

An das Refsum-Syndrom denken

Eine Patientin mit Schwerhörigkeit, Ataxie und Sehstörungen

CHRISTIAN DORBATH, CLAUDIUS KLEINERT, PETER GRÜTZMACHER (FRANKFURT AM MAIN)

Patientin und Anamnese

Eine 50-jährige Frau stellt sich in unserer lipidologischen Sprechstunde vor und berichtet über einen progredienten Visusverlust, Taubheit und zunehmende Gangunsicherheit seit mehreren Jahren.

Eine intensivste neurologische Untersuchung wurde schon vor mehr als 15 Jahren durchgeführt, allerdings hatte sich keine spezifische Diagnose ergeben.

Neurologischerseits bestehen seit 1993 multiple Ausfälle mit progressiver Ataxie und sensomotorischer Neuropathie, so dass die Patientin nur mit starken Einschränkungen gehfähig ist. Durch eine Mitbeteiligung des Kleinhirns im Sinne einer zerebellären Ataxie bestehen Gleichgewichtstörungen und Gangunsicherheit, durch eine Polyneuropathie Taubheitsgefühle in den Extremitäten.

Zusätzlich besteht eine langjährige Taubheit beidseits, die bis zum Jahre 2000 mit Hörgeräten, seit 2001 mit Implantation eines Sprachprozessors (Cochlea-Implantat) mit Einschränkungen eine Sprachverständigung ermöglicht.

Die Patientin war bereits in augenärztlicher Behandlung, wo eine Retinitis pigmentosa diagnostiziert wurde. Es besteht eine Nachtblindheit und eine hochgradige Einschränkung des Gesichtsfeldes mit Röhrenblick. Das Gesichtsfeld hat aktuell ca. 60 cm Radius.

In allen drei beteiligten Fachgebieten war differenzialdiagnostisch die zugrundeliegende Erkrankung nicht in Erwägung gezogen worden, sodass eine spezielle Therapie unterblieb.

Die Patientin hatte selbständig im Internet nach einer Ursache gesucht und die Verdachtsdiagnose eines Morbus Refsum gestellt. Daraufhin stellte sie sich in unserer lipidologischen Sprechstunde vor.

In unserer Labordiagnostik zeigte sich ein exzessiv erhöhter Phytansäurespiegel von 291 mg/l (Normwert <5 mg/l). Weite-

re Laborwerte: Gesamtcholesterin 160 mg/dl, HDL-C 58 mg/dl, LDL-C 94 mg/dl, Triglyzeride 40 mg/dl, Kreatinin 0,65 mg/dl, Harnstoff 27 mg/dl, Hämoglobin 15,8 g/dl, Leukozyten 7,3/nl, CRP <1,0 mg/l, Harnsäure 3,75 mg/dl, Natrium, Kalium, Kalzium und Phosphat im Normbereich.

Morbus Refsum

Das Krankheitsbild wurde 1946 erstmals von dem norwegischen Arzt Sigvald Refsum beschrieben. Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Abbaustörung im Phytansäuremetabolismus, die durch einen Mangel des Enzyms Phytansäure-alpha-Hydroxylase bedingt wird. Es kommt dabei zu einer pathologischen Speicherung von Phytansäure (3, 7, 11, 15-Tetramethylhexadecansäure) im Plasma und in zahlreichen Geweben, insbesondere im Nervengewebe, und führt mit langsam progredienter v.a. neurologischer Symptomatik nach Jahren bis Jahrzehnten zum Tod.

Phytansäure ist eine verzweigt-kettige Fettsäure, die als Abbauprodukt des Chlorophylls auftritt. Der Normwert im Blutplasma liegt beim Gesunden bei <5 mg/l.

Die Prävalenz der Krankheit ist 1:1 000 000, es besteht weder eine bevölkerungsspezifische, noch eine geschlechtsgebundene Disposition. Blutverwandschaft ist jedoch häufig.

Klinik

Die Leitsymptome sind Retinitis pigmentosa, periphere Polyneuropathie, cerebelläre Ataxie und ein erhöhter Proteingehalt im Liquor ohne Pleozytose. Diese Tetrade entspricht dem Vollbild der Erkrankung.

