

## Eine seltene, aber wichtige Ursache einer linksventrikulären Hypertrophie

# Kardiomyopathie bei Morbus Fabry

Simone Müller, Felix C. Tanner, Christiane Gruner, Frank Ruschitzka, Andreas Flammer, Albina Nowak

Universitäres Herzzentrum Universitätsspital Zürich, Switzerland

### Summary

#### Fabry disease – a rare but important cause of left ventricular hypertrophy

Fabry disease (synonym: Morbus Fabry, Anderson Fabry disease) is an X-linked lysosomal storage disease due to a deficient activity of alpha-galactosidase A. This leads to pathological glycosphingolipid metabolism, resulting in deposition of glycosphingolipids in lysosomes and body fluids. There is evidence that the glycolipids also accumulate extralysosomally, which is a very important factor in the pathogenic impact.

Cardiac involvement is one of the most important disease manifestations because the patients mainly die from cardiac complications. There are two phenotypes: classic and later-onset. First symptoms of the classic phenotype occur during the childhood and include angiokeratomas, hypohidrosis, cornea verticillata, and tortuosity of conjunctival and retinal vessels. Young patients typically suffer from acroparaesthesias, abdominal cramping and pain crises. With advancing age, the progressive sphingolipid deposition, particularly in the endothelial cells, cardiomyocytes and podocytes, leads to arterial hypertension, cardiomyopathy, nephropathy and premature strokes. In contrast to the classic phenotype, patients with the later-onset phenotype lack the early disease symptoms. They typically present to the hospital in adulthood with cardiomyopathy or with nephropathy.

In females, alpha-galactosidase A activity can range from low to normal owing to random X-chromosome inactivation. Generally, females have a milder phenotype because of the second, unaffected X-chromosome.

Patients with Fabry cardiomyopathy suffer from left ventricular hypertrophy, conduction abnormalities and valvular involvement, as well as from diastolic and/or systolic heart failure symptoms.

The enzyme activity determination in leucocytes is diagnostic in males but can be misleading in females owing to random X-chromosome deactivation. Thus, genetic testing is suitable for the diagnosis in females and should also be performed in males for the confirmation of the diagnosis.

Since 2001, intravenous enzyme replacement therapy has been available for the treatment of patients with Fabry disease. Since 2016, oral pharmacological chaperone therapy has been available for patients with amenable mutations. Substrate reduction and gene therapies are currently in development.

Key words: Fabry disease; cardiomyopathy; lysosomal storage disease; enzyme replacement therapy



### Einleitung

Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte, lysosomale Speicherkrankheit, bei der ein Mangel an Alpha-Galactosidase A vorliegt [1]. Es handelt sich um eine Systemerkrankung mit einer Beteiligung des Herzens, welche die häufigste Todesursache bei diesen Patienten darstellt [7]. Seit 2001 wurde mit der Enzymersatztherapie erstmals eine kausale Therapie möglich [19, 20]. Seit 2016 können pharmakologische Chaperone bei Patienten mit geeigneten Mutationen eingesetzt werden [21]. Ausserdem werden derzeit Substratreduktions- [23] und Gentherapien [22] entwickelt.

### Was ist Morbus Fabry?

Morbus Fabry (Synonym: Fabry Disease, Anderson Fabry Disease) ist eine panethnische, X-chromosomal vererbte, lysosomale Speicherkrankheit, bei der eine Mutation im Alpha-Galactosidase-A-Gen vorliegt [1, 2]. Dies führt zu einem Mangel des Enzyms Alpha-Galactosidase A (alpha-Gal A) [1, 2]. Die Inzidenz beträgt in der männlichen Bevölkerung 1:40 000, wobei die eigentliche Inzidenz wahrscheinlich aufgrund unterdiagnostizierter Fälle höher liegt [2, 24].

Morbus Fabry wird durch eine Mutation im Alpha-Galactosidase-A-Gen, das sich auf dem Chromosom Xq22.1 befindet, verursacht [1, 25]. Es sind über 900 verschiedene Mutationen bekannt [59].

