

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Aktuelles: Morbus Fabry und das Herz – Was Kardiologen von dieser Krankheit wissen sollten

Auer J

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2021; 28

(11-12), 414-416

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

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Morbus Fabry und das Herz – Was Kardiologen von dieser Krankheit wissen sollten

J. Auer

Aus der Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Intensivmedizin, KH St. Josef Braunau

■ Einleitung

Morbus Anderson-Fabry (Anderson-Fabry Disease; AFD) ist eine X-chromosomale lysosomale Speicherstörung, die durch pathogene Varianten im α -Galactosidase A- (GLA-) Gen verursacht wird, die zu einer verminderten oder nicht nachweisbaren Enzymaktivität von α -Galactosidase A (Alpha-GAL-A) und einer fortschreitenden Akkumulation von Glykosphingolipiden, hauptsächlich Globotriaosylceramid (Gb3) und der deacylierten Form Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3) führen. Von dieser Glykosphingolipid-Akkumulation sind eine Vielzahl von Zellen und Organen einschließlich Kardiomyozyten, Gefäßendothelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen betroffen.

Kardiovaskuläre Komplikationen sind die hauptsächliche Ursache der AFD-bedingten Mortalität.

Eine Enzymersatztherapie steht seit 2 Jahrzehnten in Form durch intravenöse Infusion zur Verfügung und kann Gb3 aus dem vaskulären Endothel mobilisieren. Ein weiteres Behandlungskonzept steht als Chaperon-basierte Therapie für Patienten mit dafür geeigneten pathogenen Varianten zur Verfügung.

Mehrere innovative Therapiekonzepte einschließlich dem Einsatz modifizierter Enzyme, Therapiestrategien zur Substratreduktion und Gentherapie sind aktuell in Entwicklung. Ein Benefit einer Enzymersatztherapie ist vor allem bei frühzeitigem Einsatz zu erwarten. Bei Patienten mit bereits erheblicher linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) oder Fibrose kann der positive Effekt einer Enzymersatztherapie geringer ausgeprägt sein. Kardiovaskuläre Komplikationen sind die hauptsächliche Ursache der AFD-bedingten Mortalität.

■ Genetik

Die Anderson-Fabry-Krankheit wird durch pathogene Varianten im GLA-Gen auf dem X-Chromosom (Xq22.1) verursacht. Bisher wurden über 1000 pathogene Varianten, die über das GLA-Gen verteilt sind, identifiziert. Die meisten davon sind „missense“-Mutationen. Viele Mutationen sind einzigartig (d. h. auf eine oder wenige Familien beschränkt) und die Häufigkeit von *De-novo*-Varianten liegt unter 10 %.

Männer mit Morbus Fabry sind hemizygot und tragen kranke genetische Varianten auf allen ihren Zellen. Die Erkrankung wird an alle Töchter weitervererbt, die dann heterozygot sind. Die Söhne betroffener Männer erkranken nicht. Generell ist festzuhalten, dass Männer schwerer erkranken als betroffene Frauen. Frauen mit Morbus Fabry sind heterozygot für das Fabry-Gen und haben eine 50%ige Chance der Weitergabe der

Gene auf ihre Söhne und Töchter. Heterozygote Frauen haben einen variablen Erkrankungsschweregrad, abhängig von der zufälligen Aktivierung des X-Chromosoms auf den individuellen Zellen unterschiedlicher Organe.

■ Epidemiologie

Die Prävalenz der AFD variiert je nach der verwendeten Screening-Methode. Historische Daten basierend auf klinisch diagnostizierten Fällen von überwiegend klassischer AFD berichten von Prävalenzzahlen von 1 zu 117.000.

Im Gegensatz dazu ergeben Neugeborenen-Screening-Programme eine sehr hohe Inzidenz krankheitsverursachender Varianten von 1:1250 bis 1:7800. Die meisten publizierten Prävalenzdaten basieren auf einem systematischen Screening von Hochrisikopopulationen mit typischen Manifestationen für fortgeschrittene AFD wie Kardiomyopathie vom hypertrophen Phänotyp, kryptogener Schlaganfall oder terminaler Niereninsuffizienz. Die Prävalenz von AFD bei Patienten mit ungeklärter Linksventrikelhypertrophie reicht von 0,1 % bis zu 12 % in hochselektierten Kohorten. In den meisten Studien werden Prävalenzen von 0,5 %–1 % bei erwachsenen Personen angegeben.