Die ersten Symptome treten im Alter von etwa 15 Jahren auf, möglich sind aber auch Erstmanifestationen in der Kindheit oder im Alter von 30–40 Jahren.

Im Frühstadium treten fast immer Nachtblindheit, Schwäche in den Extremitäten und Gangunsicherheiten auf. Davor jedoch durchlaufen die Patienten typischerweise eine völlig normale Kindheitsentwicklung.

Weitere Symptome sind fakultativ und treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf oder zeigen sich erst bei fortgeschrittener Krankheit. Dies sind: konzentrische Gesichtsfeldeinschränkungen, Pupillenabnormitäten und Kataraktbildung, schwere neurogene Hörstörungen bis zur völligen Taubheit, vestibuläre Nystagmen und Anosmie.

Weiterhin werden Störungen der Oberflächen- und Tiefensensibilität, distale Muskelatrophien sowie Hypo- oder Areflexie und Intentionstremor beobachtet.

Insgesamt hat der Morbus Refsum einen langsam progressiven Verlauf. Bei fieberhaften Erkrankungen, Operationen oder in der Schwangerschaft kann es aber zu dramatischen Exazerbationen kommen.

Eine kardiale Manifestation kann sich durch Kardiomyopathie oder Linksherzhypertrophie zeigen, es treten Herzrhythmusstörungen wie AV- und Schenkelblock auf. Die Patienten sterben oft am plötzlichen Herztod.

Hiervon abzugrenzen ist der infantile Morbus Refsum. Neben oben genannten Symptomen zeigen die Patienten Hepatomegalie, mentale Retardierung, Wachstumsverzögerungen, faciale Dismorphien und Osteopenie.

Die Diagnose wird durch den wiederholten Nachweis abnorm hoher Phytansäurewerte im Plasma und Gewebe sowie einer drastisch verminderten Phytansäureoxidase in Fibroblastenkulturen gestellt.

Therapie

Bei der Therapie des Refsum-Syndroms wird versucht, eine übermäßige Anhäufung von Phytansäure durch eine Diät und

damit das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Eine Heilung der Refsum-Krankheit ist derzeit nicht möglich.

Die Erkrankung kann aber durch eine konsequente phytansäurearme Diät weitestgehend zum Stillstand gebracht werden. Hierbei wird empfohlen, die aufgenommene Phytansäuremenge unter 10 mg/Tag zu halten (die Menge der mit einer normalen Ernährung aufgenommenen Phytansäure beträgt etwa 100 mg/Tag).

Es gibt eine spezifische Diät (**Tabelle 1**), die im Wesentlichen auf Fleisch von Wiederkäuern, Milchprodukte und tierische Öle verzichtet. Verboten sind Fleischprodukte von Rind, Schaf, Wild und Fisch sowie sämtliche Milchprodukte, Milch und tierische Fette. Grünes Gemüse und Obst sind unbedenklich, weil das dort enthaltene Chlorophyll im menschlichen Organismus nicht zu Phytansäure abgebaut wird. Patienten mit adultem Morbus Refsum, die diese Diät langfristig einhalten, können eine Progression von Polyneuropathie und Retinopathie vermeiden.

In der Regel lässt sich bei der Mehrzahl der Patienten unter strenger Diät eine ausreichende Senkung des Phytansäurespiegels erreichen. Neben einer phytansäurearmen Diät wird eine Substitution der Vitamine A, C und E angestrebt.

Wenn ein Patient mit Morbus Refsum rasch an Gewicht verliert oder im Zuge einer schweren Allgemeinerkrankung mit katabol bedingtem Fettgewebsabbau Phytansäure mobilisiert, kann eine krisenhafte Verschlechterung eintreten, die mit Plasmapherese als Akuttherapie behandelt werden kann.

Für schwere Verläufe der Erkrankung besteht die Möglichkeit einer Langzeit-Apheresebehandlung als ultima-ratio-Therapie.

Trotzdem können diese Methoden niemals einen Ersatz für diätetische Maßnahmen darstellen, sondern müssen als zusätzliche Therapie bei hohen Phytansäurewerten verstanden werden.

