

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Fallbericht: Morbus Fabry bei unklarer linksventrikulärer Hypertrophie

Buchacher T

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2020; 27

(11-12), 424-426

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Morbus Fabry bei unklarer linksventrikulärer Hypertrophie

T. Buchacher

Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Bei einer unklaren linksventrikulären Hypertrophie (LVH) mit einer diastolischen Wanddicke > 15 mm in einem oder mehreren Myokardsegmenten liegt bei Ausschluss einer Aortenklappenstenose und einer arteriellen Hypertonie eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) vor [1].

Als Ursache der HCM werden Mutationen in den Genen verantwortlich gemacht, die für Proteine des kardialen Sarkomers kodieren. Allerdings betreffen diese Mutationen nur 60–70 % aller HCM-Fälle [2].

Es sollte daher bei idiopathischer LVH differentialdiagnostisch eine lysosomale Speicherkrankheit, wie der Morbus Fabry, als mögliche Ursache zumindest ausgeschlossen werden [2, 3].

■ Ätiologie und Pathophysiologie

Beim Morbus Fabry liegen X-chromosomal vererbte Mutationen im Gen für die Alpha-Galactosidase A vor. Aufgrund der vorliegenden Mutation kann die Aktivität des lysosomalen Enzyms Alpha-Galactosidase A reduziert sein oder gänzlich fehlen. Dies führt zu der charakteristischen progredienten intrazellulären Akkumulation von Glycosphingolipiden, hauptsächlich Globotriaosylceramiden.

Die Enzymaktivität bestimmt den Phänotyp der Erkrankung. Zu unterscheiden sind 2 Formen: eine „klassische“ und eine „sich spät manifestierende“ Variante der Fabry-Erkrankung [3–5]. Die „late-onset“-Formen sind häufig rein kardiale Varianten mit vorrangiger Manifestation in Form einer LVH.

Ein Beispiel für eine Mutation, die primär zu einer kardialen sich spätmanifestierenden Form des Morbus Fabry führt, ist die N215S-Mutation. Bei dieser Mutation fehlen die für den klassischen Morbus Fabry typischen Organbeteiligun-

gen in Form einer Cornea verticillata, der Angiokeratome, Akroparästhesien, zerebralen Insulte und der terminalen Nierenerkrankung. Wie beim klassischen Fabry kommt es auch hier zur kardialen Beteiligung in Form einer LVH, einer Fibrose und ventrikulären als auch supraventrikulären Arrhythmien [6]. Auch bei der kardialen Variante ist der Plasma-Lyso-Gb3-Spiegel als Biomarker zu verwenden und hier ist dieser bei Männern ebenfalls höher als bei Frauen [7].

Die Erkrankung verläuft progredient mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Bei bis zu 90 % der Patienten mit Morbus Fabry kommt es im Krankheitsverlauf zu einer kardialen Beteiligung [6].

Die LVH ist unter den kardialen Manifestationen das Kardinalsymptom. Sie entwickelt sich hauptsächlich in der 3.–5. Lebensdekade. 40 % der Patienten zeigen bei der Diagnosestellung eine LVH und im Verlauf entwickelt sich diese bei bis zu 80 % der Männer. Meist liegt eine konzentrische LVH vor. Die Fabry-Prävalenz bei männlichen Patienten mit idiopathischer LVH, die älter als 30 Jahre alt sind, liegt bei 4 %. Bei bis zu 50 % der Fälle kann unter Belastung eine LVOT- (linksventrikulärer Ausflusstrakt-) Obstruktion auftreten. Auch TASH- (Transkoronare Ablation der Septum-Hypertrophie-) Prozeduren wurden bei Fabry-Patienten bereits erfolgreich durchgeführt. Weiters ist häufig eine RV-Hypertrophie (25 %) anzutreffen und auch die Hypertrophie der Papillarmuskeln ist typisch [5, 8, 9].

