

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ

## **REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT**

**APECTAREA CARDICĂ LA PACIENȚII CU BOALA  
FABRY DIN ROMÂNIA**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. ADRIAN SĂFTOIU

STUDENT-DOCTORAND:

Dr. SEBASTIAN MILITARU

CRAIOVA  
2019

## **PARTEA GENERALĂ**

INTRODUCERE

BOLILE DE DEPOZIT LIZOZOMAL

MECANISME GENETICE ȘI MOLECULARE

AFECTAREA EXTRACARDIACĂ

AFECTAREA CARDIACĂ

DIAGNOSTICUL POZITIV

TRATAMENTUL

## **CONTRIBUȚII PROPRII**

INTRODUCERE, MOTIVAȚIE ȘI OBIECTIVE

MATERIAL ȘI METODE

REZULTATE DESCRIPTIVE

INDICI ECOCARDIOGRAFICI DE DIFERENȚIERE A  
CARDIOMIOPATEI FABRY FAȚĂ DE CARDIOMIOPATIA  
HIPERTROFICĂ SARCOMERICĂ

CORELAREA PARAMETRILOR ECOGRAFICI CU PREZENȚA  
FIBROZEI MIOCARDICE LA REZONANȚA MAGNETICĂ  
CARDIACĂ

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

## **BIBLIOGRAFIE**

**CUVINTE CHEIE:** boli lizozomale, boala Fabry, boli genetice, terapie enzimatică, cardiomiopatie hipertrofică, ecocardiografie, Speckle tracking, rezonanță magnetică cardiacă, fibroză miocardică.

## **PARTEA GENERALĂ**

### **INTRODUCERE**

Boala Fabry (BF) este o afecțiune genetică rară provocată de mutații la nivelul genei GLA de pe cromozomul X. Aceste mutații provoacă un deficit în secreția unei enzime lizozomale, numită alfa-galactozidază (aGal), responsabilă de metabolizarea glicosfinglipidului globotriaosilceramidă (Gb3). Prin urmare, se ajunge la acumularea de Gb3 în majoritatea celulelor, țesuturilor și organelor, ceea ce determină o afectare multisistemică (1).

Se remarcă subdiagnosticare atât la nivel global, dar mai ales în România, unde, la începutul acestui studiu, în 2015, erau diagnosticați doar 14 pacienți cu BF. Pentru a avea o perspectivă corectă asupra acestei cifre, este de menționat că incidența anuală a BF este estimată a fi de cel puțin 1:100000 (2), ceea ce ar însemna că în țara noastră ar trebui să existe minim 200 de pacienți cu BF.

### **BOLILE DE DEPOZIT LIZOZOMAL**

Bolile de depozit lizozomale (BDL) se pot datora: defectelor la nivelul unei enzime hidrolitice lizozomale, a activării defectoase a enzimelor lizozomale, a unui defect la nivelul traficului intracelular sau defectului uneia din proteinele membranei lizozomale, cum ar fi transportorii. BDL sunt afecțiuni genetice și sunt autozomal recesive, cu excepția bolii Fabry, a bolii Hunter și a bolii Danon (3).

### **MECANISME GENETICE ȘI MOLECULARE**

Gena GLA este se află la nivelul brațului lung al cromozomului X, locația exactă fiind Xq22.1. BF se transmite într-o manieră X-linkată. Acest lucru înseamnă că un tată afectat va transmite gena responsabilă de boala tuturor fetelor lui și niciunui băiat, în timp ce o mamă afectată va transmite gena cu o șansă de 50% oricărui copil, indiferent de sex.

## **AFECTAREA EXTRACARDIACĂ**

Leziunile cutanate, numite angiokeratoame, sunt caracteristica cea mai cunoscută a BF chiar până în prezent. Ele sunt leziuni maculo-papulare de culoare roșu-violaceu ce apar preponderent în zona înghinală, ombilicală, la nivelul buzelor, palmar și plantar (în special la capătul distal al degetelor). Sunt în general de dimensiuni mici (<5 mm) și sunt rar solitare sau pot conflua și forma placarde. Formarea lor se produce prin dilatarea vaselor mici care devin disfuncționale, ducând la aspectul caracteristic vizibil la nivelul epidermului. Angiokeratoamele sunt în general asimptomatice, fiind parțial evacuate la presiune, dar în unele cazuri pot duce la sângerare în special dacă sunt prezente la nivelul mucoasei genitale (4).