Durch die mangelnde oder fehlende Enzymaktivität kommt es zu einer Störung des Glycosphingolipid-metabolismus [1]. Dies führt zu einer lysosomalen Akkumulation von Globotriaosylceramid (Gb3) und ähnlichen Glycosphingolipiden [1]. Es findet vor allem eine Gb3-Akkumulation statt, die bereits in utero beginnt und lebenslang andauert [2, 26]. Betroffen sind alle Zellen mit Lysosomen, so auch die Kardiomyozyten [2].

Neue Studien konnten aber belegen, dass sich die Glycosphingolipide auch extralysosomal ablagern können. Dies hat einen entscheidenden Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung [3–6].

Die residuelle Alpha-Gal-A-Aktivität bestimmt den Schweregrad der Krankheit und hängt von der Mutation ab. Es gibt den klassischen und den attenuierten Phänotyp. Männer mit dem klassischen Phänotyp haben bestimmte Mutationen, wie einige Missens-, alle Nonsensmutationen, Deletionen, Duplikationen, Splicing-Defekte, die zu einer sehr geringen oder fehlenden Enzymaktivität (<1% bei In-vitro-Expression)

führen. Sie leiden seit ihrer Kindheit unter schweren Akroparästhesien, Anhidrose, Angiokeratomen (Abb. 1), Bauchkrämpfen und Kornealtrübungen (Abb. 2). Mit zunehmendem Alter und fortschreitenden Glykosphingolipid-Ablagerungen, insbesondere im vaskulären Endothelium, kommt es zur Kardiomyopathie, Nephropathie sowie zu frühzeitigen Hirnschlägen.

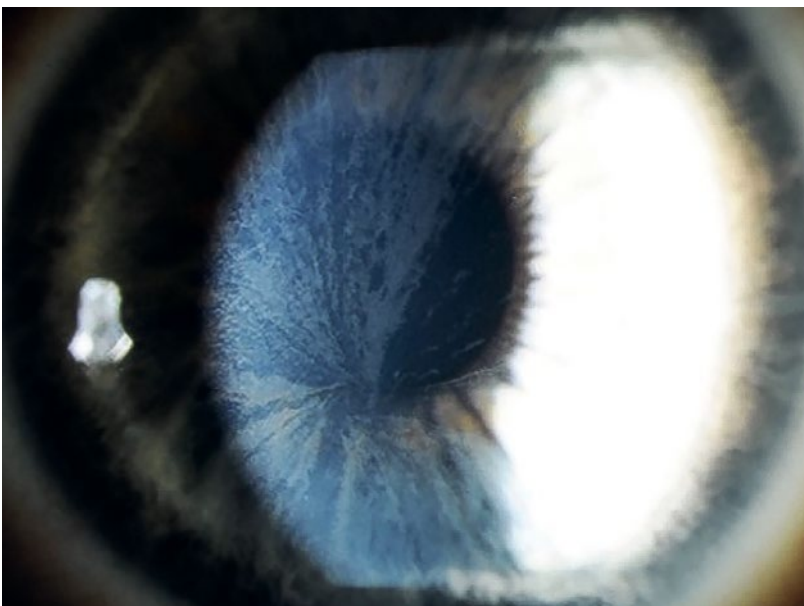
Männer mit dem attenuierten Phänotypen haben hingegen einige Missensmutationen, manche kleine Deletionen oder Mutationen mit alternativem Splicing, die zu einer signifikanten Restenzymrestaktivität führen (>1% bei In-vitro-Expression). Diese Männer fallen nicht durch die oben genannten Frühsymptome auf, sondern präsentieren sich im mittleren Erwachsenenalter mit einer häufig zunächst unklaren Kardiomyopathie (kardialer Subtyp) oder seltener Nephropathie (renaler Subtyp) [8–10]. Im Durchschnitt haben Frauen einen milderen Phänotyp als Männer, dies dank dem Vorhandensein des zweiten gesunden X-Chromosoms. Daher ist der Symptombeginn in der Regel auch später als bei den Männern [15]. Jedoch kann der Phänotyp bei Frauen stark variieren, weil bei ihnen während der Embryogenese die durch den Zufall bestimmte Deaktivierung des maternalen oder paternalen X-Chromosoms im Gewebe stattfindet [27–29].

