

Il coinvolgimento cardiaco nella malattia di Fabry

Maurizio Pieroni

Dipartimento Cardiovascolare, Ambulatorio Cardiomiopatie e Malattie Rare con coinvolgimento Cardiaco, Ospedale San Donato, Arezzo

Cardiac involvement in Fabry disease

Cardiac involvement is frequent in Fabry disease and is the most important cause of disease-related death and reduced life expectancy. The intracellular accumulation of glycosphingolipids occurs within the myocytes, valves and vascular endothelium of the heart. The main manifestation of cardiac involvement is cardiomyopathy with echocardiographic and clinical features resembling those of hypertrophic cardiomyopathy. In its early stages Fabry cardiomyopathy is characterized by left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction but with progression of the disease the ventricular hypertrophy increases and is accompanied by the development of myocardial replacement fibrosis (detectable by late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance) and ultimately systolic dysfunction. Clinical manifestations include symptoms of heart failure, angina pectoris and arrhythmias. The differential and early diagnosis are mainly based on the recognition of systemic noncardiological manifestations and specific cardiological features. Newer techniques like cardiac magnetic resonance with T1 mapping may further improve its early diagnosis, which is crucial for early treatment. The management of Fabry cardiomyopathy, besides early institution of enzyme replacement therapy (ERT), requires comprehensive clinical management including concomitant cardiological therapies, mostly in the advanced stages of the disease. A cardiologist together with the other involved disciplines should define the indication for ERT. Before and during ERT it is important to initiate additional therapy in almost every Fabry patient.

Keywords: Fabry disease, Hypertrophic cardiomyopathy, Left ventricular hypertrophy

Il coinvolgimento cardiaco nella malattia di Fabry è un'evenienza molto frequente, documentata in oltre il 50% dei maschi affetti e delle donne eterozigoti (1). La presenza e l'entità del danno cardiaco aumentano progressivamente con l'età e costituiscono una causa importante di mortalità e morbilità per questi pazienti. Assieme all'uremia nei pazienti con insufficienza renale cronica non sottoposti a dialisi e/o trapianto renale, il danno cardiaco rappresenta la prima causa di morte (1).

Il cuore può essere anche l'unico organo coinvolto nella forma a esordio tardivo, la cosiddetta "variante cardiaca", della malattia. Tale forma è per lo più causata da mutazioni missense che portano alla presenza di un'attività residua dell'enzima

alfa-galattosidasi-A sufficiente a ritardare l'insorgenza delle manifestazioni cliniche che spesso risultano confinate ad alcuni organi rispetto alla forma classica di malattia (2).

La malattia di Fabry a livello cardiaco determina l'accumulo di globotriaosilceramide (Gb3) in tutti i tipi cellulari del cuore: miocardiociti, cellule endoteliali e muscolari lisce dell'endocardio e dei vasi epicardici e intramiocardici, cellule del tessuto di conduzione e tessuto valvolare. A livello miocardico la malattia determina l'accumulo di glicosfingolipidi all'interno dei miocardiociti. Tale accumulo si traduce in un aumento delle dimensioni cellulari e, di conseguenza, in un ispessimento delle pareti cardiache, in particolare quelle ventricolari. All'accumulo di glicosfingolipidi si associa anche una quota di vera ipertrofia cellulare con incremento della massa miofibrillare, che contribuisce all'ipertrofia cardiaca. La presenza di una effettiva ipertrofia delle cellule cardiache spiega la presenza di elevati voltaggi all'elettrocardiogramma, con quadri di severa ipertrofia ventricolare sinistra, a differenza delle altre patologie da accumulo o infiltrative che colpiscono il cuore (3). L'accumulo di Gb3 coinvolge progressivamente il tessuto di conduzione determinandone una graduale disfunzione e costituendo il substrato per fenomeni aritmici che possono verificarsi all'esordio o durante la storia naturale della malattia. In età giovanile è possibile il riscontro elettrocardiografico di un intervallo PQ accorciato, soprattutto nei maschi (3). Il coinvolgimento endoteliale e

Accepted: July 15, 2017

Published online: September 5, 2017

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Pieroni
Dipartimento Cardiovascolare
Ambulatorio Cardiomiopatie
e Malattie Rare con coinvolgimento Cardiaco
Ospedale San Donato
Via Pietro Nenni, 20
52100 Arezzo
mauriziopieronidoc@gmail.com



delle cellule muscolari lisce determina un danno anatomico e funzionale a livello del microcircolo miocardico, responsabile dell'alterata perfusione sotto sforzo e a riposo e dei sintomi anginosi spesso riferiti dai pazienti (4). A livello del tessuto valvolare l'accumulo di glicosfingolipidi determina un ispessimento dei lembi e delle cuspidi valvolari, in particolare a livello mitralico e aortico. L'insufficienza mitralica e quella aortica sono i vizi valvolari più frequentemente riscontrati, in genere di gravità non tale da richiedere la correzione chirurgica (1).

