

# A Fabry-kór szívérintettségének diagnosztikája – fókuszban a szív mágneses rezonanciás vizsgálata

Dohy Zsófia, Balla Dorottya, Vincze Viktória,  
Juhász Vencel, Szabó Liliána, Becker Dávid, Vágó Hajnalka



Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

A szerző video-összefoglalója és  
CH Live kerekasztal

Levelezési cím:

Dr. Dohy Zsófia, E-mail: [dohyzsofi@gmail.com](mailto:dohyzsofi@gmail.com)

A Fabry-kór egy X-kromoszóhához kötött öröklődő lizoszomális tárolási betegség, ami különböző szervekben glikoszphingolipidek felhalmozódásával jár, leggyakrabban a szívben, vesékben, erekben és a perifériás idegekben. A szerteágazó és aspecifikus tünetek miatt a diagnózis sokszor éveket késik. A betegség klasszikus formájában a tünetek már gyerekkortól jelentkezhetnek, úgymint neuropátiás fájdalom, cornea verticillata, emésztőrendszeri tünetek, hypohidrosis, angiokeratoma, később proteinuria, majd krónikus veseelégtelenség, balkamra-hipertrofia, szívritmuszavarok, halláskárosodás és stroke léphet fel. A Fabry-kór nem klasszikus, késői formájában gyakran csak a szívérintettség jelenik meg. A glikoszphingolipidek lerakódása a szív bármely sejt- és szövettípusát érintheti, ami koncentrikus balkamra-hipertrofiához, diasztolés diszfunkcióhoz, a szívizom fibrotikus átépüléséhez, vezetési zavarokhoz, illetve kamrai ritmuszavarokhoz vezet. Laborvizsgálattal gyakran troponinpozitivitás, illetve emelkedett NT-proBNP-szint mérhető. A betegség EKG megjelenésére jellemző a hipertrofiát jelző nagy QRS-amplitúdók, negatív T-hullámok, bradycardia, rövid PQ-szakasz, előrehaladottabb betegségénél azonban AV-blokk is kialakulhat. A Fabry-kór diagnózisát leginkább segítő képalkotó módszer a szív mágneses rezonanciás vizsgálata, amellyel a betegségre típusos eltérések a basalis inferolaterális szegmentumban ábrázolódó midmiokardiális fibrózis, illetve a lipidfelhalmozódás okozta alacsony T1-mapping érték. Fabry-kór gyanúja esetén a diagnózis az  $\alpha$ -galaktozidáz-A enzim alacsony aktivitásának, illetve a GLA-gén patogén mutációjának igazolásával állítható fel.

**Kulcsszavak:** Fabry-kór, szív-mágnesesrezonancia, genetika

## Diagnosis of cardiac involvement in Fabry disease – focus on cardiac magnetic resonance imaging

Fabry disease is an X-linked hereditary lysosomal storage disease that causes the accumulation of glycosphingolipids in various organs, most commonly in the heart, kidneys, blood vessels and peripheral nerves. Diagnosis is often delayed for years due to the wide range and aspecific symptoms. In the classic form of the disease, symptoms may appear from childhood, such as neuropathic pain, cornea verticillata, gastrointestinal symptoms, hypohidrosis, angiokeratoma, later proteinuria, followed by chronic renal failure, left ventricular hypertrophy, cardiac arrhythmias, hearing loss and stroke. In its non-classical late-onset form, Fabry disease often presents only with cardiac involvement. Deposition of glycosphingolipids can affect any cell and tissue type of the heart, leading to concentric left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, fibrotic remodeling of the myocardium, conduction disturbances and ventricular arrhythmias. Laboratory tests often show troponin positivity and elevated NT-proBNP levels. The ECG presentation of the disease is characterised by large QRS amplitudes indicative of hypertrophy, negative T waves, bradycardia, short PQ intervals, but in more advanced disease AV block may also develop. Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging is the most useful imaging modality in the diagnosis of Fabry disease, the typical CMR features of the disease are midmyocardial fibrosis in the basal inferolateral segment and low T1 mapping due to lipid accumulation. If Fabry disease is suspected, the diagnosis can be made by confirming low activity of the  $\alpha$ -galactosidase A enzyme or a pathogenic mutation in the GLA gene.