Die LVH ist assoziiert mit Herzinsuffizienzsymptomen, verursacht durch die diastolische Dysfunktion, die mikrovaskuläre Angina und bei einigen Patienten durch die LVOT-Obstruktion. Mit zunehmendem Alter kommt es zur charakteristischen interstitiellen Fibrose und zum fibrotischen Ersatz des Myokards. Die progressiv voranschreitende

Tabelle 1: Übersicht kardial bedingter Manifestationen von Morbus Fabry. Erstellt nach [9].

Kardiale Hypertrophie

- Meist diffus, gelegentlich asymmetrisch, eine obstruktive Kardiomyopathie imitierend
- LVOT-Obstruktion in Ruhe oder unter Provokation
- Hypertrophie der Papillarmuskeln
- RV-Hypertrophie
- Posterolateral mitt-myokardiale Fibrose, Wandausdünnung, Aneurysma

Kardiale Funktion

- EF (Ejektionsfraktion) erhalten, Narben und Hypo-/Akinesien der posterolateralen Segmente
- Global longitudinal Strain-reduziert
- Milde bis moderate diastolische Dysfunktion, restriktives Füllungsmuster nur in fortgeschrittenen Fällen, die diastolische Dysfunktion ist die Hauptursache für die Herzinsuffizienzsymptome
- Rechtsherzfunktion gewöhnlich erhalten

Arrhythmien

- Kurzes PR-Intervall ohne Präexzitation
- Erregungsleitungsstörungen, AV-Blockierungen, Blockbilder
- Bradykardie, chronotrope Inkompetenz
- Vorhofflimmern
- Ventrikuläre Tachykardien mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod

Herzklappenanomalien

- Mitralklappe verdickt, milde bis moderate Regurgitation, keine Prädisposition zur Entwicklung einer Stenose
- Mitralklappenprolaps/Mitralsegelrestriktion in der Systole bei exzessiver posterolateraler Fibrose
- Milde bis moderate Aortendilatation, bisher kein Bericht über Aortendissektion

Gefäßveränderungen

- Karotis- und Radialis-Intima-Media verdickt, Koronargefäße verdickt
- Mikrovaskuläre Dysfunktion, reduzierte koronare Flussreserve

Fibrose initiiert ventrikuläre Tachykardien, welche wiederum Ursache eines plötzlichen Herztodes des Patienten sein können [4, 6].

Weitere kardiale Beteiligungen sind Arrhythmien in Form eines kurzen PR-Intervalls ohne Präexzitation, AV-Blockierungen und Blockbilder [10].

Eine Beteiligung der linksseitigen Herzklappen ist häufig, diese führt aber nur selten zu relevanten interventionsbedürftigen Klappendysfunktionen.

Die Haupttodesursache sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Fabry-Patienten sind Herz-Kreislauf-erkrankungen [11].

■ Diagnostik

Mögliches Vorgehen/Algorithmus zur Diagnose eines Morbus Fabry

1. Entscheidend ist, dass Anamnese, Symptome, Echokardiographie und EKG in einen Kontext gebracht werden.
2. Eine isolierte LVH mit fehlenden typischen Organbeteiligungen schließt einen Morbus Fabry nicht aus (spätmanifestierende kardiale Varianten).
3. Bei Verdacht muss der Patient mit einer idiopathischen LVH > 12 mm zu folgenden typischen Symptomen befragt werden:
 - Brennende Schmerzen in Händen/Füßen?
 - Vermindertes Schwitzen?
 - Magen-Darm-Beschwerden?
 - Kleine rote Flecken auf der Haut?
 - Bekannte Nierenerkrankung?
 - Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke (TIA)?

Wenn mindestens eine dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet wird, kann zur Absicherung ein Bluttest zum Nachweis einer erniedrigten oder fehlenden Alpha-Galactosidase-Aktivität durchgeführt werden [9]. Hierfür stehen mittlerweile auch Trockenblutkarten-Test-Kits zur Verfügung. Bei pathologisch verringerter Enzymaktivität bei Männern und in jedem Fall bei Frauen ist zur Bestätigung eine Mutationsanalyse des GLA-Gens durchzuführen. Bei positivem Testergebnis sollten die Patienten an ein Fabry-Zentrum überwiesen werden.

■ Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Es sind bereits mehr als 900 Mutationen im GLA-Gen beschrieben. „Nonsense“-„Consensus splice site-“ und die meisten Frameshift-Mutationen resultieren in einer geringen oder fehlenden Enzymaktivität, woraus der klassische Phänotyp entsteht. Im Gegensatz dazu ist die

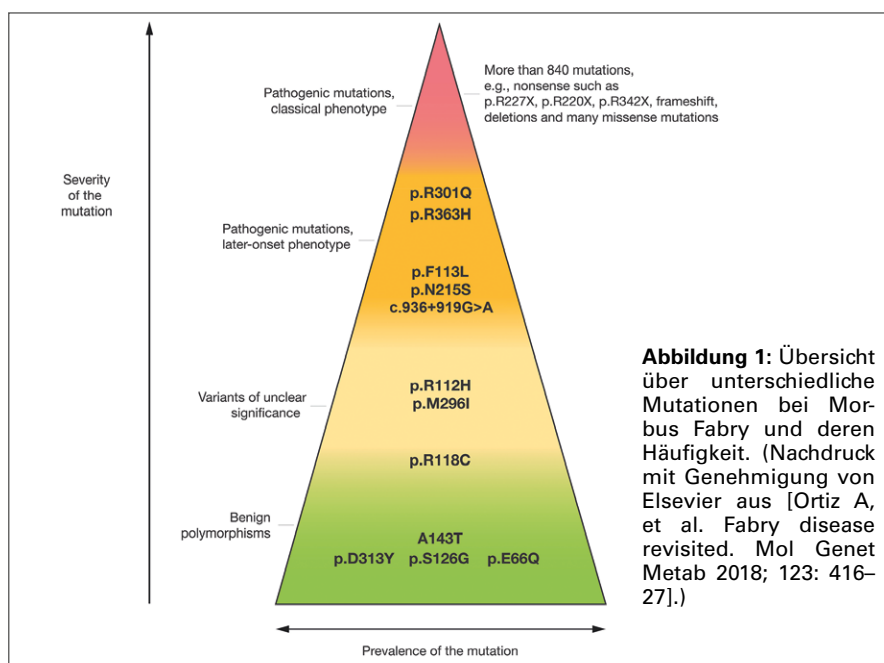


Abbildung 1: Übersicht über unterschiedliche Mutationen bei Morbus Fabry und deren Häufigkeit. (Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier aus [Ortiz A, et al. Fabry disease revisited. Mol Genet Metab 2018; 123: 416–27].)

„late onset“-Form vor allem auf Missense-Mutationen und seltene „Cryptic splicing“-Mutationen zurückzuführen, wo noch eine Rest-Enzymaktivität vorhanden ist [11–16].

In Abbildung 1 werden verschiedene Mutationsarten und ihre Prävalenz dargestellt. Die dreieckige Form zeigt die große Häufigkeit an benignen Mutationen und erklärt auch die Heterogenität der Fabry-Manifestationen [13–16].

Nach Diagnosebestätigung ist eine Herz-MRT-Untersuchung durchzuführen.

■ Fallbeispiel

- 54-jähriger, sportlicher Mann
- Vorerkrankung: Arterielle Hypertonie (Erstdiagnose 2015; Candesartan 16 mg). Seit einigen Monaten Palpitationen und depressive Verstimmung.

Im EKG zeigt sich ein Sinusrhythmus mit positivem Sokolow-Index als Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie. Das PQ-Intervall ist deutlich verkürzt, jedoch ohne eine sichtbare Deltawelle.

Weitere Untersuchungen:

- Langzeit-EKG: paroxysmales Vorhofflimmern
- Ergometrie: vereinzelt monomorphe ventrikuläre Extrasystolen
- Echokardiographie: LVH (17–18 mm Wanddicke) trotz gut eingestelltem Blutdruck.

