

# Fabry-betegséget okoz-e a *GLA* gén p.Ala143Thr variánsa?

Nagy Viktória<sup>1</sup>, Rácz Gergely<sup>1</sup>, Takács Hedvig<sup>1</sup>, Radics Bence<sup>2</sup>,  
Borbás János<sup>1</sup>, Kormányos Árpád<sup>1</sup>, Csányi Beáta<sup>1</sup>,  
Lidia Hategan<sup>1</sup>, Iványi Béla<sup>2</sup>, Nagy István<sup>3, 4</sup>,  
Hegedűs Zoltán<sup>5, 6</sup>, Sepp Róbert<sup>1</sup>



A szerző  
video-összefoglalója

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Kardiológiai Centrum, Szeged\*

<sup>2</sup>Szegedi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Szeged\*

<sup>3</sup>Biokémiai Intézet, Szegedi Biológiai Központ, Szeged\*

<sup>4</sup>Seqomics Biotechnológiai Kft., Mórahalom\*

<sup>5</sup>Biofizikai Intézet, Szegedi Biológiai Központ, Szeged\*

<sup>6</sup>Pécsi Tudományegyetem, Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Sepp Róbert, Szegedi Tudományegyetem, Belgyógyászati Klinika,

Non-Invazív Kardiológiai Részleg, 6725 Szeged, Semmelweis u 8. E-mail: sepprobert@gmail.com

**Háttér:** A hipertrófiás cardiomyopathia (HCM), és annak fenotípusát utánzó HCM-fenokópiák, pl. a Fabry-betegség kardiális manifesztációjának differenciáldiagnosztikai elkülönítése jelentős nehézséget okozhat a mindennapi klinikai gyakorlatban.

**Esetismertetés:** A jelen észlelésekor 55 éves férfi beteg korábbi anamnézisében hipertónia, több alkalommal hipertenzív excessus miatti kórházi felvétel, ateroszklerózis, COPD, veseérintettség és stroke szerepelt. Egyre fokozódó fulladás és kifejezett terhelési intolerancia miatt indított kardiológiai kivizsgálása során jelentős balkamra-hipertrófia (IVS: 21 mm, PW: 17 mm) igazolódott, szignifikáns vitium vagy bal kamra kiáramlási pálya obstrukció nélkül. A bal kamra ejekciós frakció megtartott (EF: 64%) volt, csökkent bal kamrai globális longitudinális strain (GLS: -11,8 %) mellett, a bal kamrai töltőnyomás nem volt emelkedett. Szív-MRI-vizsgálat megerősítette a súlyos balkamra-hipertrófia (LV<sub>max</sub>: 22 mm) jelenlétét, diffúz, kiterjedt késői kontraszthalmozással, amely a basalis, inferolateralis falon volt a legkifejezettebb. A beteg laborvizsgálata mérsékelten emelkedett NT-proBNP (427 pg/ml) és troponin T (41 ng/ml) értéket, csökkent vesefunkciót (eGFR: 59 ml/min/m<sup>2</sup>) és enyhe proteinuriát igazolt. A felmerülő Fabry-betegség irányában végzett specifikus vizsgálatok normális lyso-Gb3 értéket és mérsékelten csökkent alfa-galaktozidáz enzimszintet (a normális referenciaérték 45%-a) mutatott. A *GLA* gén genetikai vizsgálata egy bizonytalan hatású variánsként klasszifikált p.Ala143Thr variánst igazolt (NM\_000169.2:c.427G>A, rs104894845). Tekintettel arra, hogy a képalkotó vizsgálatok a felmerült tárolási és infiltratív szívizom-betegségeket egyértelműen sem kizárni, sem megerősíteni nem tudták, szívizom-biopsziát végeztünk, amely Fabry-betegséget vagy infiltratív betegséget egyértelműen kizárt, hipertrófiás cardiomyopathiára jellemző eltéréseket (fibrosis, myofiber disarray) mutatott.

**Következtetés:** A hipertrófiás cardiomyopathiát utánzó fenokópiák kardiális manifesztációjának elkülönítésére multidiszciplináris megközelítés, részletes képalkotó vizsgálatok, szükség esetén szívizom-biopszia és genetikai vizsgálat nyújthat segítséget.

**Kulcsszavak:** hipertrófiás cardiomyopathia, Fabry-kór, genetikai variáns

\*Member of the European Reference Network for rare, low prevalence, or complex diseases of the Heart (ERN GUARD Heart)

A kézirat 2023. 03. 28-án érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 06. 30-án került elfogadásra.

### Does the *GLA* p.Ala143Thr variant cause Fabry disease?

**Background:** The differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and of cardiac manifestations of HCM-mimicking phenocopies, e.g., Fabry disease, can cause significant diagnostic challenges in everyday clinical practice.

**Case report:** The 55-year-old male patient had a past medical history of hypertension, multiple hospital admissions for hypertensive excess, atherosclerosis, COPD, kidney involvement and stroke. During cardiological assessment, initiated because of dyspnea and effort intolerance, significant left ventricular hypertrophy (IVS: 21 mm, PW: 17 mm) was confirmed, without significant valve disease or left ventricular outflow tract obstruction. The left ventricular ejection fraction was preserved (EF: 64%), with decreased left ventricular global longitudinal strain (GLS: -11.8%) and normal left ventricular filling pressures. Cardiac MRI confirmed the presence of severe left ventricular hypertrophy (LV<sub>max</sub>: 22 mm) with diffuse, extensive late contrast enhancement, most pronounced at the basal and inferolateral wall. Laboratory findings showed moderately increased NT-proBNP (427 pg/ml) and troponin T (41 ng/ml) levels, with decreased renal function (eGFR: 59 ml/min/m<sup>2</sup>) and mild proteinuria. Specific studies for the suspected Fabry disease showed normal lyso-Gb3 and moderately decreased alpha-galactosidase enzyme levels (45% of normal reference value). Genetic testing of the *GLA* gene confirmed a p.Ala143Thr variant (NM\_000169.2:c.427G>A, rs104894845) classified as “variant of unknown significance”. Since imaging studies could neither exclude nor confirm the suspected storage or infiltrative myocardial diseases, myocardial biopsy was performed, which clearly excluded Fabry disease or infiltrative disease, and disclosed abnormalities characteristic of hypertrophic cardiomyopathy (fibrosis, myofiber disarray).