**Keywords:** Fabry disease, cardiac magnetic resonance, genetics

## Bevezetés

A Fabry-kór egy X-kromoszómához kötötten öröklődő lizoszomális betegség. Hátterében a GLA-gén mutációja áll, ami az  $\alpha$ -galaktozidáz-A enzim ( $\alpha$ -Gal A) hiányához vagy csökkent működéséhez vezet, amelynek következtében különböző szervekben glikoszfinbolipidek, mint globotriaosylceramid (Gb3) és az ebből származó globotriaosylsphingosin (lyso-Gb3) rakódnak le. A változatos szervi manifesztációknak köszönhetően a betegség tünettana széles skálán mozog. Az érintett szervek progresszíven károsodhatnak, akár életet veszélyeztető szövödmények is felléphetnek. Éppen ezért a korai diagnózis, és az időben megkezdett enzimpótló kezelés jelentősen befolyásolja a betegek életkilátásait (1).

A Fabry-kór prevalenciáját klinikai becslések alapján globálisan 1:40 000 és 1:170 000 közé teszik, azonban kiterjesztett szűrővizsgálatok eredményei ennél nagyobb gyakoriságot mutatnak (2). Különböző országokban végeztek szűrővizsgálatokat újszülöttek körében, amelyek eredményei alapján a Fabry-kórt okozó mutációk incidenciája 1:2445 és 1:8454 közé esik (3–7). Egy cseh kutatásban hipertrófiás cardiomyopathiával diagnosztizált betegek körében vizsgálták a Fabry-kór gyakoriságát, a genetikai vizsgálat a betegek 1%-ban igazolt Fabry-kórt (8). A UK Biobank adatbázisból 200 643 egyénnél vizsgálták a Fabry-kórt okozó mutáció jelenlétét, a patogén vagy valószínűleg patogén mutáció prevalenciája 1:5732 volt (9). Ezek az adatok azt jelzik, hogy a Fabry-kór gyakorisága a korábban becsültnek akár tízszerese is lehet, és megfelelő diagnózis hiányában sok beteg maradhat kezelés nélkül.

Az X-kromoszómához kötött öröklődés miatt a nőket sokáig csak a Fabry-kór hordozójának gondolták. Ezt a vélekedést azonban több kutatás is cáfolja. Kimutatták, hogy az enzimpótló kezelés bevezetését megelőzően a Fabry-kórt „hordozó” nők 15 évvel rövidebb ideig éltek, mint az átlagpopuláció (10). Nők esetében a betegség kialakulásáért a véletlenszerű X-kromoszóma-inaktiváció felelős, aminek következtében a betegség klinikai megjelenése a tünetmentestől a férfiakéval megegyezően súlyos szervérintettségig is terjedhet (11). A szerteágazó és nem specifikus klinikai kép miatt az első tünetek megjelenésétől akár 10-15 év is eltelhet a diagnózisig (12). Egy spanyol kutatásban Fabry-kórt okozó GLA-variánst hordozó nőket vizsgáltak, a betegségre jellemző tünetet vagy szervérintettséget 83,5%-ban találtak, leggyakoribb a szívérintettség volt. A vizsgált csoport csupán 34%-a kapott kezelést, míg a nem kezelték közel 57%-ánál volt kimutatható major szervérintettség (13).

## Patofiziológia

Az  $\alpha$ -Gal-A enzim csökkent aktivitása, illetve hiánya miatt lizoszomális glikoszfinbolipidek halmozódnak fel különböző szervekben, leggyakrabban a szívben, vesék-