Cardiomiopatia nella malattia di Fabry

Le alterazioni descritte a carico dei diversi tipi cellulari e delle diverse componenti del cuore configurano nel loro insieme la cardiomiopatia di Fabry. La caratteristica prevalente di questa entità clinica, sia nell'ambito di una malattia sistemica sia come variante cardiaca, è il quadro di ipertrofia ventricolare sinistra. La classificazione della Società Europea di Cardiologia e le recenti Linee guida Europee sulla Cardiomiopatia ipertrofica (5) annoverano la cardiomiopatia di Fabry tra le cardiomiopatie ipertrofiche familiari. Negli ultimi anni è stato dimostrato che la cardiomiopatia di Fabry è presente nello 0,5-1% dei pazienti con diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica (5). La difficoltà nella diagnosi differenziale è accentuata dal fatto che, sebbene la cardiomiopatia di Fabry sia prevalentemente caratterizzata da un'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, essa può presentarsi anche come ipertrofia asimmetrica settale, apicale, o con una forma ostruttiva. Nella variante cardiaca l'assenza di chiare manifestazioni sistemiche di malattia rende ulteriormente complessa la diagnosi differenziale.

Manifestazioni cliniche

Scompenso cardiaco

La dispnea da sforzo è un sintomo frequente nei soggetti con cardiomiopatia di Fabry. Nella maggior parte dei casi la sintomatologia dispnoica, così come la facile faticabilità e l'astenia, sono da ricondurre alla disfunzione diastolica che caratterizza fin dall'esordio la malattia. La disfunzione diastolica spesso precede la comparsa di una chiara ipertrofia ventricolare ed è l'espressione precoce della iniziale disfunzione dei miocardiociti (6). Il progressivo accumulo di glicosfingolipidi, unitamente all'ischemia miocardica, determina una sempre maggiore disfunzione cellulare e una progressiva perdita di miocardiociti con conseguente sostituzione fibrosa. Pertanto nelle fasi più avanzate della malattia alla disfunzione diastolica si associa la disfunzione sistolica e la progressione verso una forma ipocinetica e dilatativa di cardiomiopatia, analogamente a quanto avviene nella cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica (7).

Angina pectoris

Il dolore toracico è un sintomo riferito dal 60% dei maschi affetti e da oltre il 50% delle donne eterozigoti. La sintomatologia anginosa è generalmente da sforzo, ma può presentarsi frequentemente anche a riposo. Nella malattia di Fabry non è stata evidenziata un'aumentata incidenza di malattia coronarica, mentre l'ischemia miocardica è da ricondursi a un'alterazione strutturale e funzionale del microcircolo, come evidenziato da studi di *imaging* di perfusione basale e dopo da test provocativi con dipiridamolo e adenosina (8). L'alterata riserva coronarica è principalmente legata alla disfunzione del microcircolo sopra descritta.

Aritmie

Le aritmie costituiscono un evento frequente nei pazienti con malattia di Fabry. È stata osservata un'aumentata incidenza di accorciamento dell'intervallo PQ (20-40% circa dei maschi affetti) soprattutto in età giovanile. Il progressivo danno a carico del tessuto di conduzione determina successivamente disturbi della conduzione atrio-ventricolare o bradiaritmie, che richiedono spesso l'impianto di un pacemaker. Le aritmie sopraventricolari, in particolare la fibrillazione atriale, rappresentano una complicanza frequente della disfunzione diastolica e dell'ingrandimento atriale sinistro secondari all'ipertrofia nella cardiomiopatia di Fabry. Aritmie ventricolari possono rappresentare una complicanza importante della forma conclamata della cardiomiopatia di Fabry. È stato dimostrato che il monitoraggio prolungato mediante registratori di eventi impiantabili sottocute (*loop recorders*) permette di identificare bradi- e tachiaritmie, spesso asintomatiche, il cui riconoscimento può modificare significativamente il trattamento del paziente, in termini di impianto di *device*, di terapia anticoagulante, di terapia antiaritmica (9).