Bei der Herzbeteiligung kommt es zu einer Globotriaosylceramid-Akkumulation einerseits in den Kardiomyozyten, andererseits im Endothel der Koronargefäße und der Herzklappen [30]. Das Gb3 lagert sich als lamelläre Körperchen (Zebra-Körperchen) ab [8, 31], wobei die eigentlichen Gb3-Ablagerungen nur gerade 1–3% der Herzmasse ausmachen [32]. Es konnte aber gezeigt werden, dass der linksventrikuläre Massenindex (LVMi) umgekehrt proportional zu der alpha-Galaktosidase-A-Aktivität ist [33]: Je tiefer die alpha-Galaktosidase-A-Aktivität, desto höher der LVMi und desto mehr Gb3 lagert sich ab [33]. Dadurch ergibt sich eine Korrelation zwischen Gb3-Akkumulation und dem Ausmass der Pathogenese [33]. Zu einer weiteren Akkumulation von Gb3 kommt es zudem durch eine erhöhte Plasmakonzentration von Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3), da dieser Metabolit die Alpha-Galaktosidase A hemmt [34].

Neben der Gb3-Akkumulation spielen beim Pathomechanismus auch andere Faktoren eine Rolle [35]. In einer Studie von Brakch et. al. wiesen die Männer mit Morbus Fabry eine signifikant höhere Sphingosin-1-Phosphat-Konzentration im Blut auf [36]. Es konnte gezeigt werden, dass dieser wachstumsfördernde Faktor einen Einfluss auf den kardiovaskulären Umbauprozess hat. So konnte eine Korrelation



**Abbildung 1:** Typische Hautveränderungen bei Morbus Fabry: Angiokeratome der Regio abdominalis lateralis.



**Abbildung 2:** Charakteristische Veränderung der Kornea in der Spaltlampenuntersuchung: Cornea verticillata.

zwischen der Sphingosin-1-Phosphat-Konzentration und einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) nachgewiesen werden [36].

### Wie manifestiert sich die Kardiomyopathie beim Morbus Fabry?

Die Kardiomyopathie ist eine häufige Manifestation des Morbus Fabry [2]. Die ersten kardialen Symptome treten bei unbehandelten Männern im Schnitt mit 32 und bei Frauen mit 40 Jahren auf [14]. Die Kardiomyopathie trägt zu der erhöhten Morbidität und Mortalität, sowie der verkürzten Lebenszeit der Morbus-Fabry-Patienten bei [14]. Die Herzinsuffizienz ist heute mit 34% bei den Männern und 57% bei den Frauen die häufigste Todesursache [7].