ben, az érrendszerben, valamint a perifériás idegekben. A szív esetében Gb3 lerakódása valamennyi sejt- és szövettípust érintheti, beleértve a szívmusclesejteket, az intramiokardiális erek endothel- és simaizomsejtjeit, az endocardiumot, a billentyűk fibroblast sejtjeit, valamint az ingerületvezetési struktúrákat (14). A Gb3 felhalmozódása a mechanikai hatáson túl másodlagos folyamatokat is beindít, amely érintheti a mitokondriumok, sarcomer fehérjék, ioncsatornák működését, valamint gyulladásozó folyamatokat váltanak ki (15). A szívmusclesejtekben történő felhalmozódás balkamra-hipertrófiához és diasztolés diszfunkcióhoz vezet. Az erek érintettsége miokardiális iszkémiát okozhat, a szívmuscle fibrotikus átépülése, valamint az ingerületvezetési struktúrák érintettsége miatt kamrai ritmuszavarok és ingerületvezetési zavarok léphetnek fel (16).

## Klinikai megjelenés

A Fabry-kórra jellemző leggyakoribb eltéréseket az 1. táblázatban foglaltuk össze. A Fabry-kórnak megkülönböztetjük a klasszikus és nem klasszikus (vagy késői) formáját. Klasszikus Fabry-kór esetén az  $\alpha$ -Gal-A enzim aktivitása súlyos fokban csökkent (1% alatti), vagy teljesen hiányzik. A tünetek már gyerekkortól jelentkezhetnek, úgymint neuropátiás fájdalom, cornea verticillata, emésztőrendszeri tünetek, hypohidrosis

**1. TÁBLÁZAT.** Fabry-kórra jellemző leggyakoribb tünetek, illetve EKG-, labor- és szív-MR-eltérések

Fabry-kór red flag-ek	
	Klinikai megjelenés
•	Szívégtelenség, szívritmuszavarok
•	Neuropátiás fájdalom
•	Emésztőrendszeri tünetek
•	Angiokeratoma
•	Cornea verticillata
•	Proteinuria, veseégtelenség
•	Hypohidrosis
•	Halláskárosodás
•	TIA, stroke
	EKG
•	Rövid PQ-intervallum
•	Rövid P-hullám
•	Bradycardia
•	Chronotrop inkompetencia
•	AV-blokk
•	Balkamra-hipertrófia
•	Negatív T-hullám
	Szív-MR
•	Koncentrikus balkamra-hipertrófia
•	Basalis inferolateralis midmyocardialis kontraszthalmozás
•	Alacsony T1 mapping
	Labor
•	Emelkedett NT-proBNP
•	Emelkedett troponin

és angiokeratoma. Kezelés nélkül később proteinuria, majd krónikus veseelégtelenség, balkamra-hipertrófia, szívritmuszavarok, halláskárosodás és stroke léphet fel (17). A betegség késői, nem klasszikus formájában jelen van valamilyen mértékű reziduális  $\alpha$ -Gal-A enzimaktivitás, ennek megfelelően a korai tünetek általában hiányoznak, a szervkárosodások enyhébb formában és később alakulnak ki. Ebben a formában sokszor csak a szívérintettség azonosítható, ami azonban akár súlyos is lehet (12).

A szívérintettség tünetei lehetnek a mellkasi fájdalom, csökkent terhelhetőség, szívelégtelenség, bradycardia, chronotrop inkompetencia, pitvarfibrilláció, kamrai ritmuszavarok, syncope, vagy akár hirtelen szívhalál (17–20). Egy több mint 700 Fabry-kóros beteget vizsgáló multicentrikus tanulmány eredményei alapján a betegek 54%-ának volt valamilyen kardiológiai tünete: dyspnoe vagy szívelégtelenség 23%, mellkasi fájdalom 22%, palpitáció vagy dokumentált ritmuszavar 26%, syncope 3% (21). Egy nemrégiben megjelent prospektív vizsgálatban szívelégtelenség előfordulását vizsgálták Fabry-kóros betegeknél. Száztizenhat beteget vontak be a vizsgálatba, szívelégtelenség 47 esetben (41%) igazolódott, közülük 43 betegnél (91%) megtartott ejekciós frakcióval. Utánkövetés során a szívelégtelen betegcsoportban magasabb halálozás, illetve hospitalizáció igazolódott (18). Egy másik tanulmányban Fabry-kóros betegek pacemakerigényét vizsgálták 204 beteg bevonásával. A vizsgálat kezdetekor öt betegnek (2,5%) volt pacemakere, négy betegnek atrioventricularis (AV) vezetési zavar miatt, egy betegnek sinus-

