

# Fabry-kór vagy sarcomer-hipertrófiás cardiomyopathia?

Nagy Viktória<sup>1</sup>, Takács Hedvig<sup>1</sup>, Borbás János<sup>1</sup>, Tringer Annamária<sup>1</sup>,  
Csányi Beáta<sup>1</sup>, Lidia Hategan<sup>1</sup>, Iványi Béla<sup>2</sup>, Nagy István<sup>3, 4</sup>,  
Hegedűs Zoltán<sup>5, 6</sup>, Sepp Róbert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

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

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

<sup>4</sup>Seqomics Biotechnológiai Kft.

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

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

Levelezési cím:

Dr. Sepp Róbert, Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, 6725 Szeged,  
Simmelweis u 8., e-mail: sepprobert@gmail.com

**Háttér:** A hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) a myocardium primer betegsége, amelyet típusosan a sarcomerfehérjéket kódoló gének mutációi okoznak. A hipertrófiás cardiomyopathiát utánzó HCM-fenokópiák, pl. a Fabry-betegség kardiális manifesztációjának elkülönítése, adott esetben jelentős differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhat.

**Esetismertetés:** Munkánkban egy HCM kardiális fenotípusával rendelkező nőbeteg részletes genetikai analízisét végeztük el. Az első észlelésekor a 49 éves nőbeteg szinte állandóan fennálló mellkasi fájdalom, fulladás és igen alacsony terhelhetőség miatt került észlelésre. Panaszai hátterében hipertrófiás cardiomyopathia igazolódott, amely főként az anterior septumot érintette (maximális balkamra-falvastagság: 27 mm), azonban kiáramlási pálya obstrukciót nem okozott. Gondozása során a beállított terápia mellett panaszai változatlan jellegűek voltak, de kardiálisan kompenzált volt. NT-proBNP-érték 244 pg/ml volt, diasztolés funkciót jellemző paraméterek relaxációs zavarra utaltak. Szív-MRI-vizsgálat is igazolta a megnövekedett végdiasztolés bal kamrai izomtömeget (LVM: 169 g, LVMi: 76,9 g/m<sup>2</sup>), és a főként az anterior septum basalis-középső szegmentumát érintő hipertrófiát. Polyneuropathiát véleményező elektroneurográfia vizsgálata és proteinuria alapján Fabry-betegséget nem lehetett kizárni, amely miatt Fabry-kór irányában genetikai vizsgálat történt. Utóbbi a *GLA*-gén c.376A>G (p.Ser126Gly) mutációját igazolta, ismételen is normális lysoGb3-szintek ( $\leq 1,8$  ng/ml) mellett. A Fabry-kór kardiális érintettségének egyértelmű igazolására szívizom-biopszia történt, amelynek szövettani elemzése Fabry-kórra jellemző eltéréseket nem talált, HCM-nek megfelelő képet mutatott. Sarcomer-génmutáció detektálása céljából kiterjesztett, új generációs szekvenálással végzett, 103 cardiomyopathia gént érintő genetikai vizsgálatot végeztünk, amely a *MYBPC3*-gén p.Ala1056fs, feltehetően kóroki mutációját igazolta.

**Következtetések:** Fentiek alapján a betegben észlelt HCM kardiális fenotípusát a *MYBPC3*-gén p.Ala1056fs sarcomer génmutáció okozta, s az nem a Fabry-kór kardiális manifesztációjának következménye.

**Kulcsszavak:** hipertrófiás cardiomyopathia, Fabry-kór, genetikai variáns, új generációs szekvenálás

### Fabry disease or sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy?

**Background:** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary myocardial disease typically caused by gene mutations encoding proteins of the cardiac sarcomere. HCM-like phenocopies, e.g. the cardiac manifestation of Fabry disease, make differential diagnosis of HCM cases particularly challenging.

