

# Fabry disease with focus on cardiac involvement



**M. Gospodinova<sup>1</sup>,  
E. Paskalev<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Cardiology,  
Medical Institute,  
Ministry of Interior,  
Sofia, Bulgaria

<sup>2</sup>Clinic of Nephrology  
and Transplantation,  
University Hospital  
Aleksandrovska,  
Medical University,  
Sofia, Bulgaria

**keywords:**

*Fabry disease,  
cardiomyopathy,  
diagnosis*

Fabry disease is a rare X-linked lysosomal storage disorder. It is caused by deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A as a result of mutations in alpha-galactosidase A (GLA) gene. Some mutations in the GLA gene as N215S or R112H are associated with later-onset atypical variant with a predominant or exclusive cardiac phenotype. Deficiency in alpha-galactosidase A causes an accumulation of neutral glycosphingolipids such as globotriaosylceramide (Gb3) in lysosomes within various tissues including the kidneys, heart, eyes, skin and nervous system. Gb3 accumulates in the cardiomyocytes, conduction system, vascular endothelium and the valves and pathologic processes of inflammation and interstitial fibrosis are activated. Left ventricular hypertrophy is the most characteristic sign of cardiac involvement. The clinical manifestations involve congestive heart failure, angina, rhythm and conduction disorders, including sudden cardiac death. Cardiac involvement is the major cause of death in Fabry patients. Timely diagnosis and prompt initiation of disease modifying treatment significantly improves prognosis. As multiorgan involvement is present, the management of patients with Fabry disease requires a multidisciplinary approach.



## БОЛЕСТ НА ФАБРИ С ФОКУС ВЪРХУ СЪРДЕЧНОТО ЗАСЯГАНЕ



**М. Господинова<sup>1</sup>,  
Е. Паскалев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по кардиология,  
Медицински институт на МВР,  
гр. София

<sup>2</sup>Клиника по нефрология и трансплантация,  
УМБАЛ „Александровска“,  
МУ-София

**Ключови думи:**

*болест на Фабри,  
кардиомиопатия,  
диагноза*

Болезта на Фабри е рядка, X-свързана лизозомна болест на натрупването. Причинява се от дефицит на ензима α-галактозидаза А (α-Gal А) в резултат на мутации в α-галактозидаза А (GLA) гена. Някои мутации в GLA гена (като N215S и R112H) са свързани с атипичен вариант на заболяването с късно начало и сърдечен фенотип. Дефицитът на α-галактозидаза А води до натрупване на глоботриаозилцеремид (Gb3) в клетките на различни тъкани и органи като бъбреци, сърце, очи, кожа, нервна система. В сърцето и съдовете Gb3 се натрупва в кардиомиоцитите, проводната система, съдовия ендотел, клапни платна, като се активират процеси на възпаление и интерстициална фиброза. Левокамерната хипертрофия е отличителен белег на сърдечното засягане. Клиничните изяви включват сърдечна недостатъчност, ангинозна симптоматика и ритъмно-проводни нарушения. Сърдечното засягане е водеща причина за смърт. Своевременното диагностициране на заболяването и включване на модифициращо болестта лечение в ранен стадий е решаващо за постигане на по-добра прогноза. Диагностиката, лечението и проследяването на пациентите с болест на Фабри изисква мултидисциплинарен подход поради наличие на многоорганно засягане.

## Въведение

Болестта на Фабри е рядка, свързана с X хромозомата, лизозомна болест на натрупването. Причинява се от липсваща или намалена активност на ензима  $\alpha$ -галактозидаза А ( $\alpha$ -Gal A) в резултат на мутации в  $\alpha$ -галактозидаза А (GLA) гена. Някои мутации в GLA гена (като N215S или R112H) са свързани с атипичен вариант на заболяването с късно начало и сърдечен фенотип и са известни като сърдечни варианти<sup>[1]</sup>. Съобщава се за честота на заболяването 1 на 40000-117000<sup>[2,3]</sup>. Разпространението му сред някои групи пациенти е по-голямо: 0.9-3.5% при мъже с хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП), 0.25-3.5% при пациенти от мъжки пол на хемодиализа и 3-5% при пациенти с криптогенен мозъчен инсулт<sup>[4-6]</sup>.

