

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Morbus Fabry – eine Krankheit
mit vielen Gesichtern**



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Morbus Fabry – eine Krankheit mit vielen Gesichtern*

S. Fisch

■ Vorwort

Morbus Fabry ist eine seltene Erkrankung, eine sogenannte „orphan disease“. Die Krankheit wird X-chromosomal vererbt. Es handelt sich um eine lysosomale Speichererkrankung. Wird die Erkrankung nicht so früh wie möglich diagnostiziert und behandelt, kommt es zu einem progressiven Verlauf mit Schädigungen verschiedenster Organsysteme, wie etwa Nerven, Nieren, Herz, ZNS und Gastrointestinaltrakt. Insgesamt ist die Lebenserwartung von Morbus-Fabry-Patienten (Männer sind häufiger betroffen als Frauen) deutlich verkürzt.

Damit eine Therapie, wie etwa die Enzymersatztherapie oder die Chaperontherapie, eine positive Wirkung entfalten kann, ist eine möglichst frühe Diagnose des Morbus Fabry unbedingt erforderlich. Es braucht daher dringend eine stärkere Awareness für diese seltene Erkrankung, denn wenn bereits manifeste Organschäden vorliegen, ist eine Therapie nur noch eingeschränkt wirksam.

Es existieren einige „Red Flags“, die, vor allem in Kombination, den Verdacht auf Morbus Fabry wecken sollten. Dazu zählen etwa:

- Cornea verticillata,
- Angiokeratome,
- Akroparästhesien,
- Bauchschmerzen unklarer Genese,
- früher Schlaganfall und TIA,
- frühe Nierenschäden,
- frühe Linksventrikelhypertrophie.

Liegen derartige Veränderungen vor, ist auch eine ausführliche Familienanamnese unbedingt erforderlich, um die Verdachtsdiagnose „Morbus Fabry“ festigen zu können. Diagnostisch ist zumindest eine genetische Testung bei Frauen, bzw. die Bestimmung der Alpha-Galactosidase-A-Aktivität in Leukozyten bei Männern, zu veranlassen.

Für die Prognose und die Lebensqualität der Betroffenen sind eine möglichst frühe Diagnose und eine adäquate Therapie, noch vor einer irreversiblen Organschädigung, unbedingt erforderlich.

Datenbanken wie der Fabry Outcome Survey (FOS), das Fabry Registry oder das FollowMe Registry tragen wesentlich dazu bei, Daten über Patienten zu sammeln und zu interpretieren und die Erkrankung Morbus Fabry besser zu verstehen und – in weiterer Folge – auch zu behandeln.

Das vorliegende Sonderheft informiert über die wichtigsten Daten zu Morbus Fabry, seine klinischen Manifestationen, die notwendigen diagnostischen Schritte sowie therapeutische Möglichkeiten.

Univ.-Prof. Dr. Gere Sunder-Plassmann, Wien

■ Morbus Fabry: Bildgebung hilft bei der Früherkennung

Eine möglichst frühe Diagnose dieser „rare disease“ kann Folgeschäden zumindest hinauszögern. Das heterogene Krankheitsbild und infolge bestimmter Mutationen ein möglicher „late onset“ von Morbus Fabry machen eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig. Die Bildgebung, speziell das Herz-ECHO und die MRT, stellt für die Diagnose und die Prognose ein wichtiges Hilfsmittel dar.

Morbus Fabry zählt zu den häufigsten X-chromosomal vererbten lysosomalen Speichererkrankungen und gehört zur Gruppe der Sphingolipidosen. Beschrieben wurde die Erkrankung erstmals 1898 von den beiden Wissenschaftlern Johannes Fabry und William Anderson. Morbus Fabry und die hypertrophe Kardiomyopathie standen im Mittelpunkt eines Symposiums im Rahmen des kardiologischen Fortbildungsseminars „Herzinsuffizienz 2020“ am 7. November 2020 an der Sigmund-Freud-Privatuniversität Wien¹. „Bei Morbus Fabry liegt eine X-chromosomal vererbte Störung im Glykosphingolipid-Metabolismus vor“;

erläuterte Univ.-Prof. Dr. Senta Graf, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, in ihrem Vortrag. Aus dieser Störung resultiert eine Akkumulation von Globotriaosylceramid (Gb3) und in der deacetylierten Form Globotriaosylsphingosin (Lyso Gb3), was Auswirkungen auf eine ganze Reihe von Organen (Haut, Herz, Nieren, Augen, Nervensystem und Gastrointestinaltrakt) nach sich ziehen kann [1].

Aufgrund der unzureichenden Metabolisierung der Glykosphingolipide (vor allem Globotriaosylceramid [Gb3]) akkumulieren diese innerhalb der Lysosomen. In den Nieren betrifft dies Mesangial-, Endothel- und Tubulusepithelzellen sowie Podozyten, im Herzen die Myokard- und Endothelzellen und Fibrozyten, im Nervensystem sind Neurone der dorsalen Wurzelganglien und des autonomen Nervensystems betroffen. In den Blutgefäßen reichern sich Glykosphingolipide vor allem in den endothelialen, perithelialen und glatten Muskelzellen an. Ebenso können Haut, Augen und der Gastrointestinaltrakt beteiligt sein.

