

Research progresses in Cardiac MRI for heart involvement of Fabry disease

XU Yangfei^{1,2}, YANG Kai², ZHAO Shihua^{2*}

(1. Department of Medical Imaging, Chizhou City People's Hospital, Chizhou 247100, China;

2. Department of Magnetic Resonance Imaging, Peking Union Medical College &

Chinese Academy of Medical Sciences, Fuwai Hospital, National Center for

Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China)

[Abstract] Fabry disease is also named Anderson-Fabry disease (AFD), which is a rare genetic lysosomal storage disease, and heart involvement of AFD is one of the main death causes. The cardiac MRI (CMRI) manifestations of AFD and the latest progresses of AFD heart involvement were reviewed in this article.

[Keywords] Fabry disease; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.07.030

心脏 MRI 观察法布里病累及心脏研究进展

徐杨飞^{1,2}, 杨 凯², 赵世华^{2*}

(1. 池州市人民医院医学影像科, 安徽 池州 247100; 2. 国家心血管病中心 北京协和医学院

中国医学科学院阜外医院磁共振影像科, 北京 100037)

[摘要] 法布里病即 Anderson-Fabry 病 (AFD), 为罕见遗传性溶酶体贮积病, 累及心脏是导致患者死亡的主要原因之一。本文对 AFD 累及心脏的心脏 MRI (CMRI) 表现及最新研究进展进行综述。

[关键词] 法布里病; 磁共振成像

[中图分类号] R541; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2022)07-1094-04

法布里 (Fabry) 病即 Anderson-Fabry 病 (Anderson-Fabry disease, AFD), 为临床罕见 X 染色体连锁隐性遗传性溶酶体贮积病, 与染色体 Xq22 a-糖苷酶 A (a-Gal A) 基因突变导致细胞溶酶体中 a-Gal A 功能部分或全部缺失有关, 最终造成 a-Gal A 代谢底物三己糖酰基鞘脂醇 (globotriaosylceramide, Gb3) 正常降解途径受阻并贮积于全身多种组织细胞的溶酶体中而引发器官功能障碍; AFD 累及心脏是导致患者死亡的重要原因之一^[1-2]。本文对近年心脏 MRI (cardiac MRI, CMRI) 所见 AFD 表现及最新研究进

展进行综述。

1 AFD 概述

全世界范围内 AFD 患病率约 1/100 000, 导致男性患者寿命较预期减少 15~20 年, 女性患者减少 6~10 年^[3]。AFD 临床分型包括经典型和非经典型, 前者临床症状最为严重, 主要发生于男性, 患者几无功能性 a-Gal A 酶活性, 临床症状出现较早, 多始于儿童期或青春期, 可累及全身多系统, 如合并外周神经痛、皮肤血管角化瘤、肾功能不全和眼部病变等; 后者又称迟发型、晚发型, 主要发生于女性, 患者体内 a-Gal A 残

[第一作者] 徐杨飞 (1986—), 男, 安徽池州人, 硕士, 主治医师。研究方向: 心血管影像。E-mail: ayyingma58@163.com

[通信作者] 赵世华, 国家心血管病中心 北京协和医学院 中国医学科学院阜外医院磁共振影像科, 100037。E-mail: cjrzhaoshihua2009@163.com

[收稿日期] 2021-05-19 **[修回日期]** 2022-01-12

留一定活性,临床症状常出现较晚且不典型,又可分为心脏亚型和肾脏亚型,单独累及心脏或肾脏可为其唯一表现^[4]。约 75% AFD 累及心脏,40% 的男性和 28% 的女性 AFD 患者仅见心脏受累^[2]。AFD 累及心脏时,蓄积的 Gb3 通过释放促炎性细胞因子、促生长因子和诱导氧化应激引起心肌细胞外基质重构、左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)、血管功能障碍及间质纤维化^[5],常表现为心肌肥厚、左心房增大、传导阻滞、快速性心律失常、微循环心绞痛及心脏瓣膜病变等,严重时可出现心力衰竭、心肌梗死及心源性猝死^[2],且 AFD 累及心脏是导致患者死亡的重要原因之一,故早期准确诊断具有重要临床意义。

2 CMRI 观察 AFD 累及心脏

凭借优越的空间分辨率及软组织分辨率、大视野和多层面成像等优势,CMRI 现已成为评估心脏结构与功能的金标准。钆对比剂延迟强化(late gadolinium enhancement, LGE)成像可用于定性及定量评估心肌纤维化等异常病理学改变,对于诊断 AFD 累及心脏、判断预后及危险分层等具有重要意义;利用新技术如 T1/T2 mapping、特征追踪(feature tracking, FT)技术等可进一步评估心肌微观组织特征及早期心脏功能改变,有助于诊断 AFD 累及心脏及判断预后。