**Conclusion:** A multidisciplinary approach, including detailed imaging studies, and myocardial biopsy and genetic testing, if necessary, can help differentiate cardiac manifestations of phenocopies that mimic hypertrophic cardiomyopathy.

**Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy, Fabry disease, genetic variation

## Bevezetés

A hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) egy primer myocardiumbetegség, amelyet az esetek 40-60%-ában a szarkomer fehérjéit kódoló gének mutációi okoznak (1–9). Az estek további 5-10%-ában egyéb, specifikus génelterések állhatnak a betegség hátterében, amelyek a HCM morfológiai és klinikai képét utánzó, ún. HCM-fenokópiákat okozzák (10, 11). Ezen fenokópiák differenciáldiagnosztikai elkülönítése azért fontos, mert a diagnózis pontosításán túl specifikus terápiás konzekvenciák merülhetnek fel.

Az X-kromoszómához kötött öröklődő Fabry-betegség (FD, OMIM# 301500) a hipertrófiás cardiomyopathia egy ritka fenokópiája, amelyet az alfa-galaktosidáz-A enzim hiánya okoz (részletes áttekintésként ld. *Linhart A, et al. 2020*) (12). Az enzim csökkent vagy hiányzó működése következtében intralizoszómális glikoszfingolipid-lerakódás következik be, amely szervspecifikus vagy szisztémás Fabry-betegség kialakulásához vezet. Fabry-betegségben szenvedőkben dominál a szív érintettsége, vezetési zavar, balkamra-hipertrófia (BKH), vagy előrehaladottabb esetekben hipertrófiás cardiomyopathia formájában.

Az alfa-galaktosidáz-A enzim hiánya a fehérjét kódoló *GLA* gén mutációja következtében áll elő, ezért a genetikai vizsgálat kötelező lépés a betegség diagnosztikájában. A molekuláris genetikai diagnosztika fejlődése felgyorsította és nagy betegpopulációkban tette lehetővé a *GLA* gén mutációszűrését, de ennek a fo-

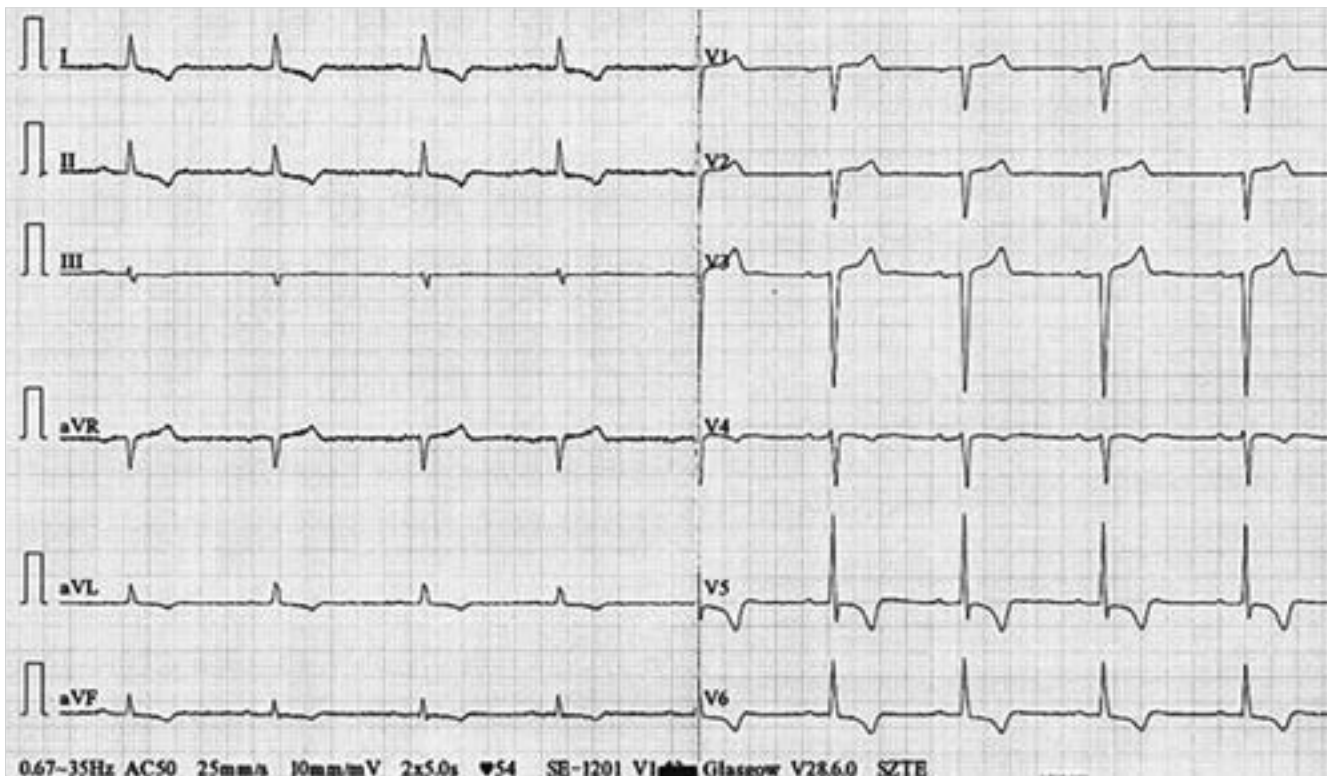
lyamatnak a következményeként jelentősen megnőtt a génben észlelt bizonytalan hatású genetikai variánsok (ún. „variant of unknown significance”, VUS) detektálási aránya is (13). Utóbbi variánsok észlelése esetén nincs elegendő bizonyíték sem a variáns egyértelműen kóros, sem egyértelműen ártatlan jellegének igazolására, így a betegséggel való kapcsolat igazolása, vagy kizárása nem lehetséges. Ilyen esetekben kiemelt fontosságú, hogy megtörténjen a VUS-variánst hordozó beteg minél alaposabb klinikai kivizsgálása, és a társuló fenotípus minél részletesebb karakterizálása.