■ Kardiale Manifestationen

Linksventrikelhypertrophie

Die konzentrische Hypertrophie ist das häufigste Muster, das bei Morbus Fabry beobachtet wird. Es existieren allerdings unterschiedliche Formen einschließlich asymmetrischer und exzentrischer Hypertrophie. Eine asymmetrische septal-betonte Hypertrophie kommt nur in etwa 5 % der Fälle vor. Ursächlich für die Hypertrophie ist sowohl eine Myozytenhypertrophie als auch eine Glykolipiddeposition. Die Diagnosestellung wird zumeist mittels Echokardiographie (Tab. 1) und/oder kardialer Kernspintomographie durchgeführt. Eine Beteiligung des rechten Ventrikels im Sinne einer Hypertrophie und gestörten Funktion ist häufig.

Myokardfibrose

Eine interstitielle Myokardfibrose meist in der Umgebung angestellter Arterien wird im Rahmen von Myokardbiopsien bei Morbus Fabry beschrieben. Mit zunehmender Progression der Erkrankung nimmt die myokardiale Fibrose zu.

Herzklappenbefall

Im Rahmen des Morbus Fabry kommt es relativ häufig zumindest zu geringen Verdickungen am Mitral- und Aortenklappenapparat. Regurgitationen an diesen Klappen sind in der Echokardiographie häufig nachzuweisen.

Angina pectoris

Ursächlich ist meist eine Engstellung der kleinen Koronargefäße im Rahmen der Anderson-Fabry-Erkrankung bei häufig unauffälligen großen epikardialen Gefäßen.

Rhythmus- bzw. Reizleitungsstörungen

Sowohl Vorhofflimmern als auch maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen können bei dieser Erkrankung beobachtet werden. Reizleitungsstörungen können durch Glykolipidablagerungen im Bereich des AV-Knotens, des His-Bündels und der Tawara-Schenkel beobachtet werden. Bei älteren Patienten kann elektrokardiographisch relativ häufig eine AV-Blockierung und ein Schenkelblockbild dokumentiert werden. Fallweise kann ein kurzes PR-Intervall nachgewiesen werden.

Aortendilatation

Diese kann in bis zu einem Drittel der betroffenen Männer und deutlich seltener (bis 6 %) bei Frauen mit Anderson-Fabry-Erkrankung beobachtet werden.

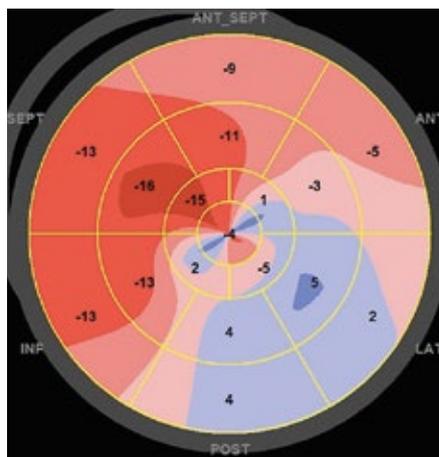
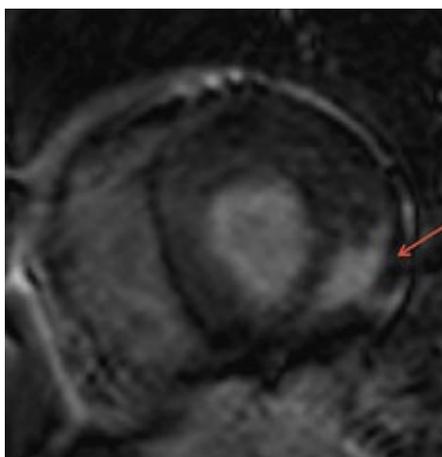
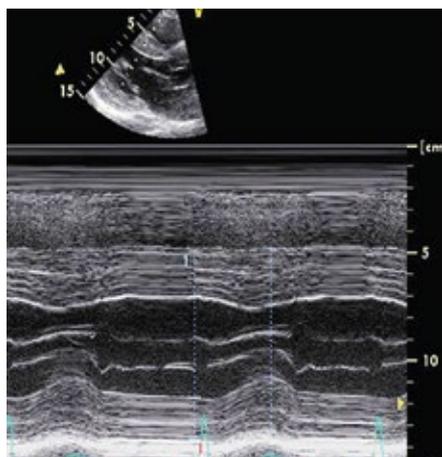
Bluthochdruck