csomó-betegség miatt. Az utánkövetés során további 12 betegnél történt pacemakerimplantáció, öt esetben AV-vezetési zavar miatt, hét esetben sinuscsomó-betegség miatt. A pacemakerigény 5 éves kumulatív incidenciája 8% volt (22). A malignus kamrai ritmuszavarok gyakorisága különböző tanulmányok adatai alapján 5% és 30% közé tehető. Fabry-kórban a halálozás leggyakoribb oka szív-ér rendszeri eredetű (75%-ban), 62%-ban hirtelen szívhalál (23).

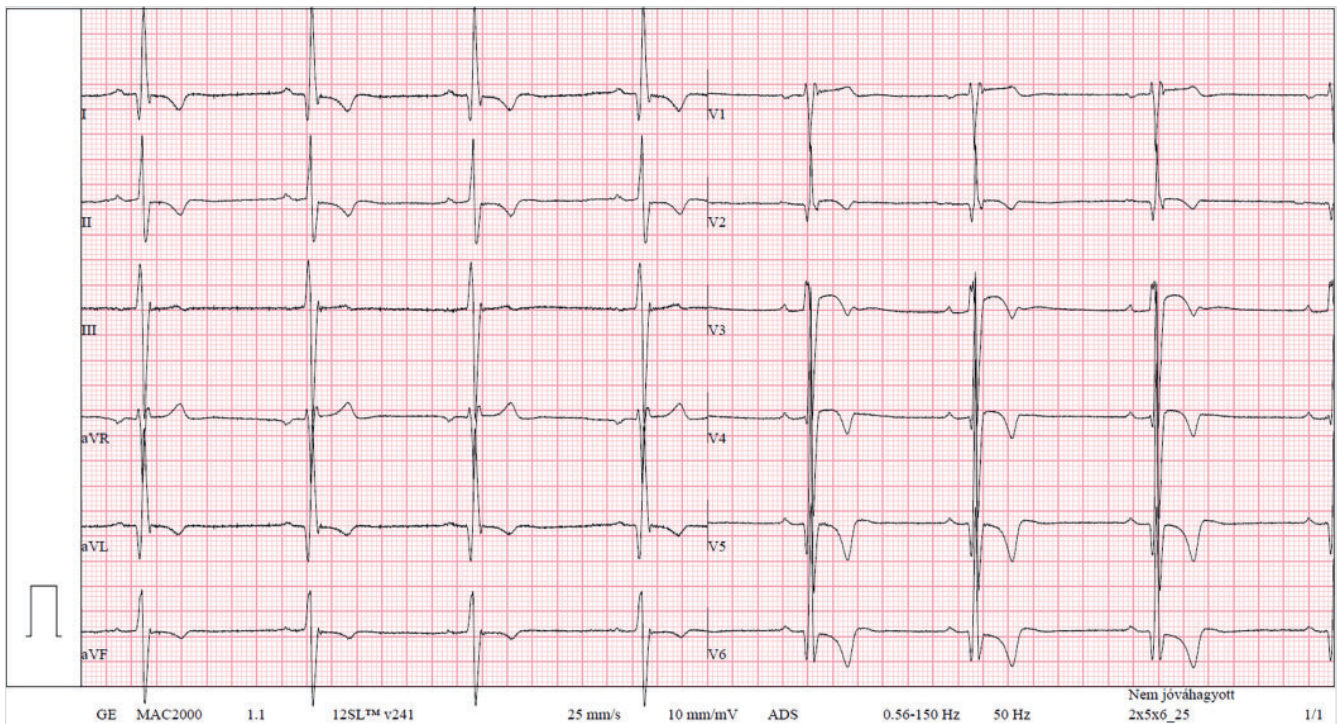
## Diagnózis

### EKG, Holter

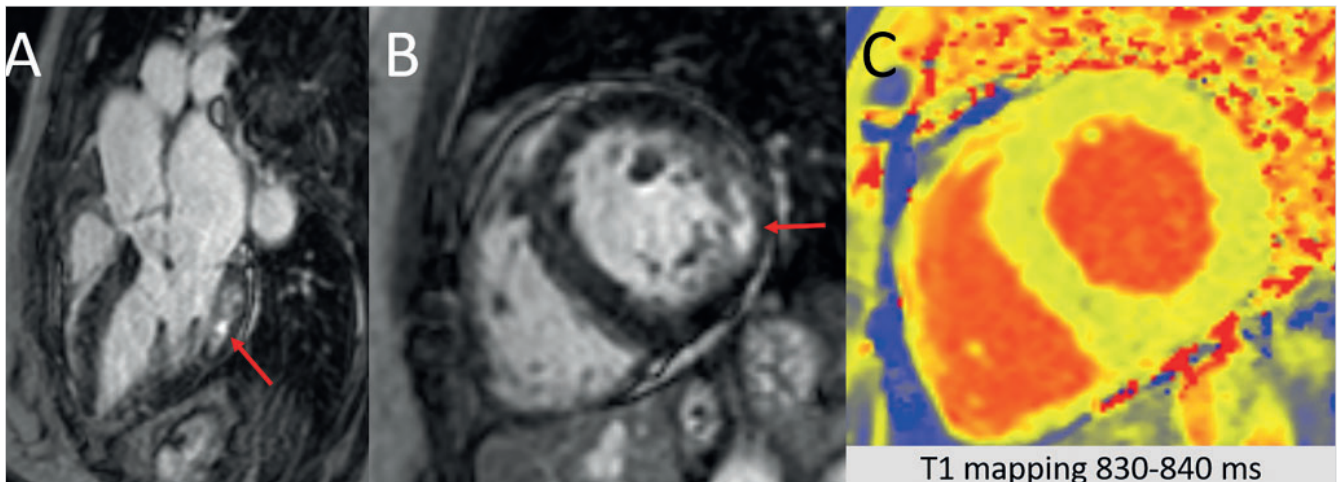
A Fabry-kór szívérintettségének egyik legkorábbi jelei a bradycardia, rövid PQ-intervallum és rövid P-hullám (24). A betegség előrehaladtával a PQ-idő megnyúlhat, és AV-blokk alakulhat ki, valamint megjelenhet sinuscsomó-betegség, ami szükségessé teheti pacemaker beültetését (22). Gyakran megjelennek a balkamra-hipertrófia EKG-jelei, mint a magas QRS-amplitúdók, strain-mintázat, negatív T-hullámok a mellkasi és inferolaterális elvezetésekben (1. ábra) (15, 25).

