

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Studijní program: **Zobrazovací metody v lékařství**
Studijní obor: **Zobrazovací metody v lékařství**



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

MUDr. Daniel Rob

Role echokardiografie v hodnocení funkčních a strukturálních změn myokardu

Role of echocardiography in the evaluation of functional and structural changes of the
myocardium

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Praha, 2022

Prohlášení

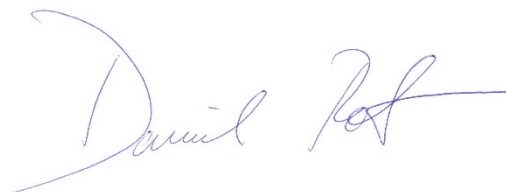
Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 6. 9. 2022

Daniel Rob

Podpis

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Daniel Rob', with a long horizontal stroke extending to the right.

Identifikační záznam:

ROB, Daniel. Role echokardiografie v hodnocení funkčních a strukturálních změn myokardu. *[The role of echocardiography in the evaluation of functional and structural changes of the myocardium]*. Praha, 2022. 102 stran. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, II. interní klinika 1. LF UK 2022. Školitel prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Poděkování

Rád bych touto cestou vyjádřil poděkování svému školiteli profesoru Aleši Linhartovi za jeho cenné rady a podporu při vedení mé disertační práce. Profesor Linhart je předním světovým odborníkem v oblasti kardiomyopatií, pod jehož vedením byla uskutečněna řada klíčových studií zabývajících se kardiovaskulárním postižením pacientů s Fabryho chorobou, a umožnil mi se podílet na vědeckých projektech s dlouholetou tradicí na našem pracovišti. Velký dík patří mému kolegovi MUDr. Josefu Markovi, se kterým jsem na projektech a publikacích uvedených v této práci spolupracoval; jeho preciznost, extenzivní znalosti a schopnosti v oblasti echokardiografie a statistické analýzy byly při tvorbě našich publikací zásadní. Věřím, že tato práce alespoň částečně reflektuje nabyté znalosti, které jsem získal od těchto dvou excelentních lékařů a vědců.

Dále bych rád poděkoval všem kolegům z II. interní kliniky a dalších pracovišť 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kteří s námi spolupracují na vědeckých projektech. Nemohu zmínit všechny, přesto bych rád podtrhnul velmi dobrou spolupráci s MUDr. Gabrielou Dostálovou a staniční sestrou Mgr. Jitkou Vlčkovou, jejichž ochota a energie byly v provedení prospektivní studie, která je hlavní částí této práce, velmi důležité.

V neposlední řadě děkuji své rodině, především manželce za pochopení a podporu nejen při sepisování této práce.

Abstrakt

Echokardiografie představuje klíčovou metodu hodnocení funkčních a strukturálních změn u nemocných se srdečním onemocněním. Fabryho choroba (FCH) je geneticky podmíněné (X-vázané) lysosomální střídaté onemocnění způsobené mutacemi v genu pro enzym alfa-galaktosidázu A. Kardiovaskulární postižení je hlavní příčinou morbidity a mortality těchto pacientů. Cílem našich prací bylo upřesnit diagnostiku a rizikovou stratifikaci kardiálního postižení u FCH za použití echokardiografie.

V první retrospektivní části projektu jsme analyzovali vztah mezi hladinou kyseliny močové, vznikem a progresí hypertrofie levé komory (LK) srdeční a výskytem klinických událostí. Výsledky naší studie ukázaly silný vztah mezi hladinou kyseliny močové, vznikem a progresí hypertrofie LK srdeční, mortalitou i kardiovaskulárními událostmi. Hladinu kyseliny močové lze u FCH používat jako snadno dostupný marker kardiovaskulárního rizika.

V druhé části retrospektivního projektu jsme analyzovali schopnost identifikovat Fabry kardiomyopatii pomocí techniky tkáňové dopplerovské echokardiografie (TDI). I přes nižší rychlosti pohybu mitrálního anulu hodnocené TDI u pacientů s FCH, je překryv hodnot s obecnou populací příliš velký na to, aby umožnil spolehlivou diagnostiku FCH v klinické praxi.

V prospektivním projektu jsme studovali prevalenci, charakteristiky, prognózu a validitu současných echokardiografických kritérií pro stanovení srdečního selhání u FCH. Zjistili jsme vysoký výskyt srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí, jehož hlavním patogenetickým mechanismem je koncentrická hypertrofie LK. Echokardiografické parametry index hmotnosti LK, diastolické funkce (E/e') a globální longitudinální strain měly největší přesnost pro stanovení diagnózy srdečního selhání, silně korelovaly s hladinou natriuretických peptidů a predikovaly celkovou mortalitu i kardiovaskulární komplikace.

**Klíčová slova: echokardiografie, levá komora srdeční, Fabryho choroba,
kardiomyopatie, srdeční selhání.**

Abstract

Echocardiography plays a key role in the evaluation of functional and structural changes of the heart. Fabry disease (FD) is a genetic (X-linked) lysosomal storage disease caused by mutations in the gene for alpha-galactosidase A. Cardiovascular involvement is a major cause of morbidity and mortality in FD. The aim of our work was to refine the diagnosis and risk stratification of Fabry cardiac involvement using echocardiography.

In the first part of our retrospective project, we analysed the relationship between the uric acid level, development, and progression of left ventricular (LV) hypertrophy and adverse events. Our results showed a strong relationship between uric acid level and progression of LV hypertrophy, mortality, and cardiovascular events. Uric acid can be used as a marker of cardiovascular risk in FD.

In the second part of our retrospective project, we analysed the diagnostic value of tissue doppler imaging (TDI) of mitral annular velocities in Fabry cardiomyopathy. Despite the lower TDI mitral annular velocities in FD, the overlap with the general population is too large to allow reliable diagnosis of FD in routine clinical practice.

In the prospective study, we analysed the prevalence, characteristics, prognosis and validity of the current echocardiographic criteria for heart failure (HF) in FD. The study found a high prevalence of symptomatic HF in FD. Heart failure with preserved ejection fraction caused by LV concentric hypertrophy was the dominant phenotype. Left ventricular mass index, E/e' and global longitudinal strain yielded the highest diagnostic utility for HF diagnosis and were significantly correlated with levels of natriuretic peptides and prognosis. Echocardiographic criteria proposed by current HF guidelines apply to Fabry patients and predict cardiovascular events.

Key words: echocardiography, left ventricular hypertrophy, Fabry disease, cardiomyopathy, heart failure

OBSAH

1. Úvod a přehled problematiky	12
1.1 Definice Fabryho choroby.....	13
1.2 Epidemiologie Fabryho choroby.....	13
1.3 Etiopatogeneze onemocnění.....	13
1.4 Diagnostika onemocnění.....	15
1.5 Klinický průběh a extrakardiální manifestace choroby.....	15
1.6 Léčba onemocnění.....	18
1.7 Kardiovaskulární manifestace Fabryho choroby.....	18
1.7.1 Postižení levé komory srdeční.....	19
1.7.2 Postižení pravé komory srdeční.....	20
1.7.3 Postižení převodního systému srdečního.....	21
1.7.4 Postižení chlopenního aparátu.....	21
1.7.5 Postižení cévního systému.....	22
1.8 Role echokardiografie v diagnostice, stratifikaci a léčbě onemocnění.....	22
1.8.1 Hodnocení strukturálních změn levé komory.....	22
1.8.2 Hodnocení systolické funkce levé komory.....	25
1.8.3 Hodnocení diastolické funkce levé komory.....	28
1.8.4 Hodnocení obstrukce výtokové traktu levé komory.....	29
1.9 Role magnetické rezonance v diagnostice, stratifikaci a léčbě choroby.....	30
2 Cíle práce a výzkumné hypotézy.....	32
3 Analýza role kyseliny močové v predikci rozvoje a progresu hypertrofie levé komory srdeční a významných klinických událostí.....	34
3.1 Úvod.....	34
3.2 Metody.....	35
3.2.1 Sledovaný soubor.....	35
3.2.2 Echokardiografie, hodnocení hypertrofie levé komory srdeční.....	35
3.2.3 Klinická a laboratorní data.....	35
3.2.4 Sledované události.....	37
3.2.5 Statistická analýza.....	37
3.3 Výsledky studie.....	38
3.4 Diskuze.....	42

3.5	Limitace studie	44
3.6	Závěr.....	44
4	Analýza senzitivity a specificity tkáňové dopplerovské echokardiografie v diagnóze Fabryho choroby	45
4.1	Úvod.....	45
4.2	Metody	46
4.2.1	Sledovaný soubor.....	46
4.2.2	Echokardiografie, technika tkáňové dopplerovské echokardiografie.....	46
4.2.3	Statistická analýza.....	47
4.3	Výsledky studie	48
4.4	Diskuze.....	53
4.5	Limitace studie	55
4.6	Závěr.....	55
5	Prospektivní analýza prevalence, charakteristiky srdečního selhání, aplikovatelnosti echokardiografických kritérií a jejich prognostického významu u Fabryho choroby	56
5.1	Úvod.....	56
5.2	Metody	57
5.2.1	Sledovaný soubor	57
5.2.2	Klinické a laboratorní vyšetření	57
5.2.3	Definice srdečního selhání	58
5.2.4	Echokardiografie, kritéria, technika globálního longitudinálního strainu	58
5.2.5	Sledování a hodnocení kardiovaskulárních událostí	60
5.2.6	Statistické zpracování	61
5.3	Výsledky	62
5.3.1	Průběh pacientů ve studii a základní charakteristika souboru	62
5.3.2	Echokardiografická charakteristika souboru	66
5.3.3	Korelační analýza echokardiografických parametrů a hladiny natriuretických peptidů	68
5.3.4	Diagnostická přesnost doporučených echokardiografických kritérií pro diagnostiku srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti z roku 2021	69
5.3.5	Diagnostická přesnost doporučených echokardiografických kritérií pro diagnostiku srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory z roku 2019.....	70

5.3.6 Prognostická hodnota stanovení diagnózy, echokardiografických kritérií a natriuretických peptidů	71
5.4 Diskuze.....	74
5.5 Limitace studie	78
5.6 Závěr.....	78
6 Shrnutí práce	80
7 Literatura	83
8 Seznam zkratk.....	95
9 Seznam tabulek	98
10 Seznam grafů	99
11 Seznam obrázků	100
12 Seznam literatury autora	101

1. Úvod a přehled problematiky

Echokardiografie je základní metodou hodnocení funkčních a strukturálních změn u nemocných s různými onemocněními myokardu. Stávající data a postupy používané v kvantifikaci jednotlivých srdečních struktur, tvorbě diagnostických kritérií a algoritmů vznikají většinou na základě sledování a analýzy rozsáhlých souborů nemocných v obecné populaci. Takto získaná a interpretovaná data jsou však výsledkem nutné simplifikace a často nejsou schopna reflektovat specifické charakteristiky jednotlivých subpopulací ani splnit nároky na přesnost a reprodukovatelnost u patologických změn mírného stupně. Mezi specifické populace, kde je aplikovatelnost a reprodukovatelnost kritérií i algoritmů spleťtá, patří pacienti s kardiomyopatiemi (hypertrofická kardiomyopatie, restriktivní kardiomyopatie a další), (Elliot P.M. et al., 2014). Pro přesnou diagnostiku, rizikovou stratifikaci a s tím související správnou léčbu pacientů potřebujeme cílené studie.

V rámci II. interní kliniky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze je koncentrována celorepubliková péče o pacienty s Fabryho chorobou (FCH). Centrum pro FCH se již více než 20 let systematicky věnuje diagnostice a léčbě pacientů s tímto metabolickým onemocněním a patří mezi přední světová centra klinického výzkumu této choroby (Linhart A. et al., 2000; Linhart A. et al., 2007; Paleček T. et al. 2008; Kovárník T. et al., 2008; Marek J. et al., 2018). Jedním z hlavních a prognosticky nejvýznamnějších projevů tohoto multiorgánového onemocnění je postižení kardiovaskulárního systému (Linhart A. et al., 2020). Echokardiografie hraje zásadní roli v diagnostice, sledování i rozhodování o léčbě těchto pacientů (Linhart A. et al., 2020).

Cílem předkládané disertační práce je shrnout poznatky z výzkumu zaměřeného na hodnocení funkčních a strukturálních změn myokardu pomocí echokardiografie u pacientů s Fabryho chorobou.

1.1 Definice Fabryho choroby

Fabryho choroba (FCH) je geneticky podmíněné (X-vázané) lysosomální střídavé onemocnění způsobené mutacemi v genu pro alfa-galaktosidázu A (GLA). Mutace v genu GLA vedou ke snížení či úplné absenci enzymatické aktivity alfa-galaktosidázy A (AGAL-A). Výsledkem je akumulace glykosfingolipidů v tkáních a orgánech, které vede k jejich poškození a klinické manifestaci onemocnění (Germain D.P., 2010; Linhart A. et al., 2020).

1.2 Epidemiologie Fabryho choroby

Incidence FCH se zásadně liší dle studované populace a použitých metod. Historicky udávaná čísla s incidencí méně než 1 pacient na 100 000 obyvatel (Poorthuis B.J. et al., 1999) se ukázala jako značně podhodnocená a novorozenecké screeningové programy z Itálie a Taiwanu odhalily incidenci mutací 1:3100 (Spada M. et al., 2006), respektive 1:1600 u mužské populace (Lin H. Y. et al., 2009) s jasnou dominancí tzv. late-onset mutací často podmiňující kardiální variantu FCH s manifestací v dospělosti (Elleder M. et al., 1990). Nadále však probíhá výzkum ohledně patogenity některých variant a mutací (Lukas J. et al., 2016) a řada genových variant dříve považovaných za patogenní je dnes hodnocena jako benigní nebo nejasného významu (Doheny D. et al., 2018). Výskyt FCH v cílených screeningových programech u pacientů s nejasnou hypertrofií levé komory srdeční se pohybuje v rozmezí od 1 až ke 12 % dle stanovených kritérií (Paleček T. et al., 2014; Doheny D. et al., 2018; Linhart A., et al., 2020).

1.3 Etiopatogeneze onemocnění

Základní příčinou FCH je mutace genu GLA umístěného na chromozómu X (Xq 21). V současnosti je popsáno více než 900 různých mutací tohoto genu (Stenson P.D. et al., 2017).

Výsledkem většiny mutací je absence či výrazná redukce produkce enzymu AGAL-A. V důsledku minimální či chybějící enzymatické aktivity dochází k progresivní akumulaci glykosfingolipidů, převážně globotriaosylceramidu (Gb₃) a globotriaosylsphingosinu (lyso-Gb₃) v lysosomech (Brady R.O. et al., 1967). Strádání v lysosomech vede k narušení buněčného energetického metabolismu, transportu, zvýšenému oxidativnímu stresu, až buněčné smrti, dochází k narušení funkce malých cév, tkáňové ischemii a rozvoji ireversibilní fibrózy (Germain D.P., 2010; Weidemann F. et al., 2013). Dle závažnosti enzymatického defektu tento primární patogenetický proces startuje již ve fetálním stádiu, časně po narození, nebo v dětství (Vedder A.C. et al., 2006). Na rozdíl od většiny lysosomálních strádavých onemocnění však FCH zůstává v prvních letech života a u tzv. atypických forem i několik desetiletí klinicky asymptomatická či oligosymptomatická (Germain D.P., 2010). Věkem podmíněná akumulace glykosfingolipidů může vyústit v selhání srdce, ledvin, kardiovaskulární i neurologické komplikace, jež významně limitují kvalitu i délku života nemocných (Linhart et al., 2007; Linhart et al., 2020).

Dlouhou dobu byla díky své X-vázané dědičnosti FCH považována dominantně za onemocnění dospělých hemizygotních mužů s multiorgánovým postižením, tzv. klasickým fenotypem. Teprve později byly definovány atypické formy onemocnění s dominantním postižením srdce, tzv. kardiální varianta. Ta byla prvně popsána českými vědci z 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (Elleder M. et al., 1990). Dále byla popsána varianta choroby s dominujícím postižením ledvin, tzv. renální varianta (Nakao S. et al., 2003). Stejně tak ženy byly vzhledem k X-vázané dědičnosti onemocnění dlouhou dobu považovány za asymptomatické přenašeče mutace, teprve později bylo prokázáno, že řada z nich (až 70 %) má symptomatické postižení (Wilcox W.R. et al., 2008). Projev FCH u heterozygotních žen je kromě genetické mutace významně ovlivněn procesem inaktivace chromozomu X (lyonizace), ženy jsou tak v tomto

ohledu genetickými mozaikami (Dobrovolný R. et al. 2005; Wilcox W.R. et al., 2008; Řeboun M. et al., 2022), rozsah a závažnost orgánového postižení je u žen velmi variabilní.

1.4 Diagnostika onemocnění

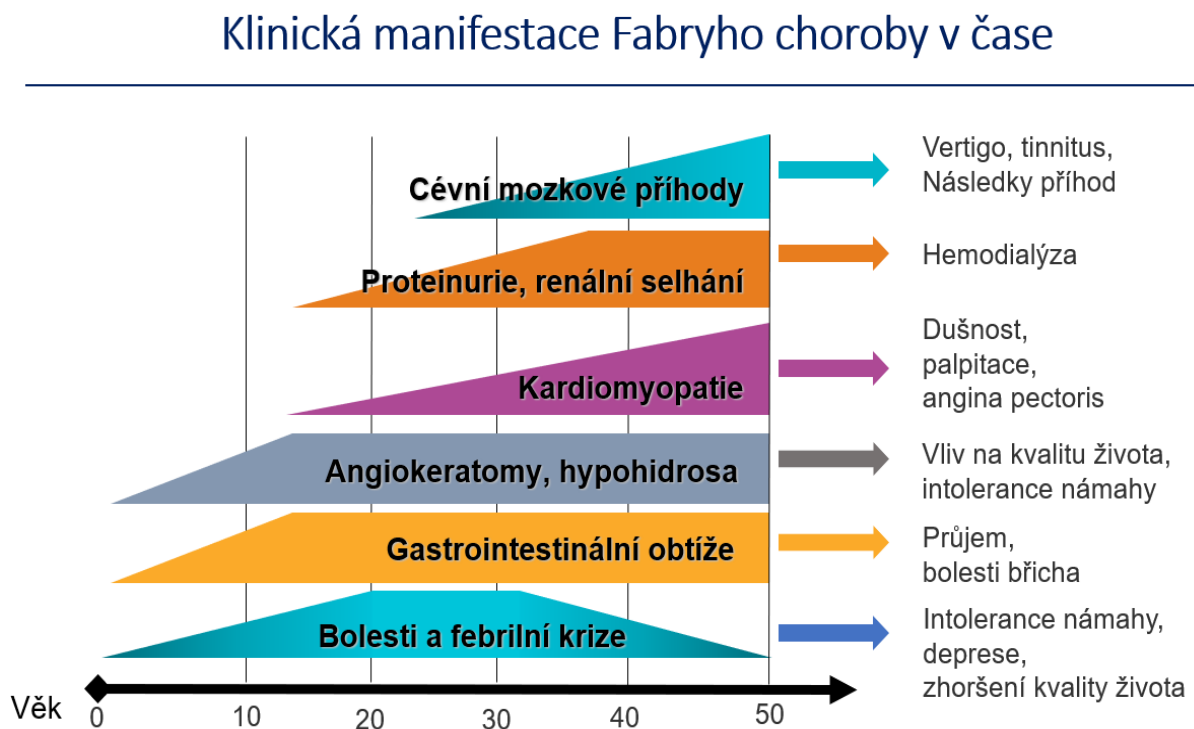
Vzhledem k relativní vzácnosti FCH a zmíněné klinické variabilitě je onemocnění často diagnostikováno pozdě či při cílených screeningových programech v populaci. V některých pracích bylo dokumentováno diagnostické zpoždění až 15 let od vzniku prvních symptomů (Wilcox W.R. et al., 2008). Screeningovou metodou pro záchyt FCH je stanovení enzymatické aktivity AGAL-A ze suché kapky krve. V případě pozitivního screeningového testu či jasného klinického podezření na FCH je základem diagnózy u mužské populace stanovení hladiny aktivity enzymu AGAL-A v leukocytech z odběru krve (Hoffmann B. et al., 2005). V případě žen je situace složitější, jelikož celá řada z nich má enzymatickou aktivitu v určité míře zachovanou a spolehlivým testem je genetické vyšetření GLA (Linthorst G.E. et al., 2005). Nicméně i nález genetické mutace je nutné interpretovat v kontextu residuální enzymatické aktivity a klinických obtíží pacienta. V posledních letech se diagnosticky uplatňuje také stanovení plazmatické hladiny lyso-Gb3, které umožňuje vyslovit podezření na onemocnění i u žen před provedením genetického vyšetření (Nowak A. et al., 2017).

1.5 Klinický průběh a extrakardiální manifestace choroby

Fabryho choroba je onemocnění širokého spektra projevů a průběhů. Manifestace choroby je u každého pacienta individuální, a to dokonce i v rámci jedné rodiny. Zásadní pro rychlost i závažnost rozvoje symptomů je typ genetické mutace, s tím související residuální enzymatická aktivita AGAL, věk (časem podmíněná akumulace glykosfingolipidů) a dále i léčba choroby a přidružených komplikací. V klinické praxi se tak rozlišuje klasický fenotyp FCH

charakterizovaný multiorgánovým postižením s výskytem symptomů již od dětství (podmíněný úplnou absencí produkce AGAL) (Germain D.P., 2010) a atypické tzv. late-onset varianty, kde je postižen dominantně jeden orgán (kardiální, renální varianta), (Elleder M. et al., 1990; Nakao S. et al., 2003), u kterých se obtíže manifestují až v dospělosti (3-6. decennium) díky zachovalé residuální aktivitě AGAL. Rozvoj orgánových komplikací v průběhu života pacientů s FCH je znázorněn v **Grafu 1.1**.

Graf 1.1. Manifestace a rozvoj hlavních orgánových komplikací v průběhu života pacientů s Fabryho chorobou (převzato a přeloženo z Linhart A. et al., 2007).



V dětském věku je prvním projevem FCH postižení tenkých vláken periferních nervů, které může vést jak k akutním atakám bolestí především v oblasti končetin, které jsou často spjaty s horečkou (tzv. febrilní krize), tak chronickým bolestem s akroparestéziemi (Hopkin R.J. et al., 2008). V dospívání se objevují nespecifické gastrointestinální obtíže (nauzea, průjmy, bolesti břicha, hubnutí), (Hoffmann B. et al., 2007). V mládí se také může objevit absence či významná redukce pocení (anhidrosa, hypohidrosa) s intolerancí námahy (Orteu C.H. et al., 2007). Relativně specifickým symptomem u klasických forem onemocnění je rozvoj velkého množství angiokeratomů (cévní lakuny v dermis vzniklé poškozením endotelu s ektázií cév) v predilekčním lokalizacích (pupek, třísla, hýždě), díky kterým byla FCH prvně literárně popsána a dlouhou dobu vedena pod názvem Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry J., 1898; Anderson W., 1898; Lacina L. et al., 2017). Dále se mohou již v dospívání objevit postižení očí (cornea verticillata, tortuozita retinálních cév), poruchy sluchu (tinnitus, hypakusis), chronická únava (Germain D.P., 2010). Tyto symptomy významně snižují kvalitu života pacientů. Společně s kardiovaskulárním postižením je prognosticky nejvýznamnější postižení ledvin. Postupná depozice glykosfingolipidů v buňkách ledvin vede k rozvoji renální insuficience s postupně narůstající proteinurií, která bývá nezdědka zachycena až v pokročilých stádiích, někdy dokonce až ve fázi renálního selhání s nutností dialýzy (Schiffmann R. et al., 2009). Renální selhání může u klasických forem FCH nastat již ve třetí dekádě života (Schiffmann R. et al., 2009). Prognosticky významné je i cerebrovaskulární postižení malých cév centrálního nervového systému, které se může projevit bolestmi hlavy, transitorními ischemickými atakami a cévní mozkovou příhodou (Sims K. et al., 2009). V neposlední řadě u pacientů s FCH může dojít i k postižení dýchacích cest s obstrukční poruchou ventilace (Magage S. et al., 2005), častější je u pacientů i rozvoj hypotyreózy, skeletálního postižení a depresivních poruch (Germain D.P., 2010).

1.6 Léčba onemocnění

Vzhledem k nutnosti interdisciplinární péče a vysoké ceny je léčba FCH centralizována. Základem specifické léčby FCH již přes 20 let zůstává enzymatická substituční terapie (enzyme replacement therapy, ERT) rekombinantní AGAL, které v mnoha studiích prokázala efektivitu na stabilizaci a zpomalení progresu onemocnění (Lenders M. et al., 2021; Van der Veen S.J. et al., 2021). V současné době jsou komerčně dostupné dva preparáty (agalsidase-alfa a agalsidase-beta), které se podávají formou infuze ve 14denních intervalech (Lenders M. et al., 2021). Enzymatická léčba má malé riziko nežádoucích účinků a intolerance, nicméně až 40 % pacientů na léčbě generuje významnou tvorbu protilátek, které inhibují účinnost léčby (Lenders M. et al., 2016). Další dostupnou specifickou léčbou, která je rezervována jen pro pacienty se specifickými formami mutací (tzv. amenable mutace), jsou chaperony. Jedná se o molekuly, které dokážou residuální enzym AGAL v těle pacientů stabilizovat a zabránit jeho degradaci v endoplazmatickém retikulu buněk, a tím zvýšit enzymatickou aktivitu (Lenders M. et al., 2021). V klinických studiích tento perorální lék prokázal efektivitu, především na regresi hypertrofie LK srdeční (Germain D.P. et al., 2016; Germain D.P. et al., 2019; Hughes D.A. et al., 2017). U FCH lze v této dekádě očekávat významný pokrok v léčbě, jelikož v klinickém výzkumu jsou nové formy ERT, substrát redukční terapie (léky redukující hladiny Gb3) a zároveň probíhá několik klinických studií v oblasti genetické léčby (Lenders M. et al., 2021).

