

<https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-64-67>

ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ФАБРИ НА СТАДИИ  
ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА

Л.Н.Малюгина<sup>1</sup>, В.К.Лебедева<sup>2</sup>, Е.А.Осипова<sup>3</sup>, С.В.Моисеев<sup>4</sup>, П.И.Новиков<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия, <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, <sup>3</sup>ГБУЗ АО Архангельская областная клиническая больница, Россия, <sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

*Приводится клиническое наблюдение поздней (относительно клинической манифестации) диагностики классического фенотипа болезни Фабри у пациента с поражением сердца: фенокопия гипертрофической кардиомиопатии, нарушения ритма сердца и проводимости.*

**Ключевые слова:** болезнь Фабри; гипертрофическая кардиомиопатия; α-галактозидаза А; глоботриаозилсфингозин; ген GLA; ферментная заместительная терапия; желудочковая тахикардия; имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

**Конфликт интересов:** не заявляется

**Рукопись получена:** 16.03.2021 **Исправленная версия получена:** 06.04.2021 **Принята к публикации:** 07.04.2021

**Ответственный за переписку:** Малюгина Любовь Николаевна, E-mail: radixl@inbox.ru

Данная научная работа представлена в рамках конкурса молодых ученых IX Всероссийского съезда аритмологов, проводимого 20-22 мая 2021 года в Санкт-Петербурге

**Для цитирования:** Малюгина ЛН, Лебедева ВК, Осипова ЕА, Моисеев СВ, Новиков ПИ. Клинический случай поздней диагностики болезни Фабри на стадии поражения сердца в практике кардиолога. *Вестник аритмологии.* 2021;28(1): 64-67. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-64-67>.

LATE DIAGNOSIS OF FABRY DISEASE AT THE STAGE OF CARDIAC INVOLVEMENT

L.N.Malyugina<sup>1</sup>, V.K.Lebedeva<sup>2</sup>, E.A.Osipova<sup>3</sup>, S.V.Moiseev<sup>4</sup>, P.I.Novikov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russia, <sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia, <sup>3</sup>Arhangelsk Regional Clinical Hospital, Russia, <sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

*A clinical case report of late diagnosis (in relation to clinical manifestation) of the classic phenotype of Fabry disease in patient with cardiac involvement: phenocopy of hypertrophy cardiomyopathy, cardiac arrhythmias and conduction abnormalities.*

**Key words:** Fabry disease; hypertrophic cardiomyopathy; alpha-galactosidase A; globotriaosylceramide; GLA gene; enzyme replacement therapy; ventricular tachycardia; implantable cardioverter-defibrillator

**Conflict of Interests:** nothing to declare

**Received:** 16.03.2021 **Revision received:** 06.03.2021 **Accepted:** 07.04.2021

**Corresponding author:** Malyugina Lyubov, E-mail: radixl@inbox.ru

This work was presented as part of the competition for young scientists of the IX All-Russian Congress of Arrhythmologists, held on May 20-22, 2021 in St. Petersburg

**For citation:** Malyugina LN, Lebedeva VK, Osipova EA, Moiseev SV, Novikov PI. Late diagnosis of Fabry disease at the stage of cardiac involvement. *Journal of Arrhythmology.* 2021;28(1): 64-67. <https://doi.org/10.35336/VA-2021-1-64-67>.

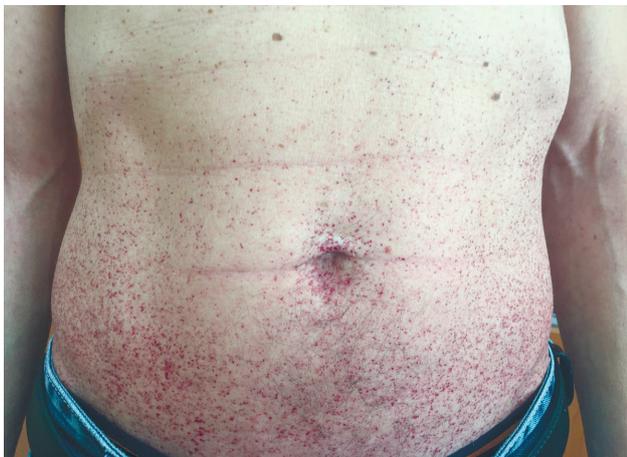
Болезнь Фабри (БФ) - редкое наследственное X-связанное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, причиной которого являются мутации гена GLA, в результате которых происходит снижение или отсутствие активности фермента α-галактозидазы А (АГАЛ). Дефицит фермента приводит к вторичному накоплению в лизосомах всех клеток гликофосфоли-

пидов, главным образом, глоботриаозилсфингозина (Lyso-GB3) [1].