## Патофизиология

Дефицитът на  $\alpha$ -галактозидаза А води до натрупване на глоботриаозилцеремид (Gb3 – неутрален глико-сфинголипид) в лизозомите на клетките на различни тъкани и органи като бъбреци, сърце, очи, кожа, нервна система<sup>[7]</sup>. В сърцето и съдовете Gb3 се натрупва в кардиомиоцитите, проводната система, съдовия ендотел, клапните платна (Фиг. 1). Активира се отделянето на проинфламаторни цитокини, растежни фактори, увеличава се оксидативният стрес, което води до ремоделиране на извънклетъчния матрикс, левокамерна (ЛК) хипертрофия, съдова дисфункция и интерстициална фиброза (Фиг. 2)<sup>[8-10]</sup>.

## Клинична картина

По типа на клиничното протичане

болестта на Фабри условно може да бъде разделена на три варианта: класически вариант с ранно начало, който засяга мъжкия пол, жени носители на патологичния ген с по-късно начало на заболяването, както и атипичен вариант с късно начало и доминантно сърдечно засягане<sup>[11]</sup>. При класическия вариант се установява много ниско ниво или пълна липса на ензима  $\alpha$ -галактозидаза А в серума. Началото на симптомите е в детска възраст. Характерни прояви са: кожни лезии (ангиокератом), хипохидроза, периферна невропатия (болки в крайниците и болезнени фебрилни кризи), мозъчен инсулт в ранна възраст, бъбречно засягане с микроалбуминурия и протеинурия, кардиомиопатия. Прогресията към бъбречна недостатъчност обикновено се наблюдава в четвъртата декада. Сърдечното засягане най-често се развива между третата и петата декада от живота. Клиничните изяви при женския пол се обясняват с процес, известен като инактивация на X хромозомата, т. нар. лионизация – едната от двете X хромозоми се инактивира на случаен принцип във всяка клетка по време

на вътреутробното развитие (мозаична експресия) – в едни случаи настъпва инактивация на нормалната, а при други на мутантната X хромозома. При жените сърдечните и извънсърдечните прояви обикновено са по-леко изразени и настъпват по-късно в сравнение с тези при мъжете<sup>[12]</sup>. При сърдечния вариант обикновено е налице резидуална  $\alpha$ -Gal A активност и заболяването се изяснява в по-късна възраст<sup>[13]</sup>.

## Сърдечни прояви

### ЛК хипертрофия

ЛК хипертрофия е отличителен патологичен белег при кардиомиопатия, свързана с болест на Фабри. Установява се при 40% от новодиагностицираните пациенти, като честотата се увеличава до 77% при пациенти над 75 год.<sup>[14,15]</sup> ЛК хипертрофия и постепенно развиващата се фиброза водят до систолна и диастолна дисфункция, прояви на сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения, включително и внезапна сърдечна смърт (ВСС)<sup>[16]</sup>.



**Фигура 1:**  
Сърдечно засягане – роля на Gb3

Gb3 – глоботриаозилцеремид  
СН – сърдечна недостатъчност



**Фигура 2:**  
Механизъм на увреждането

### Сърдечна недостатъчност и ритъмно-проводни нарушения

Симптоми на сърдечна недостатъчност се наблюдават в до 23% от пациентите със сърдечно засягане, като напреднала сърдечна недостатъчност се среща в 10% от пациентите<sup>[4,16]</sup>. Болестта на Фабри е свързана с по-голяма честота на предсърдни и камерни аритмии, както и проводни нарушения. Сигнификантна брадикардия и синкопи могат да доведат до имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор<sup>[17,18]</sup>. Предсърдното мъждене