**Case report:** In this case report we describe the detailed genetic analysis of a female patient with HCM phenotype. At first presentation, the 49-years-old female patient complained permanent chest pain, shortness of breath and very low exercise capacity. Cardiac evaluation proved hypertrophic cardiomyopathy with severe asymmetric left ventricular hypertrophy (maximal left ventricular wall thickness at the anterior septum: 27 mm), without left ventricular outflow tract obstruction. During regular follow up, the patient had no episodes of cardiac decompensation, however echocardiography revealed impaired relaxation with a maximum NT-proBNP level of 244 pg/ml. Cardiac MRI confirmed increased end diastolic left ventricular mass (LVM: 169 g, LVMi: 76,9 g/m<sup>2</sup>) and the significant hypertrophy of the anterior septum in the basal and mid segment. Based on the finding of low-grade polyneuropathy indicated by electroneurography and proteinuria Fabry disease was suspected, and genetic screening was initiated for Fabry disease. Genetic results revealed a c.376A>G (p.Ser126Gly) pathogenic mutation in the *GLA* gene. Levels of LysoGb3 (≤1.8 ng/ml) was repeatedly in the normal range. In order to prove the cardiac involvement of Fabry disease unequivocally, myocardial biopsy was performed, which did not show histological evidence of Fabry disease. Screening for sarcomeric gene mutations an extended screening of 103 cardiomyopathy genes with next generation sequencing was performed which proved a most likely pathogenic frameshift mutation, p.Ala1056fs, of the *MYBPC3* gene.

**Conclusion:** Based on the above findings, it is probable that hypertrophic cardiomyopathy was due to the *MYBPC3* sarcomere gene mutation and not the cardiac manifestation of Fabry disease in this case.

**Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy, Fabry disease, genetic variation, new generation sequencing

## Bevezetés

A hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) a myocardium kifejezett szívizom-hipertrófiájával jellemzett primer megbetegedése, ahol a hipertrófia okaként abnormis nyomásviszonyok kizárhatók (1). A HCM-et típusos esetben a sarcomer fehérjéit kódoló gének mutációi okozzák (2–10), monogénes módon, a familiáris ioncsatorna-betegségekhez hasonlóan (11–13). Jelen ismereteink szerint a sarcomergének mutációi a HCM-esetek 40-60%-át okozzák és az ezek további 5-10%-ában egyéb, specifikus géneltérések állhatnak a betegség hátterében. Utóbbiak a HCM morfológiai és klinikai képében jelenhetnek meg, amelynek okán ilyenkor HCM-fenokópiákról beszélünk (14, 15). Ezen betegségek egyrészt jelentős differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhatnak, másrészt elkülönítésük a sarcomer-mutációk által okozott HCM-től azért is kiemelt jelentőségű, mert a diagnózis pontosításán túl specifikus terápiás konzekvenciái lehetnek. A génnegatív esetek oka jórészt ismeretlen, legújabb kutatások poligénes eredetet vetnek fel.