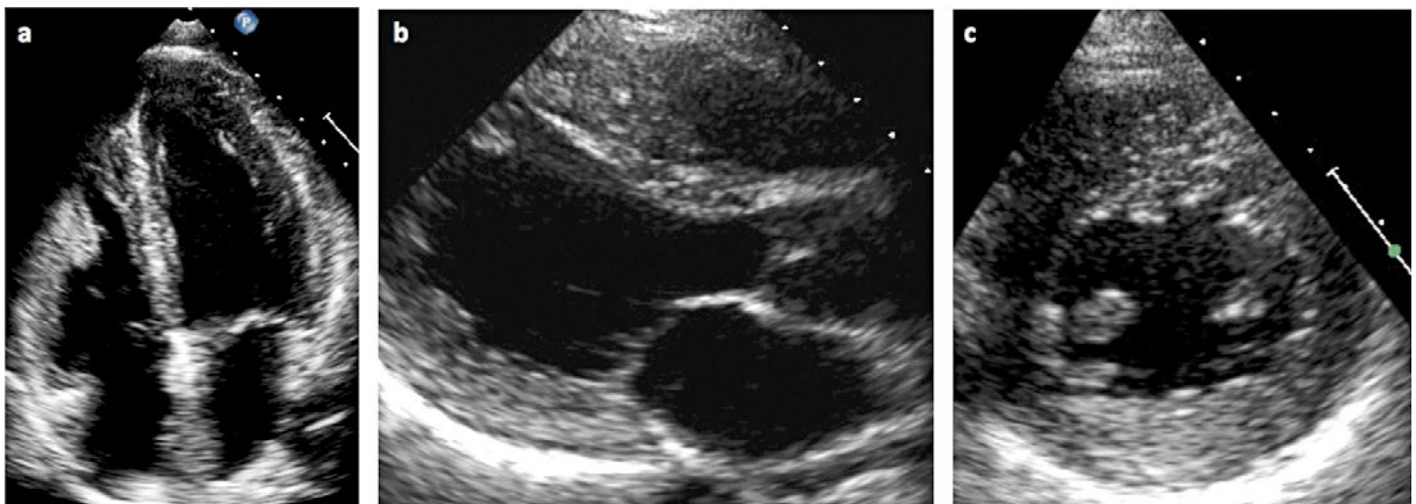
Klinisch manifestiert sich die Kardiomyopathie mit linksventrikulärer Hypertrophie, Reizleitungsstörungen, Arrhythmien und Klappenerkrankungen [14]. Dies führt zu kardialen Symptomen wie Dyspnoe, Angina pectoris, Palpitationen und Synkopen [14].

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist die häufigste kardiale Manifestation, wobei die Prävalenz im Alter zunimmt [14]; dementsprechend kann die echokardiographische Untersuchung je nach Stadium der Erkrankung noch normal sein aber bereits subtile Veränderungen wie etwa eine leichte myokardiale Verdickung in den inferolateralen Segmenten aufweisen (Abb. 3). Über 50% der männlichen und über 30% der weiblichen, unbehandelten Morbus-Fabry-Patienten leiden unter der kardialen Beteiligung [14]. Es liegt in der Regel eine konzentrische LVH ohne Ausflussobstruktion

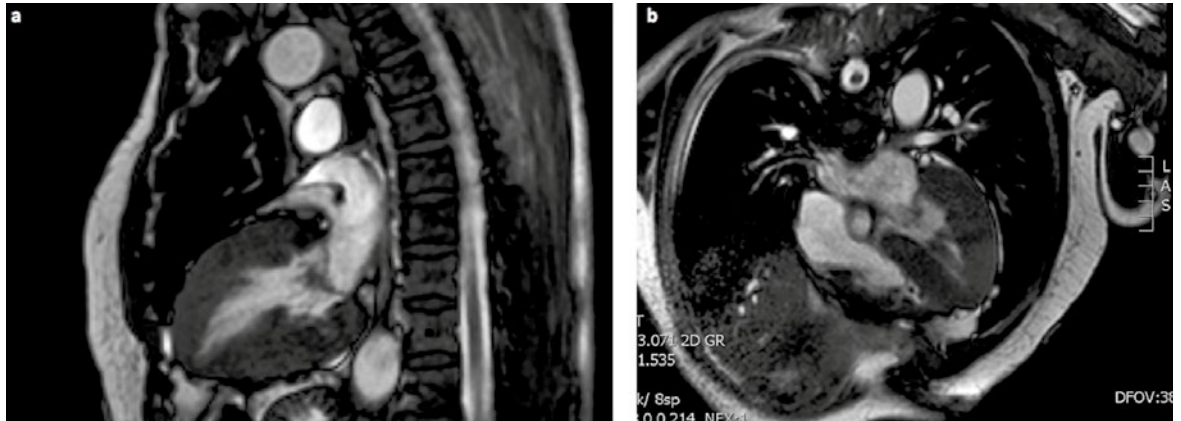
vor (Abb. 4 und 5) [37–39]; selten kann jedoch aufgrund der Verdickung von Wänden und Papillarmuskeln eine dynamische Obstruktion im midventrikulären Bereich oder im Ausflusstrakt vorkommen. Die systolische Funktion ist in der Regel normal [37]. Regional kann die linksventrikuläre systolische Funktion aber eingeschränkt sein [40]. Die longitudinale Kontraktion ist dabei zuerst beeinträchtigt [40], was mittels Bestimmung des longitudinalen Displacement mittels MAPSE oder aber mittels Messung der longitudinalen Deformation mittels Strain quantifiziert werden kann. Im Gegensatz zu einer systolischen Dysfunktion ist eine milde oder moderate diastolische Dysfunktion relativ häufig und tritt im frühen Stadium auf [14]. Dabei ist es besonders wichtig, ein pseudonormales Muster von einer normalen diastolischen Funktion eindeutig zu unterscheiden.