Alături de cea cardiacă și a sistemului nervos central, afectarea renală în BF este implicată în prognosticul vital al pacienților. Afectarea renală este caracterizată prin proteinurie și scăderea progresivă a funcției renale și este datorată acumulării de Gb3 cu predilecție la nivelul glomerulilor (în special în podocite) și la nivelul tubului contort distal. Aceste localizări explică și faptul că în multe cazuri proteinuria este prima manifestare a afectării renale din boala Fabry.

Neuropatia periferică din BF este caracterizată de prezența durerii la nivelul distal al membrelor, scăderea toleranței la temperaturi extreme și tulburări gastrointestinale (5). O altă caracteristică ce se asociază cu neuropatia periferică în BF este disfuncția glandelor sudoripare exocrine.

Afectarea sistemului nervos central nu este o afectare a țesutului nervos, ci este secundară afectării vasculare la nivel cerebral și se poate manifesta prin accident vascular cerebral (AVC) de tip ischemic, în general la adulții tineri.

Afectarea oculară în BF este comună și se manifestă prin opacități corneene (corneea verticilata) și anomalii vasculare retiniene sau conjunctivale. Din punct de vedere vascular, semnul descris este tortuozitatea accentuată.

Afectarea sistemului auditiv este relativ frecventă în BF. Manifestările auditive pot varia de la tinitus la pierderea auzului. Progresia pierderii auzului a fost descrisă ca fiind similară cu cea din populația generală, dar cu debut precoce. Cu toate acestea în unele cazuri pierderea auzului se poate produce brusc, datorită patologiei vasculare (6).

## AFECTAREA CARDIACĂ

Afectarea cardiacă este una dintre principalele cauze de morbi-mortalitate în boala Fabry. În general cardiomiopatia Fabry este descrisă ca o formă de cardiomiopatie hipertrofică nonobstructivă, caracterizată de hipertrofia concentrică a ventriculului stâng. Acumularea sfingolipidică are loc atât în miocite, cât și în celulele sistemului excitoconductor, celulele musculare netede, endoteliul vascular sau fibroblasti (7).

Din punct de vedere cardiologic, în BF, nu există semne și simptome caracteristice.

Troponina poate avea un rol important în detectarea BF. Titrul crescut al acesteia în cardiomiopatia Fabry a fost înregistrat în numeroase studii și raportări de caz (8–10).

Din punct de vedere electrocardiografic, inițial, are loc o scurtare a intervalului PR (11), schimbare care persistă de multe ori chiar și după dezvoltarea hipertrofiei. Apoi, odată cu progresia bolii, apar semnele de hipertrofie și tulburări de conducere (blocuri atrioventriculare) sau ritm.

Primul obiectiv al ecocardiografiei în BF este de a identifica prezența hipertrofiei ventriculare. Deși în majoritatea cazurilor, hipertrofia de ventricul stâng este concentrică, non-obstructivă, uneori forme obstructive sau sever asimetrice pot fi întâlnite la pacienții cu BF (12). Rareori, se poate vizualiza o zonă hiperecogenă în porțiunea inferolaterală a miocardului ventriculului stâng în secțiunile parasternale. Mai multe studii au arătat o prezență semnificativă a hipertrofiei ventriculare drepte în cardiomiopatia Fabry (13,14). Unul din semnele descrise ca fiind specifice în cardiomiopatia Fabry față de alte forme de HVS este hipertrofia mușchilor papilari (15). Strainul longitudinal global este deteriorat la pacienții cu BF care prezintă fibroză miocardică.

Rezonanța magnetică cardiacă nu este doar mai precisă decât ecocardiografia pentru măsurarea dimensiunilor camerelor inimii și a grosimii pereților acestora, dar, în plus, oferă și posibilitatea de a caracteriza țesutul miocardic și a identifica procese patologice cum sunt inflamația sau fibroza. Edemul miocardic poate fi evaluat vizual prin observarea hipersemnalului pe imagini T2-weighted sau prin calcularea T2 mediu

pe imagini de tip T2 mapping. Fibroza miocardică evidențiată ca hipersemnal intramiocardic poate fi detectată folosindu-se secvențele tardive post injectare de contrast. Multiple studii au raportat valori scăzute ale T1 nativ la pacienții cu BF. Prin acumularea de material lipidic intramiocardic, T1 scade, ceea ce este o caracteristică BF și a siderozei cardiace. În BF, localizarea caracteristică a fibrozei este zona inferolaterală a VS cu un pattern ce nu corespunde unui teritoriu coronarian și este în general intramural. Totuși, aproape un sfert dintre pacienții cu BF prezintă fibroză cu locație atipică fie asociată cu cea inferolaterală specifică, fie asociată unei hipertrofii asimetrice (16). Fibroza în cantitate semnificativă poate fi un predictor al neresponsivității la tratamentul enzimatic și al apariției evenimentelor (17,18).

