

International PXE – Workshop 2009

An update on Pseudoxanthoma Elasticum

Perspectives and future directions

3.-4. July 2009
University of Bonn
Germany

Kongressbericht

Bericht vom ersten Internationalen PXE-Workshop am 4. Juli 2009 an der Universitäts-Augenklinik Bonn

Im Rahmen des ersten internationalen Meetings zu Pseudoxanthoma elasticum (PXE), einer erblichen Systemerkrankung mit Augen-, Haut- und Gefäßbeteiligung, wurden am 4. Juli neueste Ergebnisse der Forschung am Bonner Universitätsklinikum und kooperierenden Institutionen vorgestellt. Weltweit befassen sich nur wenige Forschungsgruppen mit der seltenen Erkrankung, an der nach vorliegenden Schätzungen zwischen 1:25.000 und 1:100.000 Menschen in Deutschland erkrankt sind. Die Mehrzahl der Forschergruppen war vertreten, mit Teilnehmern aus Deutschland, den Niederlanden, Belgien und Österreich. Direkt an die wissenschaftliche Veranstaltung schloss sich ein Symposium für Betroffene an, an dem Patienten aus Deutschland, den Niederlanden, Österreich, der Schweiz und Portugal teilnahmen.

Die Veranstaltung gliederte sich nach den beteiligten Fachgebieten in je eine Sitzung mit Beiträgen aus der Augenheilkunde, den Grundlagenwissenschaften und der Dermatologie. Herr Dr. Robert Finger und Herr Prof. Frank Holz eröffneten den Kongress mit einem kurzen Rückblick auf die Historie der Erkrankung, die lange Zeit nach ihrer Erstbeschreibung durch den französischen Dermatologen Rigal 1881 als isolierte Erkrankung der Haut verstanden wurde. Erst Grönblad und Strandberg vermochten über 50 Jahre später den Zusammenhang von Hauterscheinungen, Augenveränderungen und kardiovaskulären Problemen herzustellen. Nach weiteren fast 50 Jahren konnte Arthur Bergen als Erster den Krankheits-verursachenden Gendefekt im *ABCC6*-Gen beschreiben. Im Rahmen des Meetings stellte Herr Prof. Bergen neueste Erkenntnisse seiner Forschungsgruppe zu einem Mausmodell der Erkrankung vor, bei dem das *ABCC6*-Gen ausgeschaltet (sogenannte *ABCC6*-knock out Maus) wurde (s.u.).

Bericht aus der Sitzung zur augenheilkundlichen Forschung

Im Fachgebiet der Augenheilkunde wurden Ergebnisse von neuen bildgebenden Verfahren der Netzhaut bei Patienten mit PXE vorgestellt. Herr Privatdozent Dr. Hendrik Scholl berichtete, wie die äußeren Netzhautschichten, das retinale Pigmentepithel und die Bruchsche Membran sich in hochauflösenden optischen Kohärenztomographien darstellten. Nach einer kurzen Hinführung zum Thema, in der die typischen Veränderungen am Auge, die sich ausschließlich am Augenhintergrund finden (angioide Streifen; eine Pigmentveränderung, die als Peau d'orange beschrieben wird; kometenschweifartige chorioretinale Atrophien), wurden

Ergebnisse der Untersuchungen an einer Reihe von Patienten vorgestellt. Es konnten je nach Krankheitsstadium und Ausmaß der angioiden Streifen unterschiedlich stark kalzifizierte und frakturierte Bruchsche Membranen aufgezeigt werden. Durch die Brüche wurde – je nach Ausmaß – die darüberliegende Netzhaut durch vorwiegend atrophische Veränderungen affiziert. In fortgeschrittenen Fällen konnte eindrucksvoll ein Einwachsen von fibrösem Bindegewebe durch die Bruchsche Membran demonstriert werden.

Hierauf aufbauend stellte Herr Dr. Charbel Issa erstmals vor, wie sich die krankhaften Veränderungen der Bruch'schen Membran vom hinteren Pol des Augenhintergrundes kontinuierlich mit der Zeit zentrifugal nach peripher entwickeln. Dies ließ sich besonders gut anhand später Phasen einer Indozyaningrün-Angiographie sowie Infrarot-Reflexbildern und Fundusphotographien darstellen. Anhand dieser Untersuchungen konnten 3 Zonen unterschieden werden, die wahrscheinlich jeweils unterschiedlich fortgeschrittene Veränderungen der kalzifizierenden Bruch'schen Membran anzeigen. Interessanterweise korrelierte ein Zonen-Übergang mit dem klinischen Bild der sog. „peau d'orange“. Diese Beobachtungen werden in Zukunft möglicherweise prognostische Bedeutung erlangen, da das Auftreten von angioiden Streifen nur in den ersten beiden Zonen beobachtet werden konnte. Die vorgestellte Bildgebung könnte als Verlaufsparemeter für zukünftige Therapien dienen, welche eine weitere Kalzifizierung verhindern und somit das Auftreten oder Voranschreiten der gefäßähnlichen Streifen unterbinden könnten.