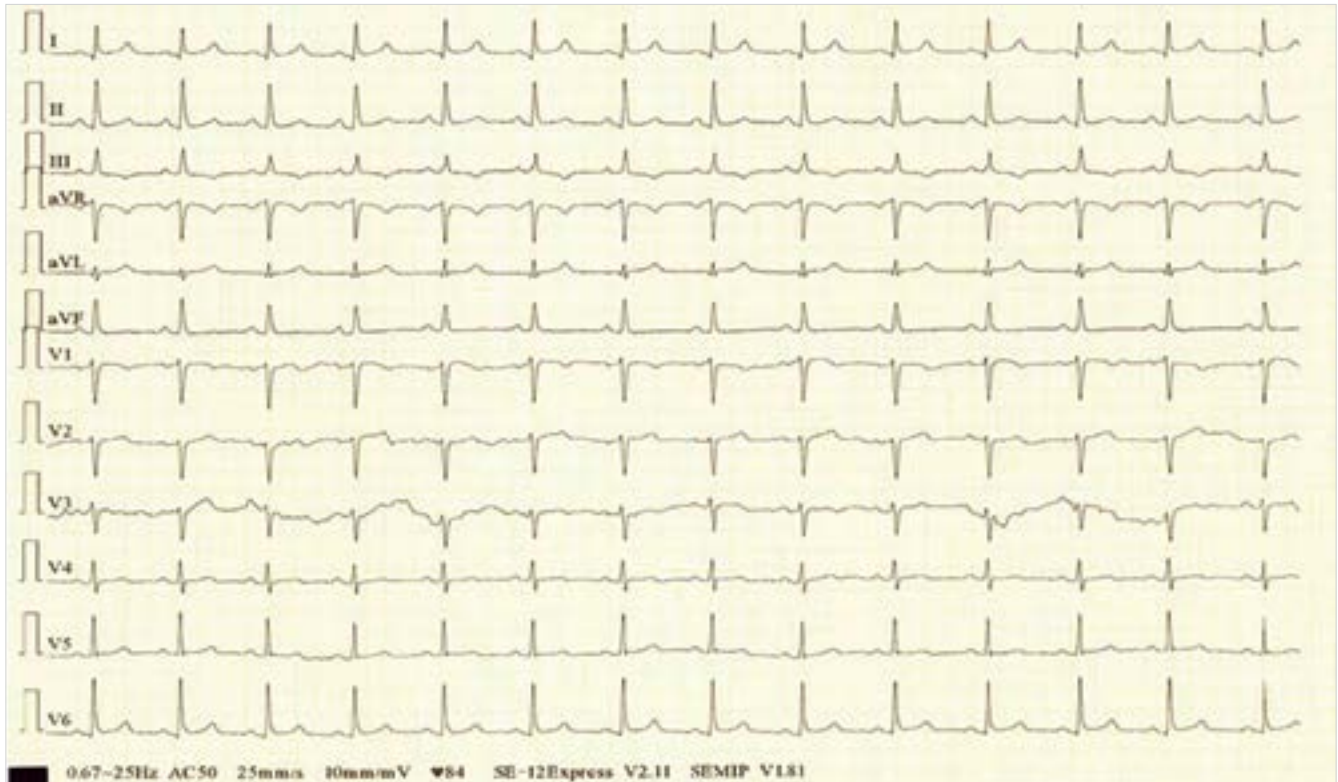
A fent említett HCM-fenokópiák közé tartozik a Fabry-betegség (FD, OMIM# 301500), amely egy X-kromoszómához kötött recesszíven öröklődő ritka kórkép, amelyet az alfa-galaktozidáz A-enzim hibás működése okoz (részletes áttekintésként lsd. Germain DP, 2010 [16]). Az enzim nem megfelelő működése következtében intralizoszomális glikoszfinbolipid-lerakó-

dás történik, amely vagy szisztémás vagy szervspecifikus Fabry-betegséghez vezet. A szív érintettsége a Fabry-betegségben szenvedők mintegy 60%-ában mutatható ki, a legjellemzőbb kardiális manifesztáció a vezetési zavar, balkamra-hipertrófia (BKH), vagy előrehaladottabb esetekben hipertrófiás cardiomyopathia képében megjelenő fenotípus (17). A balkamra-hipertrófia, HCM-hez hasonlóan (18), Fabry-betegségben is fokozza a hirtelen szívhalál kockázatát (19).

Esetismertetésünkben egy dominálón hipertrófiás cardiomyopathia morfológiai képében jelentkező beteg esetét mutatjuk be, akiben a Fabry-betegség és sarcomer HCM elkülönítése jelentett differenciáldiagnosztikai nehézséget.