1.7 Kardiovaskulárního manifestace Fabryho choroby

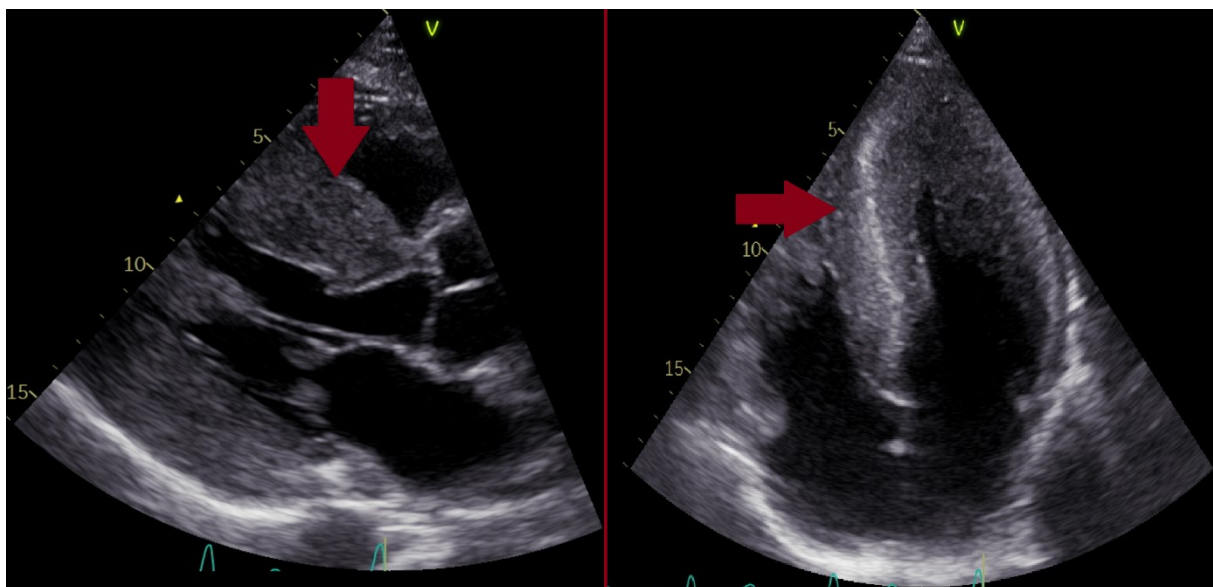
Podkladem kardiovaskulárního postižení je již zmíněná progresivní akumulace glykosfingolipidů v buňkách srdce (kardiomyocyty) a cévní stěny (endotel a myocyty), vedoucí k jejich hypertrofii a později i nahrazující fibróze (Elleder M. et al., 1990). Klinickým projevem kardiovaskulárního postižení u pacientů s FCH je rozvoj námahové dušnosti, anginy pectoris,

palpitací a synkop (Linhart A. et al., 2020). Akumulace postihuje i buňky převodního systému s vysokým rizikem rozvoje převodních poruch a fibroblasty chlopní s rozvojem aortální a mitrální regurgitace. Kardiovaskulární komplikace představují v současné době hlavní příčinu morbidity a mortality pacientů s FCH (Linhart A. et al., 2020).

1.7.1 Postižení levé komory srdeční

Postupně progredující koncentrická hypertrofie myokardu je jedním z nejtypičtějších projevů FCH (Linhart A. et al., 2007, Linhart A. et al. 2020), **Obrázek 1.1**.

Obrázek 1.1. Výrazná koncentrická hypertrofie LK srdeční u pacienta s klasickou formou FCH při vyšetření TTE v parasternální projekci na dlouhou osu (šipka vlevo) a v apikální čtyřdutinové projekci (šipka vpravo).



Výskyt hypertrofie LK narůstá s postupujícím věkem, u mužů se objevuje nejčastěji ve 3-4. dekádě života pacientů, u žen většinou o dekádu později (Linhart A. et al., 2007). Rozvoj a tíže symptomů úzce souvisí s přítomností a závažností hypertrofie LK (Linhart A. et al., 2007). Asymetrická septální hypertrofie či apikální forma hypertrofie LK se vyskytují u pacientů s FCH vzácněji (Deva D.P. et al., 2016). Specifikem u pacientů s výraznou hypertrofií LK srdeční je možný výskyt obstrukce výtokového traktu (LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction), (Elliot P.M. et al., 2014; Zemánek D. et al., 2021). Obstrukce je charakteristická především pro pacienty s autosomálně dominantní formou hypertrofické kardiomyopatie, její výskyt u pacientů s FCH je považován za relativně vzácný (Elliot P. et al., 2014; Linhart A. et al., 2020), nicméně prozatím chybí větší cílené studie analyzující výskyt LVOTO u FCH. Progredující hypertrofie postupuje v ireversibilní nahrazující fibrózu, která je typicky nejvíce vyjádřená v posterolaterálních segmentech LK srdeční a začíná mid-myokardiálně (Kramer J. et al., 2014). Patogeneze rozvoje fibrózy primárně v posterolaterálních segmentech nebyla dosud objasněna, jedna z pracovních teorií je, že se jedná o místo největšího mechanického stresu (Weidemann F. et al., 2005). Výskyt posterolaterální fibrózy je sice pro Fabry kardiomyopatii charakteristický, ale specifická a senzitivita tohoto jevu není vysoká, jelikož se může vyskytovat i u jiných kardiomyopatií, a navíc je projevem pokročilé formy onemocnění. Hypertrofie a nahrazující fibróza vedou ke komplexnímu postižení LK srdeční, které se klinicky projevuje progredující dušností, rozvojem syndromu srdečního selhání, zvýšeným rizikem arytmii a náhlé srdeční smrti (Linhart A. et al., 2020).

1.7.2 Postižení pravé komory srdeční

Dlouhou dobu byla pozornost upřena pouze na hypertrofii LK srdeční, později se ukázalo, že i hypertrofie pravé komory srdeční je u FCH častá (až 40 % vyšetřovaných pacientů), nicméně ve většině případů není spojena s dilatací pravé komory ani systolickou dysfunkcí pravé komory

(Paleček T. et al. 2008). Hypertrofie pravé komory u pacientů s FCH téměř vždy doprovází hypertrofii LK srdeční. Některé práce ukazují, že klinický a prognostický význam hypertrofie pravé komory je proto v porovnání s hypertrofií LK srdeční spíše marginální (Graziani F. et al., 2020).

1.7.3 Postižení převodního systému srdečního

Elektrokardiografické (EKG) abnormality jsou někdy prvním projevem kardiálního postižení u pacientů s FCH a zahrnují změnu voltážových kritérií, repolarizační změny (změny ST úseků, inverze vln T, obraz zatížení LK), které souvisí s postupně se rozvíjející hypertrofií LK (Namdar M. et al., 2011; Linhart A. et al., 2020). Relativně charakteristické je zkrácení PR intervalu bez známek preexcitace, které je však přítomno jen u menší části pacientů. U pacientů se díky strukturálním změnám myokardu i převodního systému srdečního vyskytují ve zvýšené míře supraventrikulární, komorové arytmie i bradyarytmie (O'Mahony C. et al., 2011). Pravidelné kontroly ekg a holterovská monitorace jsou tedy rutinní praxí u všech pacientů s FCH (Linhart A. et al., 2020).

1.7.4 Postižení chlopenního aparátu

Degenerativní změny a mírné zbytnění chlopenního aparátu vede většinou k mírným a klinicky nesignifikantním regurgitacím na chlopních. U menšího procenta pacientů s FCH se může vyskytnou významná mitrální regurgitace v důsledku degenerativních změn, prolapsu cípů a změn geometrie levé komory (Linhart A. et al. 2000; Linhart A. et al., 2020).

1.7.5 Postižení cévního systému

V patogenezi a rozvoji orgánového poškození hraje důležitou roli akumulace Gb3 v cévní stěně. Abnormality cévního systému jsou společným jmenovatelem kardiálního, renálního i cerebrovaskulárního postižení (Germain D. et al., 2010). Pacienti s FCH mají akcelerovanou a difuzní formu ischemické choroby srdeční, jejíž detailní intravaskulární charakteristika byla analyzována na našem pracovišti (Kovárník T. et al., 2008). Postižení cévní stěny není lokalizováno pouze na srdce a zahrnuje i remodelaci aorty (Barbey F. et al., 2010), výskyt ektázií, ztlustění intima-media IMT v karoticko-vertebrálním řečišti (Barbey F. et al., 2006) i postižení periferních tepen a žil (Rob D. et al., 2017).

1.8 Role echokardiografie v diagnostice, stratifikaci a léčbě onemocnění

Transtorakální echokardiografie (TTE) představuje základní neinvazivní metodu pro diagnostiku a stratifikaci rizika pacientů s kardiomyopatií včetně FCH. Informace získané pomocí echokardiografie jsou u FCH klíčové v rozhodování o zahájení specifické i nespecifické terapie. Většinu informací týkající se morfologických změn LK srdeční získáváme vyšetřením ve dvojrozměrném (2D) zobrazení a pomocí metod Dopplerovské echokardiografie. U pacientů s FCH se také ve zvýšené míře uplatňuje použití pokročilých moderních metod analýzy deformace myokardu, především speckle-tracking echokardiografie (Linhart A. et al., 2020).

1.8.1 Hodnocení strukturálních změn levé komory

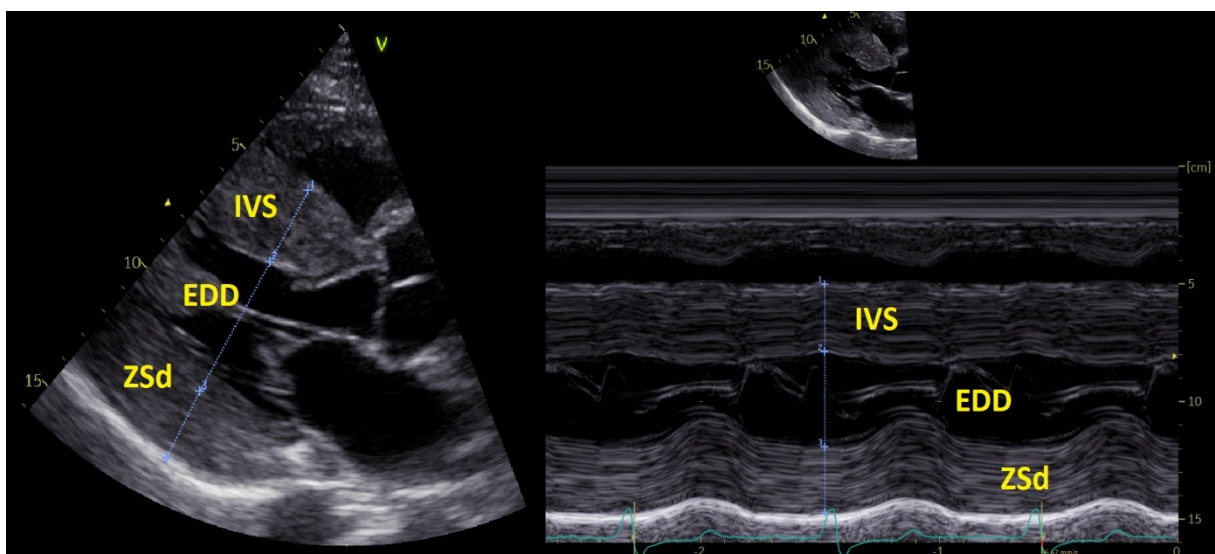
Současným standardem hodnocení rozměrů LK srdeční je stanovení tloušťky stěn a dutiny LK ve 2D zobrazení z parasternální projekce na dlouhou osu lineární technikou ve výši cípů mitrální chlopně na konci diastoly a na konci systoly (Lang R. et al., 2015). Vzácněji se dnes

užívá stanovení rozměrů LK technikou M-mode, kdy je při měření obtížnější určit kolmou rovinu na osu myokardu a získaná rovina nemusí reflektovat lokální změny geometrie levé komory, **Obrázek 1.2.** Z naměřených hodnot na konci diastoly získáváme kalkulací pomocí modifikované rovnice krychle (Devereux, R.B. et al., 1986) hmotnost levé komory (left ventricular mass, LVM):

$LV\ mass = 0,8 \cdot 1,04 \cdot [(IVSd + EDD + ZSd)^3 - EDD^3] + 0,6\ g$, kde IVSd je interventrikulární septum v diastole, EDD enddiastolický rozměr LK a ZSd je zadní stěna v diastole.

Hodnota je po indexaci na velikost tělesného povrchu, (left ventricular mass index, LVMI) a zohlednění pohlaví pacienta zlatým standardem pro určení přítomnosti hypertrofie levé komory (Lang R. et al., 2015). Dalším krokem je stanovení geometrie LK, pro který využíváme parametr relativní tloušťky stěn (relative wall thickness, RWT), ten je kalkulován z následující rovnice: $RWT = 2 \cdot ZSd / EDD$, (Lang R. et al., 2015).

Obrázek 1.2. Měření parametrů LK pro kalkulaci hmotnosti LK pomocí echokardiografie, vlevo nejčastěji užívaná technika ve 2D zobrazení v parasternální projekci na dlouhou osu, vpravo technika pomocí M-mode.

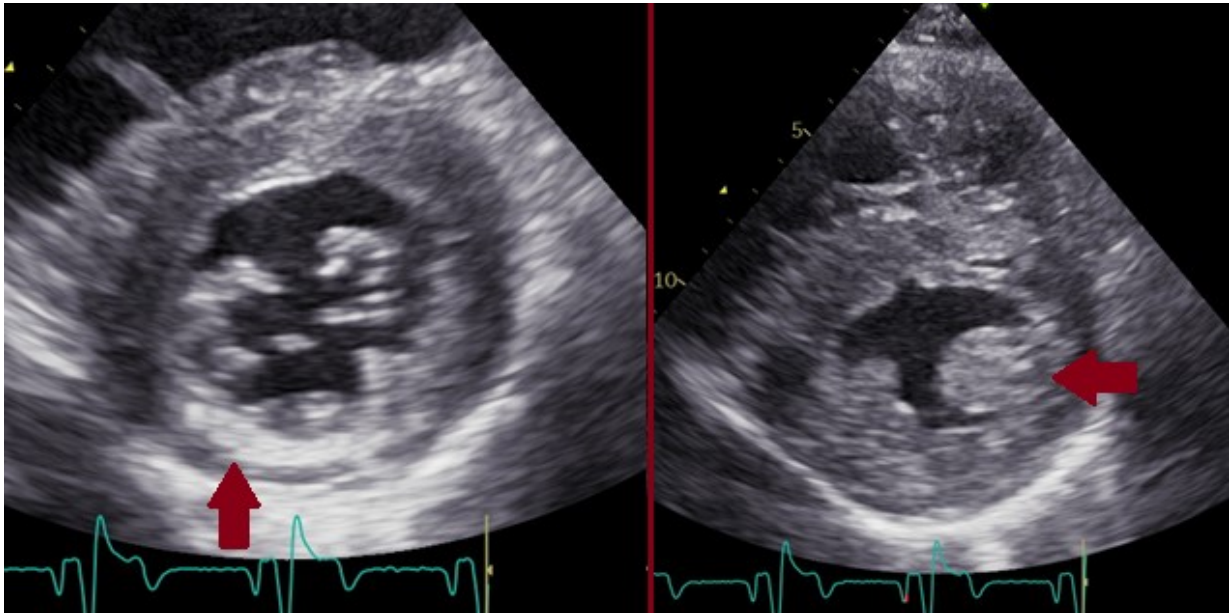


Typickým echokardiografickým obrazem u Fabry pacientů s rozvinutým kardiálním postižením je již zmíněná koncentrická hypertrofie LK (**Obrázek 1.1 a 1.2**), u méně pokročilých forem kardiomyopatie vidáme koncentrickou remodelaci LK (Linhart A. et al., 2000; Linhart A. et al., 2007). Atypické formy hypertrofie LK zahrnující asymetrickou septální hypertrofii, excentrickou hypertrofii, apikální hypertrofii vidáme sice u FCH vzácně (Deva D.P. et al., 2016), ale diagnózu FCH nevylučují (Yeung D.F. et al., 2018).

Ve 2D zobrazení dále určujeme objemy levé komory obtažením kontury endokardu v apikální čtyř a dvou dutinové projekci, kde získáváme konečný diastolický a konečný systolický objem LK. Standardem zůstává kalkulace objemů a ejekční frakce (EF) pomocí metody Simpsonovy sumace disků ze dvou na sebe kolmých projekcí (Lang R. et al., 2015). Objem LK je u pacientů s Fabry kardiomyopatií typicky normální, dilatace LK do obrazu onemocnění nepatří. Další možností je měření objemů LK pomocí trojrozměrné (3D) echokardiografie, jejíž hlavní výhodou je, že se nespolehá na geometrické modely a měří přímo skutečný objem LK (Lang R. et al., 2015). Jejím širšímu rozšíření zatím zabraňuje odlišnost softwaru mezi jednotlivými firmami, absence velkých populačních studií a normativních hodnot, pracnost a špatná reprodukovatelnost při horší kvalitě zobrazení, u pacientů s FCH navíc zatím zcela chybí cílené studie s použitím 3D metody.

Kromě standardního měření tloušťky myokardu, rozměru a objemu LK srdeční můžeme u pokročilejších forem Fabry kardiomyopatie vidět ve 2D zobrazení ztenčení posterolaterálního segmentu levé komory jako projev fibrotizace LK (Linhart A. et al., 2020), nejlépe je patrné v parasternální projekci na krátkou osu na úrovni mitrální chlopně, **Obrázek 1.3**. V parasternální projekci na krátkou osu se u pacientů s hypertrofií LK vyskytuje také prominence a hypertrofie papilárních svalů (**Obrázek 1.3**), jedná se však také o znak nízké specificity a senzitivity.

Obrázek 1.3. Vlevo patrná posterolaterální jizva (šipka) jako hyperechogenní segment u pacienta s pokročilou FCH, vpravo výrazná hypertrofie papilárního svalu (šipka) u pacienta s FCH v parasternálních projekcích na krátkou osu při TTE.



Dále je literárně zmiňovaný výskyt dvojité kontury myokardu tzv. „binary sign“, kdy může být přítomna více echogenní endokardiální vrstva myokardu proti hypoechogenní subendokardiální vrstvě. Tento fenomén je nejlépe patrný na hypertrofickém septu v apikálních projekcích. Některými autory byl tento jev vysvětlován akumulací glykosfingolipdů v endokardiální vrstvě a první práce uváděly jeho vysokou prevalenci u FCH i dobrou senzitivitu pro diagnózu FCH (Pieroni M. et al., 2006), nicméně tento jev byl dalšími autory zpochybněn, neboť se vyskytuje u hypertrofie LK srdeční z různých příčin a další práce ukázaly, že není pro FCH specifický (Kounas S. et al., 2008; Mundigler et al., 2011).

1.8.2 Hodnocení systolické funkce levé komory

Hodnocení systolické funkce LK je v klinické praxi standardně prováděno měřením ejekční frakce (EF) metodou dle Simpsona ze dvou na sebe kolmých projekcí ve 2D zobrazení,

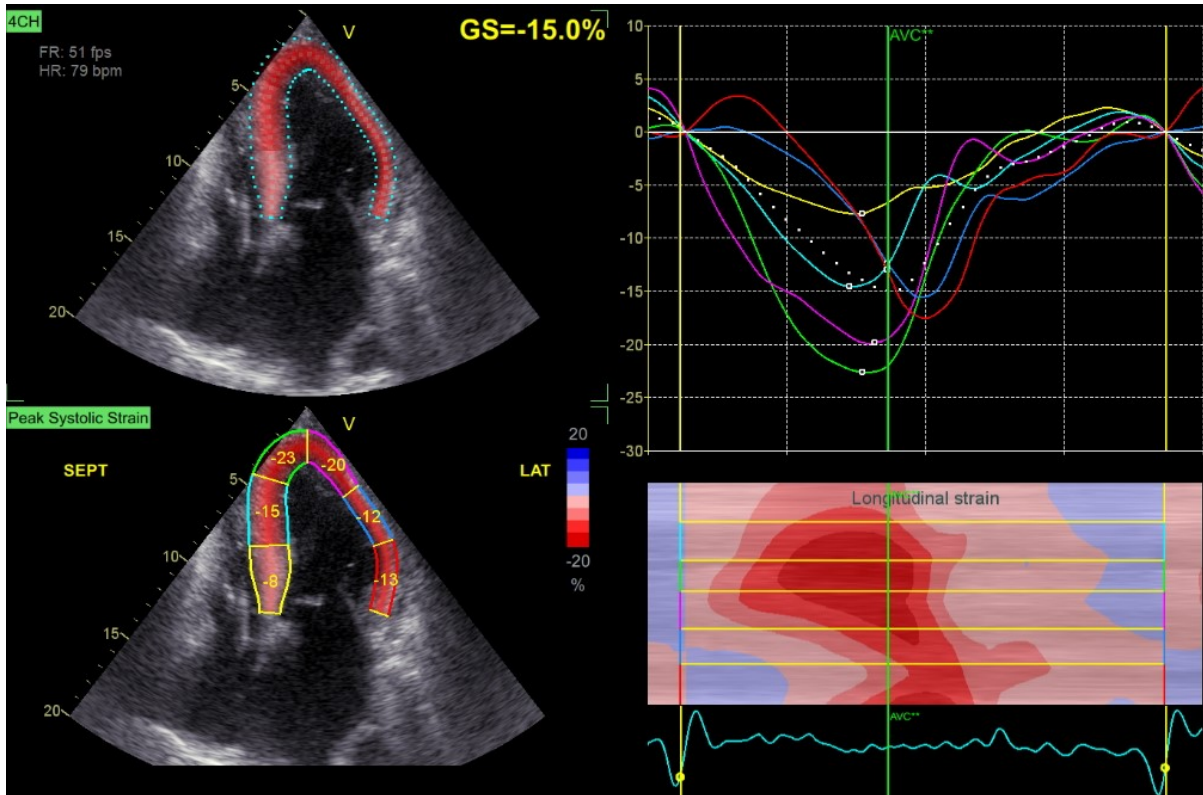
alternativní metodou je použití 3D echokardiografie (Lang R. et al., 2015). U pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií nicméně často zůstává dlouhou dobu EF zachována, nebo je dokonce nadprůměrná radiální kontrakce myokardu a primárně dochází k rozvoji longitudinální systolické dysfunkce myokardu (Elliot P.M. et al., 2014). U Fabry kardiomyopatie proto dominuje zachovalá EF, a to navzdory progresivním změnám myokardu (Linhart et al., 2007, Shanks et al., 2013). Pokles EF LK vidáme vzácně, ve velmi pokročilé až terminální fázi onemocnění s extenzivní fibrózou myokardu, nebo častěji jako důsledek přidružených chorob (ischemická choroba srdeční, arytmie). U pacientů s hypertrofií myokardu a FCH je proto pro přesné zhodnocení systolické funkce LK vhodné použít pokročilé metody analýzy deformace myokardu, především pak analýzy strainu LK, (Linhart A. et al. 2020). Strain je definován jako změna délky konkrétního objektu v určitém směru ve vztahu k základní délce:

$\text{Strain (\%)} = (L_t - L_0) / L_0$, kde L_t představuje délku v konkrétním čase t , L_0 představuje iniciální délku v čase 0, (Lang R. et al., 2015).

Nejčastěji používanou metodou pro hodnocení strainu LK je analýza globálního longitudinálního strainu (GLS), která je stanovena metodou speckle-tracking echokardiografie ve 2D zobrazení (Lang R. et al., 2015), **Obrázek 1.4**. GLS popisuje relativní změnu délky myokardu LK mezi enddiastolou a endsystolou:

$\text{GLS (\%)} = (ML_s - ML_d) / ML_d$, kde ML_s je délka myokardu v systole a ML_d v diastole.

Obrázek 1.4. Analýza systolického strainu LK ve 2D zobrazení s významně sníženou hodnotou u pacienta s FCH. Detekce myokardiálních kontur (nahore) a vyhodnocení maximálních strainů jednotlivých srdečních segmentů (dole) v apikální čtyřdutinové projekci.



Limitací analýzy GLS je podmínka kvalitního zobrazení ve všech třech apikálních projekcích, které vyžaduje zkušenosti vyšetřujícího a dobrou kvalitu zobrazení. V případě, že nelze GLS validně hodnotit, je možné použít jednodušší techniky analýzy longitudinální systolické funkce, které zahrnují stanovení systolické exkurze mitrálního anulu (mitral annular plane systolic excursion, MAPSE) pomocí techniky M-mode, případně stanovení vrcholové rychlosti vlny s' pohybu mitrálního anulu technikou pulzně dopplerovské tkáňové echokardiografie (PW-TDI). Tyto dvě metody však nejsou v porovnání s GLS tak přesné, jelikož nereflektují funkci všech segmentů LK a další limitací je jejich významná závislost na úhlu měření (Lang R. et al., 2015). U pacientů s FCH bylo publikováno několik prací prokazujících důležitost stanovení GLS ve stratifikaci onemocnění i sledování efektu terapie (Weidemann et al. 2003, Lu et al., 2022).

