Změny myokardu u Fabryho choroby

Lenka Roblová
II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Fabryho choroba je vrozená lyzosomální porucha s X-vázanou dědičností, jejíž podstatou je snížená či chybějící aktivita enzymu alfa-galaktosidázy A. Tento enzymatický defekt vede k progresivní akumulaci glykosfingolipidů a způsobuje poškození mnoha orgánových systémů, konkrétně se jedná o postižení neurologické, kardiální, renální, ale i gastrointestinální či dermatologické. Nicméně krom typické multiorgánové prezentace byly v poslední době zaznamenány i varianty onemocnění s izolovaným postižením jednoho orgánu, většinou ledvin nebo právě srdce. U většiny pacientů s FCH je přítomno kardiální postižení, které se nejčastěji prezentuje jako hypertrofie levé komory (anglicky left ventricular hypertrophy – LVH). Recentní studie prokázaly, že prevalence Fabryho choroby u pacientů s nevysvětlitelnou hypertrofií levé komory se pohybuje kolem 1 %. Kardiální postižení je pak asociováno se signifikantním zvýšením morbidity a mortality, respektive časné smrti v důsledku srdečního selhání či komorových arytmií. Vzhledem k dostupnosti specifické léčby, respektive enzymatické substituční terapie (anglicky enzyme replacement therapy – ERT), je stanovení správné diagnózy zásadním krokem a může ovlivnit další osud pacienta.

Klíčová slova: hypertrofie levé komory, hypertrofická kardiomyopatie, enzymatická substituční terapie, Fabryho choroba.

Fabry disease and its cardiac involvement

Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder that results from a deficiency of α-galactosidase A activity. This enzymatic defect leads to the progressive accumulation of glycosphingolipids throughout the body and causes multiple systemic problems including neurological, ocular, cutaneous, renal, and cardiac manifestations in the classic type of FD. The majority of patients with this disease have cardiac involvement that is mainly manifested as left ventricular hypertrophy (LVH). A cardiac variant of FD with late-onset isolated cardiac manifestation has also been recognized. Recent studies have revealed that the prevalence of FD in patients with unexplained LVH is about 1 %. Cardiac involvement of FD is associated with significant morbidity and early death due to heart failure or ventricular arrhythmias. As disease-specific enzyme replacement therapy has now become available for FD, a correct diagnosis is essential.

Key words: left ventricular hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, enzyme replacement therapy, Fabry disease.

Fabryho choroba (FCH) je vrozená porucha metabolizmu, která je řazena do skupiny lyzosomálních střádavých chorob (anglicky lysosomal storage disease – LSD). Gen pro alfa-galaktosidázu (AGALA) se nachází na chromozomu X, čemuž odpovídá X-vázaná dědičnost této choroby. Příznaky jsou tudíž nejvíce vyjádřeny u hemizygotních mužů, u nichž je aktivita alfa-galaktosidázy A nulová nebo velmi nízká. U žen, dříve nesprávně označovaných jen jako přenašečky, je aktivita enzymu v průměru poloviční, ojediněle ovšem může dosahovat i zcela normálních hodnot nebo se naopak blížit nule. Příčinou postižení heterozygotních žen je náhodná inaktivace jednoho ze dvou chromozomů X, která u části buněk ponechává aktivní deficitní gen pro alfa-galaktosidázu A (tzv. lyonizace). Ženy jsou tedy též postiženy – a to v nemalé míře (klinické manifestace jsou přítomny až u 70 % z nich). Choroba je spojena se závažným multiorgánovým postižením vedoucím k předčasné smrti (1).

Ovšem kromě typické multiorgánové prezentace FCH byly popsány i varianty onemocnění s izolovaným postižením jednoho orgánu, většinou ledvin nebo právě srdce (tzv. renální, respektive kardiální varianta FCH).