Arrhythmien kommen ebenfalls oft vor, wobei sie gehäuft zusammen mit einer LVH auftreten [14]. Atriale Arrhythmien sind dabei häufiger als ventrikuläre Arrhythmien [41]. So ist Vorhofflimmern bei Morbus-Fabry-Patienten 4–12-mal häufiger als in der Normalbevölkerung [41]. Neben den Arrhythmien finden sich auch Morbus Fabry typische Veränderungen im EKG: einerseits eine Sinusbradykardie und eine verkürzte PQ-Zeit aufgrund einer kürzeren P-Welle und andererseits Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie mit T-Negativierungen und einer verkürzten QT-Zeit (Abb. 6) [42, 43].

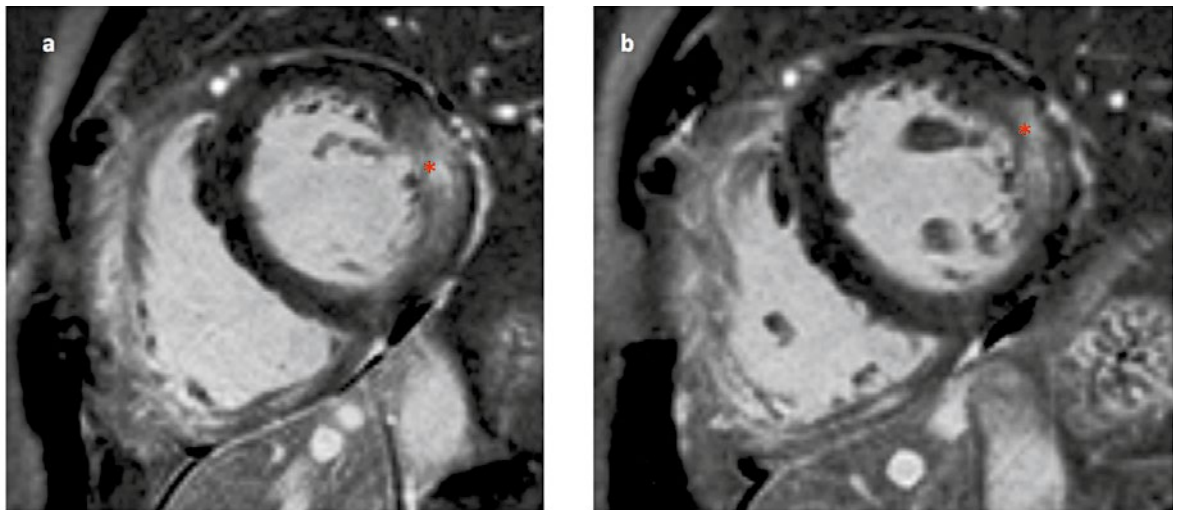
Es können auch Klappenveränderungen auftreten, die meistens auf einer Verdickung der Klappenstrukturen beruhen [39]. Am häufigsten sind eine leichte Aorten-,



**Abbildung 3:** In der Echokardiographie finden sich im apikalen 4-Kammerschnitt (a), in der parasternalen langen Achse (b) und in der parasternalen kurzen Achse (c) Zeichen der konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie sowie zweiköpfige Papillarmuskeln.



**Abbildung 4:** Herz-MRI; (a) 2-Kammerschnitt und (b) 4-Kammerschnitt; konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie sowie rechtsventrikuläre Beteiligung am Hypertrophieprozess.