е често ритъмно нарушение вследствие дилатация на лявото предсърдие и отлагане на Gb3, което от своя страна увеличава риска от емболичен мозъчен инсулт<sup>[4,19]</sup>. Камерните ритъмни нарушения са по-чести при наличие на умерена и тежка хипертрофия и миокардна фиброза<sup>[19]</sup>. Установени са камерни аритмии при 14% от засегнатите мъже и 20% от засегнатите жени<sup>[20]</sup>. Счита се, че ВСС се дължи на малигнени бради или тахиаритмии<sup>[17]</sup>. Рискови фактори за ВСС са възраст >40 год., мъжки пол, ЛК хипертрофия, непродължителна камерна тахикардия и наличие на

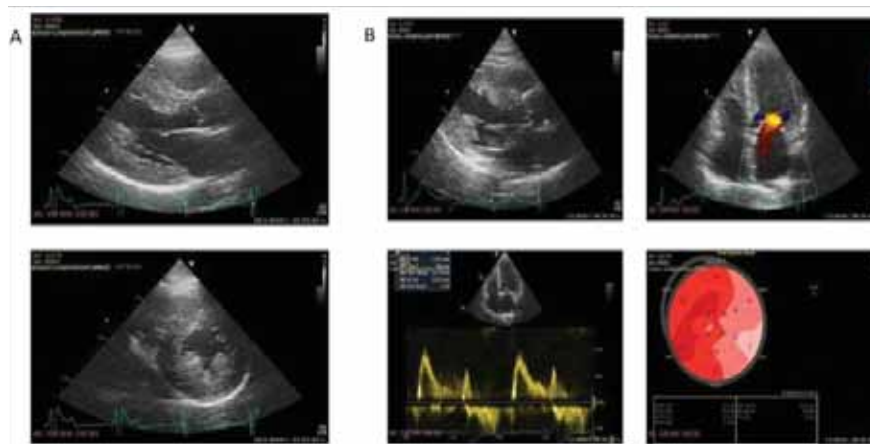
късно контрастно усилване при магнитно резонансно изследване<sup>[21]</sup>. 38% от общата смъртност се дължи на сърдечно засягане<sup>[22]</sup>. Седемгодишно обсервационно проучване установява честота на сърдечно-съдова смъртност от 3%, като при 2.4% се дължи на ВСС, а при 0.97% на сърдечна недостатъчност<sup>[16]</sup>.

### Съдови прояви

Ангиозната симптоматика е чест симптом при пациентите с болест на Фабри (23% от жените и 22% от мъжете), като основният механизъм е микросъдова дисфункция<sup>[4]</sup>. Честотата на миокардния инфаркт и коронарната реваскуларизация са ниски (около 2%)<sup>[23]</sup>. Каротидните, брахиалните съдове и аортата също могат да бъдат ангажирани, като е установено задебеляване на интимата и медиа при липса на атеросклеротични плаки<sup>[24]</sup>. Наблюдавана е и дилатация на аортата на ниво синуси на Валсалва, засягаща 32.7% от мъжете и 5.6% от жените<sup>[25]</sup>.

### Клапни промени

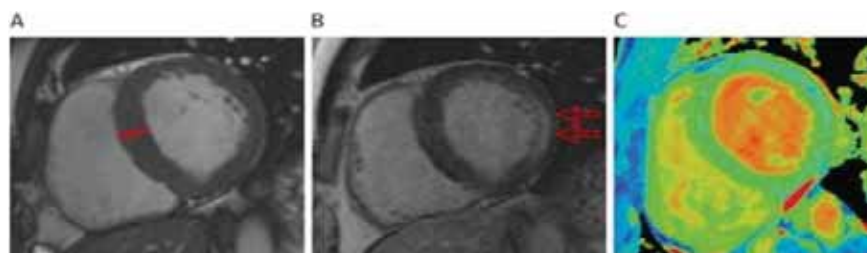
В около една четвърт от пациентите е възможно да се установи леко-степенно задебеляване на клапните платна, предимно на митрална и аортна клапи<sup>[26]</sup>. Наличието на хипертрофия на папиларните мускули може да доведе до променена архитектура на подклапния апарат, нарушена коаптация на платната и ексцентричен джет на митрална регургитация. Хемодинамично значими клапни лезии са изключително редки<sup>[27]</sup>.



