

Morbus Fabry

Klarheit bei unklarer LVH: Seltene Ursachen erkennen und früh therapieren

Eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist ein in der Kardiologie häufig gesehener Befund und betrifft etwa 15–20% der Bevölkerung [1]. Versucht man den Ursachen auf den Grund zu gehen, rücken zunächst die üblichen Verdächtigen ins Blickfeld: arterielle Hypertonie, Aortenklappenstenose sowie hypertrophe Kardiomyopathie [2]. Bleibt trotzdem die Genese weiterhin unklar, sollten seltene Erkrankungen und mit ihnen ein Morbus Fabry in Betracht gezogen werden [2]. Die differenzialdiagnostische Abklärung ist relevant, da eine Therapie – z. B. eine Enzyersatztherapie (ERT) mit Agalsidase beta – umso wirksamer ist, je früher sie zum Einsatz kommt [3].

Impressum

„Unklare LVH! ... wenn die üblichen Verdächtigen ausscheiden“
Symposium anlässlich der 88. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Mannheim, 20. April 2022

Bericht:
Angelika Kohl, Frankfurt am Main

Redaktion:
Dr. Petra Stawinski

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report in „Die Kardiologie“
Band 16, Heft 4, August 2022

Mit freundlicher Unterstützung der
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main

Die Herausgeberinnen und Herausgeber
der Zeitschrift übernehmen keine
Verantwortung für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin

Geschäftsführung: Fabian Kaufmann,
Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pügge

Die Springer Medizin Verlag GmbH
ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vor der Anwendung im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Wenn das Herz den Ton angibt: „Morbus Fabry ist eine Multisystemerkrankung, aber gerade die kardiale Beteiligung ist eine entscheidende Komponente“, betont Dr. Pascal Bauer, Universitätsklinikum Gießen und Marburg an der Medizinischen Klinik I für Kardiologie und Angiologie. Wie schwer sie wiegt, zeigt sich vor allem an der Prognose: fortschreitende Herzhypertrophie, Fibrose, Herzrhythmusstörung und Herzversagen können die Folgen sein [4]. Die LVH ist die häufigste der kardialen Komorbiditäten eines Morbus Fabry und wird bei etwa 49% der Fabry-Patienten und bei rund 36% der Fabry-Patientinnen beobachtet; die größte Gefahr geht jedoch von den Arrhythmien aus, die mit einem plötzlichen Herztod assoziiert sein können [5, 6].

Die Herzbeteiligung lässt sich dabei durch die Pathogenese des Morbus Fabry erklären: Der seltenen X-chromosomal vererbaren, lysosomalen Speicherkrankheit liegt ein genetisch bedingter Mangel des Enzyms α -Galaktosidase A (α GalA) zugrunde [7]. Daher wird das Glycolipid Globotriaosylceramid (GL-3) nicht zu Lactosylceramid und Galactose abgebaut und GL-3 akkumuliert stattdessen in den Lysosomen verschiedener Gewebezellen [8]. In der Folge verlieren die Zellen ihre Funktionsfähigkeit in unterschiedlichen Organen – darunter auch im Herzen [9]. Ein Morbus Fabry im Frühstadium ist häufig gekennzeichnet durch neuropathische Schmerzen, Anhidrose und Angio-

keratome [7]. Der spätere Verlauf ist geprägt von kardialen und renalen Manifestationen [7].

Einen effektiven therapeutischen Ansatz bietet eine kausale ERT, die den α GalA-Mangel ausgleicht – zum Beispiel mit Agalsidase beta (Fabrazyme®) [3, 10, 11]. Von prognostischer Relevanz ist dabei ein möglichst früher Therapieeinsatz [3]. Voraussetzung dafür ist wiederum ein geschulter Blick für die kardialen „Red Flags“ und die

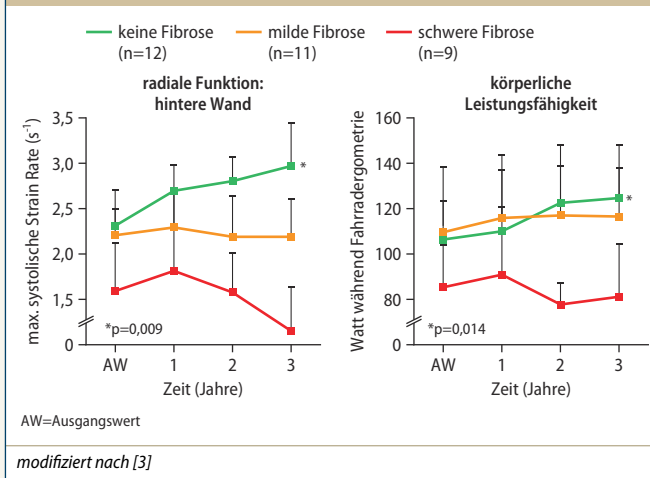
Verwendung moderner Diagnosemethoden (Tabelle 1) [12]. Eine hohe Bedeutung kommt dabei laut Bauer der kardialen Magnetresonanztomographie (cMRT) zu: „Das Tückische an der Krankheit ist, dass die subklinische, vaskuläre Funktionseinschränkung, die durch die zellulären GL-3-Ablagerungen bedingt ist, bereits früh anfängt, durch Bildgebung aber erst später darstellbar ist. Das sensitivste Verfahren ist hier sicherlich das MRT.“