**Abbildung 5:** Herz-MRI nach Kontrastmittelgabe, kurze Achse basal (a) und midventrikulär (b) mit typischem «late gadolinium enhancement» (\*) – entsprechend myokardialer Fibrose – in den inferolateralen Segmenten.

Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz, die aber bei der Mehrzahl der Patienten kaum klinisch relevant sind [39].

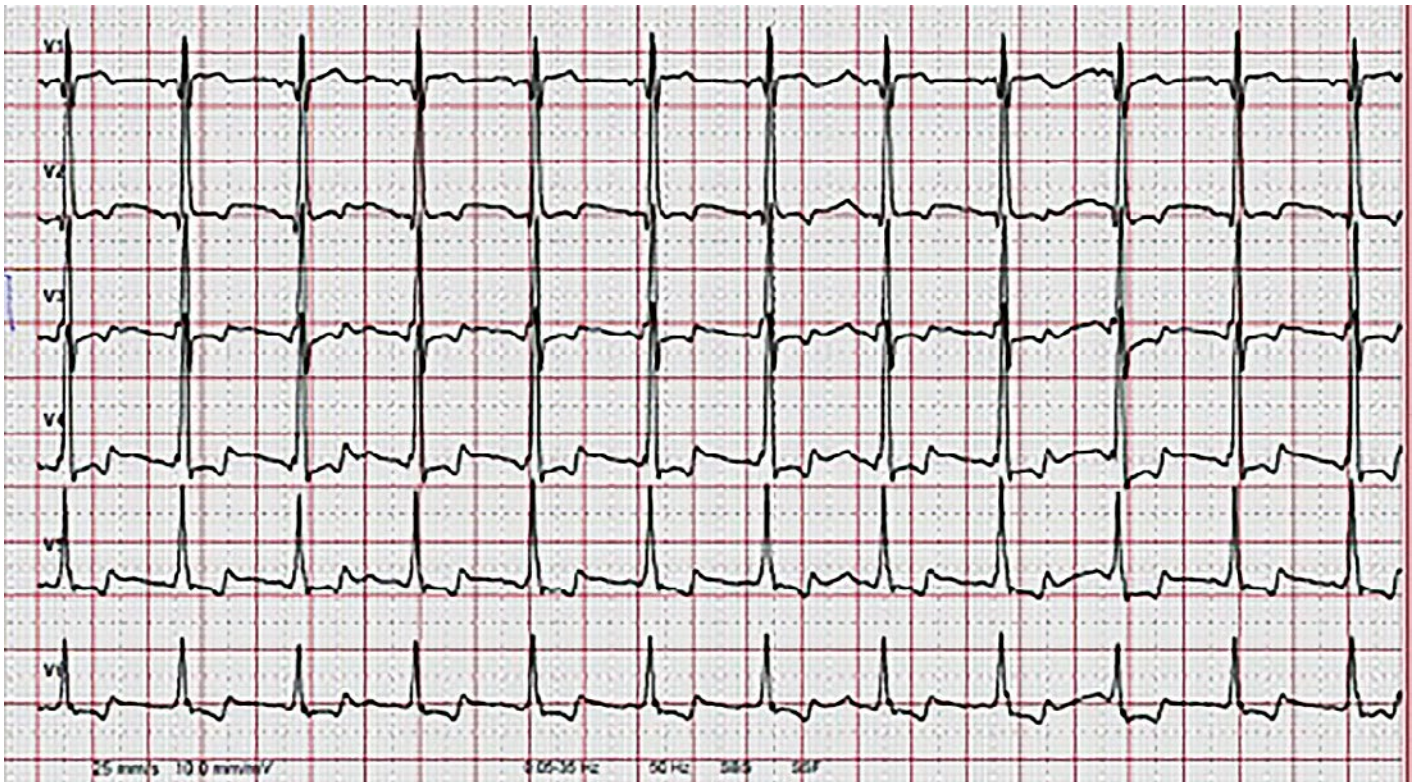
### Welche anderen Organe sind betroffen?

