

FABRY KARDIOMIOPATIJA

Pranas Šerpytis¹, Žaneta Petrulionienė¹, Jolita Badarienė¹, Urtė Gargalskaitė²,
Justė Danieliūtė², Algirdas Utkus³

¹Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras,

²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto

Žmogaus ir medicininės genetikos katedra

Raktažodžiai: Anderson – Fabry liga, Fabry kardiomiopatija, pakaitinė fermento terapija, koronarinė mikrovaskulinė disfunkcija

Santrauka

Anderson-Fabry liga yra paveldimas sutrikimas, nulemtas GLA geno, koduojančio fermentą alfa-galaktozidazę A mutacijos. Dėl šio fermento trūkumo organizmo audinių ląstelių lizosomose kaupiasi nesuskaidyti glikosfingolipidai, lemiantys klinikinę ligos išraišką: odos pažeidimus (angiokeratomas), pilvo skausmo priepuolius ir diarėją, ragenos drumstumą, hipohidrozę, periferines neuropatijas. 3-uouju – 5-tuoju gyvenimo dešimtmečiu dažniausiai pasireiškia inkstų, kardiovaskulinės ir cerebrovaskulinės ligos komplikacijos. Širdies pažeidimui būdinga kairiojo skilvelio hipertrofija, koronarinė širdies liga, širdies laidžiosios sistemos sutrikimai, kurie lemia stazinį širdies nepakankamumą, aritmijas ir ankstyvą miokardo infarktą. Tai yra pagrindinė Fabry liga sergančių ligonių mirties priežastis. Fabry kardiomiopatija nustatoma atlikus elektrokardiografinį, echokardiografinį, širdies MRT tyrimus ir endomiokardo biopsiją, o AFL diagnozė įrodoma atlikus molekulinis genetinius tyrimus. Fabry kardiomiopatijai gydyti naudojama pakaitinė fermento terapija turi tik minimalų efektą atstatant kardiovaskulinės sistemos morfoloģinius ir funkcinius pakitimus, tačiau ši gydymą pradėjus dar prieš išsivystant miokardo fibrozei galima pasiekti gerų širdies struktūros ir funkcijos pagerėjimo rezultatų.

Įvadas

Anderson-Fabry liga (AFL) – tai įgimtas su X chromosoma susijęs glikosfingolipidų apykaitos sutrikimas, sukeltas fermento alfa-galaktozidazės A trūkumo dėl GLA geno, koduojančio šį fermentą, mutacijos, lemiančios ne-

suskaldytų glikosfingolipidų kaupimąsi kraujagyslių endotelio, kardiomiocitų, laidžiosios sistemos ląstelių, vožtuvų fibrocitų, lygiųjų raumenų ląstelių, inkstų ir nervų ląstelių lizosomose [1]. Kliniškai liga pasireiškia odos pažeidimais (angiokeratomos), pilvo skausmo priepuoliais ir diarėja, ragenos drumstumu, hipohidroze, periferinėmis neuropatijomis. Pacientai, kuriems pasireiškia kardiovaskuliniai ir inkstų pažeidimo simptomai, turi didesnę mirties riziką dėl gresiančio insulto, širdies ir inkstų funkcijos nepakankamumo [2]. Pirmą kartą ligą nepriklausomai vienas nuo kito 1898 m. aprašė du dermatologai: anglas dr. William Anderson ir vokiečių dr. Johannes Fabry. Jie paskelbė straipsnius, kuriuose apibūdino pacientus su odos pažeidimais, žinomais kaip angiokeratomos, kurios dabar laikomos pagrindiniu Anderson – Fabry ligos simptomu. Liga turi keletą pavadinimų: angiokeratoma corporis diffusum, alfa-galaktozidazės A trūkumo liga, Anderson-Fabry liga. Šiuo metu pastarasis pavadinimas yra populiariausias, dažniausiai jis sutrumpinamas ir liga vadinama tiesiog Fabry liga. Nuo 1898 m., kai ši liga buvo aprašyta pirmą kartą, apie ją sukaupta nemažai duomenų, atrastas saugus ir veiksmingas gydymo metodas – pakaitinė fermento terapija [3]. Širdies pažeidimas, sergantiesiems AFL, aprašytas daugiau nei prieš 30 metų, ir tai yra pagrindinė šių ligonių mirties priežastis [4,5].