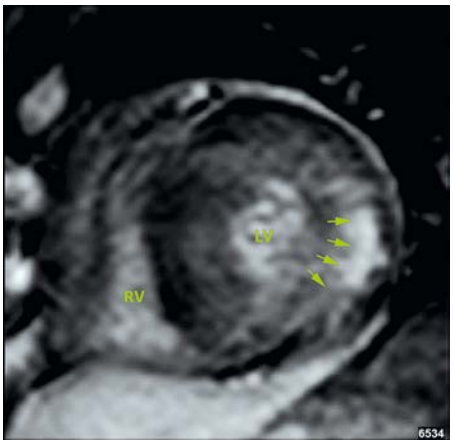
Jedná se o onemocnění panetnické, odhadovaná incidence onemocnění se neustále zvyšuje, klasická forma choroby se vyskytuje přibližně v jednom případě na 30–40 000 živě narozených mužských plodů (2). Novorozenecké screeningové programy prokázaly vyšší incidenci 1 : 2 500 až 1 : 4 000 (3). Je ovšem nutné podotknout, že klinická závažnost nově popsaných mutací není zcela jasná a každou z nich tedy

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lenka Roblová, lenka.roblova@vfn.cz
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2018; 17(3): 153–157
Článek přijat redakcí: 28. 6. 2018
Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2018

Obr. 1. *Angiokeratomata – charakteristická ložiska na kůži u pacienta s Fabryho chorobou*

Obr. 2. *Magnetická rezonance srdce: fibróza v typické posterolaterální oblasti detekována pomocí techniky pozdního sycení kontrastní látkou (LGE)*



nelze automaticky považovat za jasný průkaz přítomnosti FCH. Některé z mutací jsou pak benigními polymorfizmy nebo vedou k nezávažné pseudodeficienci. S postižením srdce se u FCH setkáváme velmi často, např. evropská multicentrická studie, jež zahrnovala 13 center a vyšetřila 1 386 jedinců s hypertrofií LK (tloušťka stěny LK nad 15 mm) udává prevalenci 0,5–1 %.

Metabolický defekt je spojen s intracelulární akumulací neutrálních glykosfingolipidů, především globotriaosylceramidu (Gb3) (1). Tezaurace postihuje mnoho různých orgánových systémů (1). K prvním klinickým projevům dochází již v dětství a v dospívání, u klasicky postiženého muže se v první dekádě objevují akroparestézie (přesněji neuropatické bolesti postihující dlaně a plosky), dále bolestivé febrilní krize, hypohidróza s intolerancí tepla a gastrointestinální potíže (bolesti břicha, průjmy). Postupně také dochází k výsevu angiokeratomat (obrázek 1) s typickou distribucí v oblasti kolem pupku, boků, hýždí, genitálu a extenzorových stran předloktí. Obličejové rysy bývají mnohdy zhrubělé, může být přítomno prosáknutí víček. Intelekt je normální, sociální život a vzdělávání je však často narušen zmíněnými fyzickými problémy. Od druhé dekády se začíná objevovat postižení ledvin, klasicky nejprve proteinurie, později se však dostavují známky renální nedostatečnosti, které u mnohých ve 4. a 5. decenniu vedou k terminálnímu selhání s nutností hemodialýzy či transplantace ledvin (prognóza štěpu je normální) (5). Neurologické postižení se sice manifestuje zprvu jen nepříjemnými akroparestéziemi a autonomní dysfunkcí, avšak později dochází k vážným komplikacím v podobě cévních mozkových příhod. Mimoto se nezřídka setkáváme i s přítomností tinitu, vertiginózními potížemi či poruchami sluchu a to včetně jeho náhlé ztráty (1).

Kardiální postižení je poměrně časté a kardiovaskulární komplikace představují nejčastější příčinu úmrtí u nemocných s FCH. Postižení srdce patří mezi relativně pozdní manifestace choroby, významné nálezy jsou vzácně přítomny před 20. rokem věku, klinicky detekovatelné srdeční postižení pak většinou vídáme až ve třetí dekádě. Tezaurace v myokardu však probíhá již od dětství a subklinické změny jsou přítomny poměrně časně. Srdeční postižení má nejčastěji fenotyp hypertrofické kardiomyopatie (podrobně viz níže). Hlavní příčiny úmrtí u mužů zahrnují renální selhání, kardiální etiologii a mozkové příhody. Před érou dialyzační léčby nepřesahovalo dožití mužů 50 let (6). Závažnost onemocnění heterozygotních žen je různá, oproti mužům je nástup potíží pozdější a progrese pomalejší. Teprve recentní práce poukázaly na to, že i u žen je celková zátěž onemocnění značná a životní prognóza proti obecné populaci je o 10–15 let kratší. Mezi příčinami úmrtí žen je kardiální etiologie na prvním místě, neboť závažné renální postižení je u žen daleko méně časté (6).