Morbus Fabry ist eine Systemerkrankung [1]. Beim klassischen Phänotyp ist ein Befall der Haut, der Augen, des Gastrointestinaltrakts, des Nervensystems, der Nieren und des Herzens häufig [1]. Erste Symptome treten bei Männern im Median mit 9, bei Frauen mit 13 Jahren auf [11]. Typische Zeichen des Morbus Fabry in der Kindheit und der Adoleszenz sind Angiokeratome (Abb. 1), Hypohidrose, Cornea verticillata (Abb. 2), und Tortuositas der konjunktivalen (Abb. 7) und retinalen Gefäße sowie Diarrhoe und Akroparästhesien mit Schmerzkrisen [7, 11–13]. Auch eine Proteinurie kann bereits früh auftreten [13]. Im späteren Verlauf der

Krankheit kommt es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, sowie zu einer Beteiligung des Gehirns und des Herzens [13]. Beim attenuierten Phänotypen ist ein Mono-Organbefall typisch, die Krankheit manifestiert sich entweder als eine Fabry-Kariomyopathie oder Fabry-Nephropathie (siehe oben). Die Herzinsuffizienz ist heute die häufigste Todesursache, gefolgt von der Niereninsuffizienz [7].

### Wie diagnostiziert man Morbus Fabry?

Die Indikation zur Abklärung eines Morbus Fabry ergibt sich aus den charakteristischen Symptomen und/oder einer positiven Familienanamnese [18]. Neumutationen sind selten [18]. Der Diagnosegoldstandard für die Männer ist die Messung der Alpha-Galaktosidase-Aktivität in den Leukozyten mittels dem Substrat 4-methylumbelliferyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (4MU-

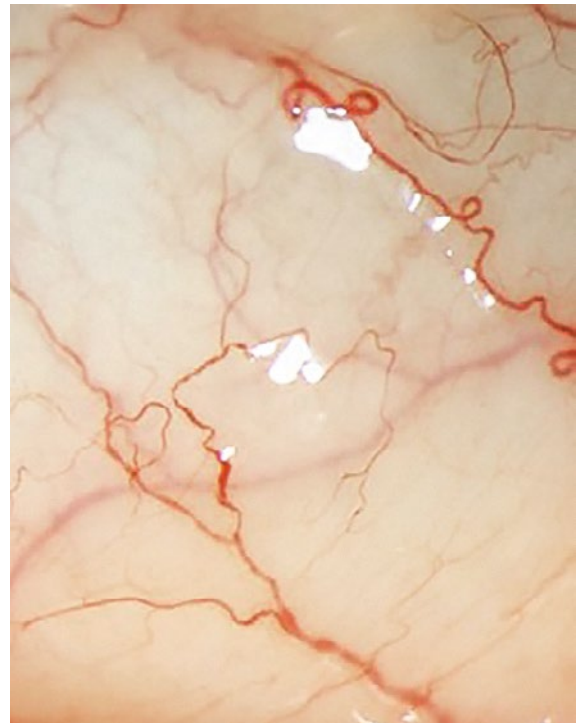


**Abbildung 6:** Charakteristische EKG-Veränderungen mit typischen Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie und den entsprechenden Repolarisationsstörungen (T-Negativierungen, «Strain») in den Vorderwandableitungen.

alpha-Gala) und dem Alpha-Galaktosidase B-Inhibitor N-acetylgalactosamin [44–46]. Das Pro-Fluoreszenz-Molekül 4MU-alpha-Gala ist ein Substrat der Alpha-Gal A und fluoresziert nach Katalyse durch diese blau [47]. Männer mit dem klassischen Phänotyp haben (fast) keine Alpha-Gal-A-Aktivität [45]. Beim attenuierten Phänotypen kann die Alpha-Gal-A-Aktivität höher sein. Eine genetische Diagnosebestätigung wird immer angestrebt [2, 8, 16, 17].