### Echokardiográfia

Echokardiográfias vizsgálattal a betegségre tipikus, azonban nem specifikus eltérés a koncentrikus balkamra-hipertrófia, a papillaris izom hipertrófiája, illetve jobbkamra-hipertrófia jó szisztolés funkció mellett. Balkamra-hipertrófia mellett gyakran mutatható ki disztolés diszfunkció is (26). Speckle tracking strain-



**1. ÁBRA.** Fabry-kóros beteg 12 elvezetéses EKG-felvétele, amelyen megfigyelhető 44/perces sinus bradycardia, balkamra-hipertrófiát jelző nagy QRS-amplitúdók, negatív T-hullám az inferolaterális és anterior elvezetésekben



2. ÁBRA. Fabry-kórra jellemző basalis inferolaterális midmiokardiális kontraszthalmozás (nyíl) a 3-üregű és rövidtengelyi késői kontraszthalmozásos felvételeken (A, B), illetve diffúzan csökkent T1 mapping-érték (C)

vizsgálattal Fabry-kórra jellemző eltérés lehet a basalis inferolaterális szegmentumban mért csökkent longitudinális strain (27).

### Szív-mágnesesrezonancia

A képalkotó eljárások közül a szív-mágnesesrezonancia- (MR-) vizsgálat visz legközelebb a Fabry-kór diagnózisához. Szív-MR segítségével a balkamra-hipertrofia pontos ábrázolásán túl a Fabry-kórra specifikus szöveti eltérések is kimutathatók.