Eine arterielle Hypertonie ist bei Patienten mit Morbus Fabry häufig. Etwa die Hälfte aller Patienten ist betroffen, wobei oftmals eine Assoziation mit einer begleitenden Nierenerkrankung besteht. Ein Screening auf eine AFD bei Patienten mit Kardiomyopathie vom hypertrophen Phänotyp soll

Tabelle 1: Echokardiographischen Untersuchungsbefunde, die für eine spezifische Grunderkrankung hinweisend sein können. Mod. nach [Rapezzi C, et al. Eur Heart J 2013; 34: 1448–58].

| Befund | Erkrankung, an die gedacht werden sollte |
|--|--|
| Verdicktes interatriales Septum | Amyloidose |
| Verdickte AV-Klappen | Amyloidose, Morbus Fabry |
| Verdickte RV-Wand | Amyloidose, Myokarditis, Morbus Fabry, Noonan-Syndrom und verwandte Erkrankungen |
| Leicht- oder mittelgradiger Perikarderguss | Amyloidose, Myokarditis |
| Mattglas-Aspekt des ventrikulären Myokards in der 2D-Echokardiographie | Amyloidose |
| Konzentrische LVH | Glykogen-Speicherkrankheit, Morbus Fabry, PRKAG2-Mutationen |
| Extreme konzentrische LVH (Wanddicke ≥ 30 mm) | Morbus Danon, Morbus Pompe |
| Globale Hypokinesie (mit oder ohne LV-Dilatation) | Mitochondriale Erkrankungen, TTR-Amyloidose, PRKAG2-Mutationen, Morbus Danon, Myokarditis, fortgeschrittene Sarkomer-HCM, Morbus Fabry |
| RVOT-Obstruktion | Noonan-Syndrom und verwandte Erkrankungen |

Abbildung 1: Kardiale Zeichen einer AFD: EKG – kurzes PR-Intervall; Echokardiographie – konzentrische LV- und RV-Hypertrophie, Papillarmuskelnhypertrophie; Strain-Imaging – reduzierter globaler longitudinaler Strain in der Hinterwand/Posterolateralwand; kardiales MRI – Narbe Hinterwand/Posterolateral; erniedrigte T1-Zeit. Mod. nach [Linhardt A, et al. Eur J Heart Fail 2020; 22: 1076–96].



jedenfalls Patienten mit arterieller Hypertonie keinesfalls ausschließen.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Akute kardiovaskuläre Ereignisse umfassen die akute kardiale Dekompensation, Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod. Etwa 6 % der Männer und 4 % der Frauen erleiden akute kardiovaskuläre Ereignisse in einem mittleren Lebensalter von 45–55 Jahren.

„Red Flags“, die den Verdacht auf Morbus Fabry wecken sollten

- Cornea verticillata
- Angiokeratome
- Akroparästhesien
- Bauchschmerzen unklarer Genese
- Früher Schlaganfall und TIA
- Früh manifestierte Nierenschäden
- Früh manifestierte Linksventrikelhypertrophie.

■ Diagnostik kardialer Manifestationen bei AFD (Abb. 1)

Differentialdiagnosen des Mb. Fabry

- Rheumatische Erkrankungen inkl. Dermatomyositis und rheumatisches Fieber, Arthritis
- Neuropsychologische Erkrankungen
- Fibromyalgie
- Morbus Osler
- Meniere'sche Erkrankung
- Multiple Sklerose
- Reizdarmsyndrom

- Idiopathische Linksventrikelhypertrophie
- Andere Nierenerkrankungen
- Amyloidose

■ Zusammenfassung

Herzerkrankungen sind eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei der klassischen Form und bei Varianten-Formen der AFD. Spezifische Behandlungsstrategien wie Enzymersatz oder Chaperon-Therapie sind bei bereits weit fortgeschrittenen Fällen mit irreversiblen Organschäden nur begrenzt wirksam, so dass es nicht nur wichtig ist, die AFD frühzeitig zu diagnostizieren und Verzögerungen beim Behandlungsbeginn zu vermeiden. Dafür sind entsprechende Kenntnisse über die Manifestation der Erkrankung in den einzelnen Fachbereichen und unterschiedlichen Organsystemen erforderlich.

Aus prognostischen Überlegungen ist es entscheidend, dass kardiale Symptome und Komplikationen frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden.

Literatur beim Verfasser.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer

Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Intensivmedizin

A.ö. KH St. Josef Braunau

A-5280 Braunau, Ringstraße 60

E-Mail: johann.auer@khbr.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)