### **DIAGNOSTICUL POZITIV**

Diagnosticul pozitiv al BF se stabilește pe baza analizei biologice a nivelului enzimatic seric al AGAL și al analizei genetice a genei GLA. Pentru bărbați este suficientă depistarea unui nivel scăzut enzimatic pentru a stabili diagnosticul de BF, pe când pentru femei, este necesară găsirea unei mutații genetice specifice, datorită faptului că femeile pot avea un nivel rezidual de producție de AGAL.

### **TRATAMENTUL**

Tratamentul general în BF este reprezentat de tratamentul complicațiilor și implicării organelor. Astfel, la pacienții cu simptome de insuficiență cardiacă, se recomandă tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversiei sau blocați ai receptorilor angiotensinei II.

Tratamentul specific în BF este menit să trateze cauza bolii, adică să crească activitatea enzimatică lizozomală a AGAL și să reducă depozitele sfinbolipidice. Pentru acest scop, tratamentul dezvoltat inițial și cel mai utilizat până în acest moment este terapia enzimatică. În România, terapia enzimatică se administrează în mod gratuit pacienților cu BF, pe baza unui dosar medical, prin Programul Național pentru Bolile Rare.

# CONTRIBUȚII PROPRII

## INTRODUCERE, MOTIVAȚIE ȘI OBIECTIVE

Motivația pentru realizarea acestui studiu a provenit din necesitatea analizei bolii Fabry în România, unde, înainte de începerea acestui studiu, nu există o centralizare a datelor acestor pacienți. BF este mult subdiagnosticată în țara noastră față de datele de prevalență demonstrate de multe studii.

## MATERIAL ȘI METODE

În studiu au fost incluși toți pacienții din România cu un diagnostic genetic pozitiv pentru BF până în anul 2018, în total 42 de pacienți. Pentru fiecare pacient, au fost introduși în baza de date 123 de parametrii anamnestici, clinici, biologici și imagistici (inclusiv parametrii ecocardiografici de analiza a deformării și parametrii de RMC).

## REZULTATE DESCRIPTIVE

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost  $47 \pm 15$  ani. Majoritatea pacienților s-au aflat în grupa de vârstă 40-60 de ani (55%), în timp ce doar 13 dintre pacienți au avut sub 40 de ani și 7 peste 60 de ani. Extremele au fost 19 ani, respectiv 80 de ani. Distribuția în funcție de sex a fost relativ egală: 19 bărbați (45%) și 23 de femei (55%). Femeile au fost în medie cu 12 ani mai în vârstă ( $52 \pm 15$  ani vs  $40 \pm 13$  ani). Studiul a inclus 20 familii, ceea ce reprezintă un număr mediu de 2-3 membri diagnosticați cu BF per familie.

Dintre afectările extracardiace, cea mai frecventă implicare a fost cea neurologică, la 52% dintre pacienți. Manifestările cutanate, au fost prezente la 48% dintre pacienți, reprezentate de prezența angiokeratoamelor. Afectarea renală, definită ca proteinurie semnificativă sau  $\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , a fost prezentă la 39% dintre pacienți. Doar o proporție mică dintre pacienți (16%) au avut funcția renală normală conform clasificării. Cinci pacienți aveau o alterare severă a funcției renale (stadiul IV și V), iar doi dintre aceștia se aflau în stadiul V al BRC, fiind în programul de dializă.

Corneea verticilată, ca semn al implicării oculare a fost prezentă la 35% și manifestări ORL la 30% dintre pacienți.

La anamneză o parte din pacienți au acuzat simptomatologie cardiacă. Astfel, 38% au raportat fatigabilitate și 26% palpitații. Un număr relativ scăzut au acuzat angina pectorală (6 pacienți), lipotimie (4 pacienți) sau sincopa (3 pacienți).

Noua pacienți (36%) au avut un BNP crescut. Mai mult de o treime din pacienți au avut în nivel crescut al troponinei (36%).

33% dintre pacienți au prezentat un interval PR scurt; niciunul dintre aceștia nu prezentau undă Delta. 7 pacienți erau cardiostimulați permanent: 5 femei și 2 bărbați.

La analiza parametrilor ecocardiografici s-au observat anumite modificări patologice. Astfel, 20 de pacienți (48%) au prezentat HVS conform cut-off al grosimii parietale maxime, de >12 mm. Toți aceiași pacienți (48%) au depășit valorile limită ale normalului pentru HVS conform cut-off pentru masa ventriculară indexată la suprafață corporală: >115 g/m<sup>2</sup> pentru bărbați, 95 g/m<sup>2</sup> pentru femei.