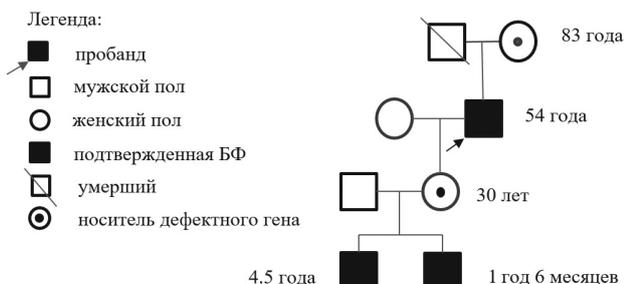
Выделяют три клинических фенотипа БФ, связанных с уровнем АГАЛ: 1) «классический» (активность АГАЛ <3% или отсутствует, дебют в детстве или пубертатном периоде, мультисистемное поражение - акропарестезии, ангиокератомы, нарушение по-

тоотделения, гастроинтестинальные симптомы, «вихревидная» кератопатия, нарушения слуха, с третьей декады жизни поражение почек, сердца, сердечно-сосудистые события); 2) «неклассический» (активность АГАЛ 3-30%, позднее начало, изолированное поражение одной системы органов: головного мозга, сердца или почек); 3) асимптомное носительство (у женщин при наличии мутации только в одной X хромосоме, вторая продолжает секретировать АГАЛ, что может клинически манифестировать, как менее тяжелое или асимптомное течение) [2, 3].

Поражение сердца развивается в 40-60% случаев БФ и является одной из главных причин смертности пациентов с данной патологией ввиду несвоевременной диагностики и развития необратимых изменений [4, 5]. С течением заболевания происходит накопление Lyso-GB3 в кардиомиоцитах, проводящей ткани сердца, клапанах, эндотелии сосудов, прогрессирует миокардиальный фиброз, утолщение стенок левого желудочка, гипертрофия папиллярных мышц, которые приводят к следующим клиническим манифестациям: патологии клапанов, нарушениям ритма сердца (желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция предсердий) и проводимости импульса. При данной кардиальной патологии нередко требуется имплантация электрокардиостимулятора (по данным Международного регистра БФ 5-10%) или кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной или вторичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) [5, 6-8]. Лечение



**Рис. 1.** Ангиокератомы на коже передней брюшной стенки, в околопупочной области у пациента М.



**Рис. 2.** Родословная пациента М. Диагноз болезни Фабри подтвержден на основании молекулярно-генетического и ферментного анализов у пробанда (исследуемый пациент) и его внуков, носителями дефектного гена являются мать пациента и его дочь.

нарушений ритма сердца при БФ, в частности ЖТ, может быть связано с большими сложностями при выполнении радиочастотной катетерной абляции субстрата аритмии, что связано с фиброзом интерстиция и выраженным утолщением стенок левого желудочка [9]. Назначение антиаритмической терапии также требует всесторонней оценки факторов риска. Описаны клинические случаи негативного влияния амиодарона, в частности, острая декомпенсация сердечной недостаточности, индуцированной амиодароном у пациента с диагностированной БФ [10].

Для стратификации степени тяжести БФ и мониторинга ответа на ферментную заместительную терапию используется Майнцкая шкала оценки степени тяжести (Mainz Severity Score Index, MSSSI). В основе анализа - индивидуальная оценка признаков поражения органов и симптомов болезни. Интерпретация результата в баллах: <20 - легкое течение, 20-40 - средней степени тяжести, >40 - тяжелое [11]. Представляем клинический случай диагностики орфанного заболевания. Целью нашей публикации является привлечение внимания врачей разных специальностей к проблеме диагностики орфанного заболевания - болезни Фабри.