1.8.3 Hodnocení diastolické funkce levé komory

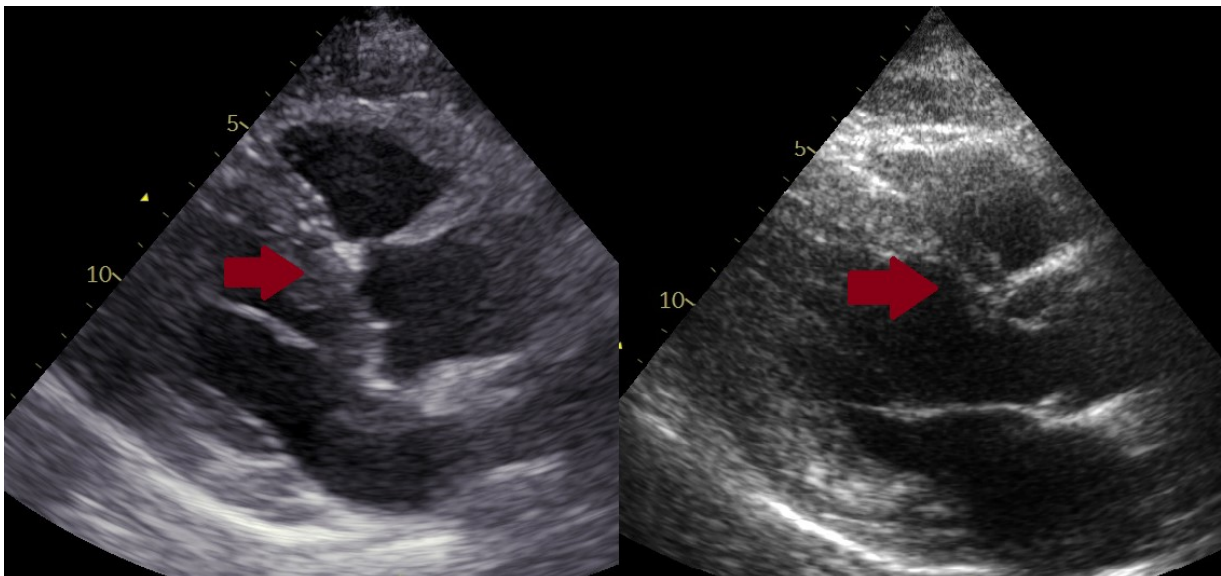
Analýza diastolické funkce LK pomocí echokardiografie představuje komplexní problematiku, která je stále součástí vědeckých debat a studií (Nagueh S.F. et al., 2016). V první řadě měříme parametry transmitrálního průtoku a průtoku v plicních žilách pulzním dopplerovským způsobem (PW) v apikální čtyřdutinové projekci ve 2D zobrazení. Stanovení vrcholové rychlostí vlny E (early filling) a vlny A (atrial filling), trvání vlny A (Adur) a deceleračního času (DT) společně s tvarem průtokové křivky je základem pro určení stupně diastolické dysfunkce (porucha relaxace, pseudonormalizace, restrikce), (Nagueh S.F. et al., 2016). Druhou klíčovou echokardiografickou technikou pro stanovení diastolické funkce a odhad plnicích tlaků LK je měření technikou PW-TDI, ve které stanovujeme maximální vrcholovou rychlost pohybu mitrálního prstence (vlny e' , a'), (Nagueh S.F. et al., 2016). Výhodou stanovení maximální rychlosti vlny e' pohybu mitrálního prstence jako měřítka relaxace levé komory je její částečná nezávislost na předtížení (preload) LK. Důležitým parametrem pro odhad plnicích tlaků je pak kombinovaný parametr E/e' . Ke komplexnímu zhodnocení diastolické funkce je nutné dále změřit velikost levé síně, kde je doporučeným parametrem objem síně indexovaný na plochu těla (left atrial volume index, LAVi), vrcholovou rychlost trikuspidální regurgitace technikou kontinuální Dopplerovské echokardiografie (CW) a parametry hodnotit v kontextu klinických obtíží (Nagueh S.F. et al., 2016). Historicky byly u pacientů s FCH popsány dvě kazuistická sdělení nejtěžší poruchy diastolické dysfunkce restriktivního plnění (Hillsley R.E. et al. 1995; Cantor W.J. et al. 1998); zřejmě i na základě těchto publikací byla FCH mylně řazena některými autory mezi restriktivní kardiomyopatie. Skutečností je, že většina pacientů s postižením myokardu při FCH trpí pouze poruchou relaxace až pseudonormalizací plnění a restriktivní plnění se vyskytuje pouze vzácně (Marek J. et al., 2018), často u velmi pokročilých až terminálních forem onemocnění. I když jsou u značné části pacientů s FCH parametry diastolické funkce abnormální, v porovnání s některými jinými formami kardiomyopatie

(amyloidová kardiomyopatie) je postižení diastolické funkce myokardu prokazatelně mírnější (Marek J. et al., 2018).

1.8.4 Hodnocení obstrukce výtokové traktu levé komory

U pacientů s diagnostikovanou hypertrofií LK při echokardiografickém vyšetření musí být vždy vyloučena i přítomnost klidové a dynamické obstrukce výtokového traktu LK (left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO), která má vliv na symptomy i prognózu pacientů s hypertrofií LK (Elliot P.M. et al., 2014). Navíc je LVOTO možné efektivně léčit perkutánní transluminální septální myokardiální ablací (Zemánek D. et al., 2021), **Obrázek 1.5**, vzácněji je u některých specifických forem indikována kardiochirurgická operace (myektomie), (Elliot P.M. et al., 2014).

Obrázek 1.5. Hypertrofické septum LK před (vlevo) a po (vpravo) perkutánní septální alkoholové ablací pacienta s FCH, parasternální projekce na dlouhou osu při TTE.



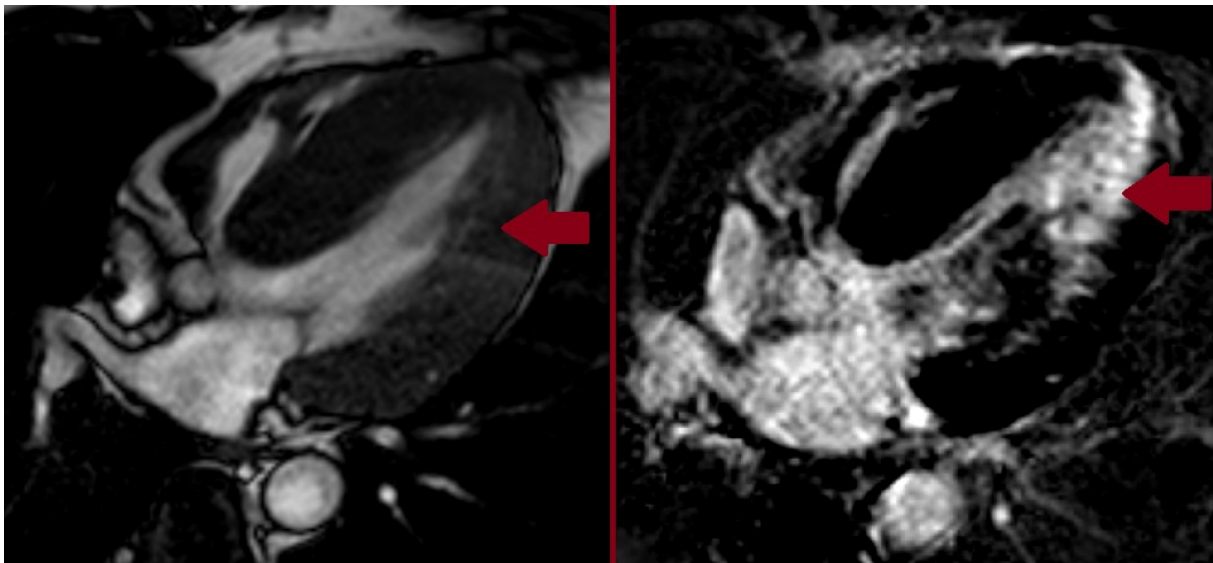
Hodnocení zahrnuje důkladnou analýzu anatomie LVOT, pohybu papilárních svalů a předního cípu mitrální chlopně ve 2D zobrazení. Pokračuje barevnou Dopplerovskou analýzou toku krve a hodnocením rychlosti toku krve technikou kontinuální Dopplerovské echokardiografie v klidu i během zátěže (v praxi nejčastěji uplatněním Valsalvova manévru). Konvencí je LVOTO definován jako tlakový gradient ≥ 30 mmHg (Elliot P.M. et al., 2014). U FCH je výskyt LVOTO považován za vzácný, prevalenční studie však dosud neproběhly. V posledních letech je ve zvýšené míře zmiňována důležitost provádění zátěžové echokardiografie u FCH, která dokáže odhalit zátěží indukovanou LVOTO a dynamickou mitrální regurgitaci (Linhart A. et al., 2020), publikovaných analýz na toto téma u FCH je však zatím minimum (Calcagnino M. et al., 2011).

1.9 Role magnetické rezonance v diagnostice, stratifikaci a léčbě choroby

Magnetická rezonance (MR) je zlatým standardem v hodnocení morfologických a strukturálních změn levé komory (Lang R. et al., 2015). U pacientů s FCH je prováděna společně s echokardiografií rutinně, jelikož přináší důležité aditivní informace (Perry R. et al., 2019). Vyšetření nám kromě standardních parametrů rozměrů, objemů a funkce srdečních oddílů umožňuje kvantifikovat hmotnost papilárních svalů, která je u pacientů s FCH zvýšená (Kozor R. et al., 2015). Kontrastní vyšetření technikou pozdního sycení gadoliniem (LGE, late gadolinium enhancement) dokáže detekovat myokardiální fibrózu, její lokalizaci i rozsah, kdy posterolaterální a mid-myokardiální lokalizace jizvy pomáhá v diferenciální diagnostice s jinými kardiomyopatiemi (Perry R. et al., 2019), **Obrázek 1.6**. Extenzivní fibróza je navíc prognosticky nepříznivý parametr predikující zvýšené riziko arytmií a špatnou odpověď na specifickou léčbu (Perry R. et al., 2019). Velmi užitečná může být MR v hodnocení apikálních forem hypertrofie, kde je echokardiografie méně přesná. Kvantitativní mapování v nativních T1 vážených obrazech u pacientů s Fabry kardiomyopatií vykazuje snížení T1 času v důsledku

akumulace glykosfingolipidů v kardiomyocytech a umožňuje detekovat změny v myokardu ještě před rozvojem hypertrofie a může být také uplatněno v diferenciální diagnostice jednotlivých typů hypertrofické kardiomyopatie (Perry R. et al., 2019). Mapování v T2 vážených obrazech zase v jedné studii poukázalo na známky zánětlivé infiltrace myokardu u FCH, která je zřejmě důležitým spojovacím článkem mezi hypertrofií a rozvojem fibrózy (Nordin S. et al., 2016).

Obrázek 1.6. Magnetická rezonance srdce pacienta s pokročilou formou Fabry kardiomyopatie ukazuje výraznou koncentrickou hypertrofií LK (vlevo) a posterolaterální jizvu při vyšetření LGE (vpravo).



2. Cíle práce a výzkumné hypotézy

V době provádění našeho výzkumu byla známa a publikována detailní charakteristika kardiovaskulárního postižení pacientů s Fabryho chorobou (Linhart A. et al., 2000; Linhart A. et al., 2007; Palecek T. et al. 2008), nicméně stále zůstávalo a zůstává mnoho důležitých otázek nezodpovězeno. Existuje omezené množství dat týkající se vztahu mezi běžně používanými biomarkery, echokardiografickými parametry a rozvojem, progresí Fabry kardiomyopatie i prognózou onemocnění. Rozporuplné názory panují ohledně senzitivity a specifity vybraných echokardiografických parametrů v diagnóze a diferenciální diagnóze Fabry kardiomyopatie. Dosud nebyl prospektivně studován výskyt syndromu srdečního selhání, který doprovází pokročilé formy Fabry kardiomyopatie a je hlavní příčinou morbidity a mortality. Chybí data o aplikovatelnosti současných echokardiografických kritérií pro diagnostiku srdečního selhání u FCH. Roste význam otázky dlouhodobého vývoje onemocnění a role echokardiografie v rizikové stratifikaci pacientů s FCH.

V rámci první studie jsme provedli obsáhlou retrospektivní analýzu souboru pacientů s FCH sledovaných v našem centru. V první části této retrospektivní analýzy jsme se zaměřili na prognostickou hodnotu běžně stanovovaného laboratorního parametru kyseliny močové a jeho vztahu k rozvoji a progresi hypertrofie LK srdeční stanovenou pomocí echokardiografie i ke vzniku významných klinických událostí (úmrť, kardiovaskulární příhody, progresse renální insuficience). Naší základní hypotézou bylo, že kyselina močová, která představuje marker metabolického rizika, zánětu a endoteliální dysfunkce (Feig D.I. et al., 2008), bude korelovat s rozvojem a progresí hypertrofie LK srdeční i výskytem klinických příhod u FCH a může tak sloužit jako dostupný rutinně používaný marker pro identifikaci pacientů v riziku rozvoje a progresse kardiomyopatie i klinických příhod.

Ve druhé části naší retrospektivní studie jsme si dali za cíl stanovit diagnostickou přesnost vrcholových rychlostí pohybu mitrálního anulu hodnocených technikou PW-TDI u FCH, jelikož některé předchozí práce udávaly velmi vysokou senzitivitu a specificitu PW-TDI v diagnóze i detekci časného postižení Fabry kardiomyopatie (Pieroni M. et al., 2004; Toro R. et al., 2009; Zamorano J.L. et al., 2011). Naší hypotézou bylo, že alterace TDI bude u pacientů s FCH častější než v obecné populaci, ale senzitivita ani specificita tohoto vyšetření neumožní spolehlivou diagnostiku FCH v klinické praxi.

Dalším a hlavním cílem byl prospektivní projekt, který jsme zahájili v roce 2016. Součástí této práce jsou pak výsledky klidové echokardiografické analýzy, ve které jsme chtěli ověřit aplikovatelnost echokardiografických kritérií pro diagnostiku syndromu srdečního selhání u FCH (Ponikowski P. et al., 2016; McDonagh T.A. et al., 2021), upřesnit podíl systolické a diastolické dysfunkce na rozvoji srdečního selhání za použití pokročilých echokardiografických metod (TDI, GLS), zjistit prevalenci srdečního selhání u Fabry populace, a určit vliv diagnózy srdečního selhání na prognózu pacientů s FCH v průběhu longitudinálního sledování. Naší hypotézou bylo, že současná echokardiografická kritéria pro srdeční selhání budou mít vyšší senzitivitu a nízkou specificitu v porovnání s obecnou populací, na kterou jsou validována a cílena, a pokročilé metody echokardiografického zobrazení budou hrát důležitou roli v diagnostice i stratifikaci rizika pacientů s FCH.

3. Analýza role kyseliny močové v predikci rozvoje a progresu hypertrofie levé komory srdeční a významných klinických událostí

3.1 Úvod

Manifestace FCH, závažnost a rozsah orgánového poškození i rozvoj klinických komplikací je velmi variabilní, a to i v rámci jedné rodiny. Řada studií se proto soustředí na hledání echokardiografických a laboratorních markerů, které budou predikovat vznik a progresi kardiálního poškození a klinických událostí. To umožní včasné identifikovat pacienty ve zvýšeném riziku a zahájit u nich potřebnou léčbu (Liu D. et al., 2018). Rozvoj hypertrofie LK srdeční u Fabry pacientů patří mezi nejdůležitější známky progresu onemocnění, úzce souvisí se symptomy pacientů a je jedním z hlavních důvodů zahájení ERT (Linhart A. et al., 2007; Linhart A. et al., 2020).

Kyselina močová je koncovým produktem metabolismu purinů v lidském těle a její elevace je velmi častá u pacientů s kardiovaskulárními, renálními a metabolickými chorobami (Feig D.I. et al., 2008). Extenzivní množství studií v různých populacích ukazuje, že hladina kyseliny močové úzce koreluje s oxidativním stresem, zánětem i endoteliální dysfunkcí a je dobrým prediktorem morbidity a mortality (Feig D.I. et al., 2008; Strasak A.M. et al., 2008; Zhao G. et al., 2013). Stanovení kyseliny močové z krevního odběru navíc patří mezi rutinní a dostupné biochemické parametry.

Cílem této retrospektivní studie bylo zhodnotit potenciální roli kyseliny močové v predikci rozvoje a progresu hypertrofie LK srdeční, rizika úmrtí, kardiovaskulárních událostí a zhoršení renální insuficience v kohortě Fabry pacientů.

3.2 Metody

3.2.1 Sledovaný soubor

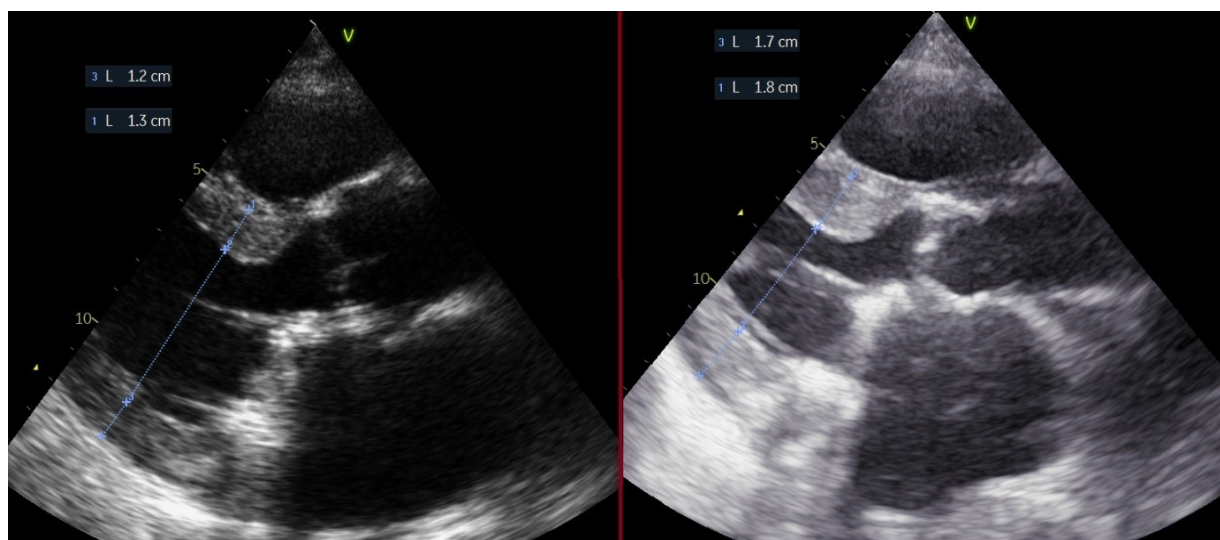
V rámci retrospektivní analýzy systematicky sledovaného souboru Fabryho pacientů jsme analyzovali klinická, echokardiografická a laboratorní data 124 dospělých (≥ 18 let) pacientů, kteří byli sledováni v Centru pro Fabryho chorobu II. interní kliniky mezi roky 2000 až 2015. Diagnóza FCH byla postavena na základě redukce enzymatické aktivity v leukocytech/krevní plazmě a potvrzena genetickou analýzou. Celkem 5 pacientů bylo vyřazeno z finální analýzy, tři pacienti pro ztrátu během sledování a dva pacienti, kteří byli čerstvě diagnostikováni s FCH a neměli tak konsektivní data potřebná pro definovanou analýzu. Finální analyzovaná populace tedy čítala 119 pacientů s FCH.

3.2.2 Echokardiografie a hodnocení hypertrofie levé komory srdeční

Pacienti s FCH v našem centru podstupují systematické pravidelné kontroly včetně echokardiografie každých 6 měsíců. Echokardiografická vyšetření probíhala na přístrojích GE Vivid 7 a Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, Illinois) a všechna měření byla prováděna za pomoci softwaru Echopac Workstation (GE Healthcare, Chicago, Illinois). Hodnocení funkce a morfologie LK bylo provedeno v souladu s doporučeními Evropské společnosti pro kardiovaskulární zobrazovací metody (EACVI) a Americké společnosti pro echokardiografii (ASE), (Lang R. et al., 2015). Data o hmotnosti LK srdeční byla získána pomocí měření z parasternální projekce na dlouhou osu lineární technikou zahrnující parametry maximální tloušťky mezikomorového septa (IVSd) a zadní stěny (ZSd) v diastole a konečného enddiastolického (EDD) rozměru LK, **Obrázek 3.1**. Hmotnost levé komory byla spočtena za použití Devereux modifikované formule pro krychli (Devereux, R.B. et al., 1986) a indexována

na plochu těla (Left ventricular mass index (LVMI (g/m^2)), (Lang et al. 2015). Progrese hypertrofie LK pak byla definována jako vzestup LVMI o $30 \text{ g}/\text{m}^2$.

Obrázek 3.1. Měření parametrů LK ve 2D zobrazení v parasterální projekci na dlouhou osu u pacienta s Fabry kardiomyopatií na začátku (vlevo) a na konci sledování (vpravo); patrná je značná progrese hypertrofie LK i přes specifickou léčbu FCH.



3.2.3 Laboratorní a klinická data

Data týkající se předdefinovaných klinických událostí a hlavních charakteristik (kardiovaskulární symptomy, příhody, léčba) byla retrospektivně analyzována z dokumentace získané během pravidelných kontrol i během plánovaných a neplánovaných hospitalizací. Všechny krevní odběry v průběhu kontrol byly procesovány v centrální biochemické laboratoři Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a retrospektivně získány z databáze. Určení hladiny kyseliny močové probíhalo pomocí enzymatické fotometrické metody automatickým analyzátořem (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

3.2.4 Sledované události

Mezi sledované události v této studii byly zařazeny 1) progresse hypertrofie LK definovaná jako vzestup LVMi o 30 g/m^2 , 2) úmrtí ze všech příčin, 3) kardiální komplikace zahrnující vznik anginy pectoris, akutní infarkt myokardu, rozvoj srdečního selhání, synkopa, arytmie, implantace kardiostimulátoru anebo defibrilátoru, 4) progresse renální insuficience definovaná jako pokles eGFR o více než $10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ anebo nutnost dialýzy, 5) transitorní ischemická ataka anebo cévní mozková příhoda. Primární ukazatel této studie byl kompozitní, definován jako výskyt alespoň jedné z výše uvedených sledovaných klinických události.

3.2.5 Statistická analýza

Kontinuální proměnné hodnoty v této studii byly reportovány jako průměr \pm standardní odchylka (SD) a jako kvartily (25., 50. a 75. percentil). U dichotomických proměnných byly hodnoty reportovány jako procentuální zastoupení. Normální rozložení dat bylo analyzováno za použití Shapiro-Wilks testu. Statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí Mann-Whitney U testu v případě kontinuálních proměnných a Chi-square testu u dichotomických základních charakteristik. Kaplanova-Meierova analýza s log-rank testem byly použity k testování výskytu progresse hypertrofie LK srdeční a dalších výše definovaných událostí ve vztahu k hladině kyseliny močové. Populace byla rozdělena do tří kategorií dle hodnot, tercilů hladiny kyseliny močové. Cox proportional hazards model byl použit pro kalkulaci hazard ratio (HR) s 95% konfidenčním intervalem. Multivariační analýza byla provedena pomocí Cox regresního modelu a tento model zahrnoval věk, pohlaví a renální funkce, jež patří mezi hlavní faktory ovlivňující prognózu pacientů s FCH. Statistické zpracování bylo provedeno za použití statistického programu R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky signifikantní.

3.3 Výsledky

Průměrná délka sledování 119 analyzovaných pacientů byla $7,4 \pm 3,7$ let. Soubor pacientů byl primárně rozdělen na dvě skupiny dle přítomnosti výskytu sledovaných událostí. Základní charakteristiky populace jsou uvedeny v **Tabulce 3.1**. Pacienti, kteří měli v průběhu sledování klinickou událost, byli častěji muži, vyššího věku, měli signifikantně vyšší hodnotu LVMi, hladinu kreatininu (a tedy nižší hodnotu odhadované glomerulární filtrace (eGFR)) i kyseliny močové. Pacienti s klinickou událostí měli signifikantně delší trvání léčby ERT.

Tabulka 3.1. Základní charakteristiky souboru dle výskytu sledovaných událostí.

Charakteristika	Pacienti bez události		Pacienti s událostí		Hodnota P
	(n = 55)		(n = 64)		
	25./50./75. percentil	Průměr ± SD	25./50./75. percentil	Průměr ± SD	
Věk (roky)	25/36/52	38 ± 15	31/46/54	44 ± 14	0,032
Kyselina močová (μmol/L)	216/258/299	264 ± 68	244/301/383	319 ± 97	0,001
LVMi (g/BSA)	65/76/119	92 ± 35	88/131/166	143 ± 80	< 0,001
eGFR (ml/min)	80/97/105	91 ± 27	51/77/104	75 ± 34	0,013
Kreatinin (μmol/L)	65/74/84	100 ± 113	75/88/126	141 ± 156	< 0,001
Trvání ERT (roky)	1,9/2,6/7,5	4,5 ± 3,7	4,6/7,7/11,2	7,6 ± 3,9	0,012
Ženské pohlaví	76 % (42)		48 % (31)		0,002
Arteriální hypertenze	25 % (15)		39 % (25)		0,094
Diabetes	7 % (4)		9 % (6)		0,58
Kouření cigaret	12 % (7)		25 % (16)		0,056
Transplantace ledvin/dialýza	5 % (3)		16 % (10)		0,054

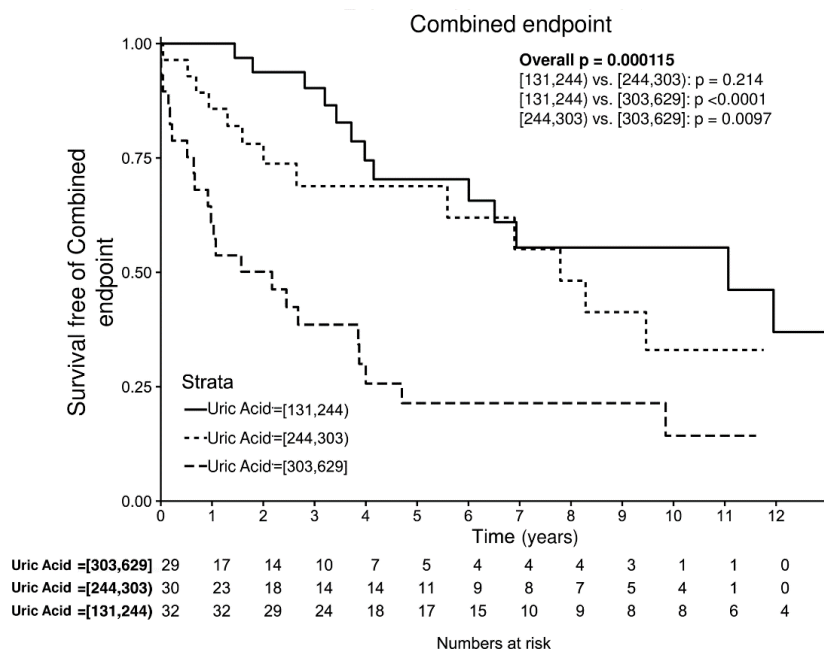
Základní léčba pacientů na začátku a na konci sledovaného období je uvedena v **Tabulce 3.2**, skupiny se nelišily v základní léčbě při začátku sledování s výjimkou ERT a pouze dva pacienti z celého souboru měli redukční léčbu kyseliny močové (alopurinol) na začátku studie, během sledování výrazně stoupala frekvence nescifické i specifické léčby ERT, výrazně a signifikantně více u pacientů s výskytem klinických událostí.