Epidemiologija. Fabry liga pasaulyje pradėta registruoti nuo 2001 metų balandžio mėnesio. Iki 2012 metų 304 gydytojai iš įvairių pasaulio šalių užregistravo 4167 pacientus, sergančius Fabry liga [6]. AFL pasireiškia nuo 1 iš 40 000 iki 1 iš 117000 gimusių gyvų vyriškos lyties naujagimių. Naujausiose publikacijose teigiama, kad dėl dažno atipinių ligos formų, tokių kaip inkstų, širdies ar neurologinės, pasireiškimo vis dažniau stebima Fabry ligos hipodiagnostika. Šių formų (inkstų, širdies ir neurologinės) pasitaikymo dažnis yra 1 iš 3100 (klasikinis AFL variantas su vėlyvu Fabry ligos simptomų atsiradimu lyginant su atipiniu AFL variantu pasireiškia santykiu 11:1) [4]. Tiek

sergančiųjų vyrų, tiek moterų skaičius yra labai panašus: 2019 vyrų ir 2148 moterų. Daugiausia pacientų registruota Europoje ir Šiaurės Amerikoje. Vidutinis Fabry liga sergančių vyrų amžius yra 41 metai, moterų – 45 metai. Pirmą kartą liga diagnozuojama vidutiniškai 25 metų vyrams ir 33 metų moterims [6].

Etiotogeneizė. Anderson-Fabry liga yra įgimtas su X chromosoma susijęs, recesyviniu būdu paveldimas susirgimas, pasireiškiantis lizosomų fermento α – galaktozidazės A trūkumu [7]. AFL lemia lizosominį fermentą α – galaktozidazę koduojančio geno defektas (*GLA* geno mutacija). *GLA* genas, sudarytas iš 7 egzono, lokalizuojasi X chromosomos ilgajame petyje Xq22.1 srityje [8, 9]. Jis atsakingas už fermento α – galaktozidazės A gamybą, kurio aktyvumas pasireiškia ląstelių lizosomose, atsakingose už ląstelėse susidariusių metabolitų perdirbimą ir medžiagų apykaitos produktų pašalinimą iš ląstelės. α – galaktozidazė A, susidedanti iš dviejų identišκών monomerų, kurių kiekvienas sudarytas iš 398 amino rūgščių, skaido neutralius glikosfingolipidus (daugiausia – globotriaosilceramidą (Gb3), iki α – galaktosil likučių atskeldama α -D-galaktozę nuo molekulės galo [9, 10]. Įvykus geno mutacijoms, kurių 2011 metų duomenimis šiuo metu žinoma per 600, alfa-galaktozidazė A visiškai arba iš dalies nesusintezuojama, glikosfingolipidų (ypač Gb3) degradacijos kelias blokuojamas ir jie ima kauptis viso organizmo audiniuose, pirmiausia sukeldami kraujagyslių endotelio ląstelių proliferaciją, pažeidami nervų sistemos, inkstų, odos ir raumenų (įskaitant ir širdies raumens) ląsteles [10, 11]. Gb3 kaupimasis AFL atveju viršija normalias reikšmes nuo 30 iki daugiau nei 300 kartų, o didžiausia Gb3 koncentracija randama inkstų, limfinių mazgų, širdies, prostatos, skersaruožių raumenų ir autonominės nervų sistemos mazgų ląstelėse [11]. Nustatyti kai kurie genotipai, kurie yra susiję su skirtingomis ligos išraiškomis, pavyzdžiui, genotipas Y222X siejamas su klasikine AFL, pasireiškiančia labai greitu regėjimo aštrumo blogėjimu, tuo tarpu genotipas T410A susijęs su skilvelio hipertrofija ir neuropatinio skausmo pasireiškimu [5]. Kaip ir kitais tipiniais su X chromosoma susijusiais ligų paveldėjimo atvejais, Fabry liga dažniausiai sunkesnė homozigotams vyrams nei heterozigotėms moterims. Nors nemažai daliai moterų išsivysto sunkios ligos komplikacijos, dauguma jų lieka asimptominės arba pasireiškia tik lengva ligos simptomatika dėl embrioniniu laikotarpiu vykstančios X chromosomos inaktyvacijos, kai kiekvienoje ląstelėje atsitiktinai inaktyvuojama viena iš dviejų X chromosomų, ir ji lieka neaktyvi visų vėliau vykstančių mitotinių dalijimų metu [9, 11]. Kardiologinei patologijai būdinga kairiojo skilvelio hipertrofija, vožtuvų pažeidimai (ypač mitralinio vožtuvo nesandarumas), kylančiosios aortos dilatacija,

koronarinė širdies liga, širdies laidžiosios sistemos sutrikimai, kurie lemia stazinę širdies nepakankamumą, aritmijas ir ankstyvą miokardo infarktą [7].

Šio darbo tikslas yra pateikti detalią informaciją apie širdies pažeidimus sergant klasikine Anderson – Fabry ligos forma, apžvelgiant naujausią informaciją, aiškinančią šių pažeidimų etiotogeneizę, tyrimų galimybes ir gydymo ypatumus.