■ Genetik von Morbus Fabry

Das GLA-Gen, das für das Enzym Alpha-Galaktose A kodiert, befindet sich auf dem X-Chromosom. Morbus Fabry wird also folgendermaßen vererbt: Wenn eine Mutter Morbus Fabry hat, vererbt sie die Erkrankung zu 50 % an Töchter und Söhne. Ist ein Vater betroffen, so wird die Erkrankung zu 100 % auf die Töchter, nicht aber auf die Söhne vererbt. „Deswegen nimmt in der Diagnostik des Morbus Fabry die Familienanamnese eine zentrale Rolle ein“, so Prof. Graf. Morbus Fabry ist eine sehr heterogene Erkrankung, weil es rund 1000 verschiedene bekannte Mutationen gibt, die sich jeweils unterschiedlich auf den Krankheitsbeginn und die Symptome auswirken. Bei Weitem nicht alle diese Mutationen sind außerdem pathogen. Das bedeutet, Träger bestimmter Mutationen für Morbus Fabry zeigen keine Organschäden und müssen auch nicht behandelt werden. Andere Mutationen sind fraglich pathogen. „Hier wäre eine Früherkennung von Vorteil, um die Patienten engmaschig überwachen zu kön-

*Quelle: „Herzinsuffizienz 2020“, 7. November 2020, Online-Veranstaltung der Reihe Kardiologische Fortbildungsseminare/Sigmund-Freud-Privatuniversität, Medizinische Fakultät, Wien; Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

nen. „Die dritte Gruppe sind jene Patienten, deren Genmutationen pathogen sind und die möglichst früh diagnostiziert und behandelt werden müssen, um Organschäden zumindest hinauszuzögern.

Jene Genmutationen, die zu einer Manifestation eines Morbus Fabry führen, kommen bei Männern in einer Häufigkeit von 1:22.000 bis 1:40.000 vor. Frauen sind seltener und meist nicht so schwer betroffen wie Männer. Die Symptomatik beginnt meist bereits im Kindesalter, wird allerdings häufig erst mit einer langen Verzögerung (Männer: mehr als 13 Jahre, Frauen mehr als 16 Jahre) und wenn bereits manifeste Organschäden aufgetreten sind, diagnostiziert [2]. Von einem „Late onset“-Morbus Fabry sind etwa 1:1000 bis 1:3000 Männer betroffen, bei Frauen liegt das Auftreten zwischen 1:6000 und 1:40.000 [3].

Prof. Graf berichtete in ihrem Vortrag, dass in Österreich rund 130 Patienten bekannt sind, die in Zentren behandelt werden. „Die Dunkelziffer dürfte allerdings weit höher liegen“, so Prof. Graf. Rund ein Drittel der im Wiener AKH behandelten Patienten erhält eine spezifische Therapie.

■ Betroffene Organsysteme und häufige Symptome

„Häufig wird die Erkrankung erst dann erkannt, wenn bereits manifeste Organschäden vorliegen“, berichtete Prof. Graf. „Das liegt auch daran, dass die Symptome in sehr unterschiedlicher Weise und in verschiedenen Organsystemen auftreten können.“ Kinder entwickeln etwa häufig Akroparästhesien und Hypohidrose. Auch gastrointestinale Beschwerden, wie etwa unspezifische Bauchschmerzen, kommen häufig vor. „Da denkt man natürlich nicht zuerst an Morbus Fabry“, hielt Prof. Graf fest. „Was allerdings pathognomonisch ist, sind Angiokeratome, die auch schon im Kindesalter auftreten können.“ Im weiteren Lebensverlauf kommen Depressionen und eine Proteinurie hinzu. „Erst zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr kommt es zu einer Linksventrikelhypertrophie (LVH) und zu kardialen Manifestationen“, so Graf in ihrem Vortrag.

Ein wichtiges Alarmsignal sind transiente ischämische Attacken und Schlaganfälle, die, vor allem bei Männern, bereits um das 30. Lebensjahr auftreten können. „Hier sollte diagnostisch immer auch an

