

Linksherzhypertrophie – denken Sie an einen Morbus Fabry

Dr. med. Albina Nowak

Oberärztin, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, UniversitätsSpital Zürich

Einleitung

Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte, durch den Enzymmangel α -Galactosidase A verursachte lysosomale Speicherkrankheit, die zur Akkumulation von Glykosphingolipiden, insbesondere Globotriaosylceramid (GB₃), in verschiedenen Körperzellen führt [1] und mit einer weltweit geschätzten Inzidenz von 1:40 000 vorkommt [2]. Die daraus resultierende Multisystemerkrankung kann vor allem das Herz, aber auch die Niere, das Nervensystem, die Haut und die Augen betreffen. Die Herzbeteiligung ist häufig und äussert sich vor allem in einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie (LVH); Arrhythmie ist ebenfalls typisch und stellt die wichtigste Todesursache dar [3]. Bei der Abklärung einer idiopathischen LVH findet man Morbus Fabry als eine mit 1–4% nicht seltene zugrunde liegende Ursache [4–6]. Die Diagnosestellung erfolgt bei den Männern mittels Enzymaktivitätsbestimmung in den Leukozyten, bei Frauen mittels Gentest, da ihre Enzymaktivität trotz Vorhandenseins der Erkrankung normal sein kann.

Klinik

Die homozygoten Männer mit der klassischen Krankheitsform weisen meist eine fehlende Enzymaktivität auf und leiden schon während der Kindheit und Adoleszenz unter Angiokeratomen, Hypohidrose, Akroparästhesien, febrilen Schmerzkrisen und gastrointestinalen Beschwerden, insbesondere Durchfall. Durch die zunehmende GB₃-Akkumulation kommt es im Erwachsenenalter zu Herz-, Nieren- und Hirnbeteiligung,

die im weiteren Verlauf zur Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen, Dialyse- oder Nierentransplantationspflichtigkeit sowie Hirnschlägen im frühen Erwachsenenalter führen (Abbildung 1). Die heterozygoten Frauen galten früher als asymptomatische Konduktorinnen. Jedoch weiss man heute, dass sie auch ein Vollphänotyp des Morbus Fabry entwickeln können, gleichwohl im späteren Leben als Männer.

Neben der klassischen ist die atypische Krankheitsmanifestation bekannt. Letztere ist durch Oligosymptomatik, Manifestation im späteren Lebensalter und Ein-Organ-Beteiligung, insbesondere von Herz oder Niere, gekennzeichnet. Die Enzymaktivität ist bei dieser Krankheitsform lediglich reduziert. Solche Patienten findet man nicht selten bei der Weiterabklärung einer idiopathischen LVH [7, 8].

Fabry-Kardiomyopathie (FK)

Die intrazelluläre GB₃-Anreicherung findet in den Myozyten, Herzklappen und Gefässendothelien statt. Als Folge leiden über die Hälfte der Fabry-Patienten unter einer konzentrischen LVH mit einer typischerweise früh einsetzenden end-diastolischen Relaxationsstörung [9, 10]. Eine normale Ejektionsfraktion und das Fehlen einer Ausflussobstruktion unterscheiden die FK von einer idiopathischen hypertrophischen Kardiomyopathie (HCM) [5]. Ein prominenter Papillarmuskel ist eine weitere typische Manifestation [11] (Abbildung 2). Die fortgeschrittene Form einer FK ist durch eine infero-basolateral beginnende, nach transmural fortschreitende fibrotische Umwandlung des linken Ventrikels gekennzeichnet

[12]. Diese Fibroseareale dienen als Ursprung für Rhythmusstörungen, darunter Sinusbradykardien und Kammerflimmern, die nicht selten zum plötzlichen Herztod führen [13]. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es gelegentlich auch zur Herzklappenbeteiligung mit vor allem Aorten-, Mitralk- und Trikuspidalinsuffizienz [13].

Untersuchungen

Echokardiografie ist die wichtigste und am weitesten verbreitete Untersuchungsmethode für Screening und Verlaufsbeurteilung der FK (Abbildung 2). Die Magnetresonanztomografie ist aufwändiger, erlaubt jedoch, wenn Gadolinium als Kontrastmittel eingesetzt wird, eine frühere Erfassung der Myokardfibrose. Das ist vor allem wichtig für Frauen; sie entwickeln oft eine Myokardfibrose noch vor den Zeichen einer LVH [14]. Das konventionelle Elektrokardiogramm (EKG) bietet oft charakteristische Zeichen einer FK mit dem positiven Sokolow-Lyon-Index und präkordialen T-Wellen-Negativierungen. Ein Holter-EKG sollte regelmässig bei Patienten mit einer bekannten Myokardfibrose durchgeführt werden. Ein Event Recorder sollte bei Patienten mit einem unauffälligen Holter-EKG, jedoch mit einem klinischen Verdacht auf seltener auftretende Herzrhythmusstörungen erwogen werden.

Therapie

Eine lebenslange intravenöse Enzymersatztherapie (ERT) in 14-tägigen Abständen ist die einzige derzeit etablierte kausale potentiell krankheitsstabilisierende Behandlung [15, 16]. Der beste Therapieeffekt kann erreicht werden, wenn die Therapie genügend früh, noch vor dem Auftreten einer Myokardfibrose, eingeleitet wird [17, 18]. Als unterstützende Therapie werden Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer oder

Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) eingesetzt, weil sie das Fortschreiten der LVH verlangsamen [19] und die Nierenfunktion stabilisieren [20]. Beta-Blocker können bei tachykarden HRST und zwecks Prävention von ventrikulären HRST, sollten jedoch mit Vorsicht bei bradykarden HRST eingesetzt werden. Eine Herzschrittmacher-Implantation sollte im Falle von nachgewiesenen bradykarden HRST erwogen werden [21]. Eine ICD-Implantation sollte bei Patienten mit einer fortgeschrittenen FK mit LVH, Myokardfibrose und Zeichen von malignen ventrikulären HRST erwogen werden [10, 22].