A hipertrofia leggyakrabban valamennyi bal kamrai szegmentumot érintő koncentrikus formában jelentkezik, férfiak esetén általában 30-40 éves korban manifesztálódik, nőknél átlagosan 10 évvel később (28, 29). Ritkán, az esetek kb. 10-15%-ában más hipertrofia-mintázatok is megfigyelhetők, úgymint csúcsi, vagy aszimmetrikus septális túlsúlyú hipertrofia (30).

A miokardiális fibrózis kimutatása szív-MR vizsgálat során hagyományosan kontrasztanyag adásával, a késői kontraszthalmozásos felvételeken történik. Különböző patológiás állapotokban a kórképre jellemző kontraszthalmozási mintázatok azonosíthatók (31). Fabry-kórra jellemző a basalis inferolaterális szegmentumban megjelenő midmiokardiális kontraszthalmozás (2. ábra). Ez a mintázat segítheti a Fabry-kór elkülönítését más balkamra-hipertrofiát okozó kórképektől, például a hipertrofiás cardiomyopathiától (HCM), vagy amyloidosistól. HCM-ben a kontraszthalmozás típusosan a hipertrofiás szegmentumokban jelenik meg foltos midmiokardiális, vagy diffúz jelleggel, míg amyloidosisra a körkörös subendocardialis vagy diffúz kontraszthalmozás jellemző (32, 33). Egy 73 Fabry-kóros beteg bevonásával végzett kutatásban a kamrai ritmuszavarok és a szív-MR-vizsgálat során kimutatott miokardiális fibrózis közti összefüggéseket vizsgálták. Az átlagosan közel ötéves utánkövetési idő alatt öt beteg (7%) szenvedett hirtelen szívhalált, további hét betegnél (10%) pedig nem tartós kamrai tachycardiát rögzítettek. Miokardiális fibrózist a

teljes betegcsoport 66%-ában mutattak ki, ami valamennyi kamrai ritmuszavaros betegnél jelen volt (34). Újabb szív-MR-technikák segítségével még pontosabb képet kaphatunk a myocardium szöveti jellemzőiről. A T1 és T2 mapping mérés akár kontrasztanyag adása nélkül is kvantitatív módon ad információt a szövetek T1, illetve T2 relaxációs idejéről, ami különböző kóros állapotokban megnyúlhat, vagy lerövidülhet. A myocardium T1 relaxációs ideje emelkedik fibrózis, ödéma, vagy amyloidlerakódás esetén, csökken vas túlterheléskor és zsíros átépülésben (35). Fabry-kórbán a lipidakkumuláció következtében jellemzően alacsonyabb T1 mapping érték mérhető (2. ábra). Ez az eltérés akár már a hipertrofia kialakulása előtt is megjelenhet, így a T1 mapping technikának nagy szerepe van a betegség korai diagnosztikájában (36, 37). A myocardium fibrotikus átépülésével a T1 mapping értékben először pszeudonormalizáció figyelhető meg, majd a fibrózis területén akár emelkedett T1 mapping érték is kialakulhat (38). A myocardium T2 relaxációs idejének emelkedése ödéma esetén mérhető. Fabry-kórbán leírták, hogy a basalis inferolaterális szegmentumban látható kontraszthalmozás területén sokszor emelkedett T2 mapping érték is mérhető, ami összefüggést mutatott laborban mért troponin-emelkedéssel. Ez a megfigyelés alátámasztja a Fabry-kór patofiziológiájánál leírt gyulladáshoz vezető folyamatok szerepét (39-41).