Fracția de ejeție a VS (FEVS) a fost normală la majoritatea pacienților, doar 3 pacienți având FEVS <55% și o singură pacientă <45%. Aceste date, în concordanță cu media FEVS de 63%.

În lotul studiului, media ariei mușchilor papilari a fost de 2.8 cm<sup>2</sup>, iar 7 pacienți au avut o valoare mai mare decât valoarea de cut-off menționată. Evaluarea vizuală a hipertrofiei mușchilor papilari a fost demonstrată a avea o sensibilitate și specificitate bune de către aceiași autori. Astfel, în lotul nostru, hipertrofia mușchilor papilari evaluată vizual a fost prezentă la 15 pacienți (36%). 48% dintre pacienți au avut e' septal < 8 cm/s, 43% au avut S septal < 8 cm/s și 17% au avut un raport E/e' > 14. este de remarcat media GLS sub limita normalului (-16%) în lotul nostru. Din lotul de studiu 58% au avut GLS în afara limitelor normalului.

La RMC aproape jumătate (47%) dintre pacienți au avut o grosime parietală maximă a ventriculului stâng > 12 mm. Pe baza analizei vizuale a imaginilor de contrast tardiv, a fost identificată priză tardivă de contrast la 4 pacienți (21%).



## INDICI ECOCARDIOGRAFICI DE DIFERENȚIERE A CARDIOMIOPATEI FABRY FAȚĂ DE CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ SARCOMERICĂ

Prin acest substudiu am încercat identificarea parametrilor ecocardiografici care diferențiază cardiomiopatia Fabry de cardiomiopatia hipertrofică sarcomerică și au fost selectate 2 grupuri de pacienți (20 de pacienți cu BF și 20 de pacienți cu CMH sarcomerică).

Parametrii ce au diferențiat semnificativ cele 2 grupuri au fost următorii

Variabila	Toți (40)	Fabry (20)	CMH (20)	p
APVS *	1.39 ± .66	1.22 ± .63	1.55 ± .66	.001
APVS > 1.3	13 (33%)	3 (15%)	10 (50%)	.018
DTSVS (mm)	25 ± 7	28 ± 7	22 ± 5	.004
FEVS (%)	68 ± 8	63 ± 7	72 ± 7	.001
Obstrucție TEVS	12 (30%)	3 (15%)	9 (45%)	.038
SAM mitral	13 (33%)	3 (15%)	10 (50%)	.018
Arie hiperecogenă inferolaterală	4 (10%)	4 (20%)	0 (0%)	.035
SL inferolateral VS (%)	-12 ± 7	-9 ± 5	-16 ± 7	.006
SL perete liber VD (%)	-26 ± 6	-23 ± 6	-28 ± 5	.027

## CORELAREA PARAMETRILOR ECOGRAFICI CU PREZENȚA FIBROZEI MIOCARDICE LA REZONANȚA MAGNETICĂ CARDIACĂ

Pentru acest substudiu, am urmărit găsirea parametrilor ecocardiografici ce pot prezice prezența fibrozei miocardice RMC a fost disponibilă la 19 pacienți cu BF. 4 dintre pacienți au prezentat fibroză miocardică.

Parametrii ce au prezis semnificativ prezența fibrozei au fost următorii:

Parametru	fară fibroză (15)	Fibroză (4)	p
Grosime max parietală VS (mm)	11 ± 2	20 ± 8	>0,001
Masa VS i (g/m <sup>2</sup> )	87 ± 18	226 ± 144	0,001
Aria MPap (cm <sup>2</sup> )	2,09 ± 0,96	4,25 ± 1,55	0,003
Aria MPap/Circumf VS (midVS)	0,12 ± 0,05	0,22 ± 0,08	0,009

<b>VASi (ml/m<sup>2</sup>)</b>	<b>29 ± 7</b>	<b>49 ± 14</b>	<b>0,001</b>
<b>S' septal (cm/s)</b>	<b>8 ± 1</b>	<b>6 ± 2</b>	<b>0,002</b>
<b>E mitral (cm/s)</b>	<b>86 ± 13</b>	<b>70 ± 5</b>	<b>0,029</b>
<b>E' septal (cm/s)</b>	<b>9 ± 3</b>	<b>4 ± 2</b>	<b>0,002</b>
<b>E/E'</b>	<b>10 ± 3</b>	<b>21 ± 10</b>	<b>0,001</b>
<b>GLS (%)</b>	<b>-18 ± 2</b>	<b>-14 ± 5</b>	<b>0,010</b>
<b>SL IL VS (%)</b>	<b>-13 ± 5</b>	<b>-7 ± 6</b>	<b>0,032</b>
<b>Perete liber VD (mm)</b>	<b>5 ± 1</b>	<b>8 ± 3</b>	<b>0,027</b>

## DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Principala limitare este numărul relativ redus de pacienți, acest lucru fiind valabil atât pentru analiza descriptivă cât și pentru cele 2 substudii ulterioare. Un număr mic de subiecți duce la predispunerea la erori statistice atât de tip 1 (rezultate fals pozitive), dar și de tip 2 (rezultate fals negative). Totuși, acesta era numărul total de pacienți cu boala Fabry în România la momentul încheierii studiului.