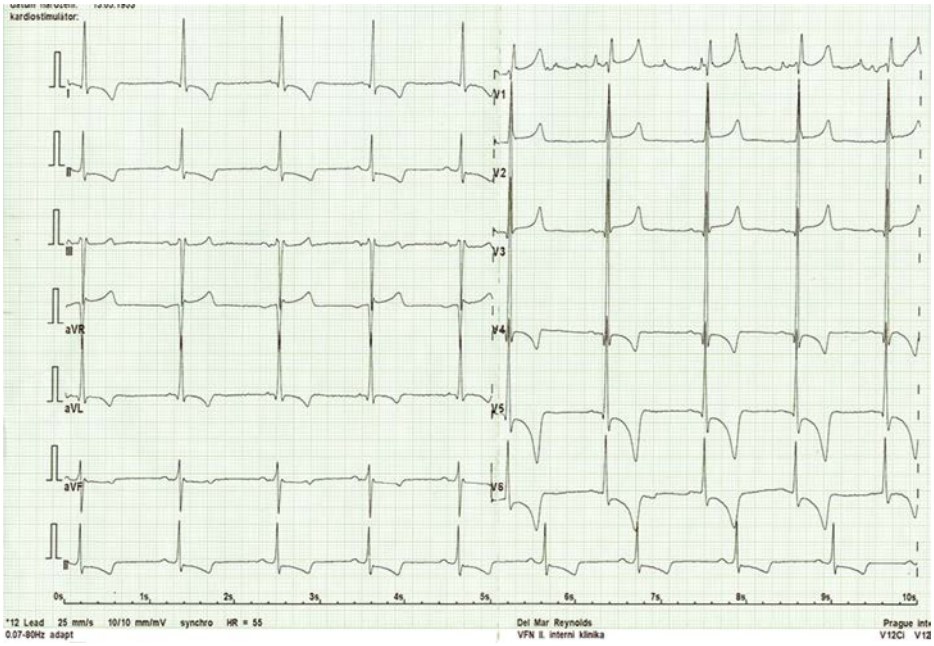
Diagnóza Fabryho choroby u hemizygotních mužů je poměrně jednoduchá a spočívá ve stanovení aktivity alfa-galaktosidázy A v plazmě, periferních leukocytech či fibroblastech. Velmi přínosná je i analýza močových lipidů, vzhledem k tomu, že ledvinné glomeruly i tubuly jsou postiženy střádáním, je toto vyšetření symbolicky nazýváno „chemickou biopsií ledvin". Definitivní průkaz diagnózy FCH ovšem poskytuje až průkaz přítomnosti specifické kauzální mutace na příslušném genu. Hladiny enzymatické aktivity u žen mohou být velmi variabilní, výjimečně až normální, hladiny Gb3 pak zejména u kardiální varianty bývají špatným vodítkem. U heterozygotních žen je pak jedinou možností diagnózy genetický průkaz mutace či bioptické vyšetření postižených orgánů (srdce, ledviny). Významným pokrokem v diagnostice FCH bylo zavedení vyšetření aktivity alfa-galaktosidázy A pomocí testu suché krevní kapky na filtračním papíře, což je vyšetření jednoduše proveditelné i v ambulantním prostředí a umožňuje tak plošný screening v rizikových skupinách nemocných.