**фигура 3:**

Ехокардиографски образи при пациенти с болест на Фабри (собствен материал)

- (А) Пациент на 46 год. с тежка левокамерна хипертрофия, вкл. и хипертрофия на папиларни мускули.  
(В) Пациентка на 67 год. с левокамерна хипертрофия, изтъняване с повишена ехогенност на долно-латерална стена в базален сегмент (вероятна фиброза), лекостепенна митрална регургитация, диастолна дисфункция, намален лонгитудинален стрейн в латералните сегменти.



**фигура 4:**

Магнитно-резонансни образи на сърце при пациент с болест на Фабри (Perry R et al. 2019)

- (А) По късата ос: увеличена левокамерна маса. Червената линия сочи увеличена дебелина на септума.  
(В) Късно контрастно усилване в долнолатералните базални сегменти (посочени с червени стрелки) при същия пациент (С) T1 цветна карта със скъсен T1 сигнал (в синьо), ранен белег (друг пациент).

## Диагноза и оценка на сърдечното засягане



# ITAEIE

## Електрокардиограма

Характерни промени на ЕКГ са скъсен PR интервал, в резултат на ускорена вътрепредсърдна проводимост, реполаризационни промени и волтажни критерии за ЛК хипертрофия и обременяване<sup>[28]</sup>. С напредване на заболяването се наблюдава синусова брадикардия и проводни нарушения в резултат на засягане на атриовентрикуларния възел, снопа на Хис и вътрекамерната проводимост и тези промени имат негативно прогностично значение. Промените в реполаризацията могат да се дължат на наличие на фиброза<sup>[29]</sup>.

## Ехокардиография

Ехокардиографията (ЕхоКГ) е основен метод за диагностициране и проследяване на кардиомиопатията, свързана с болестта на Фабри. Отличителен белег е ЛК хипертрофия<sup>[4]</sup>. Когато се касае за класически вариант на заболяването, наличието на съпътстващи екстракардиални прояви (като протейнурия, бъбречна недостатъчност, кожни и очни промени, неврологично засягане, фамилност) би могло да улесни поставянето на правилна диагноза. Провеждане на скрининг чрез ензимен и/или генетичен тест при данни за необяснима ЛК хипертрофия може да доведе до диагностициране на пациенти с атипичен вариант на болестта на Фабри. При женския пол е налице по-леко изразена ЛК хипертрофия, която се изяснява в по-късна възраст. Типична за заболяването е хипертрофията на папиларните мускули, като в някои случаи това може да доведе до наличие на вътрекамерен градиент<sup>[30]</sup>. Обикновено хипертрофията е симетрична, но в около 2.2% има данни за асиметрична септална хипертрофия<sup>[27]</sup>. В около