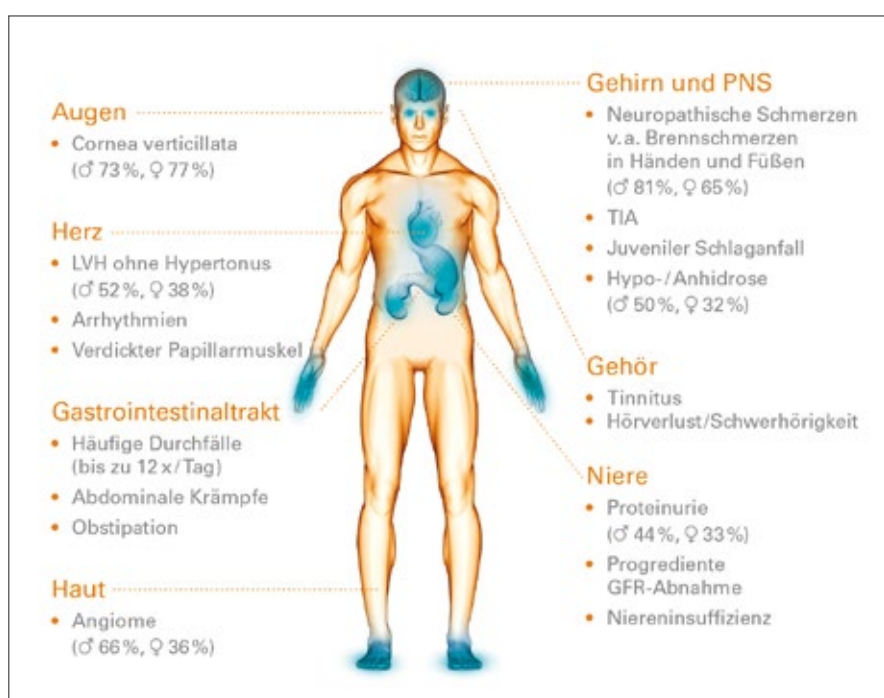


Abbildung 1: Klinische Manifestationen des Morbus Fabry. © Sanofi

Klinische Manifestationen des Morbus Fabry (siehe auch Abb. 1).

Betroffene Organsysteme:

- ZNS
- Herz
- Gastrointestinaltrakt
- Haut
- Niere
- Augen
- Gehör

Auftreten:

- Häufig (unerkannt) bereits im Kindesalter. Bei atypischen Genvarianten kann sich die Erkrankung erst relativ spät im Leben in Form von Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz manifestieren: „late onset“ [4].

Häufige Symptome:

- Linksventrikelhypertrophie, Myokardfibrose, Herzinsuffizienz, KHK, Aorten- und Mitralklappen-Abnormitäten, Erregungsleitungsstörungen [5, 6]
- Proteinurie, Niereninsuffizienz [7], selten Isosthenurie, Polyurie oder Polydipsie
- TIA, Schlaganfall um das 30. Lebensjahr [8]
 - Neuropathien, Dyhidrose, Teleangiectasien, Angiokeratome [9]
 - Abdominalschmerzen, Nausea und Emesis, Diarrhoe, Obstipation [10]
 - Cornea verticillata [11].

Quelle: Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Senta Graf, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, erstellt nach [12].

einen Morbus Fabry gedacht werden“, hielt Prof. Graf fest (Abb. 1).

■ Diagnostisches Vorgehen

Wie bereits erwähnt, erfolgt die Diagnose eines Morbus Fabry häufig erst dann, wenn bereits manifeste Organschäden aufgetreten sind, was die Prognose der Erkrankung, auch bei bester Therapie, verschlechtert. Dennoch ist Morbus Fabry, der bereits im Kindesalter auftreten kann, weder in Österreich noch in Deutschland Teil des Neugeborenen-

Screenings, wie etwa **Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Wolfgang Auer**, Abteilung für Innere Medizin I, Krankenhaus Braunau am Inn, bedauert (lesen Sie dazu das Interview mit Prim. Univ.-Prof. Dr. Auer auf S. 7).

Diagnostisch sind folgende Schritte zur Detektierung eines fraglichen Morbus Fabry notwendig:

- Familienanamnese
- Genetik
- Bestimmung der Alpha-Galactosidase-Aktivität

Die Familienanamnese stellt einen wichtigen Bestandteil des diagnostischen Pfades bei Morbus Fabry dar. Hier wird unter anderem abgefragt, ob Familienmitglieder des Patienten/der Patientin etwa schon jahrelang unter Niereninsuffizienz leiden, es frühe TIA/Schlaganfälle und/oder schwere Herzkrankungen in der Familie gibt. „Wenn ein Patient berichtet, ein Verwandter sei etwa seit vielen Jahren dialysepflichtig, müssen die Alarmglocken läuten“, sagte Prof. Graf. „Die Niereninsuffizienz beginnt in der Regel Jahre vor der Herzbeteiligung. Daher ist das ein wichtiges Kriterium in der Diagnostik.“ Wichtig ist weiters die Untersuchung der Augen auf Veränderungen und der Haut. Außerdem sollte danach gefragt werden, ob in der Kindheit etwa schon häufig unspezifische gastrointestinale Beschwerden aufgetreten sind.

Die genetische Untersuchung kann mit Hilfe von Trockenblutkarten durchgeführt werden, mit deren Hilfe lysosomale Speicherkrankheiten detektiert werden können.