Přelomovou událostí pro nemocné s FCH bylo zavedení enzymatické substituční terapie v roce 2001, která umožňuje do jisté míry metabolický efekt korigovat, a následně tak zlepšit symptomy i prognózu nemocných. Na evropském trhu byly k použití schváleny dva preparáty. Jde o rekombinantní humánní proteiny, které jsou svou aminokyselinovou strukturou totožné. Ovšem liší se kvalitou a stupněm glykosylace, která je dána různým způsobem výroby. Agalsidáza α a agalsidáza β, oba preparáty jsou podávány ve dvoutýdenním intervalu intravenózně. Nově, respektive od roku 2016, je pro některé mutace (tzv. amenable mutace) s reziduální aktivitou enzymu k dispozici i perorální léčba molekulárními chaperony (migalastat), což jsou látky s malou molekulovou hmotností, které enzym stabilizují a brání jeho degradaci v mikrosomálním systému, čímž zvyšují jeho účinnost (7). Výsledky klinických studií jsou příznivé a naznačují, že tento lék by mohl výrazně zvýšit kvalitu léčby vybraných pacientů s FCH. V klinickém vývoji jsou také nové formy enzymatické léčby, tzv. substrát-redukční terapie (např. lucerastat). V neposlední řadě též musíme zmínit i genetickou léčbu, jež má velký potenciál do budoucna.

Kardiální postižení

Kardiální postižení lze detekovat u více než 50 % nemocných s FCH a má progresivní charakter. Jedná se především o vývoj hypertrofie levé komory (LK) do obrazu neodlišitelného od hypertrofické kardiomyopatie, s výjimkou obstrukce výtokového traktu, která je výrazně méně častá (8). Patofyziologie vývoje hypertrofické kardiomyopatie při FCH není dosud zcela objasněna, ale lze ji pokládat za obecnou reakci srdečního svalu nejen na lyzosomální střádá-

Obr. 3. *EKG u pacienta s Fabryho chorobou; patrný zkrácený PR interval, voltážová kritéria hypertrofie levé komory, sekundární repolarizační změny s hluboce negativními T vlnami v laterálních svodech*



ní, ale např. i na depozici glykogenu. V případě FCH totiž představuje depozice globotriaosylceramidu pouze 1–2 % celkové masy myokardu, dominantní složkou je vlastní hypertrofie svalových vláken (9). K té pravděpodobně dochází v důsledku působení zatím ne zcela přesně identifikovaných růstových faktorů přítomných v plazmě jedinců s FCH. Jedním z nich se zdá být globotriaosylsfingozin, lysoderivát globotriaosyl ceramidu (10). Svou roli při vývoji hypertrofie myokardu, ať již primární či sekundární, jistě sehrává i porucha energetického metabolizmu. Malou, nicméně funkčně důležitou, část celkové myokardiální masy představuje též intersticiální fibróza. Její přítomnost lze klinicky nejlépe detekovat pomocí pozdního sycení kontrastní látkou při vyšetření magnetickou rezonancí. Zcela typickou lokalizací pozdního sycení kontrastní látkou u FCH je midmyokardiální oblast bazálního posterolaterálního segmentu LK (obrázek 2) (11). V souvislosti s tím dochází v tomto regionu u pokročilých forem myokardiálního postižení k zeslabování a zhoršování kinetiky stěny komory.

Patologické změny mohou být dále potencovány vznikem absolutní či relativní ischemie, k níž může docházet i bez přítomnosti významných stenotických změn epikardiálních tepen. Mechanizmus ischemie je multifaktoriální a spočívá ve zvýšené poptávce hypertrofického svalu po kyslíku, snížené denzitě kapilár, zvýšených diastolických plnících tlacích omezujících koronární perfuzi a také v důsledku okluze malých kapilár inkluzemi Gb3 v lyzosomech endotelií.