Tabelle 1: Morbus Fabry: Red Flags für die Differenzialdiagnose von Patient*innen mit idiopathischer linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) und/oder hypertropher Kardiomyopathie

extrakardiale „Red Flags“		kardiale „Red Flags“		
Lebensjahrezeit bei Vorstellung	jedes Alter	Familienanamnese von Nierenversagen und/oder Schlaganfall	Familienanamnese von LVH, insbesondere wenn keine Hinweise auf Übertragung von Mann zu Mann vorliegen	Anamnese
	1–2	neuropathische Schmerzen	Bradykardie	
	1–2	gastrointestinale Symptome	kurzes PQ-Intervall [†]	
	1–2	Angiokeratome	chronotrope Inkompetenz	
	1–2	Hornhautverticillata*	atrioventrikuläre Blöcke [†]	
	1–2	Hypohidrose, Hitze-/Kälte- und Bewegungsverträglichkeiten	LVH mit normaler systolischer Funktion	2D-Echokardiographie
	1–2	Albuminurie	reduzierter Global Longitudinal Strain	
	3–4	Schwerhörigkeit (entweder progressiv oder plötzlich)	leichte bis mäßige Aortenwurzel Dilatation	
	3–4	Dolichoectrasie der Arteria basilaris, chronische Hypertensivitäten der weißen Substanz im Gehirn	Aortenklappenstenose mit Mitralklappeninsuffizienz	
	3–4	Proteinurie	Hypertrophie der Papillarmuskeln	
	3–4	Nierenversagen	intramurales Late Gadolinium Enhancement lateral	
	3–4	Lymphödeme	niedriges natives T1	

*Wenn keine iatrogenen Ursachen (Chloroquin/Amiodaron) vorliegen. [†]Kurzes PQ-Intervall in frühen Stadien; atrioventrikuläre und Schenkelblöcke treten häufiger bei fortgeschrittener Erkrankung auf. 2D-Echo=2-dimensionale Echokardiographie; MRT=Magnetresonanztomographie; TIA=transitorische ischämische Attacke

Abb. 1 Effekt von Agalsidase beta auf die Herzfunktion: Bei Patient*innen ohne Fibrose verbessert sich die elektrokardiographische Funktion und die körperliche Leistungsfähigkeit.



Morbus Fabry wird im MRT sichtbar

Auf die Frage, ob bei einem Verdacht auf eine hypertrophe Kardiomyopathie und/oder hypertensive Herzerkrankung eine weiterführende Diagnostik gemacht werden sollte, bezieht Dr. Julia-Mareen Treiber (geb. Vietheer), Kerckhoff Klinik, Abteilung für Kardiologie, Bad Nauheim, klar Stellung: „Meine Antwort – und ich hoffe, davon kann ich Sie überzeugen: Machen Sie bei all diesen Patient*innen am Ende des Tages ein Cardio-MRT, um abzuklären woran es gelegen hat.“

Jede bildgebende Modalität macht sich physikalische Eigenschaften zunutze. Ein MRT misst die longitudinale (T1) und die transversale (T2) Relaxationszeit der Atomkerne in einem Magnetfeld, die mit einem Hochfrequenzimpuls angeregt werden [13]. Diese Zeiten hängen von der (molekularen) Umgebung ab, in der sich die Atomkerne befinden [13]. Jedes Gewebe weist dabei eine charakteristische Signalstärke auf, die sich in der Helligkeit auf dem resultierenden Bild äußert [13]. Die klassischen „Trias“ eines Morbus Fabry seien nach Treiber: niedrige T1-Zeit, intramurales Late Gadolinium Enhancement lateral und hypertrophierter linker Ventrikel. Besonders die geringe T1-Zeit, die

auf die Einlagerung von Lipiden im Myokard zurückzuführen ist, ermöglicht, Morbus Fabry bereits im Anfangsstadium zu detektieren – und im weiteren Verlauf zu beobachten [9,14]. „Jeder hypertrophe Phänotyp sollte weiter mittels kardialen MRT abgeklärt werden – meines Erachtens. Denn: Seltene Erkrankungen sind hauptsächlich deswegen auch selten, weil man so selten an sie denkt“, so Treiber.

Wirkt kausal: Enzymersatztherapie

Die differenzialdiagnostischen Schritte sollten zeitnah vorgenommen werden, damit eine Therapie rechtzeitig eingesetzt werden kann – möglichst bevor sich eine myokardiale Fibrose manifestiert [3]. „Unser Ziel sollte es sein, dass wir die Funktionseinschränkungen schon detektieren können, bevor wir morphologische Veränderungen haben. Je früher wir den Patient*innen die Enzymersatztherapie als kausale Therapie zuführen, desto wirksamer ist sie“, so Bauer.