In Beobachtungsstudien unter Langzeit-Apheresebehandlung wurde eine Verbesserung der Polyneuropathie und der zerebellären Ataxie beschrieben, während eine Verbesserung der Seheinträchtigung/Visusverluste nicht beobachtet wurde. Vereinzelt kam es zur Verbesserung der Arrhythmieeigung.

Westminster-Diät bei Morbus Refsum

Tabelle 1

	verboten	erlaubt
Fleisch	Rind, Schaf, Wild, Fisch	Geflügel, Schwein
Milchprodukte	Vollmilch, Käse, Joghurt	Magerprodukte (<1% Fett), Soja
Fette	Tierisch	Kokos, Olive, Raps
Getreideprodukte	–	alle
Nüsse	–	alle
Obst und Gemüse	–	alle
Getränke	Milch	Tee, Kaffee, Kakao

Krankheitsverlauf unserer Patientin

Trotz konsequenter Umsetzung der diätetischen Maßnahmen und ausführlicher Ernährungsberatung lagen die Phytansäure-Spiegel weiterhin zwischen 175 und 291 mg/l exzessiv hoch und es zeigte sich ein progredientes Krankheitsbild.

Bei der Patientin wurde vor 2 Jahren eine regelmäßige Lipidapheresebehandlung einmal pro Woche begonnen. Dadurch liegen die Phytansäurespiegel vor Behandlung nun im Mittel bei ungefähr 90 mg/l und nach Behandlung bei ca. 32 mg/l, was einer Absenkung von ca. 65% entspricht.

Begleitend wurden regelmäßige neurologische, ophthalmologische und HNO-ärztliche Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Die neurologische Kontrolluntersuchung zeigte weiterhin Zeichen einer sensomotorischen Polyneuropathie mit Ataxie bei pathologischer Nervenleitgeschwindigkeit ohne Hinweise für eine Kleinhirnbeteiligung. Die HNO-ärztliche Verlaufskontrolle zeigte Surditas links und eine an Taubheit grenzende Innenohrschwerhörigkeit rechts. Bei einer Sprachverständigung über ein Cochleaimplantat rechts ergab sich subjektiv keine Verschlechterung der Kommunikationsfähigkeit. Die augenärztliche Verlaufskontrolle zeigte bei einer persistierenden Retinitis pigmentosa mit Pseudophakie, Z. n. Katarakt-OP mit Implantation einer Hinterkammerlinse beidseits, einem Astigmatismus sowie einem Visus von 0,3 p beidseits bei normalem Augeninnendruck insgesamt keine wesentliche Befundverschlechterung.

Zusammengefasst ist der klinische Verlauf derzeit stabil. Die Patientin fühlt sich subjektiv deutlich besser und möchte die Apheresebehandlung fortsetzen, ohne dass sich signifikante Verbesserungen der oben genannten Befunde nachweisen lie-

ßen, abgesehen von einer Verbesserung des Geruchsinns.

Eine Progression der Erkrankung ist unter der Apheresebehandlung jedoch bislang nicht mehr erkennbar.

Fazit

Der Morbus Refsum ist eine sehr seltene Erkrankung: Die Patienten haben meistens eine lange Krankheitsgeschichte mit multiplen Untersuchungen hinter sich, bis schließlich die Diagnose eines Morbus Refsum gestellt wird.

Eine phytansäurearme Ernährung ist essenziell. Eine Heilung der Refsum-Krankheit ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich. Wenn es aber gelingt, die Konzentration der Phytansäure zu senken, kann die Progredienz der Erkrankung weitgehend aufgehalten werden. Es kann dann zu einer Besserung der peripheren Polyneuropathie kommen, während die Visusverluste sich meistens nicht zurückbilden. Für schwere Verläufe der Erkrankung besteht die Möglichkeit einer Langzeit-Apheresebehandlung als ultima-ratio-Therapie.



Prof. Dr. Peter Grützmacher
Med. Klinik II
Lipidambulanz
AGAPLESION
Markus Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Strasse 4
60431 Frankfurt am Main
med2.mk@fdk.info



Christian Dorbath
Med. Klinik II
Lipidambulanz
AGAPLESION
Markus Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Strasse 4
60431 Frankfurt am Main
Christian.dorbath@fdk.info