Die Diagnostik ist bei Frauen und Männern unterschiedlich. Bei Männern genügt es häufig, die Alpha-Galactosidase-A-Aktivität zu bestimmen, die – wenn signifikant herabgesetzt – den Morbus Fabry bestätigen kann. Bei Frauen muss zudem immer auch die Genetik bestimmt werden. „Frauen haben zwei X-Chromosomen, das bedeutet, man muss feststellen, welches der beiden Chromosomen das aktivere ist, das geschädigte oder das gesunde Chromosom“, erläuterte Prof. Graf in ihrem Vortrag. „Allerdings wird selbstverständlich auch beim männlichen Patienten eine genetische Untersuchung durchgeführt, weil die Ergebnisse der Untersuchung Auswirkungen auf die Wahl der optimalen Therapie haben.“

■ Exkurs: Linksventrikelhypertrophie als erstes Anzeichen für Morbus Fabry

Eine Linksventrikelhypertrophie ist häufig das erste diagnostizierte Anzeichen für die Erkrankung. Ab einer Septumdicke von mehr als 10 mm liegt eine grenzwertige LVH vor, ab 12 mm wird von einer Hypertrophie gesprochen. Ein Morbus Fabry kann vermutet werden,

wenn die LVH über 15 mm liegt [13]. „Wird in einem bildgebenden Verfahren, wie etwa Echo, MRT oder CT, in einem oder mehreren Wandabschnitten eine LVH von 15 mm oder mehr festgestellt, sollte jedenfalls der Morbus Fabry mitbedacht werden“, erläuterte Prof. Graf. „Und wenn diese LVH nicht durch erhöhten Füllungsdruck, etwa aufgrund einer arteriellen Hypertonie oder einer Aortenstenose, bedingt ist, dann sollte man dem nachgehen und überlegen, was die Ursache für die LVH sein könnte.“

Das EKG hilft in der Diagnose des Morbus Fabry nur sehr eingeschränkt weiter. Zu sehen sind – allerdings durchaus nicht bei allen Patienten – sehr kurze PQ-Zeiten oder Leitungsstörungen, wie etwa ein (meist inkompletter) Rechtsschenkelblock.

Zur Diagnostik eines Morbus Fabry hat sich dagegen das MRT als sinnvolle Maßnahme erwiesen. „Es geht dabei gar nicht um das konventionelle MRT, mit dem die Linksventrikelfunktion und die Wanddicke bestimmt werden“, hielt Prof. Graf fest. „Vielmehr ist es das T1-Mapping, das uns weiterhilft.“ Die T1-Zeiten sind beim Morbus Fabry erniedrigt. Der Grund dafür ist die Einlagerung von Glukosphingolipiden in die Myokardzellen. Diese Einlagerungen erniedrigen die T1-Zeiten. Die hypertrophe Kardiomyopathie weist eher eine normale T1-Zeit auf, die Amyloidose eine stark erhöhte T1-Zeit. Auch das Extrazellulärvolumen ist bei Morbus Fabry eher reduziert, bei der Amyloidose ist es dagegen erhöht. Weiterhin zeigen sich beim Morbus Fabry fibrotische Ver-

änderungen im posterolateralen Anteil des Myokards. Bei fortschreitender Erkrankung dehnt sich die Fibrose auf das gesamte Myokard aus.

■ Therapie des Morbus Fabry

Die Therapieentscheidungen bei Morbus Fabry sollten immer interdisziplinär getroffen werden. Zum Team sollten die nachfolgenden Fachdisziplinen herangezogen werden:

- Kardiologie
- Nephrologie
- Dermatologie
- Ophthalmologie
- Neurologie
- HNO

Welche Fachdisziplin wann in die Therapieentscheidung eingebunden wird, hängt von den behandlungsbedürftigen Organmanifestationen ab. Eine Therapie wird also dann initiiert, wenn eine Organmanifestation nachgewiesen ist. „Ist zum Beispiel die Niere betroffen, liegen Mikroalbuminurie, Proteinurie oder bereits eine Niereninsuffizienz vor, ist das ein Argument für eine Therapieeinleitung“, hielt Prof. Graf fest. Bei LVH, Rhythmusstörungen und/oder fibrotischen Veränderungen des Herzens, ist ebenfalls eine Therapieeinleitung indiziert. Das Gleiche gilt bei TIA oder Schlaganfall oder bei im MRT festgestellten White-Matter-Läsionen.

Bei kardialen Manifestationen wird eine symptomatische Herzinsuffizienz-Therapie eingeleitet. Allerdings ist dabei immer auch an die Niere zu denken, die in der