Klinikiniai požymiai ir diagnostika

Klasikinis pasireiškimas. Sergant Fabry liga, progresuojantis Gb3 kaupimasis prasideda vaikystėje ir tęsiasi dešimtmečius, galiausiai pažeisdamas viso organizmo kraujagysles, ypač inkstų, širdies ir centrinės nervų sistemos. 3-uoju – 5-tuoju gyvenimo dešimtmečiu dažniausiai pasireiškia inkstų, kardiovaskulinės ir cerebravaskulinės ligos komplikacijos [12]. Pirmasis Fabry ligos simptomas, atsirandantis vaikystėje (4-6 m. amžiuje), yra neuropatinis galūnių skausmas. Visiems klasikine Fabry liga sergantiems pacientams vyrams šlaunų, sėdmėnų, nugaros srityse vystosi angiokeratomos, dažniausiai atsirandančios vaikystėje ar paauglystėje, laikui bėgant didėjančios ir apimančios vis didesnius odos plotus. Vidutiniškai 10-35 proc. moterų taip pat atsiranda bėrimai, kurie dažniausiai yra izoliuoti ant krūtų ar kirkšnyse. Kartu su dermatologiniu pasireiškimu anhidrozė ir hipohidrozė yra ankstyvi ir beveik pastovūs klinikiniai radiniai. Daugumai berniukų ir per 70 proc. mergaičių pasireiškia būdingas ragenos drumstumas (*cornea verticillata*), matomas plyšine lempa, tačiau nesutrikdantis regėjimo funkcijos. Inkstų pažeidimas pasireiškia lengva proteinurija ir Gb3 radimu šlapimo nuosėdų tyrime vaikystėje, kas suaugusiame amžiuje progresuoja į reikšmingą proteinuriją, inkstų funkcijos blogėjimą iki galutinės inkstų ligos stadijos. Visiems vyresniems nei 54 metai pacientams būna pažeista cerebravaskulinė sistema. Multifokalini smulkiųjų smegenų kraujagyslių pažeidimas dėl glikosfingolipidų kaupimosi endotelio ląstelėse lemia platų klinikinių pasireiškimų įvairovę: galvos skausmą, vertigo, spengimą ausyse, klausos sutrikimus ir kt. [11].

Fabry kardiomiopatijos klinikiniai požymiai ir diagnostikos principai. Širdies pažeidimas yra viena iš pagrindinių Fabry liga sergančių ligonių mirties priežasčių [4]. Širdis pažeidžiama jau vaikystėje, tačiau dažniausiai kliniškai pasireiškia tik trečiame – ketvirtame gyvenimo dešimtmetyje ritmo sutrikimais, širdies nepakankamumu ar ankstyvu miokardo infarktu [9]. 2013 metais paskelbto tyrimo duomenimis, ankstyvi širdies pažeidimo požymiai Fabry ligos atveju nepriklausomai nuo lyties nustatomi jau vaikystėje (vidutinis tirtų vaikų amžius – 9,8 metai) užrašius EKG, atlikus Holterio EKG monitoravimą ir kardio-

echoskopiją. Dažniausia kardiologinė Fabry ligos išraiška yra koncentrinė kairiojo skilvelio hipertrofija (KSH), kurią lydi laidžiosios sistemos pažeidimas, širdies ritmo sutrikimai ir vožtuvų disfunkcija [13]. KSH sunkumas stipriai koreliuoja su amžiumi ir vyrams atsiranda anksčiau nei moterims. Visiems vyresniems nei 45 metų pacientams nustatoma KSH [5, 9]. Negydant vidutinis vyrų išgyvenamumas yra 50 metų, t.y. 20 metų mažiau nei vidutinis išgyvenamumas bendroje populiacijoje. Nepaisant to, kad moterims liga išryškėja vėliau ir pasireiškia lengviau, joms taip pat būdingos gyvybei pavojingos komplikacijos, sutrumpinančios vidutinį išgyvenamumą 15 metų [9]. Vyrams liga papastai pasireiškia sunkiais klinikiniais simptomais, tuo tarpu moterims ji gali būti nuo asimptominės iki sunkios simptominės formos, taip pat joms, kitaip nei vyrams, miokardo fibrozė gali vystytis be instrumentiniais tyrimais matomų KSH požymių [14, 15].