## Esetismertetés

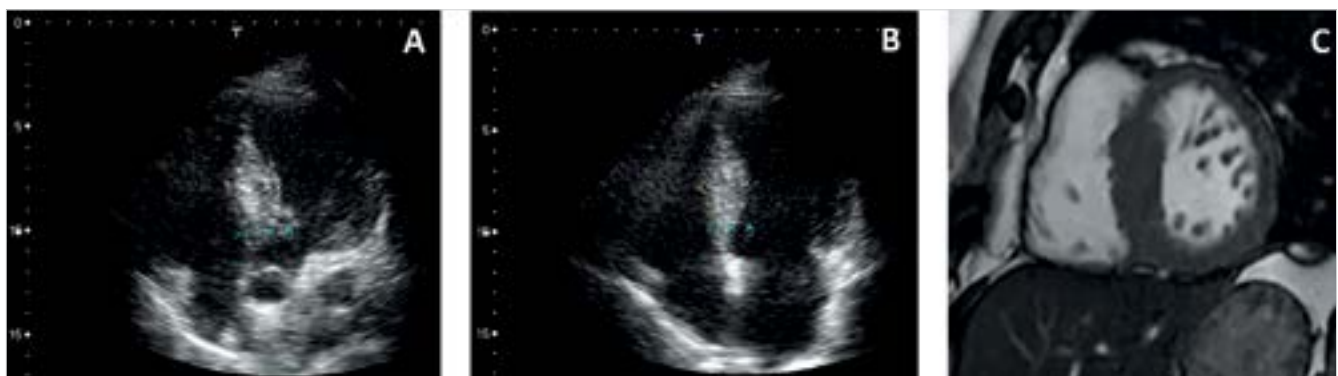
Munkánkban egy HCM kardiális fenotípusával rendelkező nőbeteg részletes klinikai és genetikai analízisét végeztük el. Az első észlelésekor a 49 éves nőbeteg szinte állandóan fennálló mellkasi fájdalom, fulladás, igen alacsony terhelhetőség, NYHA III-as funkcionális stádium miatt került észlelésre. A beteg 12 elvezetési EKG-felvételén sinusritmus, normális PQ-távolság (151 ms), keskeny QRS (93 ms), normális QT<sub>c</sub> (428 ms), III-ban negatív T-hullám, aVF-ben lapos T-hullám látszott (1. ábra).



**1. ÁBRA.** A beteg 12 elvezetéses EKG-felvétele. 79/min sinusritmus, kp. tengelyállás. normális PQ (151 ms), keskeny QRS: 93 ms, normális QT<sub>c</sub> (428 ms), III-ban negatív T-hullám, aVF-ben lapos T-hullám

Kardiális panaszai háttérében hipertrófiás cardiomyopathia igazolódott, amely főként az anterior és inferior septum középső szegmentumát érintette (anterior septum basalis rész: 16 mm, a középső szegmentum: 24 mm; inferior septum basalis rész: 11 mm, a középső szegmentum: 22 mm) (2. ábra. A–B-panelek). Echokardiográfiás vizsgálattal tágabb bal pitvar, normális tárgasságú bal kamra és jobb szívfél, jó globális balkamra-funkció (BK EF: 60%) igazolódott, SAM-jelenség és szignifikáns nyugalmi vagy provokálható obstrukció nélkül, jelzett mitralis insuficienciával, diasztolés diszfunkció jeleivel (E/A: 68/91 cm/sec). Szív-MRI-vizsgálat

is igazolta a HCM morfológiai képét (anterior fal basalis rész: 16 mm, az anterior septum basalis-középső szegmentum: 27 mm, az inferior septum középső szegmentuma 17 mm), jó BK ejekciós frakcióval (BK EF: 85%), megnövekedett végdiasztolés BK-izomtömeggel (left ventricular mass/index; LVM: 169 g, LVMI: 76,9 g/m<sup>2</sup>) (2. ábra. C-panel). Késői típusú kontrasztanyag-halmozás nem volt észlelhető. Koronarográfia anatómiailag ép koszorúsér-rendszert mutatott. Gondozása során a beállított terápia mellett szubjektív panaszai érdemben nem változtak, kardiálisan kompenzált maradt, maximális NT-proBNP-értéke 244 pg/ml volt.