Esetismertetésünkben egy dominálón hipertrófiás cardiomyopathia morfológiai képében jelentkező beteg esetét mutatjuk be, akiben az észlelt súlyos balkamra-hipertrófia differenciáldiagnosztikai elkülönítése jelentett nehézséget.

## Esetismertetés

A jelen észlelésekor 55 éves férfi beteg korábbi anamnézisében hipertónia, több alkalommal hipertenzív excessus miatti kórházi felvétel, ateroszklerózis és COPD szerepelt. Betegünk ismert, erős dohányos. 46 éves korában normális pajzsmirigyhormon-szintekkel járó göbös struma igazolódott.

47 évesen észlelték először mellkasi fájdalom miatt sürgősségi osztályon. Laborjában emelkedett troponin-T és D-dimer érték miatt mellkas-CT-angiográfia készült, amely az esetleges pulmonalis embóliát kizárta. Ezt kö-



**1. ÁBRA.** A beteg 12 elvezetéses testfelszíni EKG-felvétele, amelyen 54/min sinusritmus, normális PQ és QT<sub>c</sub>, keskeny QRS, I-II-aVL-aVF-V<sub>4-6</sub>-ban negatív T-hullám, V<sub>2-4</sub>-ig R-hullám-redukció, végtagi elvezetésekben low voltage látható

vetően a koronarográfia intervenciót nem igénylő 30-40%-os bal közös főtrzs és 20%-os jobb koronária-szűkületeket mutatott. Antianginás és antihipertenzív terápia került beállításra. További kivizsgálása kapcsán renográfia és hasi CT-angiográfia készült, amely vesemalformációt (mindkét vese a jobb oldali elhelyezkedése) írt le, a renalis artériákon stenosis nem volt.

Egy évvel később ismételten sürgősségi osztály észlelte mellkasi panaszokkal, emiatt rekoronarográfia készült, ami továbbra sem igazolt intervenciót igénylő szűkületet, továbbá koponya-CT-vizsgálat lacunaris infarktust írt le.

49 éves korától több alkalommal hospitalizálták hipertenzív excessushoz társuló szívelégtelenség miatt. Egyik, hipertoniológia osztályon történt felvételekor, vizsgálatai megtartott eGFR (73 ml/min/m<sup>2</sup>) mellett enyhe proteinuriát és magasabb lipidszinteket igazoltak, vércukor és HgbA<sub>1c</sub> értékei normáltartományban voltak. 24 órás vérnyomás-monitorozás során átlag RR: 166/94 Hgmm, max. RR: 204/115 Hgmm volt.

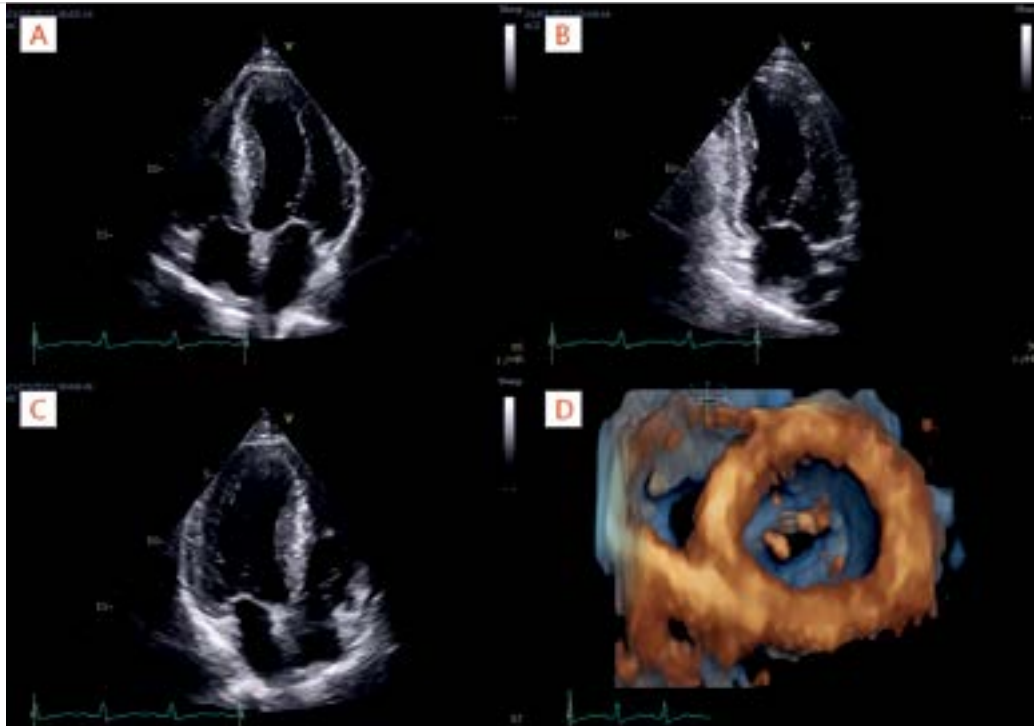
52 évesen készült transthoracalis echokardiográfiás vizsgálata igen jelentős koncentrikus balkamra-hipertrófiát mutatott (IVS: 20 mm, PW: 20 mm), mérsékelten csökkent bal kamra szisztolés funkció (EF: 48%) és diffúz hypokinesis mellett. DSA elvégzésekor bal oldali dystopia renis és kétoldali arteria femoralis okklúzió igazolódott, amely a jó kollaterálisok miatt intervenciót nem igényelt.

54 évesen egyre fokozódó fulladás és kifejezett terhelési intolerancia miatt pulmonológiai vizsgálatát kérték,