Elektrokardiografija. Elektrokardiografinio tyrimo metu nustatomi rodikliai, leidžiantys įtarti Fabry ligą, yra trumpas PR intervalas be delta bangos, pailgėjęs QRS intervalas, supraventrikulinės arba skilvelinės aritmijos. Taip pat elektrokardiograma (EKG), atsižvelgiant į voltažo kriterijus, rodo kairiojo skilvelio hipertrofiją. Pastarasis požymis EKG-oje nustatomas daugiau nei 61% vyrų ir 18% moterų [14]. Repoliarizacijos sutrikimai arba KSH, matoma užrašius EKG, esant normaliai širdies morfologijai, gali būti pirmieji Gb3 kaupimosi širdyje požymiai [9]. Laidžiosios sistemos pažeidimas pirmiausia sukelia pagreitėjusį laidumą atrioventrikuliniu (AV) mazgu. Trumpas PR intervalas randamas 40% pacientų EKG ir jis dažniau susijęs su padidėjusiu AV mazgo laidumu, o ne su papildomais laidžiaisiais takais. Padidėjęs laidumas AV mazgu dažniau pasitaiko jaunesnio amžiaus pacientams, kuriems nenustatoma KSH, tuo tarpu vyresniems dažniau vystosi Hiso pluošto blokados ir progresuojantys AV mazgo laidumo sutrikimai bei įvairios supraventrikulinių ir skilvelinių aritmijų formos. Retais atvejais aritmijos gali būti pirmasis Fabry ligos pasireiškimo požymis [5, 9]. Dažniausias AFL metu nustatomas širdies ritmo sutrikimas yra sinusinė bradikardija, lydima ektopinių prieširdinių ritmų. Vis dėlto staigios aritmijų sukeltos mirtys yra retos (0,1%). Vėlyvose ligos stadijose beveik visiems sergantiems vyrams nustatoma savęs nepalaikanti skilvelinė tachikardija. Maždaug 6% pacientų prireikia širdies stimulatoriaus ar defibriliatoriaus implantavimo [14].

Echokardiografija. 2D echokardiografija yra pagrindinis neinvazyvus tyrimas, leidžiantis įvertinti širdies raumens sienelės storį ir morfologiją. Tačiau kaip ir EKG, šio tyrimo metu nėra nustatomų patognominių Fabry ligai požymių [9]. KSH, matoma atliekant paprastą 2D echo-

kardiografiją, išryškėja tik vėlyvose Fabry ligos stadijose. Todėl šiuo metu ieškoma naujų modernių metodų, galinčių padėti nustatyti miokardo pažeidimą labai ankstyvose ligos stadijose. Subklinikinių ligos formų diagnostika dar prieš išsivystant miokardo hipertrofijai, naudojant naujausias technologijas (tyrimas audinių dopleriu (angl. Tissue Doppler imaging), miokardo ištempimo analizė (angl. Strain rate) ir širdies MRT tyrimas) yra pagrindinė Fabry liga sergančiųjų tyrimo strategija norint apsispręsti dėl ankstyvo gydymo taikymo [16]. Ankstyvas audinių dopleriu nustatomas sistolinių ir diastolinių indeksų sumažėjimas atsiranda anksčiau nei išryškėja miokardo hipertrofija ir tradiciniai echokardiografijos požymiai, rodantys diastolinę disfunkciją. Pirmiausia pablogėja išilginio, o vėliau ir radialinio širdies sienelės judėjimo rodikliai, sumažėja miokardo susitraukimo ir atsipalaidavimo greičiai. Audinių dopleriu aptinkami pakitimai yra specifinis ir jautrus žymuo nustatant pradinius miokardo pakitimus [14, 17]. 2013 metais publikuoto tyrimo rezultatuose skelbiama, kad Fabry ligos nešiotojams nustatytos žymiai mažesnės miokardo sistolinio greičio ir išilginio sistolinio išsitemimo reikšmės, taip pat reikšmingai didesnės vidutinės E/E' reikšmės ir intimos – medijos storio reikšmės, žymiai mažesnė tėkmės sąlygota endotelio dilatacija, atipiškesnė kapiliarų architektūra nei kontrolinėje grupėje [18]. Taigi padaryta išvada, kad kardiovaskulinės sistemos pažeidimas yra randamas net asimptotiniams mutavusio geno nešiotojams, todėl išsamus kardiovaskulinės sistemos įvertinimas turėtų būti atliekamas visiems AFL sergantiems pacientams norint nustatyti pradinius pokyčius ir teisingai stratifikuoti pacientų riziką. Audinių dopleriu ir miokardo ištempimo analizės metodais nustatomi pakitimai kartu su kraujagyslių struktūros ir funkcijos pokyčiais net moteriškos lyties nešiotojoms gali paskatinti atlikti invazinius miokardo tyrimus, leidžiančius įvertinti pakaitinės fermento terapijos (PFT) reikalingumą ir apsispręsti dėl ankstyvo jos taikymo AFL sergantiems pacientams [17, 18]. Visgi šias išvadas pateikiantys autoriai pabrėžia, kad reikalingos išsamesnės studijos norint nustatyti, ar PFT, pradėta tokiose ankstyvose ligos fazėse, gali pagerinti pacientų išgyvenamumą ir prognozę. Žinoma, kad atsakas į PFT yra labai priklausomas nuo pažeistų organų būklės, todėl organų funkcijos išsaugojimas turėtų būti pagrindinis terapijos tikslas [18].