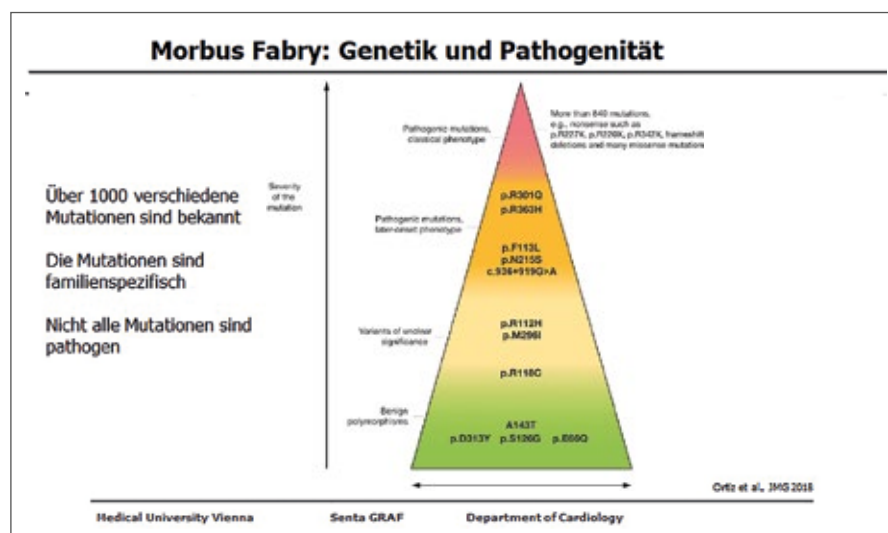


Abbildung 2: Morbus-Fabry-Mutationen. © S. Graf

Chaperon-Therapie

Chaperons sind Moleküle, die direkt an geschädigte Enzyme ankoppeln. Die defekten Enzyme werden dadurch „repariert“ und können ihre Funktion im Organismus ausüben. Im Falle von Morbus Fabry dockt die Chaperon-Therapie an falsch gefalteten α -Gal-A-Varianten an, die initial eine instabile Restaktivität zeigen. Die Chaperon-Therapie bindet an diese Enzyme und stabilisiert diese. Sie sorgt für die richtige Faltung der Enzyme und fördert den Abbau von endogenem α -Gal-A. Mit Hilfe einer oralen Chaperon-Therapie, die alle zwei Tage verabreicht wird, können Organschädigungen reduziert werden. Allerdings funktioniert die Behandlung nur bei bestimmten Mutationen im GLA-Gen, weshalb sich alle Patienten vor Beginn der Therapie einer genetischen Testung unterziehen müssen.

Regel beim Morbus Fabry mitbetroffen ist. Die Nierenfunktion muss bei der Etablierung der Herzinsuffizienztherapie bei Morbus Fabry daher unbedingt beachtet werden. Ebenso müssen eventuelle Reizleitungsstörungen, die zur Bradykardie führen können, berücksichtigt werden.

Seit 2001 besteht die Möglichkeit einer Enzyersatztherapie zur Behandlung des Morbus Fabry. Derzeit sind dazu zwei Arzneimittel auf dem österreichischen Markt erhältlich, Agalsidase beta (Fabrazyme®) und Agalsidase alfa (Replagal®). Diese Therapien werden zweiwöchentlich i.v. infundiert. „Die Therapie wird im Krankenhaus eingeleitet und, wenn sie gut vertragen wird, weiter an den Hausarzt delegiert“, sagte Prof. Graf. Seit 2016 besteht die Möglichkeit einer Chaperon-Therapie mit Migalastat (Galafold®). Diese wirkt allerdings nur bei bestimmten Mutationen, bei denen die Chaperon-Therapie die korrekte Faltung und Stabilisierung des Enzyms bewirkt. Die derzeit vorhandene Chaperon-Therapie wird jeden zweiten Tag *per os* verabreicht. (Morbus-Fabry-Mutationen siehe Abb. 2.)

Die Therapie der kardialen Manifestationen von Morbus Fabry soll die Entwicklung der LVH verlangsamen und damit die Progredienz der Erkrankung aufhalten. Eine bereits vorliegende Myokardfibrose kann damit allerdings nicht rückgängig gemacht werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein Patient/eine Patientin mit einer hypertrophen Kardiomyopathie oder einer ausgeprägten LVH mit einer Wanddicke ab 15 mm unbedingt auch auf Morbus Fabry untersucht werden soll. In der Abklärung muss die Funktion der Niere untersucht, sowie festgestellt werden, ob in der Anamnese bereits TIA oder Insult in einem frühen Lebensalter vorliegt. Der Patient/die Patientin muss

in einem solchen Fall auch neurologisch, ophthalmologisch und dermatologisch untersucht werden, um mögliche weitere Organmanifestationen zu detektieren.

Einen besonderen Stellenwert in der Diagnostik des Morbus Fabry nimmt weiters die Familienanamnese ein. In der Folge soll eine genetische Untersuchung mit Hilfe von Trockenblutkarten vorgenommen werden, die Aussagen über die Enzymaktivität, die Genetik und Lyso-Gb3 gibt. „Schlussendlich soll ein diagnostizierter Morbus Fabry immer an einem spezialisierten Zentrum behandelt werden“ schloss Prof. Graf ihren Vortrag.

■ Vorteile des Cardio-MRT in der Diagnostik von Morbus Fabry

Im zweiten Vortrag im Rahmen des Symposiums erläuterte **Dr. Heda Kvakan**, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin,

Klinik Ottakring, Wien, den Stellenwert bestimmter bildgebender Verfahren, die nicht nur die Diagnose eines Morbus Fabry untermauern können, sondern auch die Unterscheidung zwischen Erkrankungen wie etwa Amyloidose und Morbus Fabry erleichtern.