Tabulka 3.2. Základní léčba studované populace, rozdělení dle výskytu klinických událostí.

Medikace	Na začátku sledování			Na konci sledování		
	Bez události (n = 55)	S událostí (n = 64)	Hodnota P	Bez události (n = 55)	S událostí (n = 64)	Hodnota p
ERT	1 (1,8 %)	8 (12,5 %)	0,028	11 (20 %)	43 (67 %)	< 0,001
ACE inhibitor/sartan	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	0,352	12 (22 %)	39 (61 %)	< 0,001
Beta-blokátor	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	0,352	10 (18 %)	27 (42 %)	0,005
Kalciový – blokátor	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-	4 (7,3 %)	25 (39,1 %)	< 0,001
Alopurinol	0 (0,0 %)	2 (3,1 %)	0,186	1 (1,8 %)	15 (23,4 %)	< 0,001
Protidestičková léčba	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	0,352	5 (9,1 %)	31 (48,4 %)	< 0,001
Diuretika	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-	6 (11 %)	20 (31 %)	0,007
Antikoagulace	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	0,352	1 (1,8 %)	12 (18,8 %)	0,003

Během sledování jsme u celkem 64 ze 119 pacientů zaznamenali výskyt alespoň jedné ze sledovaných klinických událostí (primární kompozitní ukazatel studie). Pacienti s nejvyšší hladinou kyseliny močové měli statisticky signifikantně vyšší výskyt klinických událostí v porovnání s pacienty v prvním a druhém tercilu, **Graf 3.1**.

Graf 3.1. Kaplanova-Meierova analýza kombinovaného primárního ukazatele dle tercilů kyseliny močové. Pacienti s nejvyšší hladinou měli signifikantně vyšší výskyt klinických událostí.



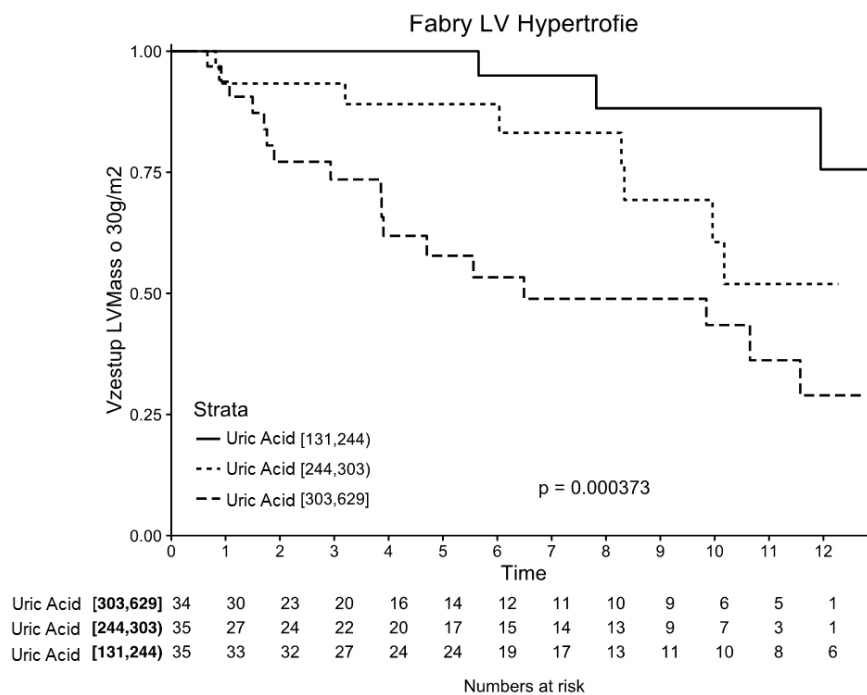
Hladina kyseliny močové dokonce zůstala jako nezávislý prediktor klinických událostí i v multivariačním modelu po adjustaci na věk, pohlaví a renální funkce (hazard ratio [HR] pro 20 $\mu\text{mol/l}$ zvýšení 1,09; 95% konfidenční interval 1,00 – 1,19, $p = 0,04$, **Tabulka 3.3**).

Tabulka 3.3. Multivariační model pro primární kompozitní ukazatel.

Charakteristika	HR (95% CI)	Hodnota P
Kyselina močová (vzestup o 20 $\mu\text{mol/l}$)	1,09 (1,00 – 1,19)	0,040
eGRF (pokles o 10 ml/min/1,72 m^2)	0,92 (0,78 – 1,08)	0,311
Věk (vzestup o 10 let)	1,21 (0,92 – 1,60)	0,171
Ženské pohlaví	0,44 (0,22 – 0,86)	0,017

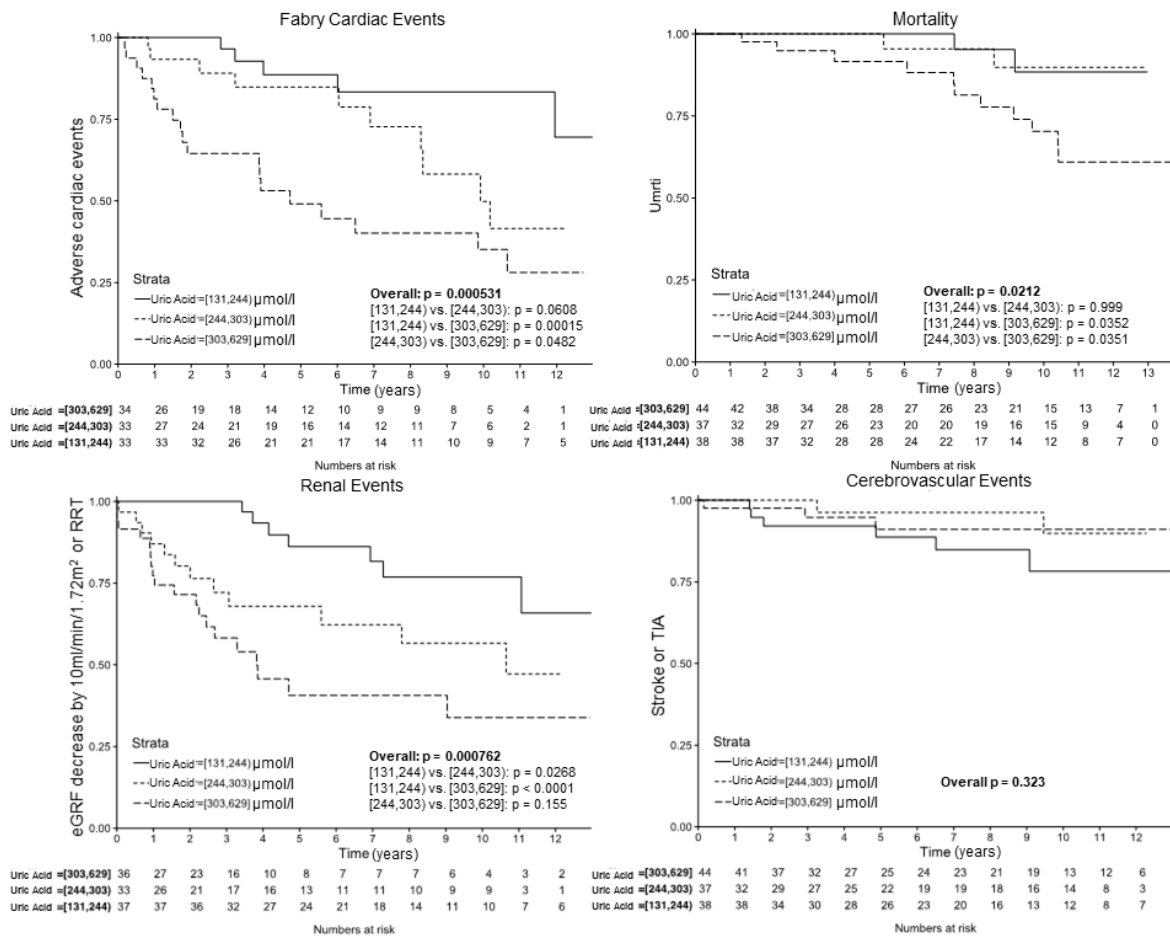
Hladina kyseliny močové velmi dobře predikovala rozvoj a progresi hypertrofie LK srdeční ($p < 0,001$, **Graf 3.2**).

Graf 3.2. Kaplanova-Meierova analýza výskytu hypertrofie LK hodnocené parametrem LVMi dle tercilů hladiny kyseliny močové. Pacienti s vyšší hladinou kyseliny močové měli signifikantně častější progresi hypertrofie LK.



Pacienti v nejvyšším tercilu hladiny kyseliny močové měli značně zvýšené riziko rozvoje a progresi hypertrofie LK proti pacientům v prvním tercilu (HR 8,01, 95% CI 2,35–27,7, $p < 0,001$). Hladina kyseliny močové byla také signifikantně asociována s kardiovaskulárními událostmi ($p < 0,001$, **Graf 3.3.A**) i s výskytem úmrtí ze všech příčin ($p = 0,021$, **Graf 3.3.B**). Stejně tak byla kyselina močová dobrým prediktorem progresi renální insuficience ($p < 0,001$, **Graf 3.3.C**). Ve studii nebyla pozorována asociace mezi hladinou kyseliny močové a výskytem cerebrovaskulárních událostí ($p = 0,323$, **Graf 3.3.D**).

Graf 3.3 A-D. Kaplanova-Meierova analýza výskytu kardiálních událostí (A), mortality (B), renálních událostí (C) a cerebrovaskulárních příhod (D).



3.4 Diskuze

V této retrospektivní studii jsme se zabývali vztahem mezi hladinou kyseliny močové, rozvojem a progresí hypertrofie LK srdeční a vznikem významných klinických událostí. Hlavním výsledkem této studie je, že kyselina močová je velmi dobrý prediktor rizika rozvoje a progresy hypertrofie LK srdeční, i prognostickým ukazatelem úmrtí ze všech příčin, kardiovaskulárních příhod a progresy renální insuficience v průběhu sledování pacientů s FCH. Multivariační analýza v naší studii navíc ukázala, že hladina kyseliny močové zůstává signifikantním prediktorem rozvoje těchto klíčových událostí i po adjustaci na věk, pohlaví a renální funkce

(Rob D. et al., 2016). Hypertrofie LK srdeční patří mezi nejdůležitější známky progresu onemocnění, úzce souvisí se symptomy pacientů a je jedním z hlavních důvodů zahájení enzymatické substituční léčby (Linhart A. et al., 2007; Linhart A. et al., 2020). Kyselina močová, která je běžně stanovovaným, dostupným markerem tak může být používána společně s dalšími parametry k rizikové stratifikaci Fabry pacientů v klinické praxi. Výsledek naší práce je dále podpořen předchozími studiemi, které ukazují, že kombinace hladiny kyseliny močové a hypertrofie LK představuje silný a nezávislý prediktor rozvoje kardiovaskulárních událostí i u jiných skupin pacientů (Iwashima Y. et al., 2006).

Elevace hladiny kyseliny močové u pacientů s FCH zjištěná v naší studii má zřejmě multifaktoriální podklad. Základním patogenetickým mechanismem rozvoje postižení u FCH je akumulace glykosfingolipidů v buňkách organismu, která vede k hypertrofii, apoptóze, nekróze, zánětu a zvýšení oxidativního stresu v organismu (Germain D. et al., 2010; Moore D.F. et al., 2004; Biancini G.B. et al., 2012). Právě zvýšení oxidativního stresu, chronický zánět, endoteliální dysfunkce vedou ke zvýšené aktivitě enzymatického systému xantin oxidázy, která produkuje kyselinu močovou (Riegersperger M. et al., 2012; Corry D.B. et al. 2008; Sánchez Lozada L.G. et al., 2012; Khosla U.M. et al. 2005). Hladina kyseliny močové tedy zřejmě reflektuje míru oxidativního stresu, endoteliálního poškození a zánětu v organismu Fabry pacientů (Rob D. et al., 2016). Naše studie dále otevírá hypotézu, zdali se aktivace systému xantin oxidázy a vysoká hladina kyseliny močové může podílet na progresi kardiovaskulárního poškození u FCH včetně hypertrofie LK. Publikované studie navíc ukazují, že léčba hyperurikémie může vést k významné redukci kardiovaskulárních událostí, zlepšení krevního tlaku a zpomalení progresu rozvoje renální insuficience (Higgins P. et al. 2014, Thanassoulis et al. 2010, Noman A. et al. 2010).

3.5 Limitace studie

Základní limitací studie je unicentrický observační charakter dat, který nám i přes provedenou multivariační analýzu neumožňuje určit kauzální vztah mezi hyperurikémií, progresí hypertrofie LK a klinickými událostmi. Další limitací je relativně malý počet pacientů, který je však u pacientů se vzácnými onemocněními pochopitelný, naše studie v oblasti FCH patří mezi největší unicentrické studie na světě.

3.6 Závěr

Výsledky studie dospělých pacientů s FCH ukázaly silný vztah mezi hladinou kyseliny močové a hypertrofií LK srdeční hodnocené pomocí echokardiografie a významnými klinickými událostmi včetně celkové mortality. Hladinu kyseliny močové lze používat u pacientů s FCH jako dostupný marker kardiovaskulárního rizika, který velmi dobře predikuje rozvoj a progresi hypertrofie LK srdeční, kardiovaskulárních událostí, progresi renální insuficience a úmrtí. Tyto výsledky mohou přispět ke zpřesnění rizikové stratifikace pacientů v klinické praxi. Studie také otevírá hypotézu o významu hyperurikémie v progresi orgánového postižení. Hyperurikémie by tak mohla být jedním z terapeutických cílů, pro tyto závěry jsou však potřebné další cílené studie.

4. Analýza senzitivity a specificity tkáňové dopplerovské echokardiografie v diagnóze Fabryho choroby

4.1 Úvod

Kardiovaskulární postižení představuje nejvýznamnější příčinu morbidity a mortality v populaci Fabry pacientů (Linhart A. et al., 2020). Morfologicky se Fabry kardiomyopatie nejčastěji prezentuje jako koncentrická hypertrofie LK, případně jako koncentrická remodelace LK srdeční (Linhart A. et al., 2020) a ve většině případů jí není možné jednoduše odlišit od jiných příčin hypertrofické KMP (Elliot P.M. et al., 2014). K rozvoji hypertrofie LK a následné nahrazující fibróze dochází u FCH postupně v průběhu mnoha let. Studie s ERT ukazují, že časné zahájení této léčby, před rozvojem ireversibilních orgánových komplikací (v případě srdečního svalu především extenzivní fibrózy myokardu), má signifikantně lepší výsledky (Wiedemann F. et al., 2009).

Tkáňová dopplerovská echokardiografie (TDI) představuje široce rozšířenou a používanou techniku v hodnocení postižení myokardu (Lang R. et al., 2015; Nagueh S.F. et al., 2016). Analýza vrcholových rychlostí pohybu mitrálního anulu technikou pulzně dopplerovské tkáňové echokardiografie (PW-TDI) byla na základě výsledků některých studií doporučována jako marker časné detekce myokardiálního postižení u Fabry pacientů i jako parametr, který může sloužit v diferenciální diagnostice Fabry kardiomyopatie s velmi vysokou senzitivitou a specificitou (Pieroni M. et al., 2004; Toro R. et al., 2009; Zamorano J.L. et al., 2011). Nicméně studie s FCH jsou často limitovány počtem, věkem i pohlavím pacientů a selekce vhodné kontrolní skupiny je složitá. Tento fakt je obzvláště důležitý při analýze hodnot PW-TDI, které jsou závislé na věku i pohlaví pacientů (Dalen H. et al., 2010; Nagueh S.F. et al., 2016).

Cílem druhé části naší retrospektivní studie bylo ověřit diagnostickou přesnost a použitelnost hodnot vrcholových rychlostí mitrálního anulu hodnocených technikou PW-TDI v časně identifikaci a diferenciální diagnostice Fabry kardiomyopatie.

4.2 Metody

4.2.1 Sledované soubory

V této části retrospektivního projektu jsme analyzovali echokardiografická data 124 pacientů, kteří byli pravidelně sledováni v Centru pro Fabryho chorobu II. interní kliniky mezi roky 2000 až 2015. V rámci kohorty bylo provedeno celkem 526 echokardiografických vyšetření s PW-TDI analýzou. Diagnóza FCH byla postavena na základě redukce enzymatické aktivity v leukocytech/krevní plazmě a potvrzena genetickou analýzou. Jako kontrolní skupina pro účely této studie byla vybrána neselektovaná populace 1785 pacientů, kteří podstoupili echokardiografické vyšetření včetně PW-TDI analýzy v rámci epidemiologické studie POST-MONICA (Marek J. et al., 2019).

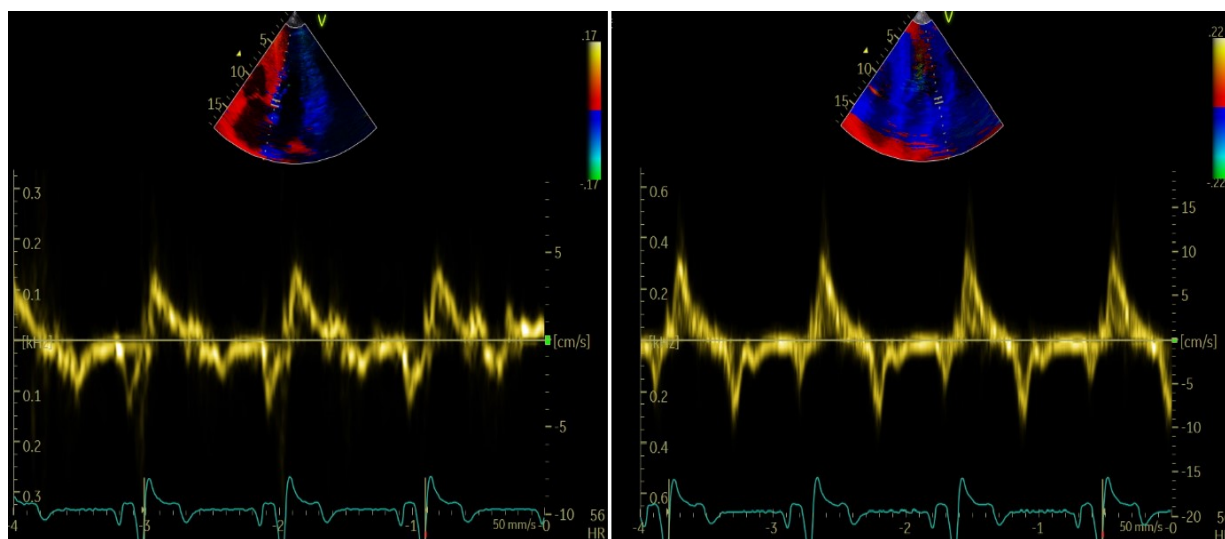
4.2.2 Echokardiografie

Ve studii jsme využili dlouhodobého, systematického sledování kohorty Fabry pacientů v našem centru, kteří mají pravidelné kontroly včetně echokardiografie v intervalech 6 měsíců. Pacienti podstupovali klidová TTE vyšetření na přístrojích GE Vivid 7 a Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, Illinois) a všechna měření byla prováděna za pomoci software Echopac Workstation (GE Healthcare, Chicago, Illinois).

Pohyb mitrálního anulu byl hodnocen technikou PW-TDI s umístěním vzorkovacího objemu na úrovni septa a laterální části mitrálního anulu z apikální čtyřdutinové projekce se získáním

hodnot maximální systolické (s'), časně diastolické (e') a pozdně diastolické rychlosti (a'), **Obrázek 4.1.** Pro účely této studie byly vrcholové rychlosti pohybu mitrálního anulu TDI vyjádřeny v násobcích standardních deviací (Z-skóre) od očekávaných hodnot v obecné populaci pro daný věk a pohlaví. Hodnoty pro obecnou populaci byly vypočteny z neselektovaného vzorku pacientů epidemiologické studie POST-MONICA (Marek J. et al., 2019).

Obrázek 4.1. Měření vrcholových rychlostí pohybu mitrálního anulu technikou PW-TDI s umístěním vzorkovacího objemu na úrovni septa (vlevo) a laterální části (vpravo) mitrálního anulu ve čtyřdutinové apikální projekci u pacienta s FCH.



4.2.3 Statistická analýza

Kontinuální proměnné hodnoty v této studii byly reportovány jako průměr \pm standardní odchylka (SD). U dichotomických proměnných byly hodnoty reportovány jako procentuální zastoupení. Pro TDI analýzu rychlostí pohybu mitrálního anulu byly hodnoty reportovány jako Z-skóre, tedy počet standardních odchylek, o něž je hodnota konkrétního pozorování vyšší či nižší než průměrná hodnota předpokládaných hodnot naměřených z populační studie POST-

MONICA (Marek J. et al., 2019). Hodnoty z populační studie POST-MONICA byly korigovány na věk a pohlaví pacientů. Mezi předdefinované podskupiny pro plánované analýzy byla vybrána skupina pacientů s přítomností hypertrofie LK, muži a ženy, pacienti na enzymatické substituční léčbě. Diagnostická přesnost TDI pro určení Fabry kardiomyopatie byla analyzována pomocí ROC (receiver operating characteristics curve) analýzy. Specificita a senzitivita pro jednotlivé parametry TDI byla kalkulována na základě předdefinovaného 90 % konfidenčního intervalu. Statistické zpracování bylo provedeno za použití statistického programu R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky signifikantní rozdíl.

4.3 Výsledky

Celkově bylo zhodnoceno všech 526 echokardiografických vyšetření s PW-TDI analýzou u 124 Fabry pacientů. Průměrná délka echokardiografického sledování v této studii činila $5,4 \pm 4,7$ let. Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v **Tabulce 4.1** a základní echokardiografické charakteristiky souboru jsou uvedeny v **Tabulce 4.2**. Mírně více než polovinu (59 %) studovaného souboru tvořily ženy a necelá polovina pacientů (44 %) byla léčena specifickou enzymatickou substituční léčbou.

Tabulka 4.1. Základní charakteristiky Fabry pacientů.

Charakteristiky	Fabry kohorta (n = 124)
Ženské pohlaví	65 % (80)
Věk (roky)	
- při prvním vyšetření	39 ± 14
- při posledním vyšetření	45 ± 15
Léčení ERT v průběhu studie	49 % (60)
eGFR (ml/min/1.72m ²)	
- při prvním vyšetření	86 ± 30
- při posledním vyšetření	85 ± 32

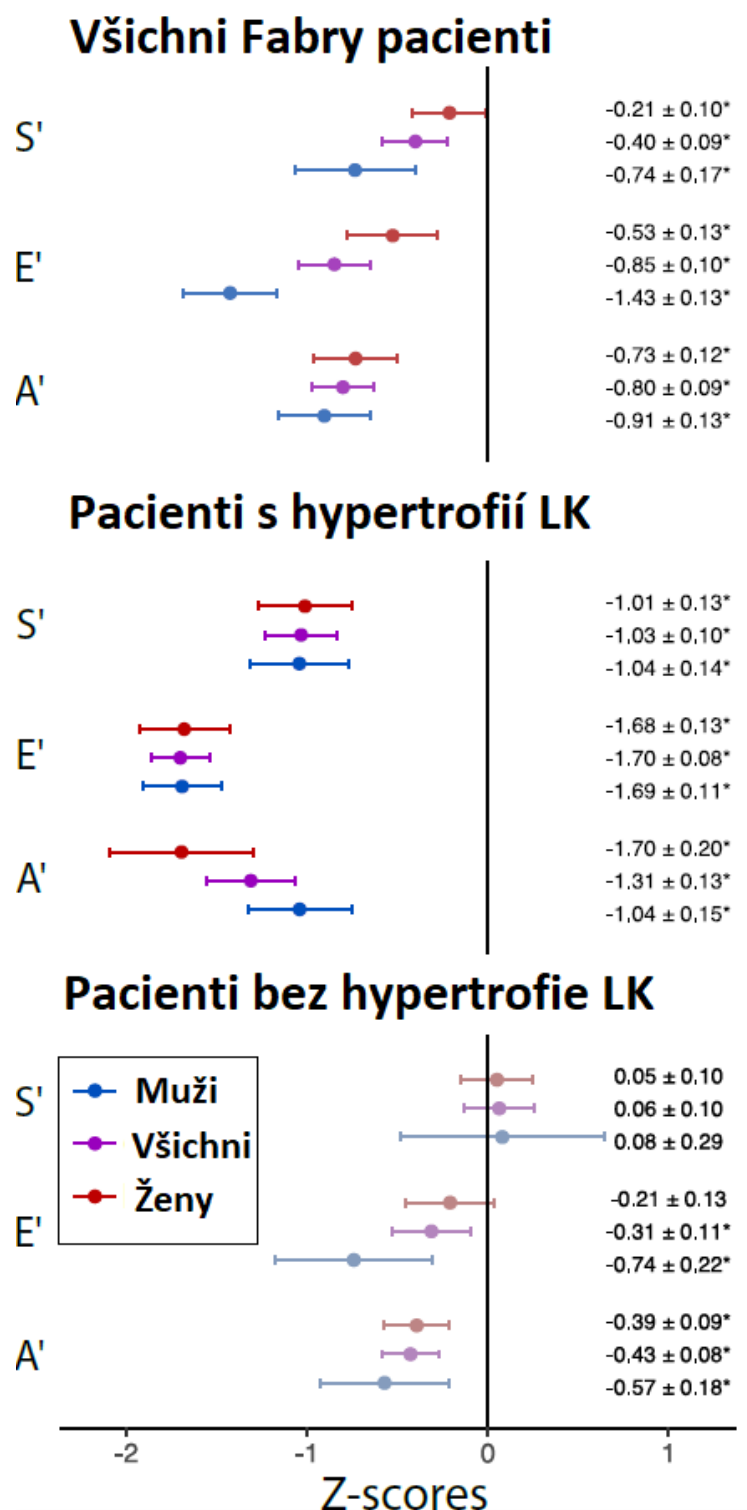
Tabulka 4.2. Echokardiografické charakteristiky studovaného souboru.