Пациент М., 54 лет в марте 2019 г. обратился в клинику для планового программирования двухкамерного электрокардиостимулятора, имплантированного по поводу синдрома слабости синусового узла (СССУ). Предъявляемые жалобы: головокружение, шаткость при ходьбе, снижение переносимости физических нагрузок, общая слабость. При осмотре обращала на себя внимание сыпь геморрагического характера на коже туловища, конечностей, паховой области (рис. 1).

В ходе текущего осмотра была выяснена история настоящего заболевания. С 6-летнего возраста (1971 г.) появились боли жгучего характера в кистях и стопах, возникающие при физической нагрузке, а также при необъяснимых ежегодных эпизодах лихорадки с повышением температуры тела до 39,0 °С. Описанные невропатические боли, акропарестезии сохранялись до 40-летнего возраста (2005 г). В тот же период в детстве впервые появились гипогидроз и единичные ангиокератомы в околопупочной области, к 23 годам (1988 г.) сыпь распространилась на поясничную область, ягодицы, гениталии и область коленных суставов, характеризовалась контактной кровоточивостью. Пациент наблюдался терапевтом, дерматологом с диагнозом наследственная телеангиоэктазия. В 35 лет (2000 г.) эпизод болей за грудиной, диагностирован инфаркт миокарда.

В 2001 г. выполнена коронароангиография (КАГ), данных за значимую патологию не получено, при эхокардиографии (ЭхоКГ) - зоны гипокинезии в области нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), при велоэргометрии - проба положительная. При ежегодном наблюдении у кардиолога по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) с 2002 г. регистрировался компенсированный СССУ, желудочковая экстрасистолия в умеренном количестве, с этого периода старт терапии ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг в сутки. В 45-летнем возрасте (2010 г.) внезапная глухота, при обследовании диагностирован

ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне (а. *auditivainterna*) с инфарктом лабиринта и развитием левосторонней нейросенсорной тугоухости.

В 51 год (2016 г.) жалобы на диплопию, головокружение, шаткость при ходьбе, транзиторное нарушение зрения, по данным магнитно-резонансной томографии диагностирован ишемический инсульт в правой гемисфере мозжечка, множественное поражение белого вещества головного мозга. В 2017 г. по данным ХМ ЭКГ диагностировано прогрессирование СССУ (синусовая брадикардия с частотой 26 уд/мин, транзиторная синоатриальная блокада 2 степени), увеличение суточного количества желудочковых экстрасистол, зарегистрированы неустойчивые пароксизмы мономорфной ЖТ. В апреле 2017 г. имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор. Тогда же при ЭхоКГ увеличение межжелудочковой перегородки (МЖП) до 13 мм, снижение фракция выброса ЛЖ до 48%, акинезия базального и среднего отделов нижней стенки ЛЖ.

В августе 2018 г. гемодинамически значимый пароксизм устойчивой мономорфной левожелудочковой тахикардии с частотой 178 уд/мин, купирован электрической кардиоверсией с последующим назначением перманентной терапии амиодароном в дозе 200 мг/сут. При ЭхоКГ в феврале 2019 г. отрицательная динамика в виде снижения ФВ до 34%, увеличения толщины МЖП до 15 мм. Выполнена повторная КАГ - без динамики. В ходе настоящего осмотра выдвинуто предположение о болезни Фабри. По результатам ферментного теста диагностировано снижение активности АГАЛ до 0,18 мкмоль/л/ч (норма 0,8-15,0 мкмоль/л/ч) и увеличение концентрации *Lysso-GB3* до 102,78 нг/мл (норма 0,5-5,0 нг/мл), при молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене *GLA* с.334C>T (p.R112C), диагноз подтвержден. Выполнена оценка тяжести заболевания по шкале *MSSI* - 42 балла.