„Eine LVH, die im Echo gesehen wird, muss natürlich weiter differenziert werden“, leitete Dr. Kvakan ihren Vortrag ein. „Dabei hilft ein ganzheitlicher Blick auf den Patienten, allerdings stellt das Cardio-MRT die zentrale diagnostische Maßnahme bei der Differenzierung der LVH dar.“

Liegt ein Verdacht auf Morbus Fabry, kardiale Amyloidose oder eine hypertrophe Kardiomyopathie vor, sollte zur weiteren Klärung ein Cardio-MRT durchgeführt werden. Dies ist auch in den entsprechenden Leitlinien so verankert, etwa in der Leitlinie „Hypertrophe Kardiomyopathie 2014“ und der Leitlinie „Herzinsuffizienz 2016“.

Das Cardio-MRT ermöglicht mit Hilfe der Cine-Bildgebung einen klaren Blick auf Morphologie und Funktion des Herzmuskels. Damit kann eine regionale Hypertrophie besser als mit der Echokardiographie dargestellt werden. „Dies ist allerdings noch kein Alleinstellungsmerkmal des Cardio-MRT“, erläuterte Dr. Kvakan. „Ein solches Alleinstellungsmerkmal ist dagegen das Late-Gadolinium-Enhancement (LGE).“ Diese Technik steht seit

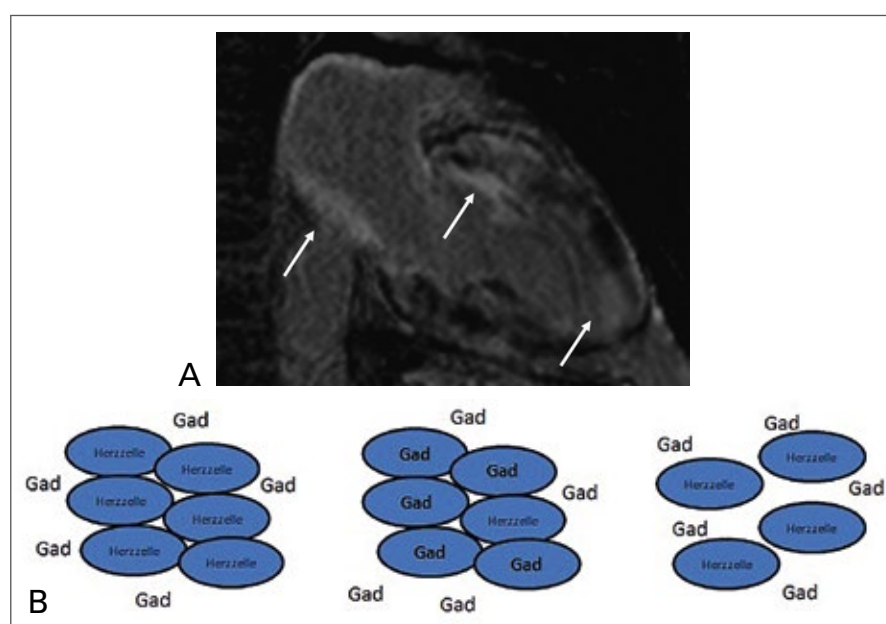


Abbildung 3: A: Late-Gadolinium-Enhancement, Zweikammerblick, ausgeprägte Signal-erhöhung atrial und ausgedehnt ventrikulär; B: Gadolinium-haltiges Kontrastmittel in normalem Myokard, bei akuter myokardialer Schädigung, sowie bei Amyloidablagerung. © H. Kvakan

Kardiale Magnetresonanztomografie in der Differenzierung der linksventrikulären Hypertrophie

Cine Imaging	asymmetrische/ fokale Hypertrophie	auch RV- Hypertrophie, intraatriales Septum verdickt	konzentrische LV- Hypertrophie	konzentrische LV- Hypertrophie	konzentrische LV- Hypertrophie, i.d.R. <15mm
LGE	fokal am RV/LV Insertionspunkt., fokal mittmyokardiales LGE	problematisches Nullen; LGE subendokardial bis transmural	mittmyokardiale Narbe inferolateral basal	mittmyokardiale Fibrosen	diffuses, mittmyokardiales LGE
T1 mapping	T1 ↑ ECV ↑	T1 ↑↑↑ ECV ↑↑↑	T1 ↓↓ ECV =	T1 ↑ ECV ↑	T1 ↑ oder = ECV ↑ oder =
	HCM	Amyloidose	Fabry	AS	Hyperten. Herz- erkrankung

In Anlehnung an Burrage & Ferreira, Current Heart Failure Reports, 2020

Abbildung 4: MRT-Untersuchung: Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) – Amyloidose – Morbus Fabry – Aortenklappenstenose (AS) – hypertensive Herzerkrankung. © H. Kvakan

mehr als zehn Jahren zur Verfügung. Der Patient erhält ein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel. Nach 10–15 Minuten werden die Aufnahmen gemacht. Gadolinium „wäscht“ sich innerhalb dieser 10–15 Minuten normalerweise aus und kann sich nur in beschädigten Zellen, wie z. B. bei einem akuten Herzinfarkt, anreichern und sorgt für eine erhöhte Signalintensität. Dasselbe gilt für ein erhöhtes Extrazellulärvolumen, wie etwa bei Vorliegen einer Fibrose, einer myokardialen Narbe oder einer Amyloidose.