Širdies magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Širdies MRT tyrimas papildo echokardiografijos metu gautą informaciją apie KSH, taip pat MRT tyrimo metu naudojant kontrastinę medžiagą su gadoliniu galima aptikti uždelstą jo kaupimą (angl. Delayed enhancement – DE) židininio randėjimo paveikuose miokardo plotuose [9, 14]. 92 procentams DE – teigiamų pacientų kontrastinė medžiaga lo-

kalizuojasi posterobazinėje apatinėje kairiojo skilvelio sienelėje. Šis požymis koreliuoja su echokardiografijos metu nustatomu tų pačių kairiojo skilvelio segmentų sienelių plonėjimu lyginant su kitais miokardo segmentais [14]. Fabry ligos sukeltą širdies pažeidimą gali būti sunku diferencijuoti nuo simetrinės hipertrofinės kardiomiopatijos. Rutininės echokardiografijos metu šių dviejų būklių atskirti neįmanoma. Studijų, atliktų naudojant širdies MRT tyrimą, metu nustatyta unikali vėlyvo gadolinio kaupimo pažeistame miokarde struktūra, parodanti audinio randėjimą ir fibrozę. Ši struktūra, manoma, bus specifinė Anderson-Fabry ligai [5]. Markus Niemann et al. autoriai patvirtino hipotezę, kad T1 režime atliekamas MRT tyrimas nenaudojant kontrastinės medžiagos gali tapti nauju ir naudingu metodu nustatant ankstyvą širdies pažeidimą ir atskiriant Fabry ligos sukeltą KSH nuo dėl kitų priežasčių išsivysčiusios KSH [19].

Endomiokardo biopsija. Remiantis Pieruzzi et al. padarytomis išvadomis, AFL diferencijuoti nuo panašių būklių nėra sudėtinga, pavyzdžiui, širdies amiloidozė paprastai susijusi su žemu voltažu atliekant EKG tyrimą, o sisteminiai simptomai dažniausiai susiję su hemochromatoze ir sarkoidoze. Vis dėlto diagnozės įrodymui reikalingi antros pakopos tyrimai (alfa-galaktozidazės kiekio nustatymas ir molekuliniai genetiniai tyrimai), kartais – invazinis ištyrimas, t.y. endomiokardo biopsija, kuri vaidina svarbų vaidmenį diagnozuojant Fabry kardiomiopatiją. Šis tyrimas patvirtina, kad echokardiografijos metu nustatyta KSH yra glikosfingolipidų kaupimosi miocituose rezultatas [14, 20]. Gb3 kaupiasi kardiomiocituose, laidžiosios sistemos ląstelėse, vožtuvų fibroblastuose, endotelio ląstelėse, arterijų intimoje ir lygiųjų medijos raumenų sluoksnyje, kas lemia ekstraceliulino matriksos sustorėjimą ir kalcifikaciją. Endomiokardo biopstatą tikrinant šviesiniu mikroskopu matomi optiškai tušti miocitai, o elektroninės mikroskopijos metu matomas sumažėjęs kardiomiocitų miofibrilių kiekis su elektrodensinių intarpų (glikosfingolipidų) pripildytomis vakuolėmis. Vis dėlto lėtinis globotriaosilceramido kaupimasis pažeidžia tik 1-2% visos širdies masės, taigi jis nėra tiesiogiai susijęs su nustatomu hipertrofijos laipsniu. Tai leidžia daryti prielaidą, kad kiti histologiniai požymiai, tokie kaip hipertrofija ir fibrozė, taip pat yra labai svarbūs. Manoma, kad Gb3 kaupimasis sukelia ląstelių disfunkciją, pažeisdamas intraceliulinių signalų perdavimo kelius, kas sukelia hipertrofiją, apoptozę, nekrozę ir fibrozę [5, 9, 14]. Kitas mechanizmas, kuriuo labiau domėtis pradėta tik pastaraisiais metais, yra koronarinė mikrovaskulinė disfunkcija. 2011 metais Mary N. Sheppard iš Karališkosios Bromptono ligoninės Londone savo straipsnyje skelbia, kad Fabry liga sergantiems pacientams progresuojanti sistolinė disfunkcija ir miokardo fibrozė gali atsirasti dėl vainikinių

arterijų mikrovaskulinės disfunkcijos [5].