Danach stellte Herr Prof. Carsten Meyer die Entwicklung der Behandlung der gefürchteten Komplikation der angioiden Streifen, nämlich der choroidalen Neovaskularisationen, vor. Vor noch wenigen Jahren wurden Argonlaserkoagulationen, chirurgische Verfahren, die intravitreale Injektion von Triamcinolon und die photodynamische Therapie angewandt. Die Ergebnisse waren insgesamt wenig überzeugend, in Anbetracht des Fehlens einer besseren Alternative jedoch das Einzig verfügbare. An der Universitäts-Augenklinik Essen wurden die Ergebnisse nach photodynamischer Therapie bei einer größeren Anzahl von Patienten mit choroidalen Neovaskularisationen ausgewertet. Die Zusammenfassung von Herrn Dr. Lipski aus der Essener Arbeitsgruppe von Prof. Jurklics und Prof. Bornfeld, zeigte, dass eine Subgruppe von der Therapie insofern profitierte, dass es zu einem relativen Stillstand der Erkrankung kam. Bei einer Mehrzahl kam es jedoch über den Nachbeobachtungszeitraum zu einer weiteren Sehverschlechterung, so dass Herr Dr. Lipski zum jetzigen Zeitpunkt von einer photodynamischen Therapie abraten würde und eine intravitreale anti-VEGF-Therapie empfahl.

Zu diesem Therapieansatz stellt Herr Dr. Finger Daten von 15 Patienten vor, die bei einer choroidalen Neovaskularisation bei PXE mit intravitrealen Injektionen von Bevacizumab (Avastin®) behandelt wurden. Insgesamt profitierten alle Patienten von der Behandlung, jedoch umso mehr, je früher im Verlauf mit einer Behandlung begonnen wurde und je weniger umfangreich die Veränderungen am Augenhintergrund waren. Über den Nachbeobachtungszeitraum von ca. einem Jahr konnten keine Nebenwirkungen oder Schäden festgestellt werden. Basierend auf diesen viel versprechenden Ergebnissen wurden eine prospektive, klinische Studie mit Ranibizumab (Lucentis®) begonnen. Da die Studie noch läuft, konnten nur Daten von einer Patientin, die die Studie nun nach insgesamt 12 Behandlungen abgeschlossen hat, berichtet werden. Diese zeigten einen Visuserhalt auf sehr hohem Niveau nach einem Behandlungs- und Beobachtungszeitraum von einem Jahr; Nebenwirkungen der Therapie wurden nicht beobachtet. Die Notwendigkeit einer raschen Vorstellung von Patienten bei ihrem behandelnden Augenarzt bei auch nur leichten Sehstörungen wurde am Ende der Sitzung nochmals bekräftigt.

Bericht aus der Sitzung zur grundlagenwissenschaftlichen Forschung

Im Rahmen der grundlagenwissenschaftlichen Forschung zu PXE referierte Herr Prof. Reinier Schlingemann aus Amsterdam über die Hypothese, dass der Gendefekt in *ABCC6* bei PXE mit einem verminderten Transport von Vitamin-K aus der Leber - dem Organ mit der höchsten Syntheserate von *ABCC6* - in den Blutstrom zusammenhängen könnte. Dieser Hypothese liegt die Beobachtung zugrunde, dass es bei PXE-Patienten im Blut und in Hautbiopsien zu erniedrigten Konzentrationen sowie einer verringerten γ -Carboxylierung von Glutaminresten eines Proteins kommt, das essentiell für die Inhibition ektopter Kalzifizierungsprozesse ist. Für die Aktivierung des Matrix Gla Proteins in den peripheren Geweben wird Vitamin-K als Kofaktor benötigt. Hr. Prof. Schlingemann berichtete über eine Studie in der PXE-Patienten und gesunde Kontrollprobanden verschiedene Vitamin-K-Formen einnahmen, woraufhin die Konzentrationen dieser Vitamin-K-Formen im Blut bestimmt wurden. Erste Ergebnisse zeigten keine Differenzen in den Konzentrationen der einzelnen Vitamin-K-Formen zwischen gesunden Kontrollprobanden und PXE-Patienten.