Eventi tromboembolici

Nella malattia di Fabry l'aumentata incidenza di eventi ischemici cerebrali sembra associata prevalentemente a un danno vascolare, inteso sia come alterata funzione endoteliale che come anomalie del decorso dei vasi cerebrali, nonché a uno stato pro trombotico che caratterizza la malattia. A questo va aggiunto come la cardiomiopatia rappresenti una importante fonte emboligena, sia per il coinvolgimento dell'endocardio che per un'aumentata incidenza di fibrillazione atriale, spesso asintomatica.

La diagnosi di malattia di Fabry nel paziente con ipertrofia ventricolare idiopatica

La diagnosi differenziale della cardiomiopatia di Fabry dalle altre forme di ipertrofia ventricolare sinistra si basa sul

riconoscimento di alcuni aspetti clinico-strumentali che possono far sospettare la diagnosi di malattia di Fabry.

In primo luogo è fondamentale pensare sempre alla malattia di Fabry in presenza di una ipertrofia ventricolare sinistra idiopatica e ricercare eventuali manifestazioni sistemiche della malattia, sia nella valutazione clinica ma soprattutto in fase di anamnesi personale e familiare. Ad esempio, in presenza di più casi familiari di ipertrofia ventricolare sinistra, l'assenza di trasmissione da padre a figli maschi, tipica delle malattie X-linked, deve far sospettare al cardiologo la diagnosi di malattia di Fabry.

In senso più strettamente cardiologico esistono dei campanelli di allarme o "red flags" che devono far sospettare la diagnosi di malattia di Fabry nel paziente con ipertrofia ventricolare sinistra idiopatica.

Elettrocardiogramma

A differenza di altre patologie infiltrative del cuore (per esempio, amiloidosi), la cardiomiopatia di Fabry è caratterizzata da segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra con alti voltaggi e segni di sovraccarico ventricolare. La presenza di un intervallo PQ breve (<120 msec) non è specifica della malattia di Fabry ma è frequente in età giovanile, anche in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra. Con il progredire della malattia aumenta l'incidenza di vari gradi di blocco atrio-ventricolare. È importante ricordare che nella malattia di Fabry sono più frequenti che in altre cardiomiopatie la bradicardia sinusale e la incompetenza cronotropa (ridotto incremento della frequenza cardiaca durante uno sforzo fisico).

Ecocardiogramma

L'ecocardiogramma è la metodica di prima scelta nella diagnosi e nella valutazione della cardiomiopatia di Fabry poiché permette di valutare in modo accurato il grado di coinvolgimento cardiaco in termini di ipertrofia ventricolare sinistra, danno valvolare, funzione diastolica e funzione contrattile.

Recentemente è stato dimostrato come l'impiego di tecniche più sofisticate quali l'analisi del Doppler tissutale e del derivato Strain Rate consentano di evidenziare alterazioni precoci della funzione diastolica e sistolica miocardica, prima dello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra e prima che sia evidente una disfunzione diastolica e sistolica conclamata secondo i parametri convenzionali (flusso transmitralico, frazione di eiezione).

La possibilità di identificare precocemente il coinvolgimento cardiaco, prima dello sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra, rende tali metodiche fondamentali per la diagnosi precoce del danno cardiaco e quindi per l'instaurazione precoce della terapia sostitutiva.

Il coinvolgimento del ventricolo destro, trattandosi di una patologia da accumulo, non è raro (35-71%) ed è sicuramente più frequente di quanto descritto nella cardiomiopatia iper-

trofica (10). Negli ultimi anni sono stati proposti markers ecocardiografici per distinguere la cardiomiopatia di Fabry da altre forme di cardiomiopatia ipertrofica. Il "segno del binario" (un aspetto a binario del contorno endocardico del ventricolo sinistro) rappresenta un elemento ecocardiografico suggestivo pur non raggiungendo sensibilità e specificità significative (11). Il riscontro di una ipertrofia dei muscoli papillari maggiore rispetto a quella della parete ventricolare, sembra al contrario un marker diagnostico sufficientemente sensibile e specifico anche prima di una ipertrofia conclamata. Tale aspetto ecocardiografico è stato recentemente confermato anche da studi di risonanza magnetica (12).