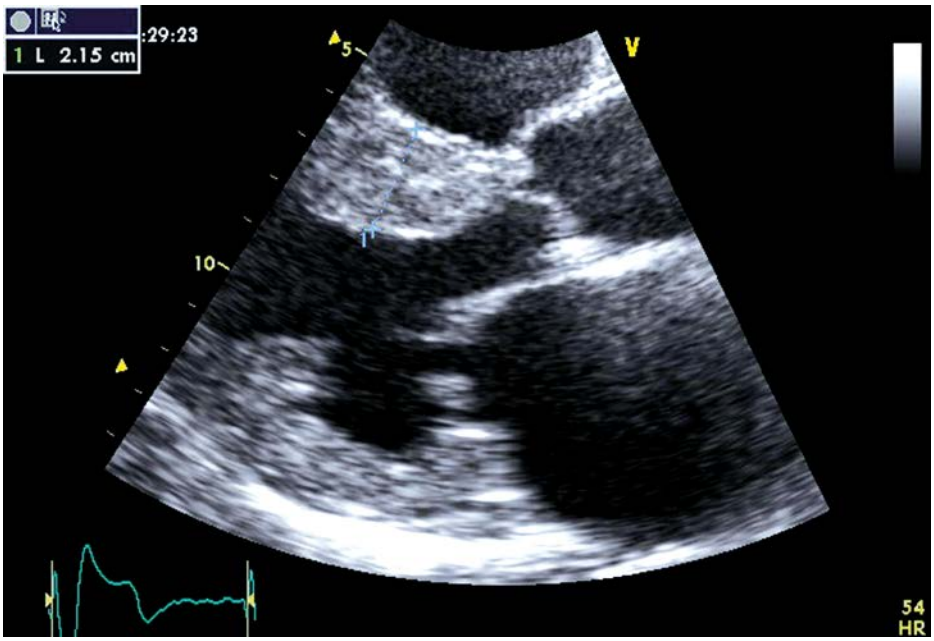
Progresivní typ postižení nacházíme též u převodního systému. U mladých jedinců je velmi často (cca 15 %) přítomno zkrácení PQ intervalu, které je podmíněno urychlením atrioventrikulárního převodu, nikoli akcesorní spojkou, nýbrž akcelerovaným vedením sítěmi a přes převodní systém (obrázek 3). U starších nemocných pak dochází k dysfunkci sinusového uzlu, prodlužování PQ intervalu, poruše atrioventrikulárního vedení až do obrazu atrioventrikulárních blokád různého stupně a vývoji raménkových blokád. Supraventrikulární tachykardie, zejména fibrilace síní, se vyskytují u téměř jedné pětiny jedinců s FCH. Nesetrvalé komorové tachykardie lze dokumentovat pomocí Holterova monitorování u cca 8 % nemocných, náhlá srdeční smrt však není pro FCH typickou (12).

Na EKG dále často nacházíme voltážová kritéria hypertrofie LK (obrázek 3), u jedinců s fibrotickým postižením pak mohou být přítomny i repolarizační změny.