Koronarinė mikrovaskulinė disfunkcija (KMD). Nors paprastai Fabry kardiomiopatija klasifikuojama kaip Gb3 kaupimo širdyje liga, šio glikosfingolipido hipertrofuotame miokarde randamas tik labai nedidelis kiekis. Koronarinė mikrovaskulinė disfunkcija yra svarbus Fabry kardiomiopatijos požymis, lemiantis krūtinės anginos požymių vyravimą, nenustatant epikardinių vainikinių arterijų ligos. Vainikinės kraujotakos blogėjimą Fabry pacientams lemia keletas patofiziologinių mechanizmų. Veiksniai, galintys pabloginti koronarinę mikrovaskulinę funkciją, veikia netiesiogiai, pavyzdžiui, kairiojo skilvelio hipertrofija (dėl jos santykinai sumažėja kapiliarų tankis, o kapiliarus spaudžia ekstravaskulinės jėgos), ir tiesiogiai – endotelio disfunkcija dėl Gb3 kaupimosi jame, azoto oksido veikimo kelio išsiregulavimas ar mikrovaskulinė remodeliacija. Vis dėlto kairiojo skilvelio hipertrofija, kaip vėliau nei mikrovaskulinė disfunkcija atsirandantis širdies pažeidimo požymis, greičiau yra tik kaip papildomas koronarinę mikrovaskulinę funkciją bloginantis veiksnys, o ne jos priežastis [21]. 2013 metais B. Tomberli et al. paskelbė tyrimo rezultatus, kurio metu vaikinčių arterijų mikrovaskulinė funkcija buvo vertinama nustatant didžiausią bendrą ir regioninę miokardo kraujotaką tyrimui naudojant dipiridamolį ir atliekant pozitronų emisijos tomografiją (PET). Šiuo metodu nustatoma sumažėjusi maksimali miokardo kraujotaka buvo vertinama kaip koronarinė mikrovaskulinė disfunkcija. Tyrimo išvadose pabrėžiama, kad KMD yra pastovus Fabry ligos pasireiškimo rodiklis, nepriklausomai nuo kitų instrumentiniais tyrimais nustatomų širdies pažeidimo požymių. Vyrų populiacijoje koreliacija tarp kairiojo skilvelio sienelės storio ir maksimalios miokardo kraujotakos, kaip ir tiesioginė priklausomybė tarp kairiojo skilvelio sienelės storio ir amžiaus, leidžia daryti prielaidą, kad sumažėjusi maksimali miokardo kraujotaka gali būti svarbiausias kairiojo skilvelio hipertrofiją lemiantis veiksnys. Taip pat tyrėjai akcentuoja, kad KMD gali būti vienintelis širdies pažeidimo žymuo AFL pacientams, kuris yra labai svarbus planuojant šių pacientų gydymą [21].

Vožtuvų pažeidimas. Dabartinės studijos rodo, kad dažniausiai AFL sukelia tik nedidelį aortos, dviburio ir triburio vožtuvų nesandarumą net esant stipriai pažengusiai ligai. Tokie pažeidimai paprastai nėra hemodinamiškai reikšmingi, ir chirurginis gydymas taikomas tik labai retais atvejais [9].

Galutinė diagnozė. Kardiologai gali vaidinti pagrindinį vaidmenį įtariant ir diagnozuojant Anderson-Fabry ligą. Į ligą orientuotas požiūris, paprastos ir nedaug kainuojančios priemonės, tokios kaip šeiminė anamnezė, elektrokardiografija ir echokardiografija, gali išskirti diagnostinę

hipotezę. Endomiokardo biopsija suteikia daug papildomos ir svarbios informacijos, tačiau auksiniai diagnostikos standartai lieka α – galaktozidazės A aktyvumo kraujo plazmoje ir periferiniuose leukocituose nustatymas vyrams ir molekulinis genetinis tyrimas moterims [14, 22].

Fabry kardiomiopatijos gydymo pakaitine fermento terapija principai. Dar visai neseniai AFL gydymą sudarė tik paliatyvi simptominė terapija: neuropatinio skausmo malšinimas analgetikais, prieštraukuliniiais (antikonvulsiniais) ir nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo [5, 16]. Požiūris į AFL gydymą pasikeitė į klinikinę praktiką 2001 metais įdiegus specifinę Fabry ligai – pakaitinę fermento terapiją (PFT) [5, 9]. Šių vaistų naudojimas Europos Sąjungoje patvirtintas 2003 metais [16]. PFT sumažina Gb3 kaupimąsi audiniuose, taip apsaugodama nuo ilgai neišsivystančių ligos komplikacijų. Šiuo metu žinomi du rekombinantiniai fermento α – galaktozidazės A preparatai: agalzidazė- α (Replagal®), gaunama iš modifikuotų žmogaus ląstelių linijos, ir algalzidazė- β (Fabrazyme®), gaminama Kinijos žiurkėnų kiaušidžių ląstelėse [9]. Preparatai skiriami intraveniškai per 40 min. kas dvi savaites, skiriasi tik jų dozavimas: agalzidazė- α po 0,2 mg/kg, algalzidazė- β po 0,1 mg/kg, pradedant nuo 0,25 mg/min. [16]. 2012 m. pasirodžiusi meta-analizė teigia, kad PFT pagerina ir ne kardiologinio ligos pasireiškimo baigtis: mažina neuropatinio skausmo intensyvumą, taigi lemia su juo susijusį gyvenimo kokybės pagerėjimą, mažina ligos progresavimo greitį. Taip pat kraujo plazmoje, šlapime ir audiniuose nustatomas sumažėjęs Gb3 kiekis [16]. Tyrimų duomenys rodo, kad ilgalaikis gydymas rekombinantine žmogaus α -galaktozidaze A gali sustabdyti kraujagyslinės patologijos vystymąsi ir apsaugoti nuo aterosklerozinės ligos sukeltų klinikinių ligos išraiškų [23]. Teigiamas PFT efektas širdies remodeliavimui pastebimas maždaug po 6 mėnesių nuo gydymo pradžios. Vienoje kohortinėje studijoje, nagrinėjusioje 69-ių AFL sergančių pacientų atsaką į gydymą agalzidaze- α , buvo įrodyta, kad kairiojo skilvelio sienelės masė ir storis, išmatuotas atlikus echokardiografiją, sumažėjo PFT vartojus mažiausiai metus. Gydymas algalzidaze- β turėjo panašų efektą skilvelio masei ir sienelės storiui, taip pat nustatytas teigiamas poveikis miokardo sienelės sistolinio išsitempimo rodikliams (angl. *systolic strain rate* ir *systolic strain*) [9]. Kita studija, kurios metu naudotas MRT su vėlyvu kontrastinės medžiagos kaupimu, parodė, kad pacientams, kurie buvo gydomi PFT, kai gydymas buvo paskirtas dar neišsivysčius miokardo fibrozei, reikšmingai sumažėjo kairiojo skilvelio masė ir pagerėjo miokardo funkcija. Tuo tarpu pacientų, kuriems gydymas PFT buvo pradėtas jau išsivysčius sunkiai miokardo fibrozei, kairiojo skilvelio masė sumažėjo labai nežymiai, o