При дополнительном обследовании в Федеральном Центре подтверждены / вновь диагностированы поражения сердца (снижение ФВ до 39%, утолщение МЖП до 16 мм, гипертрофия папиллярных мышц до 1,1 мм, индекс массы миокарда ЛЖ 237,9 г/м<sup>2</sup>), периферической нервной системы, почек (микроальбуминурия, хроническая болезнь почек С3аА2 стадии, скорость клубочковой фильтрации по *СКД-EPI* 57,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), органа зрения («вихревидная» керато-

патия, катаракта Фабри), головного мозга (перенесенные ОНМК), органа слуха (двусторонний атактический синдром, левосторонняя глухота, нейросенсорная тугоухость справа), кожи (ангиокератомы) и гипогидроз. Выполнена экстракция установленной ранее системы ЭКС с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора. Отменен амиодарон и начата пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ).

За прошедшие 20 месяцев патогенетической терапии клинически без отрицательной динамики, при интеррогировании ИКД данных за значимые желудочковые нарушения ритма сердца не получено. В ходе семейного скрининга мутация выявлена у матери 83 лет, дочери (без дефицита АГАЛ) 30 лет и внуков, мальчиков, в возрасте 1,6 и 4,5 лет, которые наблюдаются в ФЦ им В.А.Алмазова (рис. 2).

Согласно исследованию Ricardo Reisin с соавт (2017 г.), основанном на анализе данных регистра *Fabry Outcome Survey (FOS)*, в Европе и других странах мира период от появления первых симптомов до верификации диагноза БФ у взрослых составляет от 8 до 13 лет (медиана 10,5 лет), период от установления диагноза до начала ферментной заместительной терапии от 0,9 до 1,1 года (медиана 1,1 год) [12]. К сожалению, даже при наличии типичных симптомов диагноз БФ часто устанавливается с большим опозданием.

Нами продемонстрирован клинический случай диагностики «классического» варианта БФ у пациента с полиорганным поражением спустя 48 лет от клинической манифестации и своевременной диагностики у его потомков до стадии клинических проявлений. Ферментная заместительная терапия - прорыв в лечении пациентов с БФ. До эры ФЗТ пациенты с БФ умирали до 50-летнего возраста и ни один из них не пересек рубеж в 60 лет согласно исследованию М.Н.Branton et al. (2002 г.) [13]. Однако для эффективности данной терапии необходима своевременная диагностика БФ, а также представление о лекарственных взаимодействиях. Согласно аннотации к препаратам ФЗТ (агалсидаза-β и агалсидаза-α) для пациентов с БФ не рекомендуется конкурентное назначение амиодарона [10, 14]. Амиодарон имеет аффинность к лизосомам, уменьшает их pH и ингибирует активность лизосомальных фосфолипаз. Препарат может влиять и на экзогенный фермент, для активности которого требуется кислая лизосомальная среда, и уменьшать его эффективность [10, 14].

## ЛИТЕРАТУРА

- Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human  $\alpha$ -galactosidase. *J Mol Biol.* 2004; 337: 319-335.
- Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28: 1631.
- Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, et al. When and how to diagnose Fabry disease in clinical practice. *Am J Med Sci.* 2020;3: 1-9.
- Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007; 28:1228-1235.
- Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. *Cardiovascular Pathology.* 2011;2011: 8-14.
- Acharya D, Robertson P, Neal Kay G, et al. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2012 Dec;35(12): 738-40.
- Клинические рекомендации «Гипертрофическая кардиомиопатия» ID: KP283. Доступно: [http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/283\\_1](http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/283_1).
- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis

and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35: 2733-79.

9. Higashi H, Yamagata K, Noda T, et al. Endocardial and epicardial substrates of ventricular tachycardia in a patient with Fabry disease. *Heart Rhythm*. 2011;8 (1): 133-6.

10. Fine NM, Wang Y, Khan A. Acute decompensated heart failure after initiation of amiodarone in a patient with Anderson-Fabry disease. *Canadian J Of Cardiology*. 2019; 35(104): e5-e7.

11. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the

response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet*. 2004;65: 299-307.

12. Reisin R, Perrin A, García-Pavía P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. *Int J Clin Pract*. 2017;71(1): e12914.

13. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2): 122-138.

14. Heath MF, Costa-Jussa FR, Jacobs JM, Jacobson W. The induction of pulmonary phospholipidosis and the inhibition of lysosomal phospholipases by amiodarone. *Br J Exp Pathol*. 1985;66: 391-7.