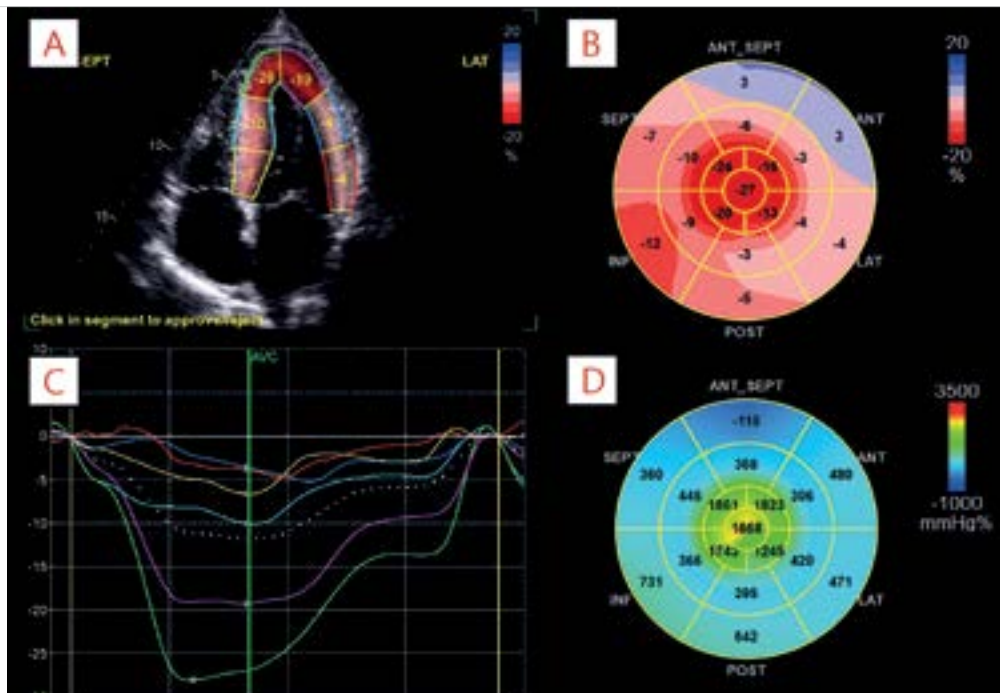
amely kapcsán történt légzésfunkciós vizsgálat enyhe restriktív légzészavart igazolt.

Egy év múlva, 55 éves korában került először észlelésre klinikánk szívelégtelenség ambulanciáján. EKG-n 54/min sinusritmus, normális PQ és QT<sub>c</sub>, keskeny QRS, I-II-aVL-aVF-V<sub>4-6</sub>-ban negatív T-hullám, V<sub>2-4</sub>-ig R-redukció, végtagi elvezetésekben low voltage volt látható (1. ábra).

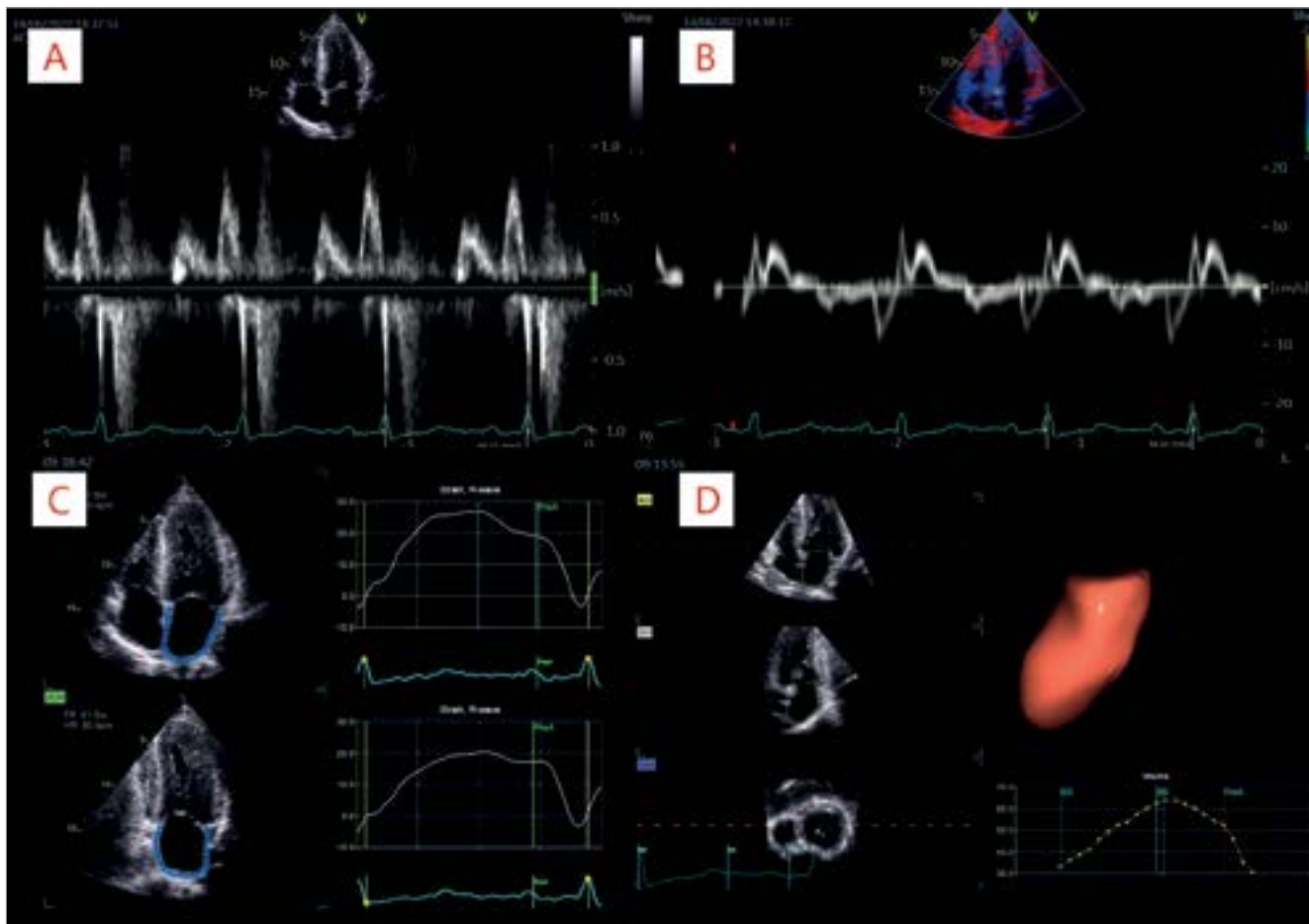
Kiterjesztett echokardiográfiát végeztünk (GE Vivid E95 R3, General Electric Healthcare), amely során standard vizsgálaton túl, bal kamrai, bal pitvari, jobb kamrai 2D speckle-tracking strain és bal kamrai myocardial work és 3D volumetrikus mérések történtek, korábban publikált protokoll szerint (14). A kissé tágabb pitvarok (LAVi: 39 ml/m<sup>2</sup>), normális balkamra-volumenek (EDV: 87 ml, az ESV: 31 ml), jelentős balkamra-hipertrófia (IVS: 21 mm, PW: 17 mm) (2. ábra) mellett szignifikáns vitium, jobbkamra-hipertrófia, aorta ascendens tágulat vagy a kiáramlási pályában szignifikáns mértékű obstrukció sem nyugalomban, sem provokációra nem volt igazolható. A bal kamra szisztolés funkcióját tekintve megtartott ejekciós frakció (EF: 64%), csökkent bal kamrai globális longitudinális strain (GLS: -11,8%) adódott (3. ábra, A-C panelek). Mitralis beáramlási görbe alapján enyhe relaxációs zavar mutatkozott, a noninvaszív nyugalmi értékek alapján (E/E', LAVi, Tr v, LASr) nem volt emelkedett a bal kamrai töltőnyomás (4. ábra). A 2D speckle-tracking analízis során a strain-mintázat elsősorban amyloidosisra típusos, bár nem specifi-



