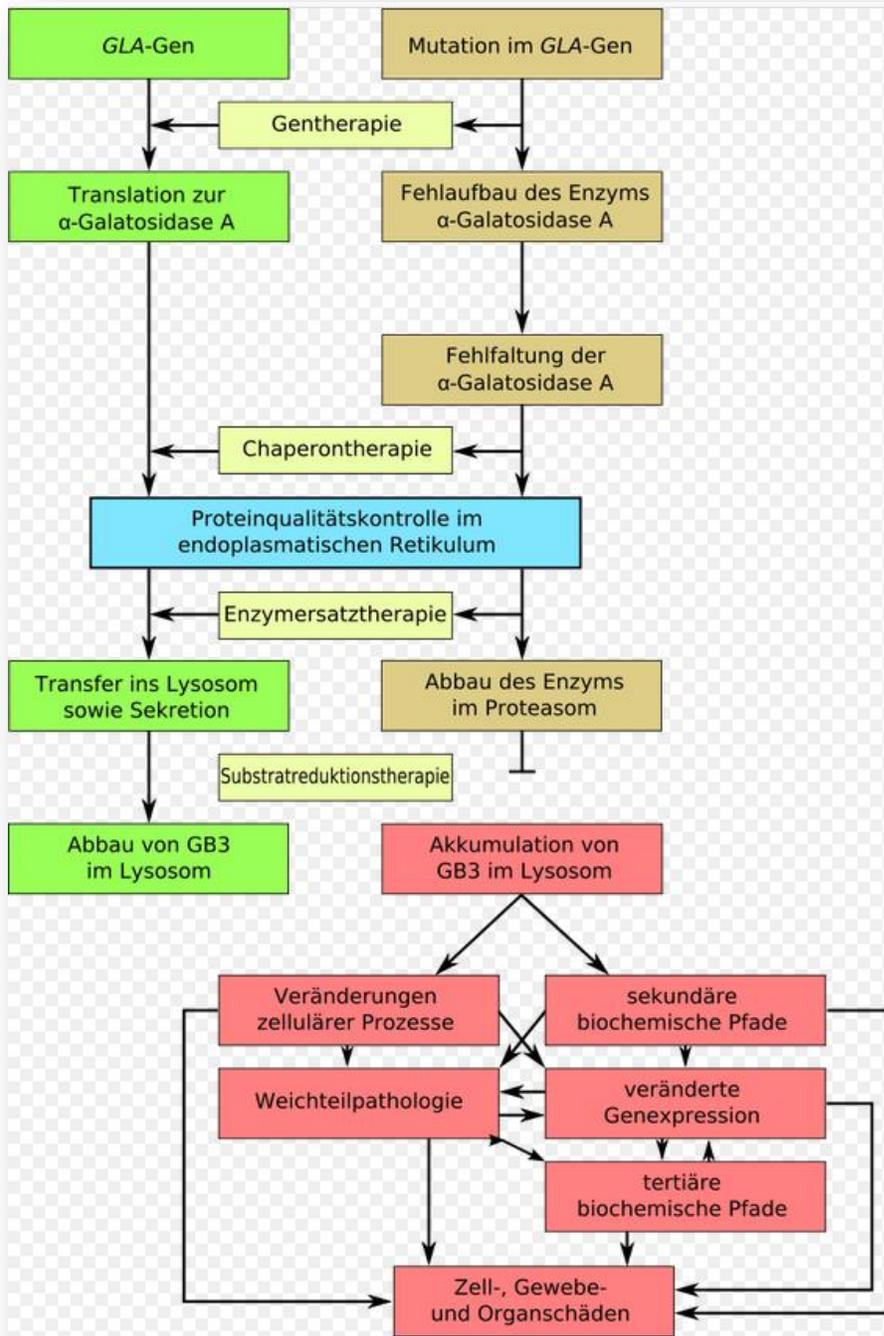
„Humangenetiker“ steht hier für fünf im Bereich Humangenetik tätige Ärzte, drei promovierte Molekularbiologen und fünfzehn MTAs sowie für hochmoderne und leistungsfähige molekulargenetische sowie zytogenetische Labors, die es uns erlauben, fast das gesamte Spektrum der humangenetischen Diagnostik abzudecken. So beschränkt sich unsere Tätigkeit nicht allein auf den Schwerpunkt Pränatal-Medizin, sondern es werden auch zahlreiche Kinder und (nicht-schwangere) Erwachsene zur humangenetischen Untersuchung und Diagnostik vorgestellt.