Frau Dr. Doris Hendig berichtete über Untersuchungen zum Genprodukt von *ABCC6*. Das Gen kodiert für ein ABC-Transporterprotein, das vor allem in der Leber und den Nieren synthetisiert wird, wohingegen sich nur eine sehr geringe Synthese von *ABCC6* in den von PXE betroffenen Organen, wie Haut und Retina, nachweisen lässt. Die physiologische Funktion sowie die transportierten Moleküle von *ABCC6* sind bislang noch unbekannt. Frau Dr. Hendig präsentierte Ergebnisse, die die Arbeitsgruppe aus dem Herz- und Diabeteszentrum NRW in Bad Oeynhausen mit Hautzellen (Fibroblasten) gewinnen konnte, die aus Biopsien von PXE-Patienten isoliert wurden. Es zeigte sich eine verminderten Expression und Transportaktivität von *ABCC6* in den Fibroblasten der Patienten. In Zusammenarbeit mit einer Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums in Regensburg untersuchte die Arbeitsgruppe die Genexpression anderer ABC-Transporterproteine in *ABCC6*-defizienten Fibroblasten von PXE-Patienten und stellte dabei eine veränderte, möglicherweise kompensatorische, Synthese anderer ABC-Transporterproteine fest. Diese Ergebnisse konnten über eine durch RNA-Interferenz induzierte Reduktion von *ABCC6* in Fibroblasten gesunder Kontrollpersonen bestätigt werden.

Herr Prof. A. Bergen gab zunächst einen Überblick über den Beginn und Verlauf der Arbeiten seiner Gruppe zu PXE. Die Arbeitsgruppe startete 1995 mit Arbeiten zu der Erkrankung und galt zunächst einer Familie mit PXE, die in einem kleinen „isolierten“ Dorf im Norden Hollands lebte. Die Identifikation des Genorts gelang 1997 und im Jahr 2000 konnte die Gruppe um Prof. Bergen die ersten Mutationen im *ABCC6*-Gen als Ursache von PXE beschreiben. Prof. Bergen berichtete über die bislang identifizierten kausativen Mutationen, deren Zahl sich seit der Entdeckung des Gens auf über 200 erhöht hat, wies aber auf die bislang fehlende Genotyp-Phänotyp-Korrelation hin, da die klinische Symptomatik bei PXE-Patienten auch bei gleichem Genotyp äußerst variabel ist. Darüber hinaus stellte Herr Prof. Bergen das von ihm 2005 etablierte Mausmodell der PXE-Erkrankung vor. *ABCC6*-Knock-Out Mäuse zeigen, wie PXE-Patienten, die charakteristische Kalzifizierung und Fragmentierung elastischer Fasern in der Bruch'schen Membran der Retina sowie in den Gefäßwänden von Herz und Niere. Herr Prof. Bergen präsentierte erste Ergebnisse therapeutischer Studien am *ABCC6*-Knock-Out-Mausmodell. Eine gesteigerte Zufuhr von Kalzium und Magnesium über das Futter führte bei *ABCC6*-Knock-Out-Mäusen zu einer Milderung der Kalzifizierung in Gefäßen von Herz und Nieren, wohingegen sich dieses in der Bruch'schen Membran nicht zeigen ließ.

Bericht aus der Sitzung zur dermatologischen Forschung

Frau Dr. C. Kostic stellte klinische Fallbeispiele aus der PXE-Ambulanz der Dermatologischen Klinik des Bethesda-Krankenhauses in Freudenberg vor. Auch von dermatologischer Seite wurde der sehr variable Phänotyp nochmals betont, mit Prädispositionsstellen an allen Flexor-Oberflächen und einem ersten Auftreten in der Pubertät. Anhand der vorgestellten Beispiele wurde auch kurz auf die internistische Anamnese der Fallbeispiele eingegangen. Mögliche kosmetische Beeinträchtigungen und die soziale Anamnese wie etwa das Vermeiden von gesellschaftlichen Anlässen die ein Entblößen betroffener Hautstellen mit sich brächten, wurden ebenfalls dargestellt. Kosmetische Korrekturen, die in der Vergangenheit versucht worden waren, erläuterte Fr. Dr. Kostic und verwies auf die sehr hohe Rezidivrate und die inzwischen sehr zurückhaltende Einstellung kosmetischen Eingriffen gegenüber. Herr Dr. T. Hornung aus der Universitäts-Hautklinik Bonn zeigte anhand von Fallbeispielen die breite dermatologische Differentialdiagnose von PXE auf, die unter anderem Ichtyosen, das Elastom, das Buschke-Ollendorff Syndrom oder das Ehlers-Danlos-Syndrom umfasst.

Der Kongress wurde von der Selbsthilfegruppe für PXE-Erkrankte Deutschlands e.V., Heidelberg Engineering, Novartis Pharma und Pfizer finanziell unterstützt.