**2. ÁBRA.** Jelentős fokú balkamra-hipertrófia megjelenése transthoracalis 2D echokardiográfia és 3D echokardiográfia standard metszetein (A-PANEL: csúcsi 4 üregi felvétel; B-PANEL: csúcsi 2 üregi felvétel; C-PANEL: csúcsi 3 üregi felvétel). D-PANEL: transthoracalis 3D echokardiográfia keresztmetszeti rekonstrukció, a panel jobb oldalán a hipertrófiás bal kamra 3D képével



**3. ÁBRA.** A bal kamrai longitudinális strain és miokardiális munka echokardiográfias analízise. A-PANEL: Transthoracalis 2D echokardiográfia alapú bal kamrai longitudinális strain-analízis képe csúcsi 4 üreg felől, megtartott csúcsi, csökkent basális és középső szegmentum csúcs strainek. B-PANEL: longitudinális maximális csúcs strain-értékek megoszlása szegmentumonként, apical sparing, globális strain-értéke  $-11,8\%$ . C-PANEL: Bal kamrai longitudinális strain-idő görbék. A folytonos vonalak a laterális fal, és az inferior septum szegmentumait, a szaggatott vonal a globális longitudinális strain időbeli változását reprezentálja. D-PANEL: A bal kamrai miokardiális munka szegmentumonkénti megoszlása. A global work index csökkent,  $834 \text{ Hgmm}\%$



**4. ÁBRA.** Diasztolés funkció és pitvari funkció echokardiográfiás vizsgálata. **A-PANEL:** Mitralis beáramlás pulzatis hullámú Doppler-görbéje, amely relaxációs zavarra utal. **B-PANEL:** Mitralis septális anulus szöveti Doppler görbéje, alacsony  $e'$  (6 cm/s), és alacsony  $s'$  (8 cm/s) értékekkel. **C-PANEL:** 2D echokardiográfia alapú bal pitvari strain-analízis, amely csökkent bal pitvari reservoir strain-t mutat. **D-PANEL:** bal pitvar 3D volumetrikus és strain-analízis

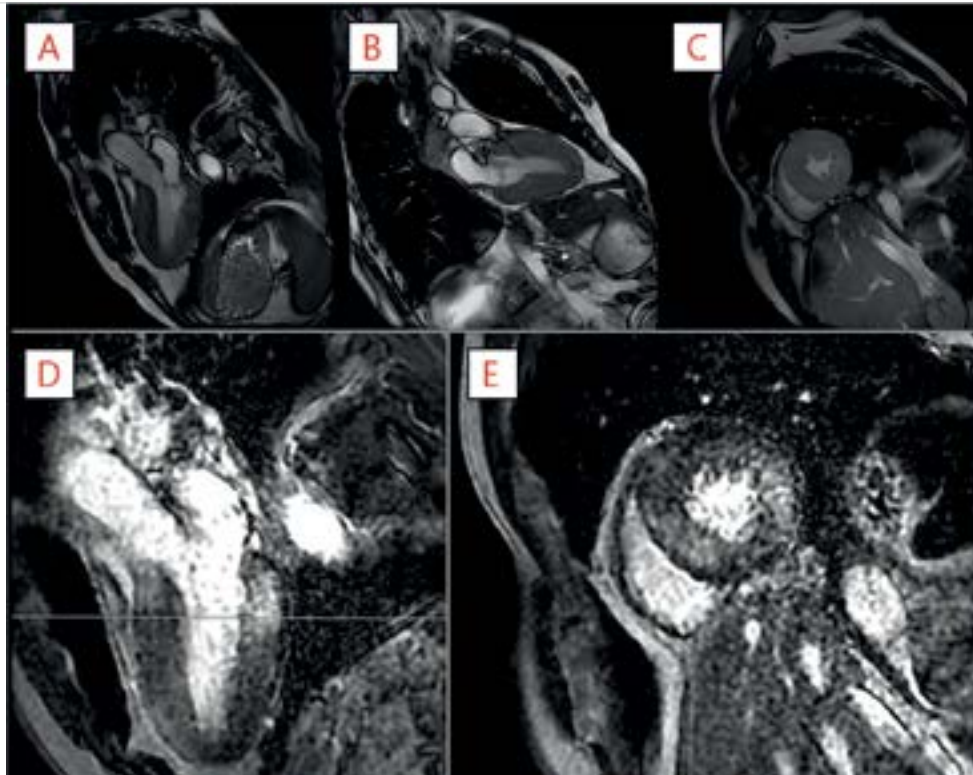
kus eloszlást mutatott, „apical sparing” formájában. A miokardiális munka paramétereitől a globális munkaindex (global work index, GWI) és a globális konstruktív munka (global constructive work, GCW) értékek jelentősen csökkentek [GWI: 834 Hgmm% (normáltartomány: 1270–2428 Hgmm%), GCW: 1024 Hgmm% (normáltartomány: 1650–2807 Hgmm%)], míg a globális munkahatékonyság (global work effectiveness, GWE) jelentősen csökkentebb volt [GWE: 87% (normáltartomány: 90±1,6%)] (3. ábra, D panel).