Charakteristiky	Echokardiografická vyšetření (n = 526)	
Tloušťka stěn LK (mm)		
- interventrikulární septum	12,4 ± 4,7	
- zadní stěna LK	11,2 ± 3,4	
- průměr	11,8 ± 3,8	
LVMi (g/m ²)	129 ± 70	
Ejekční frakce LK %	67 ± 8	
Transmitrální průtok PW		
- rychlost vlny E (m/s)	0,80 ± 0.19	
- rychlost vlny A (m/s)	0,63 ± 0.17	
- decelerační čas DT (ms)	213 ± 51	
TDI mitrálního anulu (cm/s)	S hypertrofií LK (n = 233)	Bez hypertrofie LK (n = 293)
s' septal	6,7 ± 1,9	8,2 ± 1,5 **
e' septal	5,6 ± 2,2	10,1 ± 3,2 **
a' septal	7,3 ± 2,4	8,4 ± 2,0 *
s' lateral	7,3 ± 2,4	9,5 ± 2,8 **
e' lateral	8,4 ± 3,1	13,7 ± 4,7 **
a' lateral	7,2 ± 2,6	7,9 ± 2,2 **

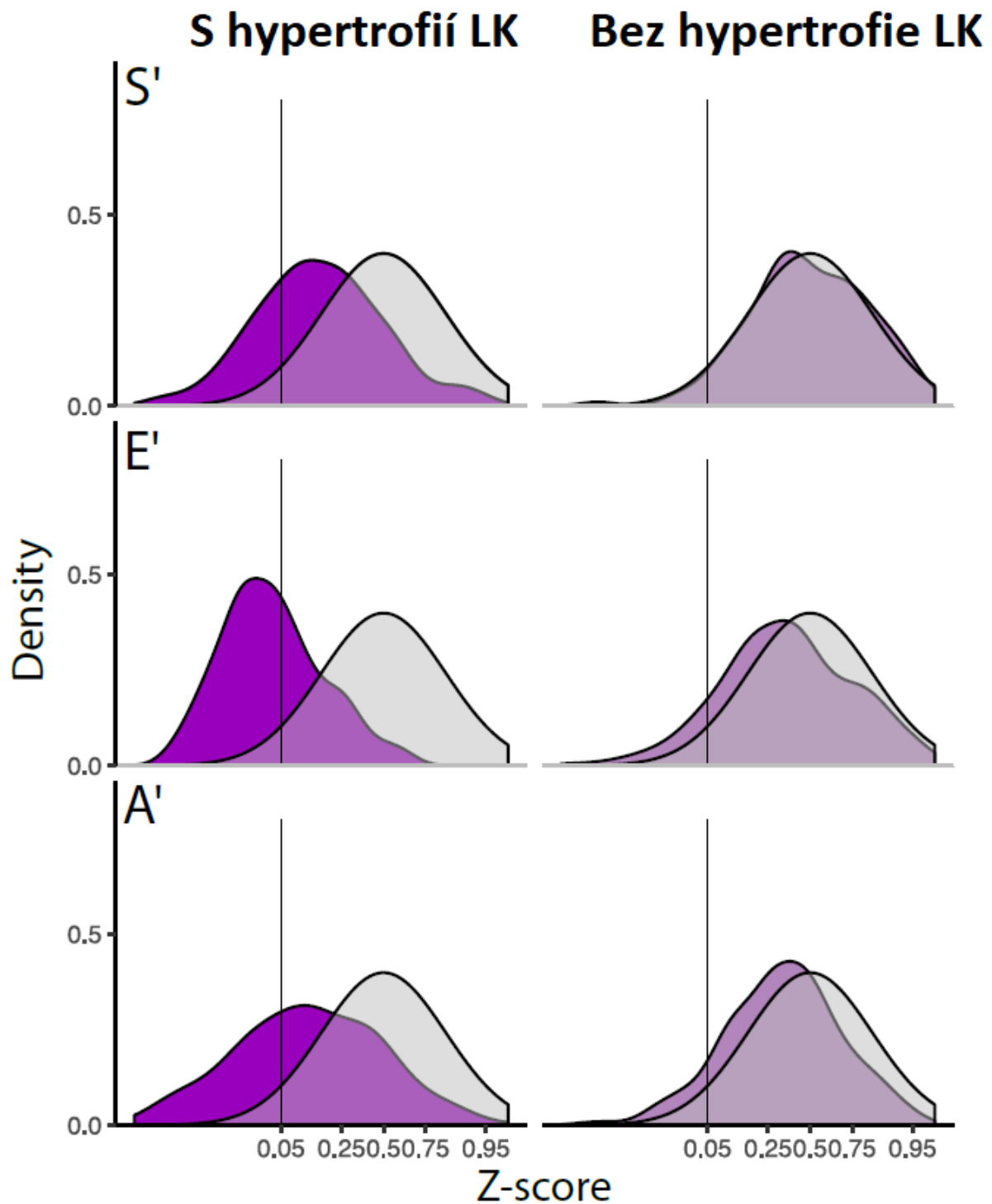
*p < 0,05, **p < 0,001 vs. hypertrofie LK

Průměrné rychlosti naměřených vrcholových parametrů TDI byly signifikantně nižší u Fabry populace v porovnání s neselektovanou populací ze studie POST-MONICA a to jak v celé populaci Fabry pacientů (Z-skóre $-0,40 \pm 0,09$, $-0,85 \pm 0,10$, $-0,80 \pm 0,09$ pro vlnu s' , e' , a' , $p < 0,05$ pro všechny parametry), tak pro pacienty s hypertrofií LK (Z-skóre: $-1,03 \pm 0,1$, $-1,7 \pm 0,08$, $-1,31 \pm 0,13$ pro vlnu s' , e' , a' , $p < 0,05$ pro všechny parametry). U Fabry pacientů bez hypertrofie LK byl signifikantní rozdíl proti obecné populaci jen pro e' u mužské populace a vlnu a' u obou pohlaví, **Graf 4.1**. Přes rozdílnou rychlost TDI však existuje výrazný překryv hodnot mezi Fabry a neselektovanou populací, tento překryv je zobrazen na **Grafu 4.2**. Nejmenší překryv mezi Fabry a obecnou populací, a tedy potenciálně nejlepší diskriminační schopnosti má vlna e' (**Graf 4.2**). Na předdefinovaném 90% konfidenčním intervalu normální populace však činí senzitivita detekce FCH pro celý soubor 45 %. Vyšší senzitivity je dosahováno u pacientů s hypertrofií LK (77 % u žen a 66 % u mužů), naopak u pacientů bez hypertrofie je senzitivita velice nízká (19 % u mužů a 18 % u žen). Detailní rozdělení analýzy senzitivity a specificity na základě přítomnosti hypertrofie a dle pohlaví je uvedena v **Tabulce 4.3**.

Graf 4.1. Průměrné rychlosti naměřených vrcholových rychlostí vlny s', e', a' pro všechny Fabry pacienty (nahore), Fabry pacienty s hypertrofií LK (uprostřed) a Fabry pacienty bez hypertrofie LK (dole). Hodnoty jsou reportovány jako Z-skóre, tedy počet standardních odchylek, o něž je hodnota konkrétního pozorování vyšší či nižší než hodnota z obecné populace.



Graf 4.2. Distribuce hodnot průměrných rychlostí vlny s' , e' , a' pro pacienty s Fabryho chorobou (fialová) v porovnání s obecnou populací (šedá). Vlevo hodnoty pro pacienty s hypertrofií LK a vpravo hodnoty pacientů bez hypertrofie LK. Na grafu je patrný překryv hodnot obecné populace a pacientů s FCH.



Tabulka 4.3. ROC analýza senzitivity a specificity vrcholové rychlosti vlny e' dle přítomnosti hypertrofie LK, pohlaví a léčby ERT.

Přítomnost hypertrofie LK	Pohlaví	Léčba ERT	Počet echo vyšetření	ROC area	Senzitivita na 90% intervalu	Specificita na 90% intervalu
S hypertrofií	Muži	Ne	39	0,86	0,56	0,60
		Ano	103	0,89	0,70	0,61
	Ženy	Ne	45	0,89	0,60	0,68
		Ano	46	0,95	0,91	0,91
Bez hypertrofie	Muži	Ne	31	0,51	0,06	0,13
		Ano	47	0,71	0,30	0,40
	Ženy	Ne	188	0,57	0,16	0,11
		Ano	27	0,73	0,37	0,17

Z výsledků je patrné, že i přes signifikantně nižší hodnoty TDI rychlostí u pacientů s FCH je překryv hodnot s neselektovanou populací příliš velký. Senzitivita a specificita u pacientů neléčených specifickou léčbou ERT je velice nízká a u pacientů bez hypertrofie LK je diagnostická přesnost nejnižší.

4.4 Diskuze

Ve druhé retrospektivní práci jsme se dívali na schopnost PW-TDI identifikovat pacienty s FCH v neselektované populaci. Hlavním výsledkem naší analýzy je, že průměrné vrcholové rychlosti pohybu mitrálního anulu měřené technikou PW-TDI byly nižší pro celou skupinu i pro předdefinované podskupiny pacientů s FCH v porovnání s hodnotami v obecné populaci, ale existuje výrazný překryv hodnot mezi Fabry pacienty a neselektovanou populací (Marek J. et al., 2016). Dalším nálezem je, že přesnost pro detekci FCH je nejvyšší pro vrcholovou rychlost vlny e'. Na 90% konfidenčním intervalu činí senzitivita detekce FCH metodou PW-TDI pro

celý soubor pouhých 45 %. Vyšší senzitivity je dosahováno u pacientů s hypertrofií LK (77 % u žen a 66 % u mužů), naopak u pacientů bez hypertrofie je senzitivita velice nízká (19 % u mužů a 18 % u žen), (Marek J. et al., 2016).

Některé předchozí studie u FCH naznačovaly, že analýza PW-TDI vrcholových rychlostí mitrálního anulu umožňuje s vysokou senzitivitou a specificitou identifikovat pacienty s Fabry kardiomyopatií, a to i u pacientů bez známek hypertrofie LK srdeční (Pieroni M. et al., 2004; Toro R. et al., 2009; Zamorano J.L. et al., 2011). V porovnání s těmito studiemi naše studie ukazuje výrazně nižší schopnost PW-TDI identifikovat pacienty s Fabry kardiomyopatií, (Marek J. et al., 2016). Rozdílnost našich dat v porovnání s předchozími studiemi lze vysvětlit několika faktory. Prvním klíčovým faktorem je velikost studované kohorty a výběr kontrolní skupiny. Naše studie je dosud zdaleka největší do počtu analyzovaných pacientů ve Fabry i kontrolní skupině. Jako kontrolní skupinu jsme zvolili neselektovanou populaci z epidemiologické studie, která se řídila definovanými kritérii s cílem identifikovat reprezentativní vzorek obecné populace (Marek J. et al., 2019). V předchozích studiích byl vybrán malý vzorek zdravých jedinců jako komparativní skupina k Fabry pacientům, což může vnést do výsledků studie výrazné zkreslení, protože takto zvolená skupina nereflektuje obecnou populaci. Další důležitou odlišností je, že v předchozích studiích byly použity pouze absolutní vrcholové rychlosti naměřených hodnot TDI, a to bez ohledu na charakteristiky pacientů. Vzhledem k závislosti naměřených hodnot TDI na věku a pohlaví je takový přístup kontroverzní (Dalen H. et al., 2010; Nguyen S.F. et al., 2016). Použití Z-skóre v naší studii tak představuje výrazně přesnější přístup k porovnání skutečné senzitivity a specificity PW-TDI k detekci FCH v obecné populaci. Celkově lze tedy shrnout, že metodologický přístup zvolený v naší studii se více blíže klinické realitě a odpovídá na otázku, zda jsou naměřené hodnoty vrcholových rychlostí mitrálního anulu metodou PW-TDI schopné diagnostikovat FCH v klinické praxi (Marek J. et al., 2016).

4.5 Limitace studie

První limitací je retrospektivní unicentrický charakter studie. Přesto se tato analýza opírá o soubor dlouhodobě systematicky sledované kohorty Fabryho pacientů, který je do počtu pacientů i echokardiografických vyšetření výrazně větší v porovnání s předchozími studiemi v této oblasti. Ve studii byly použity naměřené hodnoty PW-TDI ze septa a laterální části mitrální anulu, nelze tedy vyloučit, že při použití hodnot z dalších oblastí mitrálního anulu, by mohly být hodnoty senzitivity a specifity odlišné. Nicméně námi zvolený přístup reprezentuje běžnou klinickou praxi. Další limitací studie je absence hodnot novějších technik analýzy myokardu (především speckle tracking echokardiografie), která by teoreticky mohla mít lepší senzitivitu a specifitu v detekci FCH než hodnoty získané PW-TDI.

4.6 Závěr

Přes signifikantně nižší hodnoty vrcholových rychlostí pohybu mitrálního anulu měřené technikou PW-TDI u pacientů s Fabryho chorobou, je překryv hodnot s neselektovanou populací příliš velký na to, aby umožnil spolehlivou diagnostiku Fabryho kardiomyopatie. Diskriminační schopnost je obzvláště nízká u pacientů bez hypertrofie LK, avšak ani u pacientů s hypertrofií LK není diskriminační schopnost této metody dostačující. Nadále je tedy pro diferenciální diagnostiku, stratifikaci rizika i rozhodnutí o zahájení specifické léčby pacientů s FCH zásadní komplexní přístup, který zahrnuje zhodnocení výsledků zobrazovacích a laboratorních metod v kontextu klinické situace a symptomů pacienta.

5. Prospektivní analýza prevalence, charakteristiky srdečního selhání, aplikovatelnosti echokardiografických kritérií a jejich prognostického významu u Fabryho choroby

5.1 Úvod

Progrese kardiomyopatie s projevy srdečního selhání a přidruženými komplikacemi představuje hlavní příčinu morbidity a mortality pacientů s Fabryho chorobou (Linhart A. et al., 2020). Díky zlepšené a včasné diagnostice, komplexní péči a cílené léčbě FCH dochází k prodlužování délky i kvality života pacientů (Banikazemi M. et al., 2007; Beck M. et al. 2015; Feldt-Rasmussen U. et al., 2020). Na významu tak narůstá výskyt syndromu srdečního selhání, který patří mezi nejčastější komplikace hlášené z registrů Fabry pacientů (Linhart A. et al., 2007; Patel M.R. et al., 2011). Dosud však neproběhla prospektivní analýza s ohledem na prevalenci a charakteristiky srdečního selhání u Fabry kardiomyopatie. Echokardiografie hraje ústřední roli v diagnostice i rizikové stratifikaci srdečního selhání v obecné populaci (Ponikowski P. et al., 2016; McDonagh T.A. et al., 2021). Echokardiografické abnormality jsou však u pacientů s FCH výrazně častější než v obecné populaci (Linhart A. et al. 2000; Linhart A. et al. 2007; Marek J. et. al., 2016). Není tedy jasné, zda jsou současná echokardiografická kritéria pro diagnózu srdečního selhání aplikovatelná i na pacienty s FCH. Dále existuje omezené množství dat týkající se prognostické informace jednotlivých echokardiografických kritérií v průběhu longitudinálního sledování pacientů s FCH. Zároveň chybí prospektivní data o prognostickém významu stanovení diagnózy srdečního selhání u pacientů s FCH. Cílem této analýzy bylo definovat prevalenci a charakteristiku srdečního selhání, analyzovat aplikovatelnost současných echokardiografických kritérií pro diagnostiku srdečního selhání a zjistit prognostický význam klíčových echokardiografických kritérií v průběhu longitudinálního sledování u pacientů s FCH.

5.2 Metody

5.2.1 Sledovaný soubor

Studovaný soubor byl získán z prospektivního projektu, ve kterém vyšetřujeme všechny dospělé pacienty od 18 let výše s geneticky verifikovanou FCH, kteří jsou sledováni v Centru pro Fabryho chorobu a souhlasili s diagnostickou hospitalizací mezi roky 2017–2020. Z celkového počtu 160 pacientů sledovaných v Centru pro Fabryho chorobu v tomto období podstoupilo vyšetřovací program 126 pacientů. Všichni hospitalizovaní pacienti byli následně pozváni na pravidelné ambulantní kontroly v 6měsíčních intervalech. U všech nemocných byl získán informovaný souhlas s účastí v prospektivní studii.

5.2.2 Klinické a laboratorní vyšetření

V rámci diagnostické hospitalizace na II. interní klinice 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice pacienti podstoupili detailní zhodnocení symptomů, fyzikální vyšetření, odběr krve, klidové elektrokardiografické vyšetření, 6minutový test chůze, neurologické, dermatologické, oftalmologické vyšetření, vyšetření spánku polysomnografií, sonografii karoticko-vertebrálního povodí, klidové i zátěžové echokardiografické vyšetření; část pacientů bez přítomnosti kontraindikací také podstoupila magnetickou rezonanci srdce a mozku. Tím jsme získali detailní přehled o orgánovém postižení 126 pacientů. Všechny odebrané krevní vzorky byly analyzovány v centrální laboratoři VFN; v roce 2017 došlo ke změně hodnocení hodnot natriuretických peptidů z metody BNP na NT-pro-BNP (Elecsys®, Roche Diagnostics), díky této změně jsme pro účely analýzy ve studii použili konverzní formuli přepočtu hodnot BNP na hodnoty NT-pro-BNP (Kasahara et al., 2019). K určení rozsahu a závažnosti onemocnění u každého hospitalizovaného pacienta jsme hodnotili neurologické (výskyt neuropatie a neuropatické bolesti, anamnéza TIA/CMP, nález na MRI mozku), renální (mikroalbuminurie,

proteinurie, hodnota glomerulární filtrace, nutnost dialýzy), kožní (angiokeratomy, hypo/hyperhidróza), oční (cornea verticillata, katarakta, tortuozita retinálních cév), gastrointestinální (bolesti, průjmy) a kardiovaskulární manifestaci (dušnost, arytmie, přítomnost kardiostimulátoru/defibrilátoru) FCH dle Mainz Severity Scoring Index (MSSI), (Beck M., 2006).

5.2.3 Definice srdečního selhání

Definice srdečního selhání pro tuto studii byla postavena na splnění obou celosvětově uznávaných kritériích: 1) výskyt dušnosti ve třídě NYHA II-IV nebo dušnost NYHA I v případě zavedené léčby srdečního selhání včetně diuretik, 2) BNP > 35 pg/ml anebo NT-proBNP > 125 pg/ml, (Ponikowski P. et al., 2016; McDonagh T.A. et al., 2021).

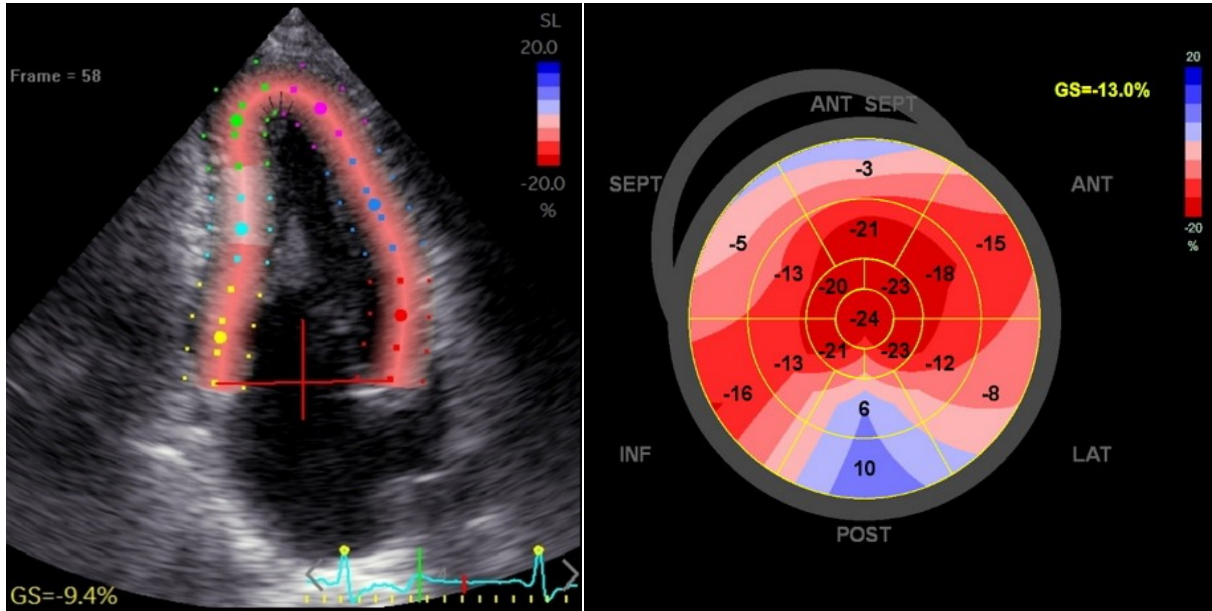
5.2.4 Echokardiografické vyšetření

Pacienti během hospitalizace podstupovali klidové i zátěžové transtorakální echokardiografické vyšetření na přístrojích GE Vivid 7 a Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, Illinois) a všechna měření byla prováděna za pomoci software Echopac Workstation (GE Healthcare, Chicago, Illinois). Součástí této analýzy jsou data z klidového vyšetření. Hodnocení funkce a morfologie LK bylo provedeno v souladu s doporučením EACVI a ASE (Lang R.M. et al., 2015). Echokardiografická kritéria pro stratifikaci a diagnostiku srdečního selhání byla použita v souladu s doporučenými postupy Evropské kardiologické společnosti (McDonagh T.A. et al., 2021) a zahrnovala jak morfologická, tak funkční kritéria:

1) zhodnocení EF LK biplanární Simpsonovou metodou ke klasifikaci kategorie srdečního selhání se zachovalou ($\geq 50\%$), mírně redukovanou (41–49 %) a redukovanou ($\leq 40\%$) EF.

- 2) hodnocení hypertrofie LK srdeční pomocí indexu hmotnosti levé komory ($LVMi \geq 115 \text{ g/m}^2$ pro muže a $\geq 95 \text{ g/m}^2$ pro ženy).
- 3) hodnocení geometrie LK srdeční parametrem relativní tloušťka stěny, relative wall thickness (RWT $> 0,42$).
- 4) hodnocení dilatace levé síně pomocí objemu, left atrial volume index ($LAVi > 34 \text{ mL/m}^2$).
- 5) poměr vrcholové rychlosti vlny E transmitrálního průtoku a vrcholové rychlosti pohybu mitrálního anulu e' ($E/e' > 9$).
- 6) odhadovaný systolický tlak v plicnici, pulmonary systolic artery pressure (PASP $\geq 35 \text{ mmHg}$).
- 7) rychlost trysky trikuspidální regurgitace, tricuspid regurgitation velocity ($TR \geq 2,8 \text{ m/s}$).
- 8) Kromě těchto standardních kritérií jsme navíc analyzovali globální longitudinální strain (GLS) LK s hodnotou $< 16 \%$ jako marker zřejmé longitudinální systolické dysfunkce ve shodě s doporučeními (McDonagh T.A. et al., 2021), **Obrázek 5.1**.

Obrázek 5.1. Měření strainu LK, vlevo zobrazena kontura myokardu v apikální dvoudutinové projekci, vpravo finální výsledek měření v podobě bull's eye plot u Fabryho pacienta s výrazně alterovaným GLS.



V první řadě jsme testovali diagnostickou přesnost (sensitivitu a specifitu) těchto klíčových kritérií pro diagnostiku srdečního selhání u pacientů s FCH. Dále jsme testovali diagnostickou přesnost podobných, ale detailnějších kritérií pro pacienty se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí (Pieske B. et al., 2019). Třetí fází byla korelační analýza mezi klíčovými echokardiografickými parametry a hodnotou natriuretických peptidů. Poslední částí této studie byla analýza prognostické hodnoty výše uvedených echokardiografických parametrů, natriuretických peptidů a diagnózy srdečního selhání v průběhu longitudinálního sledování pacientů s FCH.