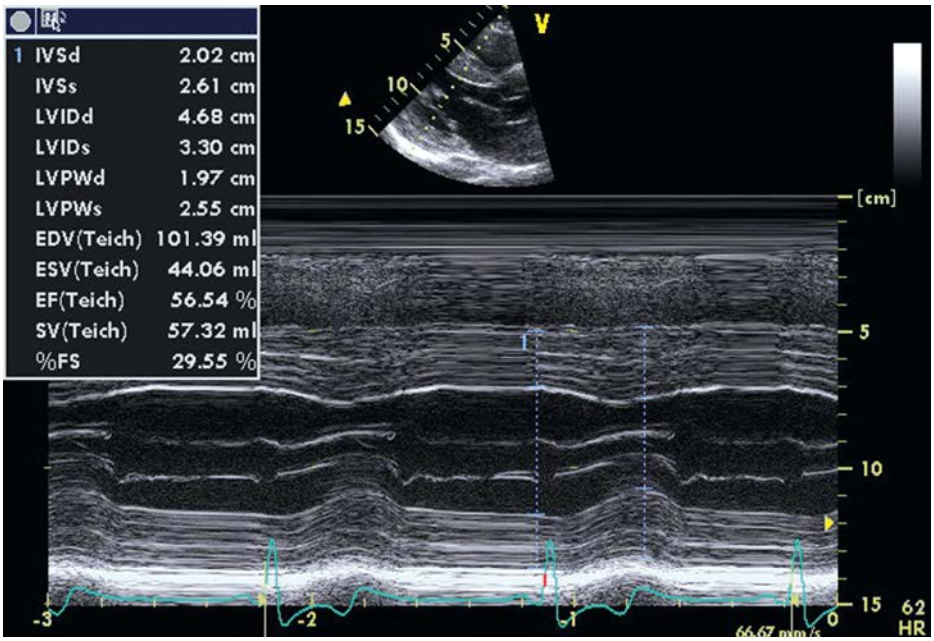
Echokadiografické nálezy

V echokardiografickém obraze je dominantním nálezem koncentrická hypertrofie či remodelace LK (obrázek 4), méně často vídáme hypertrofii asymetrickou (13). Hypertrofie se rozvíjí typicky až v dospělém věku, a sice od třetí či spíše čtvrté dekády života, na rozdíl od hypertrofické kardiomyopatie, kde k rozvoji hypertrofie dochází nejčastěji v pubertě a časné adolescenci. Hypertrofie LK má u neléčené FCH progresivní charakter a tloušťka stěn, především interventrikulárního septa, může přesahovat i 20 mm. Jedná se o skutečnou hypertrofii kardiomyocytů, jež vzniká v důsledku nitrobuněčného střádání substrátu v lyzosomech, s určitým, postupně narůstajícím spolupodílem nahrazující fibrózy myokardu. Oproti sarkomerické hypertrofické kardiomyopatii je hypertrofie u FCH většinou symetrická, dynamická obstrukce výtokového traktu či midventrikulárně je relativně vzácným nálezem, i když její přítomnost diagnózu FCH nevylučuje. Naopak jako poměrně typický znak hypertrofické kardiomyopatie u FCH je udávána prominentní hypertrofie papilárních svalů, které se významně podílejí na celkové hmotnosti levé komory (14). Systolická funkce LK, konvenčně hodnocená ejekční frakcí (EF), je u nemocných s FCH dlouho zachovaná. Nicméně posléze dochází k rozvoji regionální poruchy kinetiky LK posterolaterálně a postupně též k progredujícímu snižování její globální systolická funkce; pak se jedná o obraz tzv. end-stage kardiomyopatie (15). U převážné většiny pacientů s FCH je vyjádřen různý stupeň diastolické dysfunkce LK, nicméně obvykle je přítomna porucha relaxace či pseudonormalizace plnění, tedy mírná až středně těžká diastolická dysfunkce, restrikce plnění je relativně vzácným jevem a nalézáme jej jen v pokročilých stadiích FCH, kardiomyopatie u FCH tak není prototypem restriktivní kadiomyopatie. Jak již bylo řečeno, s progresí choroby dochází k postupnému rozvoji nahrazující fibrózy. V počátečních stadiích jsou charakteristicky detekována midmyokardiálně v posterolaterálních segmentech LK, kde postupně dochází ke ztenčení stěny LK a vzniku regionální poruchy kinetiky, což může falešně imitovat stav po prodělaném infarktu myokardu. V pokročilých fázích pak dochází k extenzi této fibrózy i do dalších oblastí myokardu LK, což vede k dalšímu zhoršování systolické funkce komory se snižováním její EF. Přítomnost fibrózy pak může být substrátem komorových arytmií (16). Tuto fibrózu posterolaterálně lze zachytit i echokardiograficky jako hyperchogenní denzitu uprostřed stěny, ale obecně je echokardiografie v detekci fibrózy myokardu nespolehlivá a zlatým standardem pro její zobrazení zůstává magnetická rezonance (MR), resp. pozdní sycení mykardu kontrastní látkou na bázi gadolinia

Obr. 4. *Echokardiografie u nemocného s Fabryho chorobou; v parasternální projekci na dlouhou osu levé komory je zobrazeno výrazné ztluštění interventrikulárního septa a zesílení zadní stěny*