Szív MRI (GE Signa Artist 1.5 T) vizsgálat során súlyos balkamra-hipertrofia ( $LV_{max}$ : 22 mm), csökkent balkamra-funkció (EF: 41%, CO: 3,9 ml/perc), mérsékelten csökkent jobbkamra-funkció (EF: 47%) mutatkozott. Kontrasztanyag adását követően diffúz, kiterjedt késői kontraszthalmozás jelentkezett, amely a basalis, inferolateralis falon volt a legkifejezettebb (5. ábra).

A beteg laborvizsgálata mérsékelten emelkedett NT-proBNP (427 pg/ml) és troponin-T (41 ng/ml) értéket, csökkent vesefunkciót (eGFR: 59 ml/min/m<sup>2</sup>) és enyhe proteinuriát (24 órás fehérjeürítés 16,1 mg/l, 0,29 g/nap) igazolt.

A beteg anamnéziséét összegezve (veseérintettség, stroke, súlyos koncentrikus balkamra-hipertrofia, NYHA III funkcionális stádium) Fabry-betegség, infiltratív szívbetegség és hipertrofiás cardiomyopathia is felmerült. Fabry-betegség irányában végzett specifikus vizsgálatok normális lyso-Gb3 értéket (1 ng/ml; normális referenciaérték: ≤1,8 ng/ml) és mérsékelten csökkent alfa-galaktozidáz enzimszintet (6,9 μmol/l/h; a normális referenciaérték [≥15,3 μmol/l/h] 45%-a) mutatott. A GLA gén genetikai vizsgálata a kódoló génszakasz 427-ik pozíciójában egy G>A báziscserét igazolt (NM\_000169.2:c.427G>A), amely a fehérje 143-as kodonjánál egy alanin-threonin aminosavcseréhez vezet (p.Ala143Thr; rs104894845).

A Fabry-betegség extrakardiális érintettségének kivizsgálása során hasi UH diffúz májléziót, carotis Doppler UH-ateroszklerózist, ACE I.s. stenosiszt véleményezett. Neurológiai vizsgálata vékonyrost-neuropathiát mutatott, minor centrális tünettannal, ENG-vizsgálata bal oldali peroneus alagútszindrómát, a motoros rostok myelinkárosodását véleményezte, a jobb kézen észlelt szenzoros és motoros axon- és myelinkárosodással.



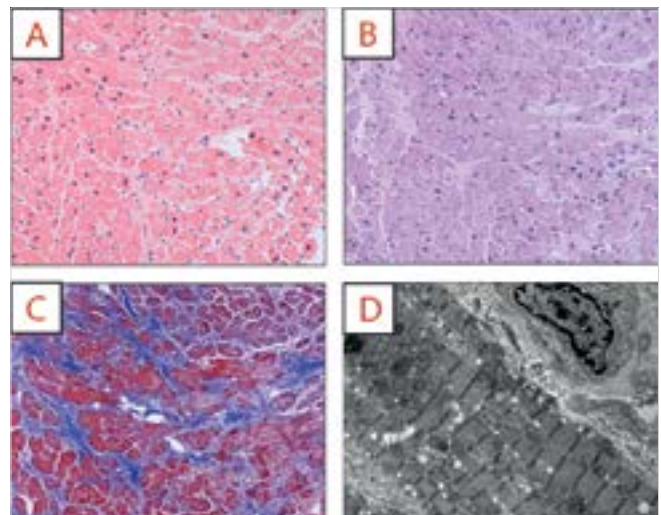
**5. ÁBRA.** Koncentrikus balkamra-hipertrofia megjelenése szív-MR-felvételén. Három- és kétüregi (A- ÉS B-PANELEK), illetve rövid tengelyi (C-PANEL) FIESTA (Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition) felvételek végdiasztolában. Késői kontrasztalmozásos (Clariscan) felvételek három (D-PANEL) és rövidtengelyi (E-PANEL) nézetből. A bal kamra basalis harmadában kifejezett kötőszövetes átépülés (bal kamra basalis harmad, hegszövet ~30-40%)

Virologiai és autoimmun vizsgálatainak eredménye negatív lett. Szemészeti véleményezése angiopathia hypertonica-t mutatott, cornea verticillata nem volt igazolható. Audiológiai vizsgálata kétoldali enyhe percepcióshypacusist véleményezett, bőrgyógyászati vizsgálat angiokeratoma-t nem észlelt. Fentiek alapján a Fabry-betegségre utaló esetleges extrakardiális érintettségek közül csak a neurológiai vizsgálat talált eltérést.

A kifejezett balkamra-hipertrofia etiológiájának tisztázása céljából végzett képalkotó vizsgálatok a felmerült tárolási és infiltratív szívizombetegségeket egyértelműen sem kizárni, sem megerősíteni nem tudták. Így szövettani igazolás mellett döntöttünk, szívizom-biopsziát végeztünk. A minták szövettani vizsgálata Fabry-betegséget és infiltratív betegséget egyértelműen kizárt. A fénymikroszkópos és elektronmikroszkópos vizsgálat hipertrofiás cardiomyopathiára jellemző eltéréseket (fibrosis, myofiber disarray) mutatott (6. ábra).

## Megbeszélés

Munkánkban egy olyan férfi beteg esetét ismertettük, akiben hipertrofiás cardiomyopathia morfológiai képében megnyilvánuló kardiális fenotípust észleltünk, és Fabry-betegségre utaló GLA génvariáns volt kimutatható. Tekintettel arra, hogy a végső differenciáldiag-



**6. ÁBRA.** A szívizom-biopsziás minta szövettani vizsgálata. **A PANEL:** hematoxillin-eozin (HE) festés, 20x-os objektív nagyítás. Tárolási betegségre gyanút keltő vacuolisatio nem észlelhető a hipertrofiás cardiomyocytákban. **B-PANEL:** PAS-reakció, 20x-os objektív nagyítás. Glikogén vagy egyéb glikált anyag intracelluláris felszaporodását nem lehetett kimutatni. **C-PANEL:** Crossmatch trichrome festés, 20x-os nagyítás. Intersticiális és pericelluláris fibrosis. **D-PANEL:** Transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) felvétel, 3000x-os nagyítás. Infiltratív eltérés az extracelluláris térben vagy Fabry-betegségre jellemző ultrastrukturális eltérés intracellulárisan nem látható. Hipertrofiás eltéréseken kívül rendszerint lefutású kontraktilis rostok (ún. „myofibrillar disarray”) mutatkoznak a szívizomsejtekben

nosztikai lépésként elvégzett szívizom-biopsziás vizsgálattal Fabry-kórra jellegzetes szövettani eltérések nem voltak igazolhatók, az eset szarkomer HCM-nek, és nem Fabry-betegség kardiális manifesztációjának vagy infiltratív cardiomyopathiának tartható.