Risonanza magnetica

La risonanza magnetica cardiaca permette una migliore valutazione morfofunzionale del cuore e fornisce informazioni su presenza ed estensione della fibrosi attraverso le sequenze dopo somministrazione di mezzo di contrasto (Late Gadolinium Enhancement, LGE). Numerosi studi hanno mostrato un caratteristico pattern di LGE mesocardico in sede infero-laterale basale del ventricolo sinistro, che è stato proposto come marker distintivo della cardiomiopatia di Fabry (13). Nuove sequenze dedicate allo studio del T1 mapping hanno evidenziato che la cardiomiopatia di Fabry mostra un tempo di rilassamento T1 significativamente più basso rispetto ad altre forme di ipertrofia cardiaca e ai controlli sani (14). Tale riduzione, che rifletterebbe l'aumentato contenuto di materiale lipidico nel muscolo cardiaco, è stata riscontrata anche in soggetti con genotipo positivo ma senza ipertrofia ventricolare sinistra, suggerendo il possibile utilizzo dello studio con T1 mapping non solo nella diagnosi differenziale tra diverse cause di ipertrofia ventricolare sinistra ma anche nella diagnosi precoce dell'accumulo di Gb3 nel miocardio (14).

La terapia cardiologica nella malattia di Fabry

La terapia cardiologica del paziente con cardiomiopatia di Fabry si inserisce in un programma terapeutico polispecialistico, e deve quindi integrarsi con le problematiche legate al coinvolgimento di altri distretti dell'organismo. Gli obiettivi sono rappresentati dal miglioramento dei sintomi e della qualità di vita, dalla prevenzione dell'ischemia e del rimodellamento cardiaco, nonché dalla gestione delle problematiche aritmiche.

Esistono raccomandazioni cardiologiche italiane che trattano specificamente gli aspetti terapeutici cardiologici in aggiunta alla terapia enzimatica sostitutiva (15).

Nell'ambito di questa trattazione è tuttavia importante ricordare alcuni aspetti importanti.

Beta-bloccanti e verapamil devono essere impiegati con cautela per l'elevata incidenza di bradicardia e di disturbi della conduzione AV e IV.

L'utilizzo di ACE-inibitori e sartani è indicato per prevenire

un rimodellamento negativo in senso ipertrofico e successivamente dilatativo. Tra gli antiaritmici, l'amiodarone è il farmaco più efficace per il trattamento della fibrillazione atriale e delle aritmie ventricolari, ma deve essere usato con cautela per le note possibili interferenze a livello lisosomiale. Le indicazioni all'impianto di pacemaker e defibrillatore seguono le Linee guida cardiologiche generali, non essendo applicabili le recenti Linee guida relative alla cardiomiopatia ipertrofica sarcomerica. Qualora si instauri uno scompenso sistolico, analogamente a quanto succede per la cardiomiopatia ipertrofica, i diuretici vanno utilizzati con cautela per non ridurre eccessivamente il precarico.

Sono riportati in letteratura numerosi casi di miectomia in pazienti con cardiomiopatia di Fabry e ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro; così come non è controindicato il ricorso al trapianto cardiaco nelle forme di scompenso avanzato.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: Speaker fees: Shire, Sanofi-Genzyme, Amicus Therapeutics. Advisory Board fees: Sanofi-Genzyme, Amicus Therapeutics.

Bibliografia

1. 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):1228-35.
2. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, et al. Cardiac manifestation in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2001;24 (Suppl 2):75-83.
3. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart*. 2011;97(6):485-90.
4. Chimenti C, Morgante E, Tanzilli G, et al. Angina in Fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circ Heart Fail*. 2008;1(3):161-9.
5. Elliott PM, Anastasakis 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(39):2733-79.
6. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler Imaging. *Circulation*. 2003;107(15):1978-84.
7. Pieroni M, Camporeale A, Della Bona R, Sabini A, Cosmi D, Magnolfi A, Bolognese L. Progression of Fabry cardiomyopathy despite enzyme replacement therapy. *Circulation*. 2013;128(15):1687-8.
8. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. *Heart*. 2006;92(3):357-60.
9. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease; natural history data from the Fabry Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1093-9.
10. Graziani F, Laurito M, Pieroni M, et al. Right ventricular hypertrophy, systolic function, and disease severity in Anderson-Fabry disease: an Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(3):282-91.
11. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1663-71.
12. Kozor R, Callaghan F, Tchan M, Hamilton-Craig C, Figtree GA, Grieve SM. A disproportionate contribution of papillary muscles and trabeculations to total left ventricular mass makes choice of cardiovascular magnetic resonance analysis technique critical in Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:22.
13. De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, et al. Delayed-enhanced cardiac MRI for differentiation of Fabry's disease from symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(3):W97-102.
14. Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):392-8.
15. Pieruzzi F, Pieroni M, Zachara E, Marziliano N, Morrone A, Cecchi F. [Heart involvement in Anderson-Fabry disease: Italian recommendations for diagnostic, follow-up and therapeutic management]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2015;16(11):630-8.