### Labordiagnosztika, genetika

Fabry-kór gyanúja esetén a diagnózis felállításához az alacsony  $\alpha$ -Gal-A enzimaktivitás kimutatása szükséges. Férfiaknál klasszikus Fabry-kór diagnózisa felállítható 3% alatti  $\alpha$ -Gal-A enzimaktivitás esetén. Heterozigóta nőknél a reziduális enzimaktivitás jelentős lehet, ezért a diagnózis felállításához a GLA-gén vizsgálata szükséges. Férfiak esetén is javasolt lehet a genetikai vizsgálat elvégzése a betegség nem klasszikus késői formájának felismeréséhez, valamint a genetikai eltérés

ismerete a családszűréshez is fontos információt nyújt (12). Több mint 1000 GLA-variánst azonosítottak eddig, nagy részük klinikai szignifikanciája azonban ismeretlen, ezért a kezelés megkezdéséhez tünetek megléte, vagy szívérintettség igazolása is szükséges (12, 42). A betegség stádiumáról és progressziójáról jó képet ad a plazmában mérhető lyso-Gb3-szint, illetve ennek változása. Ez a biomarker hasznos lehet a kezelésre adott válasz monitorozására is (43). Laborvizsgálattal a Fabry-kór szívérintettségét jelezheti az emelkedett troponin- és NT-proBNP-szint. Az NT-proBNP-szint emelkedése akár már a balkamra-hipertrofia kialakulása előtt is megjelenhet. Troponin pozitívitas pedig gyakran előrehaladottabb betegséget jelez, összefüggésbe hozható a miokardiális fibrózis jelenlétével, és kedvezőtlenebb prognózissal (33, 45).

## Következtetések

A Fabry-kór ugyan ritka betegség, azonban szűrővizsgálatok adataiból az látszik, hogy az eddig felismert eseteknél akár tízszer gyakoribb is lehet. A diagnózis felállítását nehezíti a nem specifikus és sokszor szerteágazó tünetek. A Fabry-kór szívérintettségének kimutatásában a szív-MR-vizsgálatnak központi szerepe van. A betegségre jellemző „red flagek” ismerete szükséges ahhoz, hogy felmerüljön a Fabry-kór diagnózisa, amit az  $\alpha$ -Gal-A enzim aktivitásának mérése, illetve genetikai vizsgálat erősíthet meg.

## Támogatók, köszönetnyilvánítás

A TKP2021-NKTA-46 projekt az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a TKP2021-NKTA pályázati program finanszírozásában valósult meg. A publikáció a Mesterséges Intelligencia Nemzeti Laboratórium (RRF-2.3.1-21-2022-00004) támogatásával készült.

## Irodalom

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5(30). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>
2. Biegstraaten M, Arngírmsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0253-6>
3. Hwu W-L, Chien Y-H, Lee N-C, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat* [Internet] 2009; 30(10): 1397–405. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
4. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79(1): 31–40. <https://doi.org/10.1086/504601>
5. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders:

Feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* [Internet] 2012; 379(9813): 335–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61266-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61266-X)

6. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *J Pediatr* [Internet] 2017; 190: 130–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.048>
7. Hopkins P V, Klug T, Vermette L, et al. Incidence of 4 Lysosomal Storage Disorders From 4 Years of Newborn Screening. *JAMA Pediatr* 2018; 172(7): 696–7. <https://doi.org/10.1001%2Fjamapediatrics.2018.0263>
8. Zemánek D, Januška J, Honěk T, et al. Nationwide screening of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Czech Republic. *ESC Hear Fail* 2022; 9(6): 4160–6. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14135>
9. Gilchrist M, Casanova F, Tyrrell JS, et al. Prevalence of Fabry disease-causing variants in the UK Biobank. *J Med Genet* 2023; 60(4): 391–6. <https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108523>
10. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females [1]. *J Med Genet* 2001; 38(11): 769–75. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.769>
11. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016; 89(1): 44–54. <https://doi.org/10.1111/cge.12613>
12. Germain DP, Altarescu G, Barriaes-Villa R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab* [Internet] 2022; 137(1–2): 49–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.010>
13. Sánchez R, Ripoll-Vera T, López-Mendoza et al. The Spanish Fabry women study: a retrospective observational study describing the phenotype of females with GLA variants. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 1–10. <https://doi.org/10.1186%2Fs13023-022-02599-w>
14. Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol* [Internet] 2019; 39: 12–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2018.11.002>
15. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(7): 922–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.024>
16. Frustaci A, Morgante E, Russo MA, et al. Pathology and Function of Conduction Tissue in Fabry Disease Cardiomyopathy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2015; 8(4): 799–805. <https://doi.org/10.1161/circep.114.002569>
17. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018; 123(4): 416–27. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>
18. Rob D, Marek J, Dostalova G, Linhart A. Heart failure in Fabry disease revisited: application of current heart failure guidelines and recommendations. *ESC Hear Fail* 2022; 9(6): 4043–52. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14091>
19. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, et al. Fabry disease and the heart: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22: 1–36. <https://doi.org/10.3390/ijms22094434>
20. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023; 00: 1–124. <https://doi.org/10.1093/eurheartj%2Fehad194>
21. 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(10): 1228–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153>
22. Omahony C, Coats C, Cardona M, et al. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry dis-