Referenzen:

- 1 Brady RO et al. N Engl J Med. 1967;276(21):1163–7.
- 2 Duro G et al. Gene. 2014;535(2):365–9.
- 3 Linhart A et al. Eur Heart J. 2007;28(10):1228–35.
- 4 Palecek T et al. J Inher Metab Dis. 2014;37(3):455–60.
- 5 Monserrat L et al. J Am Coll Cardiol. 2007;50(25):2399–403.
- 6 Nakao S et al. N Engl J Med. 1995;333(5):288–93.
- 7 Sachdev B et al. Circulation. 2002;105(12):1407–11.
- 8 Chimenti C et al. Circulation. 2004;110(9):1047–53.
- 9 Barbey F et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(4):839–44.
- 10 Weidemann F et al. Eur Heart J. 2005;26(12):1221–7.
- 11 Kozor R et al. J Cardiovasc Magn Reson. 2015;17:22.
- 12 Moon JC et al. Eur Heart J. 2003;24(23):2151–5.
- 13 Weidemann F et al. Ultrasound Med Biol. 2009;35(5):730–5.
- 14 Niemann M et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(6):592–601.
- 15 Desnick RJ et al. Ann Intern Med. 2003;138(4):338–46.
- 16 Mehta A et al. QJM. 2010;103(9):641–59.
- 17 Weidemann F et al. Circulation. 2009;119(4):524–9.
- 18 Pieroni M et al. Circulation. 2013;128(15):1687–8.
- 19 Lombardo M et al. Am Heart J. 1997;134(3):557–64.
- 20 Tahir H et al. J Am Soc Nephrol. 2007;18(9):2609–17.
- 21 Shah JS et al. Am J Cardiol. 2005;96(6):842–6.
- 22 Zipes DP et al. Circulation. 2006;114(10):e385–484.

Morbus Fabry ist eine langsam voranschreitende Erkrankung...

Schematischer Verlauf von Morbus Fabry¹

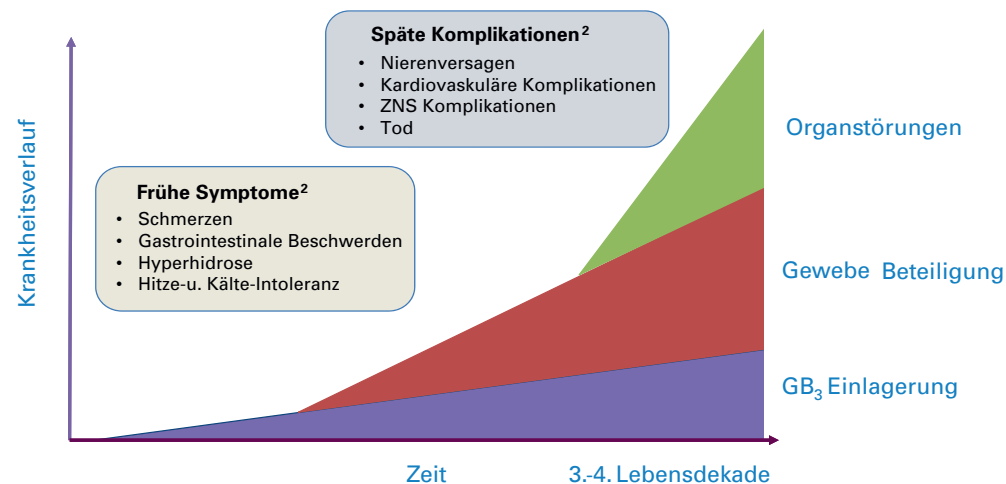


Abbildung 1. Schematischer Verlauf von Morbus Fabry. Grafik adaptiert nach Eng et al. J Inher Metab Dis. 2007;30:184–92.

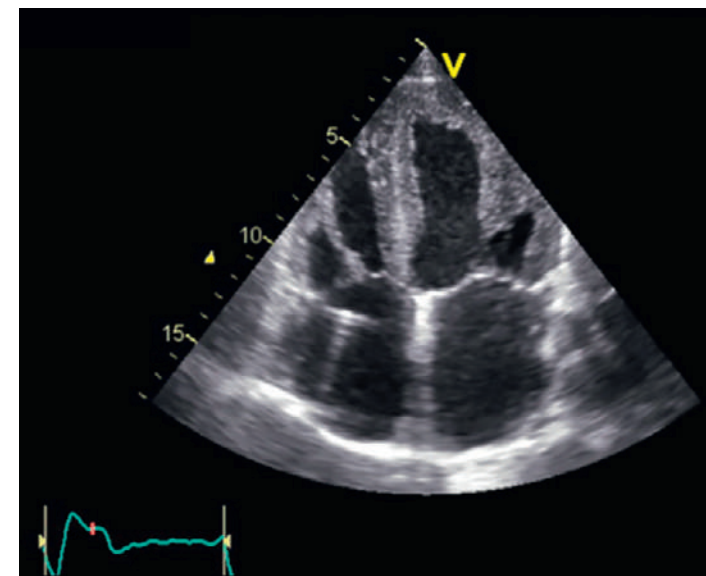


Abbildung 2. Echokardiografischer 4-Kammer-Blick mit konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie. Auffallend ist ausserdem ein prominenter Papillarmuskel.

Linhart et al. PharmaGenesis; 2006; Chapter 20. CH/C-ANPROM/REP/16/0014a_05/2016