Die ERT mit Agalsidase beta setzt an der Ursache der Fabry-Symptomatik an: Sie stellt eine exogene Quelle für α Gal dar, baut das akkumulierte GL-3 in den Zellen der betroffenen Organe ab und verhindert seine erneute Speicherung [11]. Ein klinisches

Studienprogramm attestiert der ERT ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil [11] – darunter Untersuchungen, die sich auf die kardiale Beteiligung fokussieren: Eine Forschungsgruppe hat die Auswirkungen der ERT auf Herzpathologien über drei Jahre hinweg bei 32 Patient*innen mit Kardiomyopathie beobachtet: Bei zwölf Patient*innen, die zu Behandlungsbeginn keine myokardiale Fibrose aufwiesen, kam es unter der Therapie zu einer signifikanten Reduktion der linksventrikulären Herzmasse, einer Verbesserung der Myokardfunktion und einer höheren körperlichen Belastbarkeit (**Abb. 1**) [3]. In einer Vergleichsstudie zwischen 115 Männern, die mit Agalsidase beta behandelt wurden, und 48 unbehandelten Männern zeigte sich, dass die unbehandelten Patienten ein 3,4-fach höheres Risiko für eine schnellere Zunahme der linksventrikulären Masse im Vergleich zu den behandelten hatten [15]. Eine aktuelle Meta-Analyse von fünf Kohortenstudien und zwei randomisierten kontrollierten Studien mit einer Gesamtstudienpopulation von 552 Patient*innen unterstreicht die positiven Effekte einer ERT auf LVH und empfiehlt ebenfalls einen sofortigen Therapiebeginn nach Diagnosestellung [16].

Morbus Fabry und Arrhythmien

Morbus Fabry kann auch mit weiteren kardialen Befunden assoziiert sein: „Sollen wir uns über Rhythmusstörungen im Zusammenhang mit Morbus Fabry Gedanken machen?“ leitete Prof. Dr. Norman Mangner vom Herzzentrum Dresden an der Technischen Universität Dresden, Klinik für Innere Medizin, Kardiologie und Intensivmedizin, in die Thematik Fabry und Arrhythmien ein. Um sich dieser Frage anzunehmen, hat eine Forschungsgruppe retrospektiv bei 531 männlichen Patienten, die aufgrund von Arrhythmien einen Herzschrittmacher oder ICD (implantierbarer cardioverter De-

fibrillator) bekommen hatten, die α GalA-Aktivität untersucht [17]. Das Ergebnis zeigt: Bei 0,56 % der Patienten lag ein Morbus Fabry vor. „Gerade in den frühen Phasen, in denen wir mit der Enzymersatztherapie den größten Benefit erreichen können, sehen wir Veränderungen, die den Rhythmus betreffen – insbesondere frühe EKG-Veränderungen oder das Auftreten von Arrhythmien“, konstatierte Mangner.

Liegt ein Verdacht auf Fabry vor, können mithilfe eines Trockenbluttests die α GalA-Aktivität und der Biomarker Lyso-GL3 bestimmt werden [18]: „Das Einfachste ist natürlich – und das sollte man wahrscheinlich großzügig einsetzen, wenn man den Verdacht hat: eine Trockenblutanalyse. Wenn man auch nur einmal an den Morbus Fabry denkt, dann sollte man auch daraufhin testen. Und: Man sollte nach den Red Flags schauen!“, schloss Mangner.

Literatur

- Weber JR, Clin Cardiol 1991, 14(Suppl.3):13–17
- Sayin BY, Oto A, Cardiol Ther 2022, 10.1007/s40119-022-00260-y
- Weidemann F et al., Circulation 2009, 119:524–529
- Linhart A et al., Eur J Heart Fail 2020, 22:1076–1096
- Kampmann C et al., Int J Cardiol 2008, 130:367–373
- Morimoto S et al., Front Cardiovasc Med 2021, 7:614129
- Biegstraaten M et al., Curr Pain Headache Rep 2013, 17:365
- Kant S, Atta MG, Biomed Pharmacother 2020, 131:110779
- Caredda G et al., Br J Radiol 2021, 94:20210020
- Fachinformation Fabrazyme®
- Keating GM, Simpson D, Drugs 2007, 67:435–455
- Pieroni M et al., J Am Coll Cardiol 2021, 77:922–936
- Grover VP et al., J Clin Exp Hepatol 2015, 5:246–255
- Sado DM et al., Circ Cardiovasc Imaging 2013, 6:392–398
- Germain DP et al., Genet Med 2013, 15:958–965
- Lee CL et al., Int J Med Sci 2022, 19:126–131
- Hemelsøet D et al., Circulation 2021, 143:872–874
- Malvagìa S et al., Clin Chem Lab Med 2021, 59:1516–1526