5.2.5 Sledování a hodnocení kardiovaskulárních událostí

Všichni hospitalizovaní pacienti jsou dále pravidelně sledováni v našem Centru pro FCH při II. interní klinice v pravidelných 6měsíčních intervalech. Klinické a kardiovaskulární události

jsou systematicky analyzovány při každé plánované i neplánované kontrole či hospitalizaci pacienta. Primární kompozitní ukazatel pro tuto studii byla celková mortalita a zhoršení srdečního selhání. Epizoda zhoršení srdečního selhání byla pro potřeby této studie definována jako neplánovaná hospitalizace nebo urgentní vyšetření vyžadující intravenózní diuretickou léčbu. Sekundární ukazatel zahrnoval všechny kardiovaskulární hospitalizace.

5.2.6 Statistické zpracování

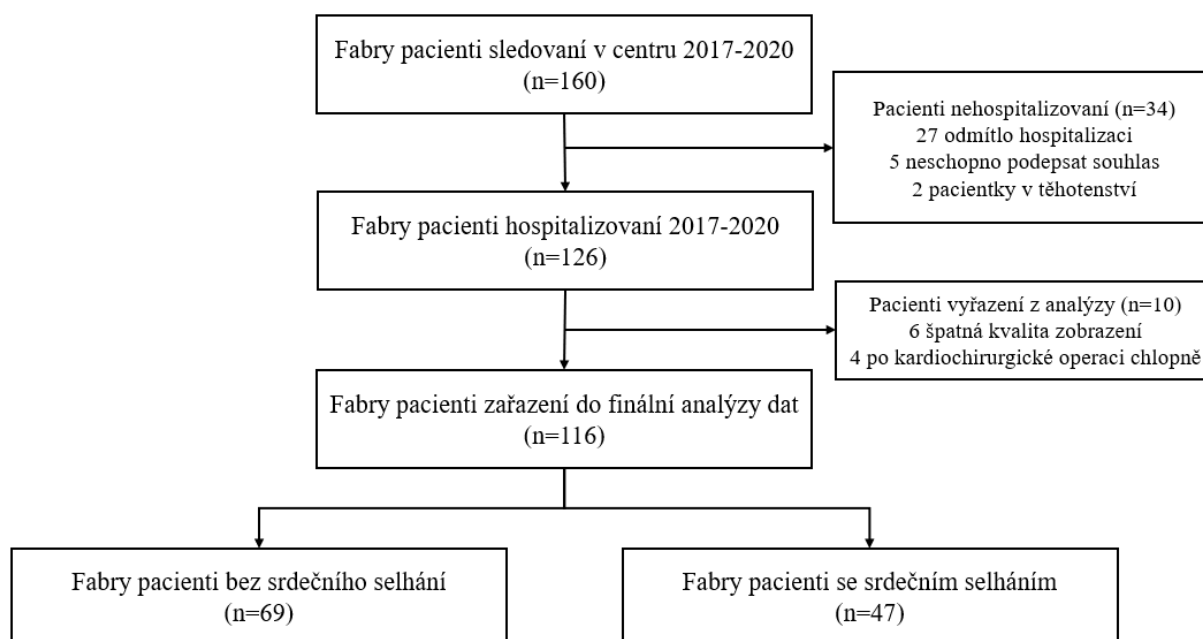
Dichotomické proměnné hodnoty jsou ve studii reportovány jako procentuální zastoupení. Kontinuální proměnné hodnoty jsou počítány jako průměr \pm standardní odchylka (SD) v případě normálního rozložení dat a jako medián s kvartily [25., 75. percentil] v případě nenormální distribuce dat. Normalita rozložení dat byla hodnocena Shapiro-Wilkovým testem. K posouzení korelací mezi hlavními echokardiografickými parametry a natriuretickými peptidy byla použita lineární regresní analýza se stanovením Pearsonova korelačního koeficientu. Diagnostická přesnost jednotlivých echokardiografických parametrů byla analyzována hodnocením senzitivity a specifity v kontingenčních tabulkách. Rozdíly ve výskytu klinických událostí na základě hodnoty hlavních echokardiografických kritérií, diagnózy srdečního selhání a elevace natriuretických peptidů byly analyzovány pomocí Kaplanovi-Meierovi analýzy a log-rank testu. Ve všech provedených analýzách byla považována hodnota $p < 0,05$ za statisticky signifikantní rozdíl. Statistické zpracování bylo ve všech studiích prováděno za použití statistického programu R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5.3 Výsledky

5.3.1 Průběh pacientů ve studii a základní charakteristika souboru

Z celkem 126 hospitalizovaných Fabry pacientů bylo 116 zařazeno do komplexní echokardiografické analýzy. Soubor pacientů byl primárně rozdělen na dvě skupiny dle přítomnosti syndromu srdečního selhání, průběh pacientů ve studii je znázorněn na **Grafu 5.1**. Celkem 34 pacientů neprošlo hospitalizací a 10 pacientů bylo vyřazeno z echokardiografické analýzy (6 pro špatnou kvalitu zobrazení, 4 pro stav po kardiochirurgické operaci chlopně, který znemožňoval provést předdefinovanou analýzu).

Graf 5.1. Průběh pacientů ve studii dle přítomnosti srdečního selhání.



Základní charakteristika souboru dle výskytu syndromu srdečního selhání je uvedena v **Tabulce 5.1**. Pacienti s projevy srdečního selhání byly častěji vyššího věku, muži, měli více komorbidit (ischemická choroba srdeční, arteriální hypertenze, dyslipidémie, fibrilace síní, chronické obstrukční bronchopulmonální choroby a horší renální funkce). **Tabulka 5.2** ukazuje farmakologickou léčbu, pacienti se srdečním selháním byli častěji léčeni specifickou léčbou, diuretiky, beta blokátory, statiny i spironolaktonem.

Tabulka 5.1. Základní charakteristiky studované populace na základě přítomnosti syndromu srdečního selhání.

Charakteristika	Pacient bez srdečního selhání (n = 69)	Pacienti se srdečním selháním (n = 47)	Hodnota p
Věk (roky)	43 ± 14	58 ± 11	< 0,001
Pohlaví (muž)	33 % (23)	62 % (29)	< 0,007
Váha (kg)	76 [64; 92]	81 [69; 94]	NS
Výška (cm)	170 ± 9,3	173 ± 9,5	NS
BMI (kg/m²)	27 [23,29]	26 [24,30]	NS
Systolický tlak (mmHg)	129 ± 15	134 ± 20	NS
Diastolický tlak (mmHg)	82 ± 11	81 ± 12	NS
Tepová frekvence (min)	75 [70;80]	70 [64;80]	NS
MSSI celkový index	10 [5;18]	24 [19;35]	< 0,001
Fabry disease fenotyp			
Klasická varianta	61 % (42)	57 % (27)	NS
Late-onset varianta	39 % (27)	43 % (20)	
Anamnéza			
Arteriální hypertenze	33 % (23)	66 % (31)	< 0,001
Dyslipidémie	25 % (17)	57 % (27)	< 0,001
Ischemická choroba srdeční	1,4 % (1)	15 % (7)	0,005
Stav po infarktu myokardu	0	2,1 % (1)	NS
Fibrilace síní	0	28 % (13)	< 0,001
Diabetes	5,8 % (4)	17 % (8)	0,057

CHOPN	4,3 % (3)	17 % (8)	0,025
6minutový test chůze			
Vzdálenost	500 [450;560]	400 [350;521]	< 0,001
Borgova škála	1 [0;3]	3 [1,4;5]	< 0,004
Tepová frekvence (min)	91 [80;101]	81 [72;95]	0,011
Laboratorní hodnoty			
eGFR Cockcroft-Gault	114 [99;140]	93 [60;110]	< 0,001
eGFR CKD-EPI	103 [88;114]	82 [53;95]	< 0,001
NT-pro-BNP	50 [30;100]	402 [179;1306]	< 0,001
BNP	26 [12;34]	117 [74;303]	< 0,001
CRP	1,4 [0;3,8]	3 [0;7,2]	0,047

Tabulka 5.2. Medikace studované populace na základě přítomnosti syndromu srdečního selhání.

Medikace	Pacient bez srdečního selhání (n = 69)	Srdeční selhání (n = 47)	Hodnota P
Enzymatická substituční léčba	57 % (39)	74 % (35)	0,048
Furosemid	0	28 % (13)	< 0,001
Spironolakton	0	8,5 % (4)	0,014
ACEi	25 % (17)	43 % (20)	0,042
Sartan	10 % (7)	15 % (7)	NS
Beta blokátor	12 % (8)	51 % (24)	< 0,001
Statin	28 % (19)	47 % (22)	0,033

5.3.2. Echokardiografická charakteristika souboru

Hlavní echokardiografické charakteristiky studovaného souboru jsou uvedeny v **Tabulce 5.3**. Nejčastější strukturální patologie levé komory u pacientů se srdečním selháním byla koncentrická hypertrofie levé komory (66 %), menšina pacientů měla koncentrickou remodelaci (11 %) a excentrickou hypertrofii (9 %). I ve skupině se srdečním selháním byli pacienti s normální hmotností a velikostí levé komory (15 %). Zároveň 16 % pacientů s koncentrickou hypertrofií nemělo projevy srdečního selhání.

Pacienti se srdečním selháním se lišili ve všech klíčových echokardiografických parametrech s výjimkou EF LK, která je považována za zlatý standard hodnocení systolické funkce levé komory srdeční (Lang R. et al., 2015). Téměř všichni sledovaní měli zachovalou systolickou funkci levé komory, pouze tři pacienti měli mírně sníženou funkci levé komory a jediný pacient měl významnou systolickou dysfunkci. I přes jednoznačně dominující fenotyp zachovalé EF měli pacienti se srdečním selháním signifikantně nižší hodnoty GLS v porovnání s pacienty bez srdečního selhání, a tedy zjevně alterovanou longitudinální systolickou funkci levé komory.

Diastolická dysfunkce levé komory byla přítomna u všech pacientů se syndromem srdečního selhání s výjimkou jediného. Ve většině případů (66 %) se však jednalo pouze o lehkou diastolickou dysfunkci, pouze u tří pacientů z celého souboru byla identifikována nejtěžší porucha diastolické funkce charakteru restriktivního plnění.

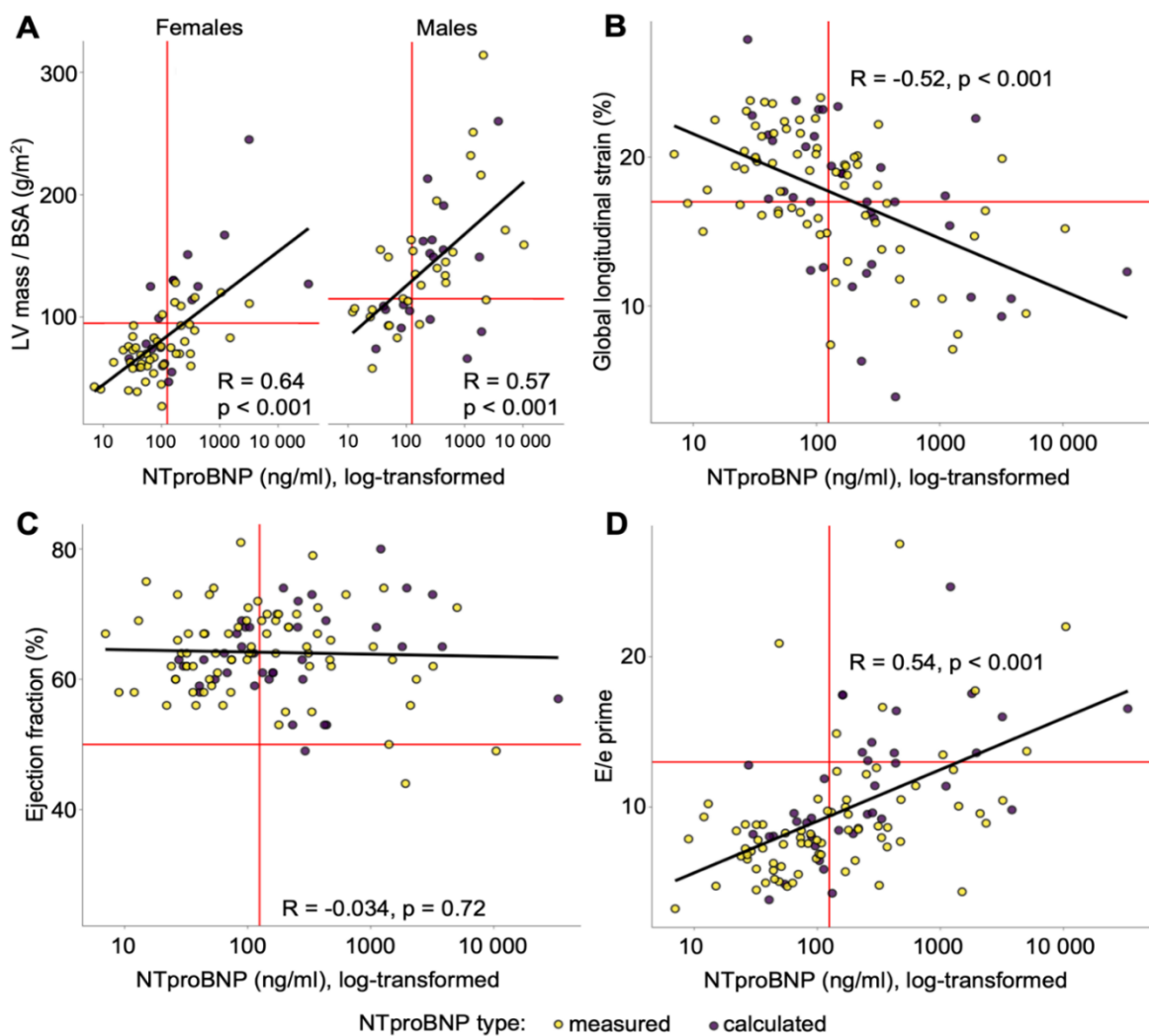
Tabulka 5.3. Echokardiografická charakteristika souboru.

Charakteristiky	Pacienti bez srdečního selhání (n = 69)	Srdeční selhání (n = 47)	Hodnota P
Morfologie a funkce LK			
LVMi (g/m ²)	76 [61;104]	134 [110;162]	< 0,001
RWT	0,38 [0,32;0,46]	0,50 [0,43;0,59]	< 0,001
LV EF (%)	64 ± 5.5	64 ± 8.8	NS
GLS (%)	20 [17;22]	15 [11;18]	< 0,001
LAVi (ml/m ²)	30 [25;34]	39 [30;46]	< 0,001
Geometrie LK			
Koncentrická hypertrofie	16 % (11)	66 % (31)	< 0,001
Koncentrická remodelace	13 % (9)	11 % (5)	
Excentrická hypertrofie	1 % (1)	9 % (4)	
Norma	70 % (48)	15 % (7)	
Funkční parametry LK			
Vlna E (cm/s)	70 [57;83]	67 [54;80]	NS
Vlna A (cm/s)	51 ± 15	59 ± 16	0,008
Decelerační čas	181 [154;202]	205 [168;259]	0,012
Septální e' (cm/s)	8,0 [5,7;10]	4,7 [3,5;5,5]	< 0,001
Laterální e' (cm/s)	10,0 [8,3;14]	7,7 [6,9]	< 0,001
Mitrální E/e'	7,6 [6,3;8,8]	10,0 [9,2;14]	<0,001
Diastolická funkce			
Norma	44 % (27)	3 % (1)	< 0,001
Porucha relaxace	54 % (33)	66 % (21)	
Pseudonormalizace	2 % (1)	22 % (7)	
Restriktivní plnění	0 % (0)	9 % (3)	
Systolická funkce LK			
Zachovalá EF	100 % (69)	91 % (43)	0,048
Mírně redukováná EF	0	6,4 % (3)	
Redukovaná EF	0	2,1 % (1)	

5.3.3. Vztah mezi echokardiografickými parametry a hladinou natriuretických peptidů

Analýza korelace mezi hodnotou natriuretických peptidů a hlavními echokardiografickými parametry, které jsou používány v klinické praxi, je na **Graf 5.2 A-D**. Nejsilnější korelace byla nalezena mezi NT-proBNP a hodnotou LVMi (**Graf 5.2 A**). Vysoká míra korelace byla i mezi natriuretickými peptidy a GLS (**Graf 5.2 B**). EF LK nejevila žádnou korelaci s hodnotou NTproBNP u pacientů s FCH (**Graf 5.2 C**). Signifikantní korelace s větší mírou variace byla nalezena i pro parametr E/e' (**Graf 5.2 D**).

Graf 5.2 A-D. Korelační analýza mezi hlavními echokardiografickými parametry a hodnotou natriuretických peptidů.



5.3.4 Diagnostická přesnost doporučených echokardiografických kritérií pro diagnostiku srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti z roku 2021

Analýza diagnostické přesnosti současně doporučovaných kritérií pro diagnostiku srdečního selhání u naší kohorty Fabry pacientů je shrnuta v **Tabulce 5.4**. Největší přesnost pro diagnózu srdečního selhání měla abnormální hodnota LVMi, jež má dobrou senzitivitu 71 % a vysokou specificitu 83 %. Vysokou diagnostickou přesnost mělo i kritérium $E/e' > 9$ se solidní senzitivitou 76 % i specificitou 78 %. Tyto dva klíčové parametry byly v přesnosti následovány $GLS < 16\%$, který měl vysokou specificitu 88 %, ale již nižší senzitivitu 54 %. Horší diagnostickou přesnost u kohorty Fabry pacientů měla maximální rychlost gradientu na trikuspidální chlopni a odhad systolického tlaku v plicnici, které se echokardiograficky podařilo analyzovat jen u menší části populace a jejich senzitivita byla nízká (20 %).

Tabulka 5.4. Diagnostická přesnost současných kritérií pro diagnózu srdečního selhání (ESC HF guidelines 2021) u FCH.

Kritérium	Accuracy	Senzitivita	Specificita	PPH	NPH	n
LVMi ≥ 115 g/m² muž, ≥ 95 g/m² žena	0,78	0,71	0,83	0,71	0,83	111
$E/e' > 9$	0,77	0,76	0,78	0,68	0,84	111
GLS < 16 %	0,76	0,54	0,88	0,71	0,77	103
RWT > 0,42	0,74	0,79	0,71	0,62	0,84	111
LAVi > 34 ml/m²	0,68	0,59	0,74	0,57	0,75	110
TR > 2,8 m/s	0,68	0,20	1,0	1,0	0,66	63
PASP > 35 mmHg	0,63	0,20	0,97	0,83	0,61	57

5.3.5 Diagnostická přesnost doporučených echokardiografických kritérií pro diagnostiku srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory z roku 2019

Analýza diagnostické přesnosti současně doporučovaných detailnějších kritérií pro diagnostiku srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory u naší kohorty Fabry pacientů je shrnuta v **Tabulce 5.5**. Největší diagnostickou přesnost v těchto kritériích exponovala hodnota $E/e' > 9$, nicméně kombinované kritérium indexu hypertrofie levé komory s relativní a absolutní tloušťkou stěn mělo mírně horší senzitivitu a specificitu než samotný index hypertrofie levé komory.

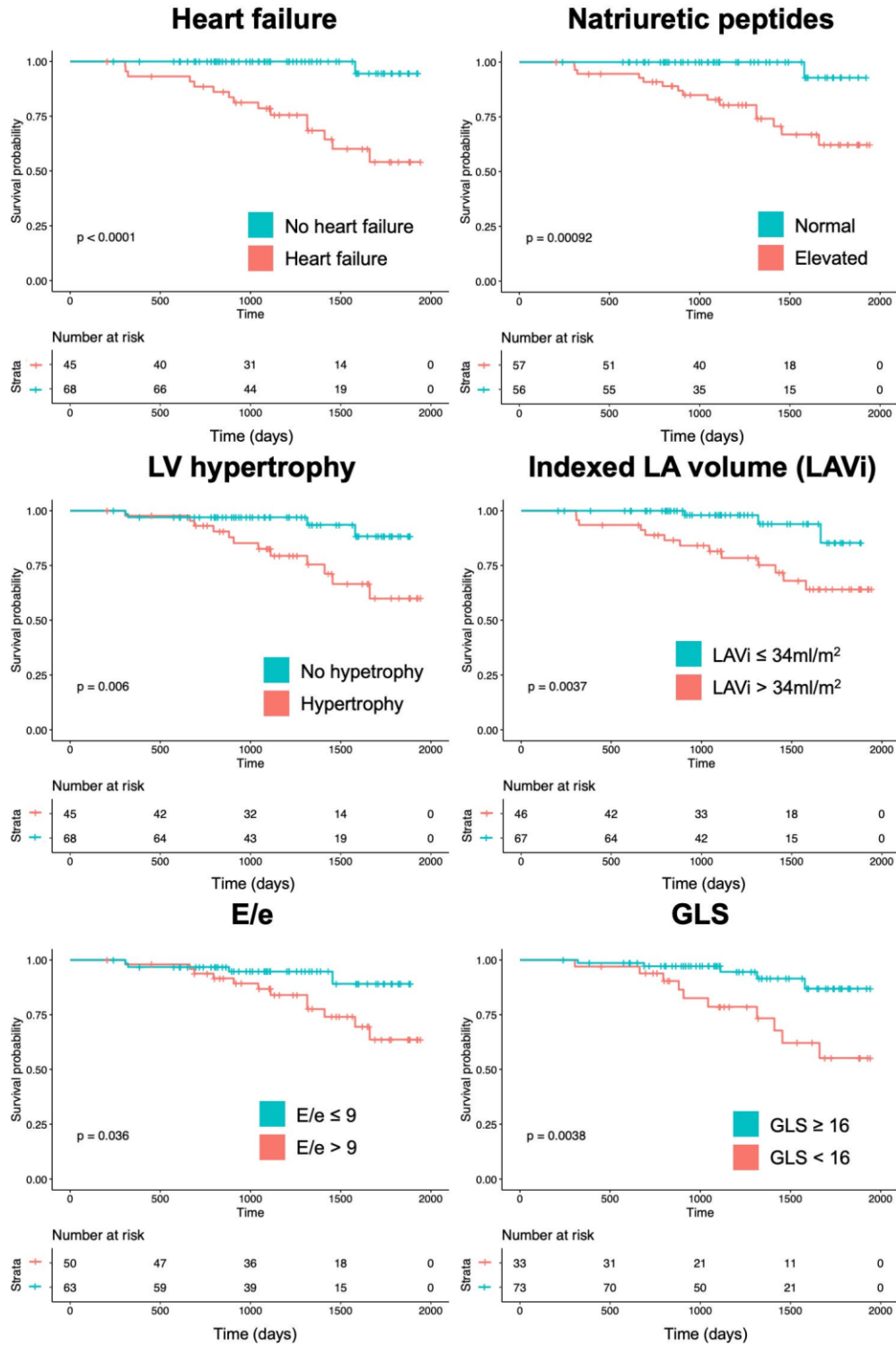
Tabulka 5.5. Diagnostická přesnost současných kritérií pro diagnózu srdečního selhání se zachovalou EF LK (HFA–PEFF diagnostic algorithm) u FCH.