**2. ÁBRA.** A beteg transthoracalis echokardiográfiás felvétele csúcsi öt üregi (A-PANEL) és csúcsi négy üregi (B-PANEL) nézetből, amely kifejezett septális hipertrófiát mutat (anterior septum basalis része 16 mm, a középső szegmentuma 24 mm, az inferior septum középső szegmentuma 22 mm). Szív-MR-vizsgálat rövid tengelyi képén (C-PANEL) az anterior fal basalis része 16 mm, az inferior fal középső szegmentuma 12 mm, az inferior septum középső szegmentuma 17 mm, az anterior septum basalis-középső szegmentuma 27 mm, a posterior fal középső szegmentuma 14-15 mm vastagságú

További vizsgálatai szerint endokrinológiai kivizsgálása kezdődő diabéteszt véleményezett. Alsó végtagra lokalizálódó neuropathiának imponáló fájdalom miatt ENG-vizsgálattal aspecifikus eltérések igazolódtak, amelyek háttérben kezdődő polyneuropathia merült fel. Enyhe proteinuria (24 órás vizeletfehérje-ürítés: 42,1 mg/dl; 0,38 g/nap) háttérben diabétesz, obesitas, illetve Fabry-betegség vesemanifestációja is felmerült. Szemészeti vizsgálattal cornea verticillata nem volt látható. Fül-orr-gégézet, audiológia kórosat nem mutatott. Bőrgyógyászati vizsgálat angioceratomát nem igazolt. Évek óta tartó szédüléssel panaszai miatt több alkalommal koponya MRI történt, amely kóros eltérést nem mutatott. Autoimmun panel negatív volt.

Fentiek alapján differenciáldiagnosztikai szempontból Fabry-kór is felmerült, amely igazolása céljából genetikai vizsgálat történt. Utóbbi a *GLA*-gén c.376A>G (p.Ser126Gly) patogén mutációját igazolta, viszont a Fabry-kór biomarkere, a lysoGb3 szintje ismételtelen is a normális tartományban volt ( $\leq 1,8$  ng/ml). A Fabry-kór kardiális érintettségének egyértelmű igazolására (amely specifikus terápiát indikált volna) szívizom-biopszia történt, amelynek szövettani elemzése szerint lizoszomális tárolási betegségre utaló PAS-pozitív citoplazma-inklúziók nem látszóttak. Az elektronmikroszkópos minta alapján myelinfigurás inklúziót a sarcolemma nem tartalmazott; sem a félvékony metszetben, sem elektronmikroszkóposan Fabry-kór gyanúját keltő inklúziók nem voltak észlelhetők.

Fentiek alapján az igazolt *GLA*-mutáció ellenére a Fabry-kór klinikai diagnózisa kétséges volt, amely miatt a sarcomergének genetikai vizsgálatára is sor került. A sarcomer fehérjéit kódoló gének vizsgálatára új generációs szekvenálással került sor, 103 cardiomyopathia gént lefedő génpanellel, korábbi közleményeinkben leírtak szerint (12). A genetikai vizsgálat a *MYBPC3*-gén p.Ala1056fs (rs727503174) mutációját igazolta, amely a ClinVar adatbázisban patogén besorolással szerepel.

## Megbeszélés

Közleményünkben egy olyan nőbeteg esetét ismertettük, akiben hipertrófiás cardiomyopathia morfológiai képében megnyilvánuló kardiális fenotípust észleltünk, és kettős, Fabry-betegségre utaló *GLA* és sarcomer HCM-re utaló *MYBPC3*-génmutáció is kimutatható volt. Tekintettel arra, hogy szívizom-biopsziás vizsgálattal Fabry-kórra jellegzetes szövettani eltérések nem voltak igazolhatók, az eset sarcomer HCM-nek, és nem Fabry-betegség kardiális manifestációjának volt tartható.