Obr. 5. *Zobrazení pomocí M-modu*



(LGE). Z terapeutického hlediska je velmi důležitý fakt, že k rozvoji fibrózy myokardu může docházet u některých nemocných s FCH ještě před vznikem hypertrofie (17). V současné době jsou v echokardiografii k dispozici i pokročilé technologie umožňující měření myokardiální tkáňové deformace, tzv. strain (18), který se může uplatnit jak v odhalení subklinického funkčního postižení myokardu ještě před vývojem hypertrofie komory, tak v detekci nahrazující fibrózy myokardu v posterolaterální stěně LK. Subklinické postižení LK u nemocných s FCH lze hodnotit pomocí snížených systolických i diastolických rychlostí tkáňové Dopplerovské echokardiografie (anglicky tissue Doppler imaging – TDI). Nicméně nadějné první výsledky byly v pozdějších pracích zpochybněny a otázka využití TDI v této indikaci je nejistá. Lepší výsledky vykazuje přímé měření myokardiální deformace – strain. Dle různých prací by měření tzv. speckle-trackingu (strain založený na analýze 2D obrazu) mohlo rozlišit pacienty s FCH od normálních pacientů nezávisle na přítomnosti hypertrofie LK. V nedávné době byla u pacientů s FCH pomocí speckle-trackingu popsána ztráta rozdílu mezi hodnotou cirkuferenciálního strainu v apikálních a bazálních segmentech LK. Tato ztráta bazoapikálního gradientu se zdá být relativně specifickou známkou FCH oproti sarkomerické hypertrofické kardiomyopatii, výsledky však budou muset být ověřeny v dalších studiích. Zlatým standardem detekce lokalizované fibrózy je pak technika pozdního sycení kontrastní látkou na bazi gadolinia při vyšetření MRI (obrázek 2). V poslední době se též začalo používat MRI T1 mapování bez použití kontrastní látky, které dokáže poměrně přesně kvantifikovat extracelulární objem, hodnota T1 relaxačního času je u střádání lipidů, které je průvodním znakem FCH, typicky snížená. Obdobně jako levá komora může být postižena i komora pravá, nejčastěji lze detekovat hypertrofii pravé komory, která je přítomna cca u 40–70 % nemocných, většinou s hypertrofií LK. Systolická funkce bývá zachována, ale poměrně častá je dysfunkce diastolická, která je však většinou jen v podobě lehké až střední poruchy komorového plnění (19, 20). Krom postižení komor často také nacházíme abnormality levé síně, kdy v důsledku poruchy plnění hypertrofické LK dochází logicky postupně k dilataci levé síně, k čemuž může přispívat i častější výskyt supraventrikulárních arytmií. Funkce levé síně je taktéž postižena, a sice ve všech třech základních složkách – rezervoárové, kondukční i kontraktilní. Jak bylo řečeno k střádání glykosfingolipidů nedochází pouze v myokardu, ale postihuje též převodní systém, stěnu a valvulární aparát srdce, v důsledku čehož pak často nalézáme difuzní, nekalcifikační zesílení cípů mitrální a aortální chlopně, ke stenotizaci chlopenních ústí většinou nedochází a regurgitační vady jsou obvykle maximálně středně významné. Nicméně v případě rozsáhlé posterolaterální fibrózy vedoucí k dysfunkci a remodelaci LK, může být mitrální regurgitace významná. U některých nemocných a spíše vzácněji se setkáváme s obrazem významného prolapsu mitrální chlopně. U pacientů s FCH také častěji nacházíme remodelaci a dilataci aortálního kořene.

Jak již bylo řečeno od roku 2001 je dostupná kauzální léčba FCH náhradním rekombinantním enzymem. Randomizované studie prokázaly efekt enzym substituční terapie (ERT) na snižování orgánových buněčných depozit glykosfingolipidů a to včetně endotelií myokardu. Ohledně kardiálního postižení byla opakovaně popsána regrese či minimálně stabilizace hypertrofie LK navozené ERT (21). Ovšem velmi důležitá je skutečnost, že efekt ERT je závislý na pokročilosti kardiálního postižení, obdobně jako

u ledvin. Účinnost ERT je tedy logicky nejvyšší v raných fázích srdečního postižení, ještě před rozvojem nahrazující fibrózy, z čehož vyplývá významnost včasné detekce myokardiálního postižení u jedinců s FCH, jež umožní včasné zahájení event. kauzální léčby.