Kritérium	Accuracy	Senzitivita	Specificita	PPH	NPH	n
$E/e' \geq 9$	0,77	0,76	0,78	0,68	0,84	111
$E/e' \geq 15$	0,68	0,19	0,99	0,89	0,67	111
septální $e' < 7$ / laterální $e' < 10$	0,67	0,93	0,51	0,53	0,92	111
$LAVi > 29\text{ml/m}^2$	0,57	0,78	0,45	0,46	0,78	110
$LAVi > 34\text{ml/m}^2$	0,68	0,59	0,74	0,57	0,75	110
$LVMi \geq 115\text{ g/m}^2$ M, $\geq 95\text{ g/m}^2$ Ž, nebo $RWT > 42$, stěna $\geq 12\text{mm}$	0,75	0,88	0,67	0,62	0,90	111
$LVMi \geq 149\text{ g/m}^2$ M, $\geq 122\text{ g/m}^2$ Ž a $RWT > 42$	0,70	0,40	0,88	0,68	0,71	111

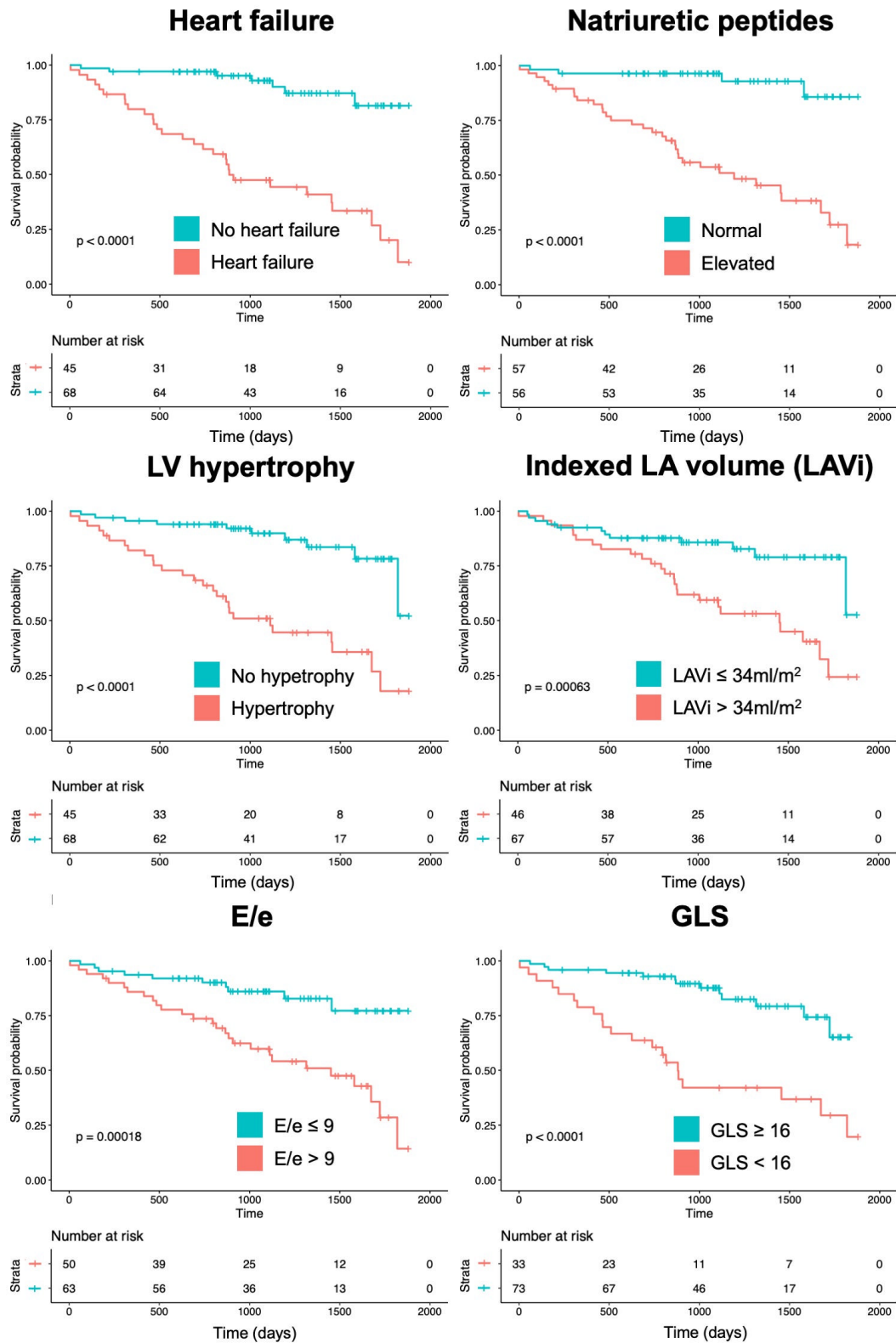
5.3.6 Prognostická hodnota diagnózy srdečního selhání, echokardiografických parametrů a natriuretických peptidů

Celkem 113 ze 116 hospitalizovaných pacientů bylo dále pravidelně sledováno na naší klinice s průměrnou délkou sledování 1208 ± 444 dní. Během této doby se u 14 % pacientů vyskytl primární sledovaný ukazatel (úmrťi anebo akutní dekompenzace srdečního selhání) a u celkem 33 % pacientů se vyskytl sekundární sledovaný ukazatel (kardiovaskulární hospitalizace). Pacienti s diagnózou srdečního selhání měli signifikantně vyšší výskyt primárního ukazatele (**Graf 5.3**, $p < 0,001$). Prognostická hodnota byla zaznamenána pro elevaci natriuretických peptidů, přítomnost hypertrofie levé komory, $LAVi > 34 \text{ ml/m}^2$, $E/e' > 9$, a $GLS < 16 \%$ (**Graf 5.3**). Pacienti s diagnózou srdečního selhání, elevací natriuretických peptidů, hypertrofií levé komory, $LAVi > 34 \text{ ml/m}^2$, $E/e' > 9$ and $GLS < 16 \%$ měli signifikantně vyšší výskyt i sekundárního ukazatele (**Graf 5.4**).

Graf 5.3. Kaplanova-Meierova analýza výskytu primárního ukazatele (úmrtí a akutní dekompenzace srdečního selhání) pro diagnózu srdečního selhání, elevaci natriuretických peptidů, abnormální hodnoty LVMi, LAVi, E/e' a GLS < 16 %.



Graf 5.4. Kaplanova-Meierova analýza výskytu sekundárního ukazatele (kardiovaskulární hospitalizace) pro diagnózu srdečního selhání, elevaci natriuretických peptidů, abnormální hodnoty LVMi, LAVi, E/e' a GLS < 16 %.



5.4 Diskuze

V naší prospektivní studii jsme detailně klinicky, laboratorně a echokardiograficky analyzovali velký soubor pacientů s FCH. Prvním důležitým výsledkem analýzy je vysoký (41 %) výskyt symptomatického srdečního selhání u pacientů s FCH, a to i přes moderní léčbu pacientů dle současných doporučení zahrnující enzymatickou substituční terapii (Rob D. et al., 2022). Tento nález je částečně ve shodě s předchozími pracemi, které ukazují, že i přes specifickou terapii dochází u FCH k progresi kardiiovaskulárního postižení (Weidemann F. et al., 2013; Patel V. et al., 2015). Prevalence syndromu srdečního selhání byla v naší studii přesto významně vyšší než v předchozích analýzách, které udávaly výskyt symptomů srdečního selhání až u 25 % populace (Linhart A. et al. 2007; Patel M.R. et al., 2011). Tento rozdíl je možné vysvětlit několika odlišnostmi. První z nich je, že naše studie zařazovala pouze dospělé pacienty, zatímco předchozí studie analyzovaly všechny pacienty včetně dětské populace, kde je výskyt kardiálního postižení u FCH raritní. Druhým klíčovým rozdílem je, že naše studie představuje první prospektivní hodnocení výskytu srdečního selhání zahrnující hodnocení symptomů, natriuretických peptidů a echokardiografických kritérií dle aktuálně platných doporučení (McDonagh T.A. et al., 2021). Předchozí studie analyzovaly pouze výskyt symptomů, případně epizod srdečního selhání hlášených do registrů; vzhledem k tomu, že mírné formy srdečního selhání nejsou v klinické praxi často diagnostikovány, tyto práce mohly podhodnotit reálnou prevalenci. Další roli může hrát i stárnutí Fabry populace, která se díky komplexní péči dožívá vyššího věku. Pokročilá forma kardiomyopatie s rozvojem symptomatického srdečního selhání byla častější u mužů, přesto významnou část pacientů (38 %) se srdečním selháním, tvořily ženy. Tento výsledek tak jasně ukazuje, že i přes dědičnost FCH vázanou na chromosom X dochází u části ženské populace k rozvoji těžkého kardiálního postižení.

Vlastní echokardiografická analýza má několik důležitých výsledků. Prvním z nich je potvrzení nálezů předchozích studií (Linhart A. et al. 2000; Linhart A. et al. 2007), že dominující příčinou

rozvoje symptomatického postižení je progresivní koncentrická hypertrofie LK. Zvýšení indexu hmotnosti levé komory bylo nejčastější patologií ve skupině pacientů se srdečním selháním. Přesto 15 % pacientů ve skupině se srdečním selháním mělo normální hmotnost i velikost LK, z čehož vyplývá, že v patogenezi srdečního selhání se u FCH uplatňují i další mechanismy. Dalším důležitým zjištěním je, že 16 % pacientů ve skupině bez srdečního selhání mělo koncentrickou hypertrofii LK, tedy přítomnost pokročilých strukturálních změn u FCH nutně neznamená rozvoj srdečního selhání. Zde je důležité zmínit, že pacienti se srdečním selháním měli v naší studii vyšší výskyt arteriální hypertenze, ischemické choroby srdeční, fibrilace síní a renální insuficience, tyto komorbidity tak zřejmě hrají významnou roli ve vzniku a progresi srdečního selhání u FCH, podobně jako tomu je u obecné populace (McDonagh T.A. et al., 2021). Tento výsledek mimo jiné naznačuje, že léčba srdečního selhání pacientů s FCH se nesmí koncentrovat pouze na specifickou léčbu s cílem zastavit progresi hypertrofie LK, ale musí zahrnovat i prevenci a léčbu komorbidit. Echokardiografická analýza dále potvrdila, že naprostá většina pacientů s FCH má srdeční selhání se zchovalou EF LK, minimum pacientů v naší kohortě mělo mírně sníženou EF LK a pouze jediný pacient měl výraznou redukcí EF LK. Korelační analýza hodnot EF LK a natriuretických peptidů v naší studii ukazuje, že EF LK není vhodným parametrem určení systolické funkce a nekoreluje se symptomy a tíží srdečního selhání u pacientů s FCH. Hlavním důvodem je, že díky koncentrické hypertrofii zůstává u většiny pacientů, včetně těch významně symptomatických, maskován rozvoj longitudinální systolické dysfunkce LK. Longitudinální dysfunkci lze analyzovat pomocí metody GLS (Lang R. et al., 2015) a právě abnormální hodnoty GLS byly v naší studii výrazně častější v populaci pacientů se srdečním selháním, navíc hodnoty GLS měly velmi dobrou korelaci s hodnotou natriuretických peptidů i velmi dobře predikovaly prognózu pacientů. Tyto výsledky tak podtrhují aditivní a klinicky důležitou roli pravidelného stanovení hodnoty GLS u pacientů s FCH. Z hodnocení diastolické funkce myokardu v naší studii je zřejmé, že převažujícím

nálezem u většiny pacientů je pouze lehká diastolická dysfunkce charakteru poruchy relaxace, a to jak ve skupině bez, tak se syndromem srdečního selhání. Pouze tři pacienti z celé analyzované kohorty měli nejtěžší formu poruchy diastolické funkce, restriktivní plnění. Tento výsledek tak podporuje nálezy předchozích studií, že těžká diastolická dysfunkce není pro FCH na rozdíl od některých jiných forem kardiomyopatií (amyloidová kardiomyopatie) typická (Marek J. et al., 2019).

Další částí naší práce byla analýza aplikovatelnosti současných echokardiografických kritérií pro diagnostiku srdečního selhání u pacientů s Fabryho chorobou, jelikož současná kritéria jsou postaveny na studiích obecné populace, ve které jsou příčiny i charakteristika syndromu srdečního selhání zásadně odlišné (McDonagh T.A. et al., 2021). Naše práce ukázala velmi dobrou senzitivitu i specifitu současně doporučovaných kritérií pro diagnostiku srdečního selhání u pacientů s FCH (McDonagh T.A. et al., 2021). Největší diagnostické přesnosti dosahovala abnormální hodnota LVMi. Tento výsledek je v přímé shodě s hlavním patogenetickým mechanismem rozvoje srdečního selhání u FCH. Dobrá diagnostická přesnost byla zjištěna i pro parametr GLS < 16 %, tento výsledek tak dále podtrhuje důležitost rutinní analýzy GLS v klinické praxi. Z parametrů diastolické dysfunkce měl nejlepší poměr senzitivity a specifity hodnota $E/e' > 9$ v porovnání s hodnotou $E/e' \geq 15$, která měla vysokou specifitu ale velmi nízkou senzitivitu. Tento nález ukazuje, že rozhodnutí modifikovat nová doporučení v roce 2021 k nižší hodnotě E/e' byla racionální nejen pro obecnou populaci, ale i pro pacienty s hypertrofií LK. V naší práci jsme také analyzovali doporučení z roku 2019, která jsou v některých bodech detailnější a více stratifikovaná (Pieske B. et al., 2019). Z porovnání těchto dvou odlišných diagnostických doporučení je zjevné, že doporučení z roku 2021, která jsou zároveň jednodušší na interpretaci, mají větší diagnostickou přesnost u FCH než komplexnější kritéria navržená v roce 2019. Zajímavé je také srovnání senzitivity a specifity jednotlivých echokardiografických kritérií pro diagnostiku srdečního selhání u Fabry pacientů se

senzitivitou a specificitou stejných kritérií pro obecnou populaci (McDonagh T.A. et al., 2021). Naše analýza prokázala u FCH srovnatelnou či dokonce vyšší přesnost hlavních echokardiografických parametrů, což dále podtrhuje dobrou aplikovatelnost u pacientů s FCH. Kromě analýzy prevalence, charakteristiky pokročilé formy kardiomyopatie se srdečním selháním a diagnostické přesnosti echokardiografických kritérií jsme se v analýze zabývali korelací mezi hlavními echokardiografickými parametry EFLK, LVMi, GLS, E/e' a hladinou natriuretických peptidů. Jak se dalo předpokládat, vzhledem k zachovalé EF LK u většiny Fabry pacientů, nebyla pozorována žádná korelace mezi EF a natriuretickými peptidy. Naopak jsme zjistili velmi úzkou korelaci mezi hodnotu natriuretických peptidů a parametry LVMi, GLS a E/e'. Naše výsledky tak potvrzují nálezy předchozích studií (Coats C.J. et al., 2013; Torralba-Cabeza M.A. et al., 2011), že hodnoty natriuretických peptidů jsou přesným markerem tíže kardiálního postižení a diastolické dysfunkce u pacientů s FCH. Výsledky naší i předchozích prací také ukazují, že pravidelná monitorace natriuretických peptidů je v praxi velmi cenná a může pomoci v klinickém rozhodování o indikaci a eskalaci specifické i nespecifické léčby pacientů s FCH.

Poslední částí této prospektivní studie byla analýza dat z longitudinálního sledování, kde jsme se zaměřili na prognostickou informaci echokardiografických parametrů, natriuretických peptidů a vlastní diagnózy srdečního selhání. Analýza klinických událostí ve vztahu k hlavním echokardiografickým parametrům potvrdila, že pacienti s patologickou hodnotu těchto parametrů mají výrazně zvýšené riziko mortality, dekompenzace srdečního selhání a jakékoli kardiovaskulární hospitalizace v porovnání s pacienty, kteří mají normální hodnoty těchto parametrů. Tato analýza dokládá prognostickou hodnotu hlavních echokardiografických parametrů pro diagnózu srdečního selhání u FCH. Výsledky analýzy také ukázaly značné riziko mortality a dekompenzace srdečního selhání i velmi vysoké riziko hospitalizace z kardiálních příčin u Fabry pacientů splňující kritéria srdečního selhání, což podtrhuje důležitost stanovení

diagnózy srdečního selhání, které významně ovlivňuje kvalitu i prognózu života pacientů s FCH. V neposlední řadě je nutné zmínit, že současná doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání u pacientů s FCH jsou postavena dominantně na základě konsenzu expertů (Linhart A. et al., 2020). Naše práce upozorňuje na vysokou četnost a morbiditu spojenou se srdečním selháním u FCH a potřebnost studií, které se budou zabývat léčbou a efektivitou léčebných postupů u FCH, jelikož aplikovatelnost výsledků intervenčních studií z obecné populace je pro tuto kohortu z mnoha ohledů problematická.

5.5 Limitace studie

Z celkového počtu 160 sledovaných pacientů ve Fabry centru se zúčastnilo studie 124 z nich, 36 pacientů tedy nepodstoupilo diagnostickou hospitalizaci, což mohlo částečně ovlivnit výsledky naší analýzy. Limitaci představuje také konverze hodnot BNP na hodnoty NT-proBNP a nízká specifická elevace natriuretických peptidů, která může být ovlivněna i renální insuficiencí, jež je u pacientů s FCH častá. Další limitací je unicentrický charakter studie.

5.6 Závěr

V naší studii dospělých pacientů s FCH jsme zjistili vysokou prevalenci srdečního selhání u hemizygotních mužů i heterozygotních žen. Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí představuje dominující fenotyp. Koncentrická hypertrofie LK je hlavní příčinou vzniku srdečního selhání. Echokardiografické parametry LVMi, E/e', GLS mají největší diagnostickou přesnost, signifikantně korelují s hladinou natriuretických peptidů a dobře predikují celkovou mortalitu, akutní dekompenzaci srdečního selhání i kardiovaskulární hospitalizace. Doporučená echokardiografická kritéria pro diagnózu srdečního selhání jsou aplikovatelná u pacientů s FCH. Diagnóza srdečního selhání u pacientů s FCH je spojena s vysokým rizikem mortality,

akutní dekompenzace srdečního selhání a kardiovaskulárních hospitalizací v průběhu longitudinální sledování. Tyto výsledky implikují nutnost dalších studií zabývajících se problematikou prevence a léčby srdečního selhání u této specifické populace.

6. Shrnutí

V první části našeho projektu jsme retrospektivně analyzovali klinická, laboratorní a echokardiografická data kohorty Fabryho pacientů, kteří byli sledováni v Centru pro Fabryho chorobu mezi roky 2000 až 2015. V první části této retrospektivní studie jsme se zaměřili na vztah mezi hladinou kyseliny močové, progresí hypertrofie LK srdeční hodnocenou pomocí TTE a rizikem úmrtí i kardiovaskulárních událostí. Výsledky této práce ukázaly silný vztah mezi hladinou kyseliny močové a hypertrofií LK srdeční a významnými klinickými událostmi včetně celkové mortality (Rob D. et al., 2016). Hladinu kyseliny močové lze použít u pacientů s FCH jako dostupný marker kardiovaskulárního a metabolického rizika, který velmi dobře koreluje s rozvojem a progresí hypertrofie LK srdeční a závažnými klinickými událostmi včetně rizika úmrtí. Naše výsledky tak mohou přispět ke zpřesnění rizikové stratifikace pacientů v klinické praxi. Studie také otevírá hypotézu, zda hyperurikémie může hrát kauzální roli v progresi kardiovaskulárního postižení a zda léčba hyperurikémie nepředstavuje potenciální terapeutický cíl.

V druhé části naší retrospektivní studie jsme se zabývali diagnostickou přesností analýzy vrcholových rychlostí pohybu mitrálního anulu hodnocenou technikou PW-TDI u FCH. Přes signifikantně nižší hodnoty rychlostí pohybu mitrálního anulu u pacientů s Fabryho chorobou v porovnání s neselektovanou populací, je překryv hodnot příliš velký na to, aby umožnil spolehlivou diagnostiku FCH. Diskriminační schopnost je obzvláště nízká u pacientů bez hypertrofie LK, avšak ani u pacientů s hypertrofií LK není diskriminační schopnost této metody dostačující (Marek J. et al., 2016). Echokardiografické hodnocení technikou PW-TDI rychlostí pohybu mitrálního anulu je důležitou součástí hodnocení funkce myokardu, ale pouze jedním z mnoha parametrů, které nám pomáhají v diagnostice a rizikové stratifikaci Fabryho kardiomyopatie. Nadále je tedy pro diagnostiku, stratifikaci rizika i rozhodnutí o zahájení

specifické léčby pacientů s FCH nutný komplexní přístup, který zahrnuje zhodnocení výsledků zobrazovacích a laboratorních metod v kontextu klinické situace a symptomů pacienta.

Největší a klíčovou část této práce pak tvoří prospektivní projekt, ve kterém jsme detailně vyšetřili kohortu pacientů sledovaných v Centru pro Fabryho chorobu. V první části jsme analyzovali prevalenci a charakteristiky klinického syndromu srdečního selhání u FCH. Naše práce zjistila vysoký výskyt syndromu srdečního selhání jak u hemizygotních mužů, tak heterozygotních žen s FCH (Rob D. et al., 2022). Echokardiografická analýza pak potvrdila, že dominujícím patogenetickým mechanismem rozvoje srdečního selhání je koncentrická hypertrofie LK a většina pacientů má pouze lehkou poruchu diastolické funkce. Studie dále potvrdila význam stanovení GLS, který na rozdíl od parametru EF LK dokáže detekovat rozvoj systolické dysfunkce u FCH. V další části této práce jsme se zaměřili na aplikovatelnost současně doporučovaných echokardiografických kritérií pro diagnózu srdečního selhání u Fabry populace. Naše práce ukázala, že abnormální hodnoty LVMi, E/e' a GLS měli nejvyšší diagnostickou přesnost a úzce korelují s hladinou natriuretických peptidů. V poslední části této studie jsme se zaměřili na prognostickou hodnotu výše zmíněných echokardiografických parametrů, elevace natriuretických peptidů i stanovení diagnózy srdečního selhání v průběhu longitudinálního sledování pacientů. Naše data ukázala, že abnormální hodnoty LVMi, E/e', GLS, natriuretických peptidů i stanovení diagnózy srdečního selhání velmi přesně predikují mortalitu, dekompenzaci srdečního selhání i kardiovaskulární hospitalizace pacientů s FCH. Závěrem lze shrnout, že syndrom srdečního selhání je u pacientů s FCH častý, doporučená echokardiografická kritéria pro jeho diagnózu jsou u FCH dobře aplikovatelná, abnormální hodnoty echokardiografických parametrů velmi dobře korelují s tíží srdečního selhání, a především dobře predikují riziko úmrtí a hospitalizací Fabry pacientů (Rob D. et al., 2022). Naše studie tak podtrhuje nejen důležitost pečlivé echokardiografické analýzy a pravidelného sledování včetně použití moderních metod echokardiografické analýzy, ale také nutnost dalšího

výzkumu především v oblasti prevence a léčby srdečního selhání, které představuje nejvýznamnější příčinu morbidity a mortality pacientů s FCH.

7. Literatura

Anderson W. A case of angiokeratoma. *Br J Dermat* 1898;10: 113.

Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;146(2):77-86.

Barbey, F., Qanadli, S. D., Juli, C., Brakch, N., Palaček, T., Rizzo, E., ... & Linhart, A. (2010). Aortic remodelling in Fabry disease. *European heart journal*, 31(3), 347-353.

Barbey, F., Brakch, N., Linhart, A., Jeanrenaud, X., Palecek, T., Bultas, J., ... & Hayoz, D. (2006). Increased carotid intima-media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatrica*, 95, 63-68

Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2015;3:21-27.

Beck M. The Mainz Severity Score Index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease. *Acta Paediatr*. 2006;95:43-46.

Biancini GB, Vanzin CS, Rodrigues DB, Deon M, Ribas GS, Barschak AG, et al. Globotriaosylceramide is correlated with oxidative stress and inflammation in Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822: 226–32. pmid:22085605

Brady, R. O., Gal, A. E., Bradley, R. M., Martensson, E., Warshaw, A. L., & Laster, L. (1967). Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency. *New England Journal of Medicine*, 276(21), 1163-1167.

Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, et al. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation* 1998;98: 1457-1459.

Calcagnino, M., O'Mahony, C., Coats, C., Cardona, M., Garcia, A., Janagarajan, K., ... & Elliott, P. M. (2011). Exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with Anderson-Fabry disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(1), 88-89.

Cífková, R., Bruthans, J., Wohlfahrt, P., Krajčoviechová, A., Šulc, P., Jozífová, M., ... & Lánská, V. (2020). 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985–2016/17. *PloS one*, 15(5), e0232845.

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*. 2013;111(1):111-117

Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26: 269–75. pmid:18192841

Dalen H, Thorstensen A, Vatten LJ, Aase SA, Stoylen A. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:614-622

Deva, D. P., Hanneman, K., Li, Q., Ng, M. Y., Wasim, S., Morel, C., ... & Crean, A. M. (2016). Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 18(1), 1-10.

Devereux, R. B., Alonso, D. R., Lutas, E. M., Gottlieb, G. J., Campo, E., Sachs, I., & Reichek, N. (1986). Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *The American journal of cardiology*, 57(6), 450-458.

Dobrovolny, R., Dvorakova, L., Ledvinova, J., Magage, S., Bultas, J., Lubanda, J. C., ... & Hrebicek, M. (2005). Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the α -galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *Journal of molecular medicine*, 83(8), 647-654.

Doheny, D., Srinivasan, R., Pagant, S., Chen, B., Yasuda, M., & Desnick, R. J. (2018). Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *Journal of medical genetics*, 55(4), 261-268.

Elleder, M., Bradova, V., Smid, F., Buděšínský, M., Harzer, K., Kustermann-Kuhn, B., ... & Dorazilova, V. (1990). Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virchows Archiv A*, 417(5), 449-455.

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, 14; 35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25173338.

Fabry J. Beitrag zur kenntnis de purpura hemmorhagica nodularis. *Arch Dermatol Syph* 1898;43: 187.

Feig, D. I., Kang, D. H., & Johnson, R. J. (2008). Uric acid and cardiovascular risk. *New England journal of medicine*, 359(17), 1811-1821.

Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020;131(1-2): 219-228.

Germain, D. P. (2010). Fabry disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 5(1), 1-49.

Germain, D. P., Nicholls, K., Giugliani, R., Bichet, D. G., Hughes, D. A., Barisoni, L. M., ... & Viereck, C. (2019). Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genetics in Medicine*, 21(9), 1987-1997.

Germain, D. P., Hughes, D. A., Nicholls, K., Bichet, D. G., Giugliani, R., Wilcox, W. R., ... & Schiffmann, R. (2016). Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *New England journal of medicine*, 375(6), 545-555

Graziani, F., Lillo, R., Panaioli, E., Pieroni, M., Camporeale, A., Verrecchia, E., ... & Crea, F. (2020). Prognostic significance of right ventricular hypertrophy and systolic function in Anderson–Fabry disease. *ESC heart failure*, 7(4), 1605-1614.

Higgins P, Walters MR, Murray HM, McArthur K, McConnachie A, Lees KR, et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial. *Heart*. 2014;100: 1085–92. pmid:24790069

Hillsley RE, Hernandez E, Steenbergen C, et al. Inherited restrictive cardiomyopathy in a 74-year old woman. A case of Fabry's disease. *Am Heart J* 1995;129: 199-202.

Hoffmann, B., De Lorenzo, A. G., Mehta, A., Beck, M., Widmer, U., & Ricci, R. (2005). Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *Journal of medical genetics*, 42(3), 247-252.

Hoffmann, B., Schwarz, M., Mehta, A., Keshav, S., & Fabry Outcome Survey European Investigators. (2007). Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 5(12), 1447-1453.

Hopkin, R. J., Bissler, J., Banikazemi, M., Clarke, L., Eng, C. M., Germain, D. P., ... & Wilcox, W. R. (2008). Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatric research*, 64(5), 550-555.

Hughes, D. A., Nicholls, K., Shankar, S. P., Sunder-Plassmann, G., Koeller, D., Nedd, K., ... & Feldt-Rasmussen, U. (2017). Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *Journal of medical genetics*, 54(4), 288-296.