Fentieket a genetikai eredmények részletes analízise is valószínűsíti. A *GLA* p.Ser126Gly variáns egy konzeratív aminosavat érint és 3/5 „in silico” predikciós modellkárosító hatását valószínűsíti. A *GLA* p.Ser126Gly variánst több Fabry-betegségben szenvedő egyénben

is azonosították már, de fentiekén túl nem érintett egyéneken és családtagokban is (20–22). Legalább egy családban egy olyan férfi családtagban is észlelték előfordulását, ahol az életkor alapján a Fabry-betegségnek már manifesztálódnia kellett volna (21). Funkcionális vizsgálatok szerint a mutáció a *GLA*-enzim ~50%-os aktivitás csökkenéséhez vezet, amely mértékű csökkenés nem egyértelműen elég a betegség kialakításához (23). Továbbá, a variáns normál populációs adatbázisokban is megtalálható, nagyobb gyakorisággal (0,08% az ExAC adatbázis szerint), mint ami várható lenne egy patogén variáns esetében (24). Fentiek alapján a variánst valószínűleg benignus/bizonytalan hatású variánsként (variant of unknown significance, VUS) klasszifikálják. Fentiekkel ellentétben az azonosított *MYBPC3* p.Ala1056fs génmutáció egy patogén mutációnak tartható. Utóbbit azt támogatja, hogy a mutáció egy „frameshift” mutáció, amely a leolvasási keret eltolódása mellett korai stop kodon aktivációhoz (p.Ala1056Glyfs\*9) és ezáltal csonkolt fehérje átíródásához vezet. A variáns a normál populációban nagy populációs adatbázisok szerint nem található meg, és van közlés HCM-es betegben való azonosításáról (25). Ezen adatok szerint inkább a *MYBPC3*-mutáció, mint a *GLA*-mutáció kórosága a valószínű.

A Fabry-betegség kardiális manifestációjának és a sarcomer HCM elkülönítése fentieknek megfelelően jelentős differenciáldiagnosztikai problémát okozhat. A kettő elkülönítése többek között azért is kiemelkedően fontos, mert Fabry-betegségben a kórkép lényegében oki terápiáját jelentő enzimpótló kezelés, vagy egyéb etiológiai alapú kezelés (chaperon terápia, szubsztrát redukciós terápia) rendelkezésre áll. Az enzimpótló kezelésként alkalmazott agalzidáz-alfa-, vagy agalzidáz-béta-kezelés későbbi életkorra tolja ki a betegség tüneteinek jelentkezését, lelassítja a betegség progresszióját, javítja a betegek életminőségét. A kardiális manifestációk közül a balkamra-hipertrófia progressziójának lassulását mutatták ki egy nemrégiben tanultakban, amely az agalzidáz-alfa-terápia alatt álló Fabry-betegek 10 éves utánkövetéséről számolt be (26).

HCM kardiális fenotípusának észlelése esetén Fabry-betegségre hívhatja fel a figyelmet olyan anamnesztikus tünet vagy eltérés azonosítása, mint pl. látásromlás (katarakta, corneahomályok miatt), paraesthesia, érzészavar, neuropátiás fájdalom jelenléte, anamnesztikus hypohidrosis, vagy fizikális vizsgálattal észlelt angioceratomák jelenléte. Jellemző lehet néhány olyan EKG-eltérés, mint pl. preexcitáció nélküli rövid PR-intervallum vagy AV-blokk jelenléte. Echokardiográfiás vizsgálattal megvastagodott AV-billentyű, jobbkamra-hipertrófia, a balkamra-hipertrófia koncentrikus jellege és esetenként globális balkamra-hypokinesis (balkamra-tágulattal vagy anélkül) kelthet gyanút (1, 27). Differenciáldiagnosztikai szempontból lényeges lehet a szív-MRI-vizsgálat, ami típusos esetben basalis, postero-lateralis vagy infero-lateralis, mid-miokardiális heget

mutat (28), és a szívizom-biopsziás minták szövettani elemzése, amelyen elektronmikroszkópos vizsgálattal típusos lamelláris testeket lehet látni (29).

## Következtetések

A hipertrófiás cardiomyopathiát utánzó HCM-fenokópiák, pl. a Fabry-betegség kardiális manifesztációjának elkülönítése, adott esetben jelentős differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhat. Ilyen esetekben részletes képalkotó vizsgálatok, szükség esetén szívizom-biopszia és genetikai vizsgálat nyújthat segítséget.