miokardo funkcija nepagerėjo. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad Fabry kardiomiopatija turi būti pradėta gydyti dar prieš išsivystant miokardo fibrozei norint pasiekti gerus širdies morfologijos ir funkcijos pagerėjimo rezultatus [24, 5]. Trumpalaikės studijos rodo, kad PFT greičiausiai nepagerina vainikinių arterijų kraujotakos. Viename iš tyrimų nustatyta, jog mikrovaskulinė funkcija neatsistatė nė vienam iš tirtų pacientų po 10 mėnesių trukusio gydymo PFT. Vėliau autoriams, atlikusiems studiją su 10 metų jaunesniais pacientais, taip pat nepavyko pasiekti jokio teigiamo efekto. Manoma, kad reikalinga ilgesnė PFT terapijos trukmė, norint pagerinti koronarinę mikrovaskulinę funkciją [9]. Širdies biopsiatuose nustatoma, kad po kelis mėnesius taikyto gydymo PFT (Fabrazyme®) Gb3 kaupimas sumažėjo tik kraujagyslių endotelio ląstelėse, tuo tarpu kaupimas kardiomiocituose, lygiųjų raumenų ląstelėse, fibroblastuose išliko nepakitęs [5].

Išvados

1. Anderson-Fabry liga yra įgimtas su X chromosoma susijęs, recesyviniu būdu paveldimas susirgimas, pasireiškiantis lizosomų fermento α – galaktozidazės A trūkumu, kurį lemia šį fermentą koduojančio geno mutacija.
2. AFL serga tiek vyrai, tiek moterys, homozigotams vyrams dažniausiai pasireiškia sunkesni simptomai nei heterozigotėms moterims dėl X chromosomos inaktyvacijos.
3. Kardiologinei patologijai būdinga kairiojo skilvelio hipertrofija, koronarinė širdies liga, širdies laidžiosios sistemos sutrikimai, kurie lemia stazinę širdies nepakankamumą, aritmijas ir ankstyvą miokardo infarktą. Širdies pažeidimas yra viena iš pagrindinių Fabry liga sergančių ligonių mirties priežasčių.
4. Fabry kardiomiopatija nustatoma atlikus elektrokardiografinį, echokardiografinį, širdies MRT tyrimus ir endomiokardo biopsiją. Galutinė diagnozė nustatoma atlikus molekulinį genetinį tyrimą.
5. Naujausi tyrimai rodo, kad koronarinė mikrovaskulinė disfunkcija gali būti svarbiausias kairiojo skilvelio hipertrofiją lemiantis veiksnys ir vienintelis širdies pažeidimo žymuo AFL pacientams.
6. Pakaitinės fermento terapijos vaidmuo sumažinant kardialinių simptomų progresavimą vis dar lieka neaiškus. Dabartiniai duomenys rodo, kad PFT turi tik minimalų efektą atstatant kardiovaskulinės sistemos morfologinius ir funkcinius pakitimus bei sušvelninant šios sistemos pažeidimų sukeltus simptomus [5].