Abbildung 3 zeigt einen Zweikammerblick mit ausgeprägten Signalerhöhungen im Bereich der gesamten atrialen Wand sowie endokardial, epikardial und transmural im Bereich des Ventrikels. „Dies zeigt deutlich das Bild einer Amyloidose“, erklärte Dr. Kvakan.

Eine weitere Möglichkeit der diagnostischen Differenzierung bei LVH im MRT ist das parametrische Mapping. „Das parametrische Mapping ist eine Methode, in der jedem Bildpunkt eine T1- bzw. T2-Zeit zugewiesen wird“, erklärte Dr. Kvakan.

„Diese Zeit ist von der Beschaffenheit des untersuchten Gewebes abhängig.“ Liegt eine Fibrose oder eine Amyloidablagerung vor, erhöht das die native T1-Zeit. Eine Eisenüberladung oder eine Fettspeicherung dagegen erniedrigt die native T1-Zeit. Diese Methode wird ohne Kontrastmittel durchgeführt. „Dies spielt bei unseren Patienten eine wichtige Rolle, weil diese häufig Nierenprobleme aufweisen, bei denen eine Kontrastmittelgabe am besten vermieden werden soll“, erklärte Dr. Kvakan. „Das parametrische Mapping zeigt frühe Veränderungen an und stellt daher in der Diagnostik des Morbus Fabry einen wichtigen Baustein dar.“ Die Darstellung der einzelnen Werte zur Unterscheidung möglicher Ursachen einer LVH sind aus Abbildung 4 ersichtlich.

■ Fallbeispiele

Zur Illustration der Möglichkeiten des Cardio-MRT erläuterte Dr. Kvakan ein Fallbeispiel:

80-jähriger Patient, echokardiographisch ausgeprägte, septal betonte LVH

(22–23 mm), „apical sparing“ im longitudinalen Strain; Belastungsdyspnoe, NYHA II. Die Fragestellung lautete: Liegt hier eine Amyloidose, eine hypertrophe Kardiomyopathie oder vielleicht die weit verbreitete hypertensive Herzerkrankung vor?

In der Cine-Bildgebung präsentiert sich der linke Ventrikel ausgeprägt septumbetont hypertrophiert. Der Patient weist eine gute systolische Funktion auf (EF von 59 %). Es liegen keine Wandbewegungen vor. Es liegt außerdem eine deutliche Verdickung des intraatrialen Septums vor. Im T1-Mapping sind die T1-Zeiten mit fokal bis 1300 ms deutlich erhöht. Normal wäre (für diese Sequenz und diesen Scanner) ein Wert von 1050 ms.

In den LGE-Aufnahmen lässt sich eine deutliche Signalerhöhung in der gesamten atrialen Wand sowie ausgedehnt im Bereich der linksventrikulären Wand erkennen. Auch in der rechtsventrikulären Wand imponieren deutliche Signalerhöhungen.

Die Amyloidose zeigt ein progressives Krankheitsbild. Der Patient wurde im Anschluss biopsiert. Die Pathohistologie hat die Diagnose „ausgeprägte ATTR-Amyloidose“ bestätigt.

Morbus Fabry stand im Mittelpunkt eines zweiten Fallbeispiels: 49-jähriger Patient mit bekannter Mutation für Morbus Fabry, bislang ohne kardiale Manifestation. Im Echo Septumdicke von 16 mm. Cardio-MRT zur Abklärung der Ursache.

Bereits im LGE zeigt sich eine inferior-laterale Fibrose. Dazu kam im Mapping eine erniedrigte T1-Zeit. Insbesondere die Verkürzung der T1-Zeit kann bereits auftreten, bevor eine Hypertrophie zu sehen ist, und ist also ein ganz frühes Zeichen für Morbus Fabry. Die Bildgebung hat die Diagnose bestätigt.

Im Interview: Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Wolfgang Auer

Im Interview spricht Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Wolfgang Auer, Braunau, über ein möglicherweise sinnvolles Neugeborenen-Screening auf Morbus Fabry, die Schwierigkeiten in der Diagnose und die Möglichkeiten und Grenzen der Therapie der Erkrankung.

Inwieweit wäre ein Neugeborenen-Screening auf Morbus Fabry sinnvoll?

Auer: Wir haben eine hohe Dunkelziffer beim Morbus Fabry. Die „klassische“ Variante der Erkrankung tritt bei Männern im Verhältnis 1:40.000 Geburten auf. „Klassisch“ meint hier eine Multisystemerkrankung, die mehrere Organsysteme, wie Niere, Herz, Haut, ZNS, Augen und Gastrointestinal-Trakt betrifft. Ein Neugeborenen-Screening könnte hierbei durchaus sinnvoll sein, wird aber derzeit weder in Österreich noch in Deutschland durchgeführt.