Fentieket a genetikai eredmények részletes analízise is valószínűsíti. A GLA gén p.Ala143Thr variánsát (rs104894845) először egy csökkent alfa-galaktozidáz-A aktivitást mutató újszülöttnél írták le (15). Az Ala143 egy mérsékelten konzervált aminosav, amely egy funkcionális doménként nem karakterizált diszulfidkötésben helyezkedik el. A p.Ala143Thr szekvenciavariáns a semleges és nem-poláris alanin aminosavat, a semleges és poláris treonin aminosavval helyettesíti, amely hatásában egy nem nagymértékű fiziko-kémiai eltérés. A variáns *in-silico* prediktív analízise többnyire károsító hatást tételez fel.

A gnomAD adatbázis adatai alapján (<https://gnomad.broadinstitute.org>) a variáns A-allél teljes gyakorisága körülbelül 0,05% az átlagpopulációban (104/205433, beleértve összesen 29 hemizigóta egyént, amelyek közül 14, 30–75 éves kor közötti férfi is volt, ahol az életkor alapján a Fabry-betegségnek már manifesztálnia kellett volna). A legmagasabb megfigyelt allélgyakoriság 0,22% volt (44/19165, a svéd populáció esetében), az átlagos európai populációs allélprevalencia 0,09% értékével szemben. Ez a gyakoriság nem szignifikánsan magasabb, mint amit egy Fabry-betegséget okozó GLA patogén variáns esetén (0,00055 vs. 0,005) várnánk.

A GLA gén p.Ala143Thr variáns számos esetben került közlésre az irodalomban. Utóbbi irodalmi adatok szerint a variánst egy széles skálán elhelyezkedő fenotípus-spektrumban észlelték, aszimptómás, vagy enyhe tünetekkel jelentkező, későn megjelenő, nem klasszikus Fabry-betegségtől kezdődően, klasszikus Fabry-betegségig bezáróan (15–24). Az esetek többségében a Fabry-betegség későn kezdődő változatában írták le, és olyan egyéneknél azonosították, akiknél a szív, a cerebrovaszkuláris rendszer és a vese volt érintett (16, 23, 25–28). Azonban az érintett egyénekből származó szövettani minták, köztük az ideg, a szív és a vese biopsziás mintái ebben a változatban szenvedő egyéneknél nem mutattak hisztológiai bizonyítékot a Fabry-betegségekre (18, 21).

Fentiekén túl normális vagy maradék Gal-A enzimszinttel rendelkező, érintett férfibetegekről is beszámoltak (18–20), normális szérumszintű vagy szöveti Gb3-szintekkel. Utóbbi megfigyeléseket azok az *in vitro* funkcionális vizsgálatok is alátámasztják, amelyek a variáns megtartott maradék enzimaktivitásról számoltak be (22, 29). A maradék enzimaktivitás mértéke kb. 35% volt, amely mértékű csökkenés nem egyértelműen elég a betegség kialakításához. Fentiekkel szemben a betegség klasszikus formájában szenvedő férfibetegek Gal-A aktivitása nagyon alacsony (<1%) vagy hiányzik, míg a későn kialakuló, túlnyomórészt szívérintettséget mutató

férfibetegekben reziduális Gal-A aktivitás kimutatható ugyan, bár ez az enzimaktivitás még mindig messze a normálérték alatt, rendszerint a normálérték 30%-a alatt van. A klasszikus és késői betegségben szenvedő heterozigóta nőbetegek Gal-A aktivitása normális lehet, ami azt jelenti, hogy a diagnózishoz általában genotipizálásra és a kimutatott GLA variánsok pontos interpretálására van szükség.

A ClinVar adatbázis összesen 24 értékelést tartalmaz a GLA p.Ala143Thr variánsról (Variation ID: 10748), amelyek közül 17 esetben szerepel fenotípus-leírás (13 esetben Fabry-betegség, 2 esetben cardiomyopathia, 1 esetben hipertrófiás cardiomyopathia és 1 esetben kardiovaszkuláris fenotípus). A 17 értékelésből mindössze 4 esetben „patogén/valószínűleg patogén” (3 Fabry-betegség és egy HCM-fenotípus esetén) a variáns klasszifikációja, míg dominálón, 12 esetben „bizonytalan hatású variáns” (variant of unknown significance, VUS), és egy esetben „valószínűleg benignus” a variáns értékelése. Fentiekkel egybehangzóan az International Fabry Disease Genotype-Phenotype adatbázis (dbFGP) a p.Ala143Thr variánst valószínűleg benignus variánsként klasszifikálja, de a hordozó betegek és családtagok szoros klinikai követését javasolja a biztosabb megítélés érdekében.

A Fabry-betegség kardiális manifesztációjának és a szarkomer HCM elkülönítése fentieknek megfelelően jelentős differenciáldiagnosztikai problémát okozhat (30). Fabry-betegség merülhet fel olyan anamnesztikus panasz vagy tünet észlelése esetén, mint pl. látásromlás (katarakta, corneahomályok miatt), paresztézia, érzészavar, neuropathiás fájdalom jelenléte, hypohidrosis, vagy angiokeratomák előfordulása. Gyanút kelthető lehet pl. pre-excitáció nélküli rövid PR-intervallum vagy AV-blokk jelenléte az EKG-n. Echokardiográfiás vizsgálattal megvastagodott AV-billentyű, jobbkamra-hipertrófia, a balkamra-hipertrófia koncentrikus jellege és esetenként globális balkamra-hypokinesis (balkamra-tágulattal vagy anélkül) kelthet gyanút. A szív-MRI-vizsgálat típusos esetben bazális, postero-lateralis vagy infero-lateralis, mid-miokardiális heget mutat. A „gold standard” a szívizom-biopsziás minták szövettani elemzése, amely elektronmikroszkópos vizsgálattal típusos lamelláris testeket igazol (12). A két betegség elkülönítése azért is kiemelkedően fontos, mert Fabry-betegségben több etiológiai alapú kezelés (enzimpótló terápia, chaperon terápia, szubsztrát redukációs terápia) áll rendelkezésre (31–33). Utóbbi specifikus kezelések lassíthatják a betegség progresszióját, és javíthatják a betegek életminőségét.