Literatūra

1. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E. et al. Effects of enzyme – replacement therapy in

- patients with Anderson – Fabry disease: a prospective long – term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009 Jul; 95 (13): 1103-1107.
2. Hilz MJ, Brys M, Marthol H. et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, A δ -, and A β -nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004; 62: 1066.
 3. Dobrovolskienė R., Utkus A., Tumienė B., Rainienė T., Czartoryska B. Fabry liga (klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga). *Medicina (Kaunas)* 2007; 43 Suppl 1.
 4. http://www.lysosomalstorageresearch.ca/Fabry_eClinic/ebook-home.html. The FabryCardiac eBook. Visited in 2013 10 06.
 5. Sheppard Mary N. The heart in Fabry's disease, Review Article. *Cardiovascular Pathology* 20 (2011); 8-14.
 6. Charrow J, Politei JM, Wanner Ch, Warnock DG. Fabry Registry Annual Report 2012.
 7. Desnick RJ, Brady R, Barranger J. et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Annals of Internal Medicine* 2003 Feb; 138(4): 338-346.
 8. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/GLA>. Genetics Home Reference. Visited in 2013 10 06.
 9. O'Mahony C., Elliott P. Anderson-Fabry Disease and the Heart. *Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2010); 326–335.
 10. Krüger R, Bruns K, Grünhage S. et al. Determination of globotriaosylceramide in plasma and urine by mass spectrometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2010; 48(2): 189-198.
 11. Carmen Ruiz de Valbuena Bueno. Fabry Disease: Pathogenesis and Histopathology. 2012.
 12. <http://www.fabrycommunity.com>. Fabry Community. Visited in 2013 10 06.
 13. Havranek S, Linhart A, Urbanova Z, Ramaswami U. Early Cardiac Changes in Children with Anderson–Fabry Disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2013 February 28.
 14. Gambarin FI, Disabella E, Narula J, Diegoli M, Grasso M, Serio A. et al. When Should Cardiologists Suspect Anderson-Fabry Disease? *American Journal of Cardiology* 2010; 106: 1492-1499.
 15. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M. et al. Differences in Fabry Cardiomyopathy Between Female and Male Patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 4: 592-601.
 16. Alegra T, Vairo F, de Souza MV, Krug BC, Schwartz Ida VD. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genetics and Molecular Biology*. 2012; 35, 4 (suppl): 947-954.
 17. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early Detection of Fabry Cardiomyopathy by Tissue Doppler Imaging. *Circulation*. 2003 March 31; 107: 1978-1984.
 18. Costanzo L, Buccheri S, Caprazano P, Di Pino L, Curatolo G, Rodolico M. et al. Early cardiovascular remodelling in Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2013 April 25.
 19. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G. et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013 May 1; 6(3): 392-8.
 20. Pieruzzi F, Pieroni M, Chimenti C, Frustaci A, Sarais C, Cecchi F. Cardiological follow-up in patients with Fabry disease. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010 Jul-Aug; 11(7-8): 566-72.
 21. Tomberli B, Cecchi F, Sciagra R, Berti V, Lisi F, Torricelli F. et al. Coronary microvascular dysfunction is an early feature of cardiac involvement in patients with Anderson–Fabry disease. *European Journal of Heart Failure*. 2013 June 30.
 22. Anastasakis A, Papatheodorou E, Stergiotis A. Fabry disease and cardiovascular involvement. *Curr Pharm Des*. 2013 February 19.
 23. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L. et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *European Heart Journal*. 2012 June 26.
 24. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S. et al. Long – term Effects of Enzyme Replacement Therapy on Fabry Cardiomyopathy: Evidence for a Better Outcome with Early Treatment. *Circulation* 2009; 119:524-529.

FABRY CARDIOMYOPATHY

P. Šerpytis, Ž. Petrulionienė, J. Badarienė, U. Gargalskaitė, J. Danieliūtė, A. Utkus

Key words: Anderson – Fabry disease, Fabry cardiomyopathy, Enzyme replacement therapy, Coronary microvascular dysfunction. Summary

Anderson-Fabry disease (AFD) is a X-linked lysosomal storage disorder caused by mutations of the *GLA* gene that encodes α -galactosidase A, what causes intracellular accumulation of globotriaosylceramide and due to this – progressive renal, cardiac and cerebrovascular disease. Whereas men experience the most severe clinical phenotype, clinical presentation in women because of X chromosome inactivation varies from asymptomatic to severely symptomatic. The most common cardiac manifestations in AFD are left ventricular hypertrophy (LVH), coronary heart disease, conduction system disorders, which causes congestive heart insufficiency, arrhythmias and premature myocardial infarction. Heart disease is the main cause of death in Fabry patients. Electrocardiography, echocardiography, cardiac magnetic resonance, tissue doppler imaging and endomyocardial biopsy are the main Fabry cardiomyopathy diagnostic methods, however the gold standart in AFD diagnosis making is genetic testing. Recent studies show that coronary microvascular dysfunction (CMD) can be the most important factor, that determines LVH and CMD may represent the only sign of cardiac involvement in AFD patients. Interest is now focused on whether Enzyme Replacement Therapy (ERT) can slow or prevent the onset of Fabry cardiomyopathy manifestations with earlier diagnosis and treatment, however recent papers show that ERT may have only minimal effect on symptoms and cardiovascular morphology and function in established AFD.

Correspondence to: pranas.serpytis@santa.lt