25% от случаите има данни за деснокамерна хипертрофия<sup>[1]</sup>. ЛК хипертрофия при болестта на Фабри трудно може да бъде разграничена от хипертрофия в резултат на други заболявания с хипертрофичен фенотип като артериална хипертония, хипертрофична кардиомиопатия (ХКМП), сърдечна амилоидоза или аортна стеноза<sup>[10]</sup>. При някои от пациентите може да е налице съпътстваща артериална хипертония. В напредналите стадии на заболяването може да се визуализира хипоакинезия и изтъняване в базалните долнолатерални сегменти, кореспондираща на субепикардна миокардна фиброза. ЛК хипертрофия и фиброза водят до намалена разтегливост на миокарда и съответно до диастолна дисфункция, като при болестта на Фабри рядко се наблюдава рестриктивен тип ЛК пълнене. ЛК систолна дисфункция се среща в около 6-8% от пациентите, като се развива в късните стадии на заболяването при наличие на необратима миокардна фиброза и е лош прогностичен белег<sup>[27]</sup>. Диастолната дисфункция допринася за дилатация на лявото предсърдие, което от своя страна е предразполагащ фактор за предсърдно мъжжение и емболичен мозъчен инсулт<sup>[27]</sup>. В допълнение се наблюдава свързана с натрупването на Gb3 предсърдна кардиомиопатия<sup>[1]</sup>.

Важна роля за диагнозата и проследяването на пациентите с болест на Фабри играе оценката на миокардната деформация (стрейн) със Speckle Tracking ехокардиография<sup>[33]</sup>. При болестта на Фабри се установява ранно понижено на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS), в някои случаи преди изява на ЛК хипертрофия, а така също и на сегментния лонгитудинален стрейн в долно-ла-

## ДЕВЕТ МЕДИКАМЕНТА, Понижаващи холестерола

Понижаването на холестерола намалява риска от заболявания на сърдечно-съдовата система и предотвратява развитието на инфаркт на миокарда. Промените в начина на живот като спортуване, отслабване и здравословно хранене са в основата на този процес. Определени медикаменти също могат да помогнат. Според Центъра за контрол на заболяванията на САЩ (CDC) 95 млн. души над 20-годишна възраст в САЩ живеят с висок холестерол. Само половината от тях приемат нужните медикаменти.

В медицинската практика най-често става въпрос за два вида холестерол: LDL или т.нар. „лош“ холестерол, който акумулира по артериалната стена и повишава риска от инфаркт и HDL или т.нар. „добър“ холестерол, който помага за обратно транспортиране на LDL към черния дроб.

Високият холестерол трябва да се подложи на комбинирано лечение, състоящо се от промяна в начина на живот и приемането на подходящи медикаменти.

- Статини (HMG-CoA-редуктаза инхибитори)
- Ezetimibe
- Инхибитори на пропротеин конвертаза Субтилизин/Кексин 9
- Секвестранти на жлъчните киселини
- Фибрати
- Niacin
- Омега-3 мастни киселини
- Растителни стероли и станоли
- Разтворими фибри

тералните базални и средни сегменти, което кореспондира с наличие на късно контрастно усилване, усътановено с магнитен резонанс. Този белег може да се използва за разграничаване на болестта на Фабри от останалите кардиомиопатии с хипертрофичен фенотип.

Могат да се визуализират и задебелени клапни платна с различна по степен регургитация, която в повечето случаи е хемодинамично незначима<sup>[8,10]</sup>.

### Магнитно-резонансно изследване на сърце

Магнитно-резонансното изследване (МРИ) на сърце е златен стандарт за оценка на сърдечната структура, както и дава допълнителна информация по отношение на тъканните характеристики на миокарда чрез късно контрастно усилване с гадолиний и оценка на някои константи на тъканна релаксация като T1 и T2. Чрез МРИ може да се направи точна оценка на общата ЛК маса, както и масата на папиларните мускули. При болестта на Фабри участието на папиларните мускули в общата ЛК маса е значително по-голямо в сравнение с общата популация<sup>[34]</sup>. Чрез контрастното изследване с гадолиний често се идентифицира характерно за заболяването субепикардно късно контрастно усилване в базалните и понякога средните долнолатерални сегменти на ЛК<sup>[35]</sup>. Това е късен белег на болестта и отразява наличие на миокардна фиброза<sup>[35]</sup>.