Iwashima, Y., Horio, T., Kamide, K., Rakugi, H., Ogihara, T., & Kawano, Y. (2006). Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension*, 47(2), 195-202.

Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, et al. Conversion formula from B-type natriuretic peptide to N-terminal proBNP values in patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2019;280:184-189.

Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67: 1739–42. pmid:15840020

Kovarnik, T., Mintz, G. S., Karetova, D., Horak, J., Bultas, J., Skulec, R., ... & Linhart, A. (2008). Intravascular ultrasound assessment of coronary artery involvement in Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease*, 31(6), 753-760.

Kozor, R., Callaghan, F., Tchan, M., Hamilton-Craig, C., Figtree, G. A., & Grieve, S. M. (2015). 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. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17(1), 1-7.

Kounas, S., Demetrescu, C., Pantazis, A. A., Keren, A., Lee, P. J., Hughes, D., ... & Elliott, P. M. (2008). The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(21), 2058-2061.

Krämer, J., Niemann, M., Störk, S., Frantz, S., Beer, M., Ertl, G., ... & Weidemann, F. (2014). Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *The American journal of cardiology*, 114(6), 895-900.

Lacina, L., Kodet, O., & Štork, J. (2017). Angiokeratom a stavý doprovázené jeho mnohočetným výskytem. *Dermatologie pro praxi*, 11(3), 110-114.

Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., ... & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233-271.

Lenders, M., & Brand, E. (2021). Fabry disease: the current treatment landscape. *Drugs*, 81(6), 635-645.

Lenders, M., Stypmann, J., Duning, T., Schmitz, B., Brand, S. M., & Brand, E. (2016). Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(1), 256-264.

Lin, H. Y., Chong, K. W., Hsu, J. H., Yu, H. C., Shih, C. C., Huang, C. H., ... & Niu, D. M. (2009). High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2(5), 450-456.

Linhart, A., Paleček, T., Bultas, J., Ferguson, J. J., Hrudová, J., Karetová, D., ... & Aschermann, M. (2000). New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *American heart journal*, 139(6), 1101-1108.

Linhart, A., Kampmann, C., Zamorano, J. L., Sunder-Plassmann, G., Beck, M., Mehta, A., & Elliott, P. M. (2007). Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *European heart journal*, 28(10), 1228-1235.

- Linhart, A., & Elliott, P. M. (2007). The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*, 93(4), 528-535.
- Linhart, A., Germain, D. P., Olivotto, I., Akhtar, M. M., Anastasakis, A., Hughes, D., ... & Elliott, P. (2020). An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *European journal of heart failure*, 22(7), 1076-1096.
- Linthorst, G. E., Vedder, A. C., Aerts, J. M., & Hollak, C. E. (2005). Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clinica Chimica Acta*, 353(1-2), 201-203.
- Liu, D., Oder, D., Salinger, T., Hu, K., Müntze, J., Weidemann, F., ... & Nordbeck, P. (2018). Association and diagnostic utility of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in patients with Fabry disease. *Open Heart*, 5(2), e000803.
- Lu, D. Y., Huang, W. M., Wang, W. T., Hung, S. C., Sung, S. H., Chen, C. H., ... & Yu, W. C. (2022). Reduced global longitudinal strain as a marker for early detection of Fabry cardiomyopathy. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 23(4), 487-495.
- Lukas, J., Scalia, S., Eichler, S., Pockrandt, A. M., Dehn, N., Cozma, C., ... & Rolfs, A. (2016). Functional and clinical consequences of novel α -galactosidase A mutations in Fabry disease. *Human mutation*, 37(1), 43-51.
- Magage, S., Linhart, A., Bultas, J., Vojacek, J., Mates, M., Palecek, T., ... & Desnick, R. J. (2005). Fabry disease: percutaneous transluminal septal myocardial ablation markedly improved symptomatic left ventricular hypertrophy and outflow tract obstruction in a classically affected male. *Echocardiography: A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*, 22(4), 333-339.
- Marek J., Rob D., Golán L. et al., Tkáňová dopplerovská echokardiografie v diagnóze Fabryho choroby. Abstrakt XXIV. výroční sjezd České kardiologické společnosti. 2016.
- Marek, J., Palecek, T., Magne, J., Lavergne, D., Boulogne, C., Fadel, B. M., ... & Mohty, D. (2018). Comparison of echocardiographic parameters in Fabry cardiomyopathy and light-chain cardiac amyloidosis. *Echocardiography*, 35(11), 1755-1763.
- Marek, J., Lubanda, J. C., Cifkova, R., Kuchynka, P., Golan, L., Nemcek, E., & Linhart, A. (2019). Normative reference ranges for echocardiographic chamber dimensions in a healthy

Central European population: results from the Czech post-MONICA survey. *Cardiovascular ultrasound*, 17(1), 1-10.

McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., ... & Kathrine Skibelund, A. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 42(36), 3599-3726.

Moore DF, Ye F, Brennan M-L, Gupta S, Barshop BA, Steiner RD, et al. Ascorbate decreases Fabry cerebral hyperperfusion suggesting a reactive oxygen species abnormality: an arterial spin tagging study. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20: 674–83. pmid:15390234

Mundigler, G., Gaggl, M., Heinze, G., Graf, S., Zehetgruber, M., Lajic, N., ... & Sunder-Plassmann, G. (2011). The endocardial binary appearance ('binary sign') is an unreliable marker for echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *European Journal of Echocardiography*, 12(10), 744-749.

Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., ... & Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. (2016). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*, 17(12), 1321-1360.

Nakao, S., Kodama, C., Takenaka, T., Tanaka, A., Yasumoto, Y., Yoshida, A., ... & Desnick, R. J. (2003). Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney international*, 64(3), 801-807.

Noman A, Ang DSC, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet (London, England)*. 2010;375: 2161–7. pmid:20542554

Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Luscher TF, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart* 2011;97:485–490.

Nordin, S., Kozor, R., Bulluck, H., Castelletti, S., Rosmini, S., Abdel-Gadir, A., ... & Moon, J. C. (2016). Cardiac Fabry disease with late gadolinium enhancement is a chronic inflammatory cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(15), 1707-1708.

Nowak, A., Mechtler, T., Kasper, D. C., & Desnick, R. J. (2017). Correlation of Lyso-Gb3 levels in dried blood spots and sera from patients with classic and Later-Onset Fabry disease. *Molecular genetics and metabolism*, 121(4), 320-324.

O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Calcagnino M, Murphy E, Lachmann R, Mehta A, Hughes D, Elliott PM. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace* 2011;13:1781–1788.

Orteu, C. H., Jansen, T., Lidove, O., Jaussaud, R., Hughes, D. A., Pintos-Morell, G., ... & FOS investigators. (2007). Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *British Journal of Dermatology*, 157(2), 331-337.

Palecek, T., Dostalova, G., Kuchynka, P., Karetova, D., Bultas, J., Elleder, M., & Linhart, A. (2008). Right ventricular involvement in Fabry disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 21(11), 1265-1268.

Palecek, T., Honzikova, J., Poupetova, H., Vlaskova, H., Kuchynka, P., Golan, L., ... & Linhart, A. (2014). Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS). *Journal of inherited metabolic disease*, 37(3), 455-460.

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):1093-1099.

Patel V, O'Mahony C, Hughes D, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson–Fabry Disease. *Heart*. 2015;101(12):961-966.

Perry, R., Shah, R., Saiedi, M., Patil, S., Ganesan, A., Linhart, A., & Selvanayagam, J. B. (2019). The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 12(7 Part 1), 1230-1242.

Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003;107:1978-1984

Pieroni, M., Chimenti, C., De Cobelli, F., Morgante, E., Del Maschio, A., Gaudio, C., ... & Frustaci, A. (2006). Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of

endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8), 1663-1671.

Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-3317.

Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., ... & Van Der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 74(10), 1037-1147.

Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP: The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999, 105: 151-156.

Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease. *Int Urol Nephrol*. 2011;43: 441–9. pmid:21547469

Rob, D., Karetova, D., Golan, L., Rucka, D., & Linhart, A. (2016). Complex vascular involvement in Fabry disease: an unusual case of combined critical lower limb ischemia and deep vein thrombosis. *Int J Cardiovasc Res*, 5(02), 2.

Rob, D., Marek, J., Dostálová, G., Goláň, L., & Linhart, A. (2016). Uric acid as a marker of mortality and morbidity in Fabry disease. *PLoS One*, 11(11), e0166290.

Rob D, Marek J, Dostalova G, Linhart A. Heart failure in Fabry disease revisited: application of current heart failure guidelines and recommendations. *ESC Heart Fail*. 2022 Aug 29. doi: 10.1002/ehf2.14091. Epub ahead of print. PMID: 36036737.

Řeboun, M., Sikora, J., Magner, M., Wiederlechnerová, H., Černá, A., Poupětová, H., ... & Dvořáková, L. (2022). Pitfalls of X-chromosome inactivation testing in females with Fabry disease. *American Journal of Medical Genetics Part A*.

Sánchez-Lozada LG, Lanaspá MA, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol*. 2012;121: e71–8. pmid:23235493

Shanks, M., Thompson, R. B., Paterson, I. D., Putko, B., Khan, A., Chan, A., ... & Oudit, G. Y. (2013). Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 26(12), 1407-1414.

Schiffmann, R., Warnock, D. G., Banikazemi, M., Bultas, J., Linthorst, G. E., Packman, S., ... & Desnick, R. J. (2009). Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(7), 2102-2111.

Sims, K., Politei, J., Banikazemi, M., & Lee, P. (2009). Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke*, 40(3), 788-794.

Spada, M., Pagliardini, S., Yasuda, M., Tukel, T., Thiagarajan, G., Sakuraba, H., ... & Desnick, R. J. (2006). High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *The American Journal of Human Genetics*, 79(1), 31-40.

Stenson, P. D., Mort, M., Ball, E. V., Evans, K., Hayden, M., Heywood, S., ... & Cooper, D. N. (2017). The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Human genetics*, 136(6), 665-677.

Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, Rapp K, Ruttman E, Concini H, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008;125: 232–9. pmid:18237790

Thanassoulis G. Gout, Allopurinol Use, and Heart Failure Outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170: 1358. pmid:20696962

Torrallba-Cabeza MÁ, Olivera S, Hughes DA, et al. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2011;104(3):301-307.

Toro R, Perez-Isla L, Doxastaquis G, Barba MA, Gallego AR, Pintos G, et al. Clinical usefulness of tissue Doppler imaging in predicting preclinical Fabry cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2009;132:38-44

Van der Veen, S. J., Körver, S., Hirsch, A., Hollak, C. E., Wijburg, F. A., Brands, M. M., ... & Langeveld, M. (2022). Early start of enzyme replacement therapy in pediatric male patients

with classical Fabry disease is associated with attenuated disease progression. *Molecular Genetics and Metabolism*, 135(2), 163-169.

Vedder, A. C., Strijland, A., Weerman, M. V. B., Florquin, S., Aerts, J. M. F. G., & Hollak, C. E. M. (2006). Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 29(1), 106-111.

Weidemann, F., Breunig, F., Beer, M., Sandstede, J., Turschner, O., Voelker, W., ... & Strotmann, J. M. (2003). Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*, 108(11), 1299-1301.

Weidemann, F., Breunig, F., Beer, M., Sandstede, J., Störk, S., Voelker, W., ... & Strotmann, J. M. (2005). The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *European heart journal*, 26(12), 1221-1227.

Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation*. 2009;119:524-529

Weidemann, F, Niemann M, Störk S, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med*. 2013;274(4):331-341.

Weidemann, F., Sanchez-Niño, M. D., Politei, J., Oliveira, J. P., Wanner, C., Warnock, D. G., & Ortiz, A. (2013). Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet journal of rare diseases*, 8(1), 1-12.

Wilcox, W. R., Oliveira, J. P., Hopkin, R. J., Ortiz, A., Banikazemi, M., Feldt-Rasmussen, U., ... & Germain, D. P. (2008). Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Molecular genetics and metabolism*, 93(2), 112-128.

Yeung, D. F., Sirrs, S., Tsang, M. Y., Gin, K., Luong, C., Jue, J., ... & Tsang, T. S. (2018). Echocardiographic assessment of patients with Fabry disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 31(6), 639-649.

Young, E., Mills, K., Morris, P., Vellodi, A., Lee, P., Waldek, S., & Winchester, B. (2005). Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease?. *Acta paediatrica*, 94, 51-54.

Zamorano J, Serra V, Perez de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:671-677

Zemánek, D., Marek, J., Dostálová, G., Magage, S., Roblová, L., Kovárník, T., & Linhart, A. (2021). Usefulness of Alcohol Septal Ablation in the Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Fabry Disease Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 150, 110-113.

Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;231: 61–8. pmid:24125412

8. Seznam zkratek

2D = dvojrozměrný

3D = trojrozměrný

A = rychlost pozdně diastolické síňové vlny transmitrálního průtoku (atrial filling)

ACE = angiotenzin konvertující enzym (angiotensin converting enzyme)

ACEi = angiotenzin konvertující enzym inhibitor

Adur = trvání pozdně diastolické síňové vlny transmitrálního průtoku

AGAL-A = alfa-galaktosidáza A

ASE = Americká společnost pro echokardiografii

BMI = body mass index

BNP = natriuretický peptid B (brain natriuretic peptide)

CHOPN = chronická obstrukční bronchopulmonální choroba

CRP = c - reactive protein

CW = kontinuální Dopplerovská echokardiografie

DT = decelerační čas

E = rychlost časně diastolické vlny transmitrálního průtoku (early filling)

EACVI = Evropská společnost pro kardiovaskulární zobrazovací metody

EDD = konečný enddiastolický rozměr LK

EF = ejekční frakce

eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate)

EKG = elektrokardiografie

ERT = enzymatická substituční terapie (enzyme replacement therapy)

ESC = Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology)

FCH = Fabryho choroba

GLA = Gen pro alfa-galaktosidázu A

GLS = globální longitudinální strain

Gb3 = globotriaosylceramid

HR = hazard ratio

HFA-PEFF = heart failure association pre-test assessment, echocardiography & natriuretic peptide, functional testing, final etiology

HF = heart failure

IVSd = tloušťka mezikomorového septa v diastole

LAVi = indexovaný objem levé síně (left atrial volume index)

LGE = pozdní sycení gadoliniem (late gadolinium enhancement)

LK = levá komora

LVOTO = obstrukce výtokového traktu levé komory (left ventricular outflow tract obstruction)

LVMi = index hmotnosti LK (left ventricular mass index)

Lyso-Gb3 = globotriaosylsphingosin

MAPSE = systolické exkurze mitrálního anulu (mitral annular plane systolic excursion)

MR = Magnetická rezonance

MSSI = Mainz Severity Scoring Index

NYHA = New York Heart Association

PASP = pulmonary systolic artery pressure

PW-TDI = pulzní dopplerovská tkáňová echokardiografie

PW = pulzní dopplerovský způsob (pulse wave)

RWT = relativní tloušťky stěn (relative wall thickness)

SD = standardní odchylka

TDI = tkáňová dopplerovská echokardiografie (tissue doppler imaging)

TR = rychlost trysky trikuspidální regurgitace (tricuspid regurgitation velocity)

TTE = transtorakální echokardiografie

ZSd = tloušťka zadní stěny v diastole

9. Seznam tabulek

Tabulka 3.1. Základní charakteristiky souboru dle výskytu sledovaných událostí.

Tabulka 3.2. Základní léčba studované populace, rozdělení dle výskytu klinických událostí.

Tabulka 3.3. Multivariační model pro primární kompozitní ukazatel.

Tabulka 4.1. Základní charakteristiky Fabry pacientů.

Tabulka 4.2. Echokardiografické charakteristiky studovaného souboru.

Tabulka 4.3. ROC analýza senzitivity a specificity vrcholové rychlosti vlny e' dle přítomnosti hypertrofie LK, pohlaví a léčby ERT.

Tabulka 5.1. Základní charakteristiky studované populace na základě přítomnosti syndromu srdečního selhání.

Tabulka 5.2. Medikace studované populace na základě přítomnosti syndromu srdečního selhání.

Tabulka 5.3. Echokardiografická charakteristika souboru.

Tabulka 5.4. Diagnostická přesnost současných kritérií pro diagnózu srdečního selhání (ESC HF guidelines 2021) u FCH.

Tabulka 5.5. Diagnostická přesnost současných kritérií pro diagnózu srdečního selhání se zachovalou EF LK (HFA–PEFF diagnostic algorithm) u FCH.

10. Seznam grafů

Graf 1.1. Manifestace a rozvoj hlavních orgánových komplikací v průběhu života pacientů s Fabryho chorobou (převzato a přeloženo z Linhart A. et al., 2007).

Graf 3.1. Kaplanova-Meierova analýza kombinovaného primární ukazatele dle tercilů kyseliny močové. Pacienti s nejvyšší hladinou měli signifikantně vyšší výskyt klinických událostí.

Graf 3.2. Kaplanova-Meierova analýza výskytu hypertrofie LK hodnocené parametrem LVMi dle tercilů hladiny kyseliny močové. Pacienti s vyšší hladinou kyseliny močové měli signifikantně častější progresi hypertrofie LK.

Graf 3.3 A-D. Kaplanova-Meierova analýza výskytu kardiálních událostí (A), mortality (B), renálních událostí (C) a cerebrovaskulárních příhod (D).

Graf 4.1. Průměrné rychlosti naměřených vrcholových rychlostí vlny s' , e' , a' pro všechny Fabry pacienty (nahore), Fabry pacienty s hypertrofií LK (uprostřed) a Fabry pacienty bez hypertrofie LK (dole). Hodnoty jsou reportovány jako Z-skóre, tedy počet standardních odchylek, o něž je hodnota konkrétního pozorování vyšší či nižší než hodnota z obecné populace.

Graf 4.2. Distribuce hodnot průměrných rychlostí vlny s' , e' , a' pro pacienty s Fabryho chorobou (fialová) v porovnání s obecnou populací (šedá). Vlevo hodnoty pro pacienty s hypertrofií LK a vpravo pro pacienty bez hypertrofie LK. Na grafu je patrný překryv hodnot obecné populace a pacientů s FCH.

Graf 5.1. Průběh pacientů ve studii dle přítomnosti srdečního selhání.

Graf 5.2 A-D. Korelační analýza mezi hlavními echokardiografickými parametry a hodnotou natriuretických peptidů.

Graf 5.3. Kaplanova-Meierova analýza výskytu primárního ukazatele (úmrtí a akutní dekompenzace srdečního selhání) pro diagnózu srdečního selhání, elevaci natriuretických peptidů, abnormální hodnoty LVMi, LAVi, E/e' a $GLS < 16\%$.

Graf 5.4. Kaplanova-Meierova analýza výskytu sekundárního ukazatele (kardiovaskulární hospitalizace) pro diagnózu srdečního selhání, elevaci natriuretických peptidů, abnormální hodnoty LVMi, LAVi, E/e' a $GLS < 16\%$.

11. Seznam obrázků

Obrázek 1.1. Výrazná koncentrická hypertrofie LK srdeční u pacienta s klasickou formou FCH při vyšetření TTE v parasternální projekci na dlouhou osu (šipka vlevo) a v apikální čtyřdutinové projekci (šipka vpravo).

Obrázek 1.2. Měření parametrů LK pro kalkulaci hmotnosti LK pomocí echokardiografie, vlevo nejčastěji užívaná technika ve 2D zobrazení v parasternální projekci na dlouhou osu, vpravo technika pomocí M-mode.

Obrázek 1.3. Vlevo patrná posterolaterální jizva (šipka) jako hyperechogenní segment u pacienta s pokročilou FCH, vpravo výrazná hypertrofie papilárního svalu (šipka) u pacienta s FCH v parasternálních projekci na krátkou osu při TTE.

Obrázek 1.4. Analýza systolického strainu LK ve 2D zobrazení s významně sníženou hodnotou u pacienta s FCH. Detekce myokardiálních kontur (nahore) a vyhodnocení maximálních strainů jednotlivých srdečních segmentů (dole) v apikální čtyřdutinové projekci.

Obrázek 1.5. Hypertrofické septum LK před (vlevo) a po (vpravo) perkutánní septální alkoholové ablaci pacienta s FCH, parasternální projekce na dlouhou osu při TTE.

Obrázek 1.6. Magnetická rezonance srdce pacienta s pokročilou formou Fabry kardiomyopatie ukazuje výraznou koncentrickou hypertrofii LK (vlevo) a posterolaterální jizvu při vyšetření LGE (vpravo).

Obrázek 3.1. Měření parametrů LK ve 2D zobrazení v parasternální projekci na dlouhou osu u pacienta s Fabry kardiomyopatií na začátku (vlevo) a na konci sledování (vpravo); patrná je značná progresse hypertrofie LK i přes specifickou léčbu FCH.

Obrázek 4.1. Měření vrcholových rychlostí pohybu mitrálního anulu technikou PW-TDI s umístěním vzorkovacího objemu na úrovni septa (vlevo) a laterální části (vpravo) mitrálního anulu ve čtyřdutinové apikální projekci u pacienta s FCH.

Obrázek 5.1. Měření strainu LK, vlevo zobrazena kontura myokardu v apikální dvoudutinové projekci, vpravo finální výsledek měření v podobě bull's eye plot u Fabry pacienta s výrazně alterovaným GLS.

12. Seznam literatury autora

Publikace ve vztahu k tématu disertační práce s IF

Rob, D., Marek, J., Dostálová, G., Goláň, L., Linhart, A. (2016). Uric acid as a marker of mortality and morbidity in Fabry disease. PLoS One, 11(11), e0166290. IF 2016: 2.806.

Rob D., Marek J., Dostalova G., Linhart A. (2022). Heart failure in Fabry disease revisited: application of current heart failure guidelines and recommendations. ESC Heart Fail. 2022 Aug 29. doi: 10.1002/ehf2.14091. Epub ahead of print. PMID: 36036737. IF 2021: 3.612.

Publikace ve vztahu k tématu disertační práce bez IF

Marek J., Rob D., Goláň L., Dostálová G., Cífková R., Linhart, A. Tkáňová dopplerovská echokardiografie v diagnóze Fabryho choroby. XXIV. výroční sjezd České kardiologické společnosti. 2016. Brno. Abstrakt.

Publikace bez vztahu k tématu disertační práce s IF

Rob, D., Kuchynka, P., Palecek, T., Cerny, V., Masek, M., Vitkova, I., ... & Linhart, A. (2016). A rare case of regressively changed lipomatous hypertrophy of the interatrial septum presenting with anemia and recurrent fever. Cardiovascular Pathology, 25(2), 161-164. IF 2016: 2.359.

Rob, D., Karetova, D., Golan, L., Rucka, D., & Linhart, A. (2016). Complex vascular involvement in Fabry disease: an unusual case of combined critical lower limb ischemia and deep vein thrombosis. Int J Cardiovasc Res, 5(02), 2. IF 2016: 0.68.

Rob, D., Špunda, R., Lindner, J., et al. (2017). A rationale for early extracorporeal membrane oxygenation in patients with postinfarction ventricular septal rupture complicated by cardiogenic shock. European journal of heart failure, 19, 97-103. IF 2017: 10.683.

Rob, D., Smalcova, J., Kovarnik, T., et al. (2021). Immediate Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Refractory Out of Hospital Cardiac Arrest. Circulation, 144 (Suppl_2), A11324-A11324. Abstract. IF 2021: 39.918.

Rob, D., & Belohlávek, J. (2021). The mechanical support of cardiogenic shock. Current Opinion in Critical Care, 27(4), 440-446. IF 2021: 3.359.

Belohlavek, J., Smalcova, J., Rob, D., et al. (2022). Effect of intra-arrest transport, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, and immediate invasive assessment and treatment on functional neurologic outcome in refractory out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*, 327(8), 737-747. IF 2021: 157.335.

Rob, D., Kavalkova, P., Smalcova, J., Kral, A., Kovarnik, T., Zemanek, D., ... & Belohlavek, J. (2022). Coronary angiography and percutaneous coronary intervention in cardiac arrest patients without return of spontaneous circulation. *Resuscitation*, 175, 133-141. IF 2021: 6.251

Rob, D., & Bělohlávek, J. (2022). Mechanical circulatory support in cardiogenic shock and post-myocardial infarction mechanical complications. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, 19(2), 130. IF 2021: 3.189.

Rob, D., Kavalkova, P., Smalcova, J., Franek, O., Smid, O., Komarek, A., ... & Belohlavek, J. (2022). Gender differences and survival after out of hospital cardiac arrest. *The American Journal of Emergency Medicine*, 55, 27-31. IF 2021: 4.093.

Publikace bez vztahu k tématu disertační práce bez IF

Linhart, A., & Rob, D. (2015). Význam kyseliny močové a terapie alopurinolem v ovlivnění kardiovaskulárních onemocnění. *Vnitřní Lekarství*, 61(5), 421-430.

Rob, D., Ručka, D., Chochola, M., Karetová, D., Hrubý, J., Kusová, E., & Lubanda, J. C. (2016). Vzácný případ mobilního aterosklerotického plátu ve femorální tepně s vysokým embolizačním potenciálem. *Vnitřní Lekarství*, 62(1), 52-56.

Rob, D. a kol. (2018). Komplikace akutních koronárních syndromů. In Táborský, M., Kautzner, J., Linhart, A., & kol. *Kardiologie*, Praha: Mladá fronta. 9788020449009

Rob, D. (2021). Vyšetřování a monitorace v intenzivní medicíně. In Linhart, A. a kol. *Vyšetřovací postupy u kardiovaskulárních onemocnění*, Maxdorf Jesenius, 2021, ISBN: 978-80-7345-640-5.

Rob, D., & Bělohlávek, J. (2022). Ecmo for myocardial infarction with cardiogenic shock. In M. O. Maybauer (ed.), *Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Interdisciplinary Problem-Based Learning Approach*. Oxford University Press.