Kardiales MRT

Mit dem zur weiteren Abklärung veranlassten Herz-MRT wird mittels Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) eine Gewebecharakterisierung vorgenommen. Hinweise auf fibrotische Veränderungen bei einem Morbus Fabry können mittels LGE bereits im Frühstadium nachgewiesen werden [1].

Zu den neueren Verfahren des kardialen MRT gehören das T1- und T2-Mapping, die beide die differenzialdiagnostische Beurteilung des Myokards erweitern. Damit lassen sich u. a. Fibrosen, aber auch Fett- oder Eiseneinlagerungen darstellen und quantifizieren. Das T1-Mapping, das in der Regel nativ, d. h. ohne Kontrastmittel angewendet wird, kann zuverlässig zwischen Morbus Fabry, LVH bei HCM und Amyloidose unterscheiden. Bei der Amyloidose finden sich sehr hohe T1-Mapping-Werte, während die Werte bei Morbus Fabry (Abb. 2) im frühen Krankheitsstadium typischerweise verringert sind [17, 18].

Das T1-Mapping bietet ein großes Potenzial für die Früherkennung von Morbus Fabry, da es die Identifizierung früher Stadien der kardialen Beteiligung ermöglicht, noch bevor morphologische Veränderungen offensichtlich sind [17–19].

Im Falle des 54-jährigen Patienten mit unklarer LVH zeigte sich in der Kombination von LGE mit dem T1-Mapping inferolateral eine vermehrte Fibrosie-

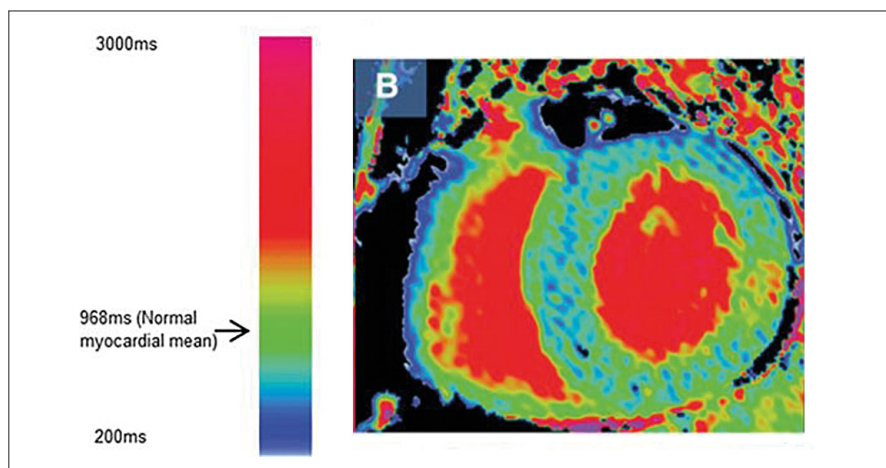


Abbildung 2: Natives T1-Mapping eines Patienten mit Morbus Fabry. Blaue Areale (niedrige T1-Mapping-Werte) finden sich v. a. im Septum-Bereich; inferolateral gibt es rote Areale (höhere Werte), die einer Fibrose entsprechen. (Nachdruck mit Genehmigung aus [D. Sado et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 392–8. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000070].)

runge, wie sie typisch für einen Morbus Fabry ist.

Die durchgeführte Gendiagnostik wies eine N215S-Mutation nach und der Biomarker Lyso-Gb3 war erhöht. Eine Enzyersatztherapie wurde eingeleitet.

Nach der Diagnose sind Screening-Untersuchungen auf Organbeteiligungen im Bereich der Augen, Nieren, HNO, Dermatologie und Neurologie zu veranlassen [9].

Wichtig: Nach erfolgter Diagnosestellung sollte ein Familienscreening durchgeführt und die Verwandten 1. Grades zu einer Untersuchung eingeladen werden. Bei positivem Genotyp und negativem Phänotyp werden jährliche Verlaufskontrollen durchgeführt [9].

Therapie

Die Indikation zur Therapie ist bei Zeichen einer relevanten Organmanifestation gegeben [9].