Závěr

Fabryho choroba (FCH) je X-vázané genetické onemocnění, jež patří do skupiny lyzosomálních střádavých chorob. Hlavní kardiální manifestací FCH je hypertrofie LK, v jejíž detekci se uplatňuje zejména echokardiografie. Nejčastěji pozorujeme symetrický, koncentrický typ hypertrofie LK, s dlouhodobě zachovanou ejekční frakcí a mírnou až střední poruchou diastolického plnění. S progresí choroby v pozdějších stadiích může docházet i ke globální systolické dysfunkci hypertrofické LK. Poměrně specifickou známkou je pak rozvoj nahrazující fibrózy v typické posterolaterální lokalizaci, jež je zobrazitelná technikou pozdního sycení kontrastní látkou na bazi gadolinia při vyšetření MR. Fabryho chorobu bychom měli jistě zvažovat v rámci diferenciální diagnostiky nevysvětlitelné hypertrofie LK, respektive hypertrofické kardiomyopatie u dospělého jedince, a to zejména v přítomnosti event. jiných doprovodných extrakardiálních manifestací Fabryho choroby (prodělaná CMP, renální insuficience, angiokeratomata atd. …).

LITERATURA

1. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest. 2004; 34(3): 236–242.
2. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis. 2010; 33(4): 387–396.
3. Chien YH, Lee NC, Chiang SC, et al. Fabry disease: incidence of the common later – onset α-galactosidase A IVS4+919G —> A mutation in Taiwanese newborns – superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations. Mol Med. 2012; 18: 780–784.
4. Elliot P, Barker R, Pasquale F et al. ACES study group. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry disease survey. Heart 2011; 97 (23): 1957–1960.
5. Merta M, Reiterová J, Ledvinová J, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22(1): 179–186.
6. MacDermot, KD, Holmes A, Miners AH, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. J Med Genet. 2001; 38(11): 769–775.
7. Markham A. Migalastat: first global approval. Drugs 2016; 76: 1145-1147. (JM – 47)
8. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. European FOS Investigators: Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J. 2007; 28(10): 1228–1235.
9. Linhart A, Lubanda JC, Paleček T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. J Inherit Metab Dis 2001; 24 (Suppl 2): 75–83.
10. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105: 2812–2817.
11. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. Eur Heart J 2003; 24: 2151–2155.
12. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. Am J Cardiol 2005; 96: 842–846.
13. Linhart A, Paleček T, Bultas J, et al. New insights in cardiac structural changes inpatients with Fabry´s disease. Am Heart J 2000; 139: 1101–1108.
14. Kozor R, Callaghan F, Tchan M, et al. A disproportionate contribution of papillary muscles and trabeculations to total left ventrcular mass makes choice of cardiovascular magnetic resonance analysis technique critical in Fabry diseas. J Cardiovasc. magn reson. 2015; 17: 22.
15. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographis, echocardiographic and autopsy study. J Cardiol. 2008; 51: 50–59.
16. Kramer J, Niemann M, Stork S, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhytmias and outcomes in Fabry disease. Am J. Cardiol. 2005; 96: 842–846.
17. Kozor R, Grieve SM, Tcha MC, et al. Cardiac involvement in genotypi positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR. Heart 2016; 102: 298–302.
18. Tops LF, Delgado V, Marsan NA, et al. Myocardial strain to detect subtle left ventricular systolic dysfunction. Eur J Heart Fail. 2017; 19: 307–313.
19. Graziani F, Laurito M, Pieroni M et al. Right ventricular hypertrophy, systolic function and disease severity in Anderson-Fabry disease: an echokardiographic study. J Am Soc. Echocardiogr. 2017; 30: 282–291.
20. Paleček T, Dostálová G, Kuchynka P, et al. Right ventricular involvement in Fabry disease. J Am Soc. Echogardiogr. 2008; 21: 1265–1268.
21. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry´s disease: an analysis of registry data. Lancet 2007; 374: 1986–1996.