Warum erfolgt eine Morbus Fabry-Diagnose oft erst, wenn bereits manifeste Organschäden aufgetreten sind?

Auer: Die Erkrankung hat viele Gesichter. Meist sind auch Organveränderungen nicht gleich so eindeutig, dass man die Diagnose Morbus Fabry stellen kann. Notwendig ist etwa eine genaue Familienanamnese, eine genetische Testung via Trockenblutkarten und die Bestimmung der Alpha-Galactosidase-Aktivität (Hilfsparameter: Lyso-GP3).

Seit 2001 besteht die Möglichkeit, Morbus Fabry mit Hilfe einer Replacement-Therapie zu behandeln. Wie beschreiben Sie die Erfahrungen mit dieser Therapieform?

Auer: Am besten funktioniert die Therapie sicherlich bei Patienten, die in einem möglichst frühen Krankheitsstadium diagnostiziert werden. Da sind Organschädigungen meist noch minimal und die Replacement-Therapie kann hier das Fortschreiten dieser Schäden hinauszögern. Bei Patienten, die in einem späten Krankheitsstadium diagnostiziert werden, ist die Therapie weniger wirksam, weil bestehende Organschäden häufig nur gering reversibel sind.

Was wünschen Sie sich als Arzt, der Morbus-Fabry-Patienten behandelt?

Auer: Ich wünsche mir mehr Awareness! Bereits diagnostizierte Patienten werden bei uns in den Zentren sehr gut versorgt, aber es braucht mehr Bewusstsein für die Erkrankung. Diese Multisystemerkrankung weist einige „Red Flags“ auf: So haben oft schon Kinder Akroparästhesien und Hauterscheinungen – bei solchen Patienten muss zwingend eine genaue Familienanamnese erhoben werden und – wenn diese positiv ausfällt – weiter untersucht werden. Der Morbus Fabry ist eine seltene, aber schwere Erkrankung, die die Lebenserwartung deutlich verkürzt. Je früher diagnostiziert wird, desto besser ist der Outcome!

Danke für das Gespräch!

Literatur:

1. Germain DP. Fabry Disease. Orphanet J Rare Dis 2010; 5–30.
2. Houge G, Skarbovik AJ. Fabry disease – a diagnostic and therapeutic challenge. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 1004–6.
3. Mechtler TP, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. Lancet 2012; 379: 335–41.
4. Eng CM, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry registry. J Inher Metab Dis 2007; 30: 184–92.
5. Echevarria L, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. Clin Genet 2016; 89: 44–54.
6. Frustaci A, et al. Pathology and function of conduction tissue in Fabry disease cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015; 8: 799–805.
7. Alroy J, et al. Renal pathology in Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13 (Suppl 2): S134–8.
8. Sims K, et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke 2009; 40: 788–94.
9. Möhrenschrager M, et al. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 189–96.
10. Politei J, et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, very often neglected. Clin Genet 2016; 89: 5–9.
11. Sodi A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. Br J Ophthalmol 2007; 91: 210–4.
12. Auer J, Reitgruber D, Hubauer M, Primus C. Eine seltene Ursache der hypertrophen Kardiomyopathie – Morbus Fabry. J Kardiol 2018; 25: 181–4.
13. Konstantinides SV, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; 35: 3033–80.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

Redaktionsbüro Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Impressum

Herausgeber/Chief Editor: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie mit Ambulanz Wiener Gesundheitsverbund – Klinik Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37, E-Mail: kurt.huber@gesundheitsverbund.at

Co-Herausgeber/Co-Editor: Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Innere Medizin 1 mit Kardiologie, interner Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, A.ö. Krankenhaus St. Josef Braunau GmbH, A-5280 Braunau, Ringstraße 60, E-Mail: johann.auer@khbr.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei und Verlag Ges.m.b.H, A-8962 Gröbming, Mitterbergstraße 36

DISRUPT THE THREAT

TREAT FABRY DISEASE WITH

1 mg/kg

once every
2 weeks

WENN ES UM DIE BEHANDLUNG
VON MORBUS FABRY GEHT:
DIE DOSIS IST WICHTIG


Fabrazyme®
agalsidase beta
1 mg/kg/2 weeks

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 35/5 mg Agalsidase Beta. Nach der Rekonstitution mit 7,2/1,1 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) Agalsidase Beta. Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden. Agalsidase Beta ist eine rekombinante Form der humanen α -Galaktosidase A, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellkulturen der Eierstöcke des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form und die für die Codierung erforderliche Nukleotidsequenz sind mit der natürlichen Form der α -Galaktosidase A identisch. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph.Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O. **Anwendungsgebiete:** Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahre und älter angewendet. **Gegenanzeigen:** Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Zulassungsinhaber:** Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme.; ATC-Code: A16AB04. **Stand der Information:** Oktober 2020. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

sanofi-aventis GmbH
Leonard Bernstein Straße 10, 1220 Wien
T +43 1 801 85-2255, www.mein.sanofi.at

MAT-AT-2100019 - 1.0 - 01/2021

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Krankheiten begegnen.

SANOFI GENZYME 