## Köszönetnyilvánítás

A munka a „Ritka betegségek patogenezisének kutatása, új diagnosztikai és terápiás eljárásokat megvalósító fejlesztések” (GINOP-2.3.2-15-2016-00039), az „Életet veszélyeztető Akut megbetegedések súlyosági és hálózati mutatóinak javítása transzlációs orvostudományi megközelítésben – STAY ALIVE” (GINOP-2.3.2-15-2016-00048) és a Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Kari Kutatási Alap „Hetényi Géza” pályázatának támogatásával készült.

## Irodalom

- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–2779. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu284>
- Geisterfer-Lowrance AAT, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999–1006.
- Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77: 701–712.
- Bonne G, Carrier L, Bercovici J, et al. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; 11: 438–440.
- Watkins H, Conner D, Thierfelder L, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; 11: 434–437.
- Toth T, Nagy V, Faludi R, et al. The Gln1233ter mutation of the myosin binding protein C gene: Causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Int J Cardiol* 2011; 153(2): 216–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.09.062>
- Kimura A, Harada H, Park J-E, et al. Mutations in the troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Gen* 1997; 16: 379–382.
- Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, et al. Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 1996; 13: 63–69.
- Mogensen J, Klausen I, Pedersen A, et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999; 103: R39–R43.
- Satoh M, Takahashi M, Sakamoto T, Hiroe M, Marumo F, Kimura A. Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262: 411–417.
- Sepp R, Hategan L, Bácsi A, et al. Timothy Syndrome 1 Genotype without Syndactyly and Major Extracardiac Manifestations. *Am J Med Genet A* 2017; 173(3): 784–789.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38084>

- Hategan L, Csányi B, Ördög B, et al. A novel 'splice site' HCN4 gene mutation, c.1737+1 G>T, causes familial bradycardia, reduced heart rate response, impaired chronotropic competence and increased short-term heart rate variability. *Int J Cardiol* 2017; 241: 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.058>
- Ördög B, Hategan L, Kovács M, et al. Identification and functional characterisation of a novel KCNJ2 mutation, Val302del, causing Andersen-Tawil syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(7): 569–75. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0527>
- Csanyi B, Popoiu A, Hategan L, et al. Identification of two novel LAMP2 gene mutations in Danon disease. *Can J Cardiol* 2016; 32(11): 1355.e23–1355.e30. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.071>
- Csányi B, Hategan L, Nagy V, et al. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease with a Predominant Cardiac Phenotype. *Int Heart J* 2017; 58(3): 454–458. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-361>
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
- Seydelmann N, Wanner C, Steork S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 29: 195e204
- Orosz A, Baczkó I, Nagy V, et al. Short-term beat-to-beat variability of the QT interval is increased and correlates with parameters of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93(9): 765–72. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0526>
- Baig S, Edward NC, Kotecha D, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace* 2018; 20: f153–f161. <https://doi.org/10.1093/europace/eux261>
- Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 122–38.
- De Brabander I, Yperzeele L, Ceuterick-De Groote C, et al. Phenotypical characterization of  $\alpha$ -galactosidase A gene mutations identified in a large Fabry disease screening program in stroke in the young. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 1088–93. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.003>
- Brouns R, Thijs V, Eyskens F et al. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2010; 41: 863–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.579409>
- Lukas J, Giese AK, Markoff A, et al. Functional characterisation of alpha-galactosidase a mutations as a basis for a new classification system in Fabry disease. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003632. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003632>
- Kobayashi Y, Yang S, Nykamp K, et al. Pathogenic variant burden in the ExAC database: an empirical approach to evaluating population data for clinical variant interpretation. *Genome Med* 2017; 9: 13. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0403-7>
- Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015; 17: 880–8. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.205>
- Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 125.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2012; 34(19): 1448–1458.
- Deva DP, Hanneman K, Li Q, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016; 18: 14. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0233-6>
- Nagano T, Nakatsuka S, Fujita S, et al. Myocardial fibrosis pathology in Anderson–Fabry disease: Evaluation of autopsy cases in the long- and short-term enzyme replacement therapy, and non-therapy case. *IJC Metabolic & Endocrine* 2016; 12: 46–51.