- ease. *Europace* 2011; 13(12): 1781–8. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eur267>
23. Baig S, Edward NC, Kotecha D, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace* 2018; 20(F12): f153–61. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eux261>
24. Namdar M, Steffell J, Vidovic M, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart* 2011; 97(6): 485–90. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.211789>
25. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med* 2016; 3(March): 1–6. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00007>
26. Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(7): 1230–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.039>
27. Krämer J, Niemann M, Liu D, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J* 2013; 34(21): 1587–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf098>
28. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol [Internet]* 2008; 130(3): 367–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.03.007>
29. Wu JC, Ho CY, Skali H, et al. Cardiovascular manifestations of fabry disease: Relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and-galactosidase a activity. *Eur Heart J* 2010; 31(9): 1088–97. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp588>
30. Deva DP, Hanneman K, Li Q, 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 [Internet]* 2016; 18(1): 1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12968-016-0233-6>
31. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26(15): 1461–74. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi258>
32. Dohy Z, Csécs I, Czimbalmos C, et al. Cardiac magnetic resonance „fingerprints” of cardiomyopathies with myocardial hypertrophy or increased left ventricular wall thickness. *Cardiol Hungarica* 2018; 48(6): 390–6. <https://cardiologia.hungarica.eu/index.php/2018/12/21/42323626242342/>
33. Kubo T, Kitaoka H. Imaging of Left Ventricular Hypertrophy: a Practical Utility for Differential Diagnosis and Assessment of Disease Severity. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(8). <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0875-5>
34. Krämer J, Niemann M, Störk S, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in fabry disease. *Am J Cardiol [Internet]* <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.06.019> 2014; 114(6): 895–900. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.06.019>
35. 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. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.000070>
37. Pica S, Sado DM, Maestrini V, et al. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16(iii): 99. <https://doi.org/10.1186/s12968-014-0099-4>
38. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(8P2): 1673–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.020>
39. Nordin S, Kozor R, Bulluck H, et al. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy Takotsubo Cardiomyopathy Outcomes Should Be Stratified Based on the Triggering Etiology. *J Am Coll Cardiol [Internet]* 2016; 68(15): 1707–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.741>
41. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, et al. Myocardial Edema, Myocyte Injury, and Disease Severity in Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13(3): E010171. <https://doi.org/10.1161/circimaging.119.010171>
42. Ponsiglione A, De Giorgi M, Ascione R, et al. Advanced CMR Techniques in Anderson-Fabry Disease: State of the Art. *Diagnostics* 2023; 13(15): 1–11. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13152598>
43. Germain DP, Levade T, Hachulla E, et al. Challenging the traditional approach for interpreting genetic variants: Lessons from Fabry disease. *Clin Genet* 2022; 101(4): 390–402. <https://doi.org/10.1111/cge.14102>
44. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, et al. Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab [Internet]* 2017; 120(1–2): 57–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.10.006>
45. Coats CJ, Parisi V, Ramos M, et al. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with anderson-fabry disease. *Am J Cardiol [Internet]* 2013; 111(1): 111–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.055>
46. Seydelmann N, Liu D, Krämer J, et al. High-sensitivity troponin: A clinical blood biomarker for staging cardiomyopathy in fabry disease. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(6): 13–6. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002839>