Der Diagnosegoldstandard bei den Frauen ist die genetische Testung [12]. Die Bestimmung der Alpha-Galaktosidase-A-Aktivität ist bei den Frauen nicht diagnostisch, da eine normale Enzymaktivität die Krankheit nicht ausschliesst. Auf Grund der zufälligen X-chromosomalen Inaktivierung kann die Enzymaktivität in den Leukozyten normal, jedoch in den Organen vermindert sein [12, 48].

Der Herzbefall wird in erster Linie mittels Echokardiographie nachgewiesen. Subtile linksventrikuläre Veränderungen können dabei mittels Strain-Imaging evaluiert werden. In ausgewählten Fällen ist ein MRI des Herzen indiziert.



**Abbildung 7:** Charakteristische Veränderung der konjunktivalen Gefäße: Tortuositas vasorum.

## Wie therapiert man Morbus Fabry?

Seit 2001 ist in Europa eine spezifische Enzymersatztherapie (ERT) zugelassen, wobei man das Enzym Alpha-Galaktosidase A ersetzt [19, 20]. Die beiden verfügbaren Substanzen sind Agalsidase alpha (Replagal) und Agalsidase beta (Fabrazyme) [19, 20, 49]. Die jeweilige Substanz wird ein Leben lang alle zwei Wochen als Infusion verabreicht [19, 20]. Ein «European Fabry Working Group Consensus Document» fasst die Therapieempfehlungen der europäischen Fabry-Experten zusammen [50]. Seit April 2016 ist das pharmakologische Chaperon Migalastat als erste perorale Therapie für Patienten mit geeigneten Mutationen in der Schweiz zugelassen [21].

ERT hat einen unterschiedlichen Effekt auf bereits vorhandene Ablagerungen. Mikrovaskuläre Gb3-Ablagerungen in Herz, Haut und Niere werden unter ERT entfernt [51]. Es konnte gezeigt werden, dass auch bestehende Ablagerungen in den Kardiomyozyten unter Therapie reduziert werden können [52]. Es zeigte sich aber auch, dass es trotz ERT zu einem Fortschreiten der Myokardfibrose kommt, wenn diese bereits vor Therapiebeginn existiert [53]. Zudem wirkt sich eine bereits bestehende diastolische Dysfunktion bei Therapiebeginn negativ auf den Verlauf aus [54]. In der kürzlich erschienen Kohortenstudie von Madsen et al. [55] konnte die ERT den Krankheitsverlauf der Fabry-Kardiomyopathie nicht wesentlich ändern, weil sie häufig erst im fortgeschrittenen Stadium initiiert wurde. Siegenthaler et al. fanden, dass Patienten mit einer Herz- und Nierenbeteiligung trotz ERT besonders häufig kardiovaskuläre Komplikationen entwickeln

und auch häufiger sterben, wenn die Therapie spät begonnen wurde [53]. Auch die Verschlechterung der Nierenfunktion schreitet unter der Therapie voran, wenn diese spät initiiert wurde [56, 57].

Eine zusätzliche, unspezifische Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern neben der ERT sollte vor allem für Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium in Erwägung gezogen werden, da ACE-Hemmer zu einer Reduktion der linksventrikulären Masse führen können [58].

---

## Take-Home-Message

- Charakteristische EKG-Veränderungen und/oder echokardiografische Veränderungen im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie können Manifestationen eines Morbus Fabry sein.
- Zur Diagnose eignet sich bei Männern die Bestimmung der Alpha-Galaktosidase-A-Aktivität. Eine normale Alpha-Galaktosidase-A-Aktivität schließt hingegen bei Frauen einen Morbus Fabry nicht aus. Bei Frauen wird deshalb eine Gensequenzierung des GLA-Gens durchgeführt.
- Eine frühzeitige kausale Enzymersatztherapie scheint essentiell für den Therapieerfolg zu sein.

## Disclosure statement

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version dieses Artikels unter <https://cardiovascmed.ch/en/article/doi/cvm.2018.00578>.

---

Korrespondenz:  
Simone Müller, cand. med.  
Universitäres Herzzentrum  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
[Simone.Mueller\[at\]usz.ch](mailto:Simone.Mueller[at]usz.ch)