Verfügbar sind 2 Enzyersatztherapien (ERT) in Form der Agalsidase alfa, die auf gentechnologischem Weg aus menschlichen Fibroblasten gewon-

nen wird, oder der Agalsidase beta, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (HCO) hergestellt wird.

Studien haben gezeigt, dass eine ERT in den frühen Stadien einer Kardiomyopathie effektiv ist. Hier kann die ERT myokardiale Gb3-Einschlüsse reduzieren, das Gb3 löst sich jedoch im Kardiomyozyten nicht auf [5, 10]. Eine milde LVH kann sich sowohl bei der klassischen als auch bei der „late-onset“-Form eines Morbus Fabry unter einer frühzeitigen ERT zurückbilden. Jedoch gibt es keine Daten, die belegen, dass diese Therapie die myokardiale Fibrose vollständig verhindern kann. Bei Patienten mit ausgeprägter Fibrose führt die ERT zu keiner funktionellen Verbesserung mehr [5, 10].

Eine weitere Therapieoption ist die orale Chaperon-Therapie. Diese wirkt jedoch nur bei speziellen Mutationen [5, 10].

Literatur:

1. DKG. ESC Pocket Guidelines. Diagnose und Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie. 1. Aufl. Böhm Bruckmeier Verlag, Grünwald, 2016.
2. Kimura AA. Molecular etiology and pathogenesis of hereditary cardiomyopathy. *Circ J* 2008; 72 (Suppl A): A38–A48.
3. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130: 367–73.

4. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009; 46: 548–52.
5. ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases: Key messages on Diagnosis and management of cardiac manifestations in Anderson Fabry disease and glycogen storage diseases, 2019.
6. Acharya D, Robertson P, Kay GN, et al. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2012; 35: 738–40.
7. Alharbi FJ, Baig S, Auray-Blais C. Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3) as a biomarker for cardiac variant (N215S) Fabry disease. *JIMD* 2018; 41: 239–47.
8. Niemann M, Liu D, Hu K, et al. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? *Ultrasound Med Biol* 2011; 37: 37–43.
9. DGN. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry: AWMF-Registernummer: 030/134; Stand 30.06.2013, gültig bis 31.03.2017, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet. Verfügbar unter www.dgn.org/leitlinien/3153-interdisziplinäre-leitlinie-für-die-diagnose-und-therapie-des-morbus-fabry. [24.02.2020]
10. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 125.
11. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009; 11: 790–6.
12. Militaru S, Ginghina C, Popescu BA, et al. Multimodality imaging in Fabry cardiomyopathy: from early diagnosis to therapeutic targets. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 1313–22.
13. Inoue T, Hattori K, Igara K, et al. Newborn screening for Fabry disease Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J Hum Genet* 2013; 58: 548.
14. Burton BK, Charrow J, Hoganson G, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Illinois: The initial 15-month experience. *J Pediatr* 2017; 190: 130.
15. Lu YH, Huang PH, Wang LY, et al. Improvement in the sensitivity of newborn screening for Fabry disease among females through the use of a high-throughput and cost-effective method, DNA mass spectrometry. *J Hum Genet* 2018; 63: 1.
16. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276: 1163.
17. Militaru S, Ginghina C, Popescu BA, et al. Multimodality imaging in Fabry cardiomyopathy: from early diagnosis to therapeutic targets. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 1313–22.
18. Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. *JACC Cardiovascular imaging* 2019; 12: 1230–42.
19. Roller FC, Fuest S, Meyer M, et al. Natives T1-Mapping zur Beurteilung einer kardialen Beteiligung bei Morbus Fabry. *Fortsch Röntgenstr* 2019; 191: 932–9.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Tamara Buchacher
Abteilung für Innere Medizin und
Kardiologie
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
A-9020 Klagenfurt am Wörthersee
Feschingstraße 11
E-Mail: Tamara.Buchacher@kabeg.at

Mit freundlicher Unterstützung
von Takeda

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)