Concluzia principală a acestei lucrări este că pacienții cu boala Fabry din România reprezintă o populație ce a fost mult timp neglijată datorită rarității patologiei lor, dar care prezintă un grad important de afectare multiorganică și istorice familiale încărcate, cu un impact psihologic considerabil la nivel familial.

O fracție de ejecție supranormală nu este caracteristică cardiomiopatiei Fabry comparat cu CMH sarcomerică, iar afectarea inferolaterală este specifică cardiomiopatiei Fabry, ilustrată prin strain longitudinal alterat sau prin vizualizarea modificărilor de ecogenitate la acest nivel. De asemenea, hipertrofia concentrică unde peretele posterior al VS este mai mare sau egal cu septul interventricular ar putea exclude etiologia sarcomerică și ghida diagnosticul către o altă cauză (printre care se află și cardiomiopatia Fabry).

Pacienții cu fibroză miocardică prezintă alterarea mai multor parametrii ecocardiografici, printre care grosimea parietală maximă și masa ventriculului stâng, dar și parametrii de funcție diastolică și de deformare cardiacă.

În viitor, pentru a fi validate, rezultatele acestei analize vor trebui verificate de studii mai mari, eventual multicentrice, datorită rarității patologiei.

## BIBLIOGRAFIE

1. Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease. Oxford PharmaGenesis; 2006 [cited 2016 Apr 26].
2. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010 Nov 22;5(1):30.
3. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. Br J Haematol. 2005 Feb;128(4):413–31.
4. Lidove O, Jaussaud R, Aractingi S. Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy [Internet]. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford PharmaGenesis; 2006 [cited 2019 May 6].
5. Schiffmann R, Moore DF. Neurological manifestations of Fabry disease [Internet]. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford PharmaGenesis; 2006 [cited 2019 May 8].
6. Keilmann A, Hegemann S, Conti G, Hajioff D. Fabry disease and the ear [Internet]. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford PharmaGenesis; 2006 [cited 2019 May 8].
7. Hůlková H, Ledvinová J, Poupětová H, Bultas J, Zeman J, Elleder M. [Postmortem diagnosis of Fabry disease in a female heterozygote leading to the detection of undiagnosed manifest disease in the family]. Cas Lek Cesk. 1999 Nov 1;138(21):660–4.
8. Tanislav C, Feustel A, Franzen W, Wüsten O, Schneider C, Reichenberger F, et al. Persistent increase in cardiac troponin I in Fabry disease: a case report. BMC Cardiovasc Disord. 2011 Jan 31;11:6.
9. Tanislav C, Guenduez D, Liebetrau C, Giese AK, Eichler S, Sieweke N, et al. Cardiac Troponin I: A Valuable Biomarker Indicating the Cardiac Involvement in Fabry Disease. PLoS One. 2016;11(6):e0157640.
10. Feustel A, Hahn A, Schneider C, Sieweke N, Franzen W, Gündüz D, et al. Continuous cardiac troponin I release in Fabry disease. PLoS One. 2014;9(3):e91757.

11. Kampmann C, Wiethoff CM, Martin C, Wenzel A, Kampmann R, Whybra C, et al. Electrocardiographic signs of hypertrophy in fabry disease-associated hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91(439):21–7.
12. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart.* 2007 Apr;93(4):528–35.
13. Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart.* 2010 Dec 1;96(23):1915–9.
14. Graziani F, Laurito M, Pieroni M, Pennestrì F, Lanza GA, Coluccia V, et al. Right Ventricular Hypertrophy, Systolic Function, and Disease Severity in Anderson-Fabry Disease: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017 Mar;30(3):282–91.
15. Niemann M, Liu D, Hu K, Herrmann S, Breunig F, Strotmann J, et al. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? *Ultrasound Med Biol.* 2011 Jan;37(1):37–43.
16. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Wasim S, Morel C, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016 Dec 31;18(1):14.
17. Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Koeppel S, Machann W, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006 May 15;97(10):1515–8.
18. Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *EP Eur.* 2017 Oct 17;