Натрупването на гликофинголипиди в миокарда води до скъсяване на T1 време на релаксация, което е отличителен белег за болестта на Фабри и може да послужи за диференциална диагноза с други заболявания с ЛК хипертрофия, където T1 вре-

мето е удължено (най-изразено при сърдечна амилоидоза). Може да се наблюдава парадоксално удължаване на T1 времето, когато миокардната фиброза замести липидното натрупване<sup>[36,37]</sup>. С T2 метода може да се установи възпаление в същите зони, но в по-ранен стадий преди развитие на миокардна фиброза<sup>[34]</sup>.

### Сърдечни биомаркери

Плазменният NT-proBNP е повишен при симптоматични пациенти с кардиомиопатия при болест на Фабри и тяхното ниво корелира с функционалния клас, повишено налягане на ЛК пълнене (ЛП размер и E/e'), ЛК маса и наличие на миокардна фиброза. Повишен високочувствителен тропонин е показател за напреднало заболяване и лоша прогноза<sup>[32]</sup>.

## Заклучение

Сърдечното засягане е част от клиничната картина при пациенти с болест на Фабри и водеща причина за смърт. Своевременното диагностициране и започване на модифициращо болестта лечение значително подобрява прогнозата. Диагностиката, лечението и проследяването на пациентите с болест на Фабри изисква мултидисциплинарен подход поради наличие на многоорганно засягане. ■

### Книгопис:

1. Akhtar M. M. & P. M. Elliott. Anderson-Fabry disease in heart failure. *Biophysical Reviews* (2018) 10:1107–1119 <https://doi.org/10.1007/s12551-018-04-1427-1435>.
2. Zarate YA, Hopkin RJ (2008) Fabry's disease. *Lancet* 372(9647): 1427–1435.
3. Mehta A, Ricci R, Widmer U et al (2004) Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 34(3):236–242.
4. Linhart A, Campmann C, Zamorano J et al (2007) Cardiac

manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 28 (10):1228–1235.

5. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S et al (2018) Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet* 55(4): 261–268.
6. Elliott P, Baker R, Pasquale F et al (2011) Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry disease survey. *Heart* 97(23):1957–1960.
7. Clarke JT (2007) Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 146 (6):425–433.
8. Linhart A (2006) The heart in Fabry disease, in Fabry disease: perspectives from 5 Years of FOS. A Mehta, M Beck, and G Sunder-Plassmann (eds) Oxford.
9. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG et al (2003) Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 24(23):2151–2155.
10. Putko BN, Wen K, Thompson RB et al (2015) Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 20(2):179–191.
11. Toru Kubo. Fabry disease and its cardiac involvement. *J of General and Family Medicine. J Gen Fam Med.* 2017;18:225–229.
12. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006;43:347–52.
13. Nakao S, Takenaka T, Maeda M et al. An atypical variant of Fabry disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288–93.
14. Linhart A, Palecek T, Bultas J et al (2000) New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 139(6):1101–1108.
15. Lidove O, Barbey F, Niu DM et al (2016) Fabry in the older patient: clinical consequences and possibilities for treatment. *Mol Genet Metab* 118(4):319–325.
16. Patel V, O'Mahony C, Hughes D et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry disease. *Heart* 2015;101:961–966.
17. Frustaci A, Chimenti C (2007) Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation* 116(12):e350–e351.
18. O'Mahony C, Coats C, Cardona M et al (2011) Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Eurpace* 13(12):1781–1788.
19. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B et al (2005b) Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 96(6):842–846.
20. Pinderski LJ, Strotmann J (2006) 76. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 25(2):S70.
21. Baig S, Edward NS, Kotecha D et al (2017) Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Eurpace*, 2018 Sep 1;20(F12):f153-f161. doi: 10.1093/europace/eux261.
22. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R et al (2009a) Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS—Fabry Outcome Survey. *JMed Genet* 46 (8):548–552.
23. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M et al (2011) Cardiovascular events in patients with Fabry disease natural history data from the Fabry registry. *J Am Coll Cardiol* 57(9):1093–1099.