Unser Fall des Monats November 2020 handelt von einer **22-jährigen Patientin**, die sich bei **bekanntem Vorerkrankungen und Kinderwunsch** zur genetischen Beratung vorstellt hat. Im Gespräch berichtet sie von einer bereits seit dem Kindesalter bestehenden beidseitigen **Innenohrschwerhörigkeit** (Notwendigkeit von Hörgeräten ab dem Alter von sieben Jahren) und von **Herzrhythmusstörungen**, die erstmal mit fünfzehn Jahren aufgefallen seien. Weiter wird von in der frühen Kindheit aufgetretenen **rezidivierenden Fieberepisoden, Hautausschlägen und gastrointestinalen Problemen** berichtet. Die damalige Verdachtsdiagnose lautete „**Kawasaki-Syndrom**“.

Zur Abklärung haben wir bei der Patientin unter dem Leitsymptom „Herzrhythmusstörung“ im Rahmen einer Multi-Gen Panel Analyse 383 Gene untersucht, die mit erblichen Herzerkrankungen assoziiert werden. Bei der Patientin konnte die Mutation c.335G>A, p.Arg112His heterozygot im GLA-Gen auf Chromosom Xq22.1 nachgewiesen werden. Es handelt sich um eine in der Literatur bereits mehrfach beschriebene Mutation, die mit dem Morbus Fabry assoziiert wird. Die Zeit von Blutentnahme bis Befunderstellung („Turnaround time“) lag bei 11 Tagen. Die Kosten der Untersuchung wurden von der gesetzlichen Krankenkasse getragen.

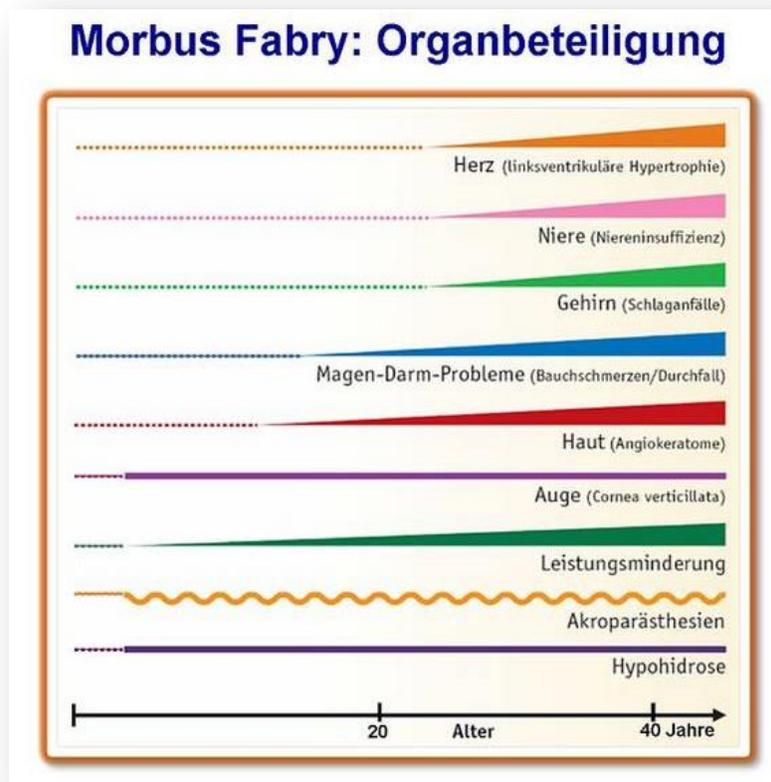


Morbus Fabry gehört zu den lysosomalen Speicherkrankheiten. Das GLA-Gen kodiert für das lysosomale Enzym Alpha-Galaktosidase A (GLA). Folge des Enzymmangels ist die Akkumulation des Sphingolipids Globotriaosylceramid (Gb3).



Die Vorgänge, die zu Morbus Fabry führen. In Braun bei einem Morbus-Fabry-Patienten. Im Vergleich dazu in Grün ein gesunder Patient. In Gelb die grundsätzlichen Therapieansätze. In Rot die pathologischen Prozesse. (Quelle: www.wikipedia.org/wiki/Morbus_Fabry)