## Következtetések

A hipertrófiás cardiomyopathiát utánzó HCM-fenokópiák, pl. a Fabry-betegség kardiális manifesztációjának elkülönítése jelentős differenciáldiagnosztikai nehézség-

get okozhat. Ilyen esetekben multidiszciplináris megközelítés, részletes képalkotó vizsgálatok, szükség esetén szívizom-biopszia és genetikai vizsgálat nyújthat segítséget.

## Nyilatkozat

**A szerzők kijelentik, hogy az eredeti közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.**

## Irodalom

- Geisterfer-Lowrance AAT, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999–1006. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90274-i](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90274-i)
- Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77(5): 701–12. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90054-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90054-x)
- Bonne G, Carrier L, Bercovici J, et al. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; 11(4): 438–40. <https://doi.org/10.1038/ng1295-438>
- Watkins H, Conner D, Thierfelder L, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; 11(4): 434–7. <https://doi.org/10.1038/ng1295-434>
- Kimura A, Harada H, Park J-E, et al. Mutations in the troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Gen* 1997; 16: 379–82. <https://doi.org/10.1038/ng0897-379>
- Mogensen J, Klausen I, Pedersen A, et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999; 103: R39–R43. <https://doi.org/10.1172/JCI6460>
- Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 1996; 13(1): 63–9. <https://doi.org/10.1038/ng0596-63>
- Toth T, Nagy V, Faludi R, et al. The Gln1233ter mutation of the myosin binding protein C gene: causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Int J Cardiol* 2011; 153(2): 216–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.062>
- Sepp R, Hategan L, Csanyi B, et al. The Genetic Architecture of Hypertrophic Cardiomyopathy in Hungary: Analysis of 242 Patients with a Panel of 98 Genes. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(5). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051132>
- Csanyi B, Popoiu A, Hategan L, et al. Identification of Two Novel LAMP2 Gene Mutations in Danon Disease. *Can J Cardiol* 2016; 32(11): 1355 e23–e30. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.071>
- Csanyi B, Hategan L, Nagy V, et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease With a Predominant Cardiac Phenotype. *Int Heart J* 2017; 58(3): 454–8. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-361>
- Linhart A, Germain DP, Olivetto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(7): 1076–96. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1960>
- Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol* 2014; 177(2): 400–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.09.001>
- Racz G, Takacs H, Kormanyos A, et al. Screening for Myocardial Injury after Mild SARS-CoV-2 Infection with Advanced Transthoracic Echocardiography Modalities. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(8). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081941>
- Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, et al. Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)* 1997; 3(3): 174–82.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2230047>

- Terryn W, Deschoenmakere G, De Keyser J, et al. Prevalence of Fabry disease in a predominantly hypertensive population with left ventricular hypertrophy. *International journal of cardiology* 2013; 167(6): 2555–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.069>
- Corry A, Feighery C, Alderdice D, et al. A family with Fabry disease diagnosed by a single angiokeratoma. *Dermatology online journal* 2011; 17(4): 5. <https://europepmc.org/article/MED/21549080>
- Smid BE, Hollak CE, Poorthuis BJ, et al. Diagnostic dilemmas in Fabry disease: a case series study on GLA mutations of unknown clinical significance. *Clin Genet* 2015; 88(2): 161–6. <https://doi.org/10.1111/cg.12449>
- De Brabander I, Yperzeele L, Ceuterick-De Groote C, et al. Phenotypical characterization of  $\alpha$ -galactosidase A gene mutations identified in a large Fabry disease screening program in stroke in the young. *Clinical neurology and neurosurgery* 2013; 115(7): 1088–93. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.003>
- Lenders M, Weidemann F, Kurschat C, et al. Alpha-Galactosidase A p.A143T, a non-Fabry disease-causing variant. *Orphanet journal of rare diseases* 2016; 11(1): 54. <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0441-z>
- Terryn W, Vanholder R, Hemelsoet D, et al. Questioning the Pathogenic Role of the GLA p.Ala143Thr "Mutation" in Fabry Disease: Implications for Screening Studies and ERT. *JIMD reports* 2013; 8: 101–8. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2012\\_167](https://doi.org/10.1007/8904_2012_167)
- Lukas J, Giese AK, Markoff A, et al. Functional characterisation of alpha-galactosidase a mutations as a basis for a new classification system in fabry disease. *PLoS genetics* 2013; 9(8): e1003632. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003632>
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *American journal of human genetics* 2006; 79(1): 31–40. <https://doi.org/10.1086/504601>
- Macklin S, Laney D, Lisi E, et al. The Psychosocial Impact of Carrying a Debated Variant in the GLA Gene. *Journal of genetic counseling* 2018; 27(1): 217–24. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10897-017-0139-y#citeas>
- Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, et al. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)* 2005; 83(8): 647–54. <https://doi.org/10.1007/s00109-005-0656-2>
- Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, et al. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(25): 2399–403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.062>
- Brouns R, Thijs V, Eyskens F, et al. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2010; 41(5): 863–8. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.579409>
- Varela P, Mastroianni Kirsztajn G, Motta FL, et al. Correlation between GLA variants and alpha-Galactosidase A profile in dried blood spot: an observational study in Brazilian patients. *Orphanet journal of rare diseases* 2020; 15(1): 30. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1274-3>
- Shabbeer J, Yasuda M, Benson SD, et al. Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations. *Human genomics* 2006; 2(5): 297–309. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-5-297>
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34(19): 1448–58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs397>
- Ashe KM, Budman E, Bangari DS, et al. Efficacy of Enzyme and Substrate Reduction Therapy with a Novel Antagonist of Glucosylceramide Synthase for Fabry Disease. *Mol Med* 2015; 21(1): 389–99. <https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00088>
- El Dib R, Gomma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7(7): CD006663. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006663.pub4>
- Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016; 375(6): 545–55. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1510198>