Die Symptome, die betroffenen Organsysteme und die Schwere der Erkrankung sind je nach molekularem Defekt sehr unterschiedlich. Bei Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter stehen vor allem intermittierende Akroparästhesien (chronische, brennend-beißende Schmerzen in den Extremitäten), episodische Fabry-Krisen (quälende, Minuten bis Tage dauernde Schmerzen), intermittierendes Fieber, **Angiokeratome**, Hornhauttrübungen, Hypo- bis Anhidrose, Hitze- oder Kälteintoleranz, Proteinurie und **gastrointestinale Probleme** im Vordergrund. Bei späterer Manifestation im Jugend und Erwachsenenalter kommt es eher zu Nierenfunktionsstörungen (Urämie, Hypertonie), **Schwerhörigkeit**, kardiovaskulären Funktionsstörungen (Myokardinfarkt, Kardiomyopathien, **Arrhythmien** und Klappenfunktionsstörungen), zerebrovaskulären Symptomen (früher Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken) oder Lungenkomplikationen (Obstruktion, Dyspnoe) (Haas und Lampl J. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 1/2004).



(Quelle: UKM Fabry-Zentrum Münster)

Der Erbgang bei Morbus-Fabry ist X-chromosomal-rezessiv, was eigentlich bedeutet, dass vorwiegend das männliche Geschlecht betroffen ist. Allerdings stellen symptomatische Überträgerinnen vielmehr die Regel als die Ausnahme dar (Wang et al., 2007).

In Zusammenschau der klinischen und molekulargenetischen Befunde konnte bei der Patientin die Diagnose eines Morbus Fabry gestellt werden. Der Patientin wurde die Vorstellung in einem interdisziplinären Fabry-Zentrum angeraten.

Kürzlich wurde eine krankheitsspezifische therapeutische Option (Enzymersatz-Therapie mit in vitro erzeugter Alpha-Galactosidase A) eingeführt. Die Langzeitresultate werden gegenwärtig für beide verfügbaren Präparationen untersucht und sind vielversprechend. Gegenwärtig wird die Verstärkung der Enzymaktivität mit pharmakologischen Chaperonen in klinischen Studien untersucht. Konventionelle Therapien sind Linderung der Schmerzen durch Analgetika, Nephroprotektion (Angiotensin converting enzyme-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker), antiarrhythmische Agentien, Schrittmacher oder implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, Dialyse und Nierentransplantation.

Die Patientin vererbt die Mutation im GLA-Gen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an zukünftige Söhne und Töchter. Eine diesbezüglich vorgeburtliche Diagnostik (vor allem bei männlichem Geschlecht) ist durch DNA-Analyse aus Chorionzotten (CVS ab der 12./13. Woche) oder kultivierten Amnionzellen möglich.

Die molekulargenetische Untersuchung der Mutter der Patientin (die sich bereits vor 21 Jahren zum differenzierten Ultraschall in der damaligen Schwangerschaft bei uns vorstellt hatte) ergab überraschend, dass sie ebenfalls die Mutation c.335G>A, p.Arg112His heterozygot im GLA-Gen aufweist und somit molekulargenetisch von einem Mb. Fabry betroffen ist. Die Abwesenheit relevanter klinischer Symptome bei der Mutter der

Patientin verdeutlicht die reduzierte Penetranz bzw. klinische Variabilität der Erkrankung beim weiblichen Geschlecht. Bei klinisch stärker betroffenen Frauen wird eine verschobene (nicht-zufällige) X-Inaktivierung als ursächlich hierfür diskutiert. Da eine subklinische aber ggf. behandlungsbedürftige Symptomatik bei der Mutter der Patientin nicht ausgeschlossen werden kann, haben wir auch ihr die **Vorstellung in einem interdisziplinären Fabry-Zentrum** angeraten.

Zusammenfassung und Fazit

Zusammenfassend konnte bei der Patientin durch die erfolgte molekulargenetische Diagnostik nicht nur die Ursache der sie aktuell betreffenden klinischen Symptomatik, sondern auch ein lange ungelöstes Rätsel – ihre diffuse Symptomatik in der Kindheit – geklärt werden. Durch die Diagnosestellung ergibt sich für die Patientin die Möglichkeit einer spezifischen medizinischen Betreuung mit möglichen Behandlungsoptionen. Darüber hinaus konnte die Patientin über den Modus der Vererbung und das Wiederholungsrisiko bei zukünftigen Nachkommen beraten werden.

Der vorliegende Fall verdeutlicht einmal mehr die mehrjährige diagnostische Odyssee, die ein Großteil der Patienten mit seltenen Erkrankungen erfahren muss. Hier trägt die Humangenetik mit ihren rasant zunehmenden Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik mittels Multi-Gen Panel Analyse, Whole-Exome- und Whole-Genome-Sequencing wesentlich zur Aufklärung bei und eröffnet neue Behandlungsoptionen.



Kommentare und Bemerkungen gerne unter info@praenatal-medizin.de