2.1 心脏电影 心脏电影图像中,AFD 多表现为对称性 LVH(或称为同心圆样肥厚);但越来越多研究^[6-7]发现,AFD 还可表现为不对称性及局限性 LVH。DEVA 等^[6]根据有无 LVH 及 LVH 累及部位将 AFD 分为无肥厚(43.6%)、同心圆样肥厚(43.6%)、室间隔非对称性肥厚(7.8%)及心尖部肥厚(5.0%)。另外,不同性别可有不同 LVH 表现,如 NORDIN 等^[8]发现不同性别 AFD 患者 LVH 患病率均与年龄呈正相关,但男性 AFD 患者更易出现 LVH(男性:66%,女性:27%),且出现年龄较早(男性:40~49 岁,女性:60~69 岁)、病情更为严重,男性 AFD 患者左心室心肌质量指数(left ventricular mass index, LVMI)甚至高达健康人的 2.6 倍,女性则为健康人的 1.7 倍,男性最大室壁厚度为 30 mm,女性最大室壁厚度为 26 mm。AFD 患者易出现左心室质量增加,尤以左心室乳头肌质量增加更为明显。KOZOR 等^[9-10]发现,对于 48% 患者可通过 LVMI 和 LGE 成像明确诊断 AFD 累及心脏,测量乳头肌质量有助于鉴别 AFD 累及心脏、肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、心脏淀粉样变、高血压或主

动脉狭窄所致 LVH。此外,LVH 对于预测 AFD 患者预后也有重要价值,LVMI 升高者室性心律失常发生率更高^[6],故 LVH 是预测 AFD 患者发生心脏不良事件的重要因子。CMRI 可准确、重复评估 AFD 患者是否有心脏受累,并评估疗效及预后^[11]。

2.2 LGE 已有大量研究^[6-7]显示,AFD 累及心脏患者典型 LGE 位置为左心室基底段下侧壁肌壁间,具体原因尚不清楚,可能与 Gb3 沉积、心肌应力增加、血管分布、心肌相对缺氧环境、炎症浸润、心肌重构及心肌肥厚等复合因素有关^[5-6,12]。AFD 患者心脏其他部位也可出现 LGE,如肌壁间、心内膜下或心外膜下,范围或局限或广泛^[5-6],且即使未出现 LVH,也可出现 LGE^[8]。另外,不同性别之间 LGE 也可表现不一,男性 AFD 患者心脏 LGE 出现较早但晚于 LVH,女性患者则无论是否出现 LVH 均可见 LGE^[8]。LGE 是 AFD 患者发生不良心脏事件的重要预测因子^[11,13],出现 LGE 可能提示酶替代疗法治疗效果不佳^[14]。

2.3 T1 mapping/细胞外容积分数(extracellular volume, ECV) 心肌 T1 mapping 极具潜力的定量技术,可量化图像中每个像素的 T1 弛豫时间,特别是可通过非对比剂增强检查获得 Native T1 值;Native T1 值降低主要见于铁沉积、AFD 及脂肪瘤化生,其升高则见于心肌纤维化和水肿^[15]。心肌 ECV 可反映细胞外间质(包括血管和间质)在整个心肌中的占比,多数心血管疾病引发水肿、重塑或纤维化致间质成分增加,将造成 ECV 增高^[15]。

AFD 患者 Gb3 堆积于细胞内,使心肌 T1 弛豫时间缩短,即 Native T1 值减低,此为 AFD 的特征性参数改变^[8,16-19]。DEBORDE 等^[17]的观察结果显示,AFD 组室间隔及左心室整体 Native T1 值均低于 HCM 组及健康对照组;以室间隔 Native T1 值 940 ms 区分 AFD 与 HCM,其敏感度为 88%、特异度为 92%,区分 AFD 与健康人的敏感度为 88%、特异度为 86%。KARUR 等^[18]发现 AFD 组室间隔、整体左心室 Native T1 值和右心室局部 T1 值均显著低于 HCM 组;以室间隔 Native T1 值 1 220 ms 为阈值,区分 AFD 与 HCM 的敏感度为 97%、特异度为 93%。AFD 的 Native T1 值可随病理发展而分为 4 个阶段,依次为 Native T1 值正常期、低 Native T1 值期、LVH 伴低 Native T1 值期及 Native T1 值假性正常值期^[8];在同时存在 Gb3 沉积和纤维化的区域,Native T1 值可能正常。Native T1 值不仅可用于监测疾病发生、发展,还可早期诊断 AFD 累及心脏^[19]。

不同年龄、不同性别 AFD 患者心脏 Native T1 值不完全相同。儿童期 Native T1 值无明显降低,但呈下降趋势,处于进行性亚临床积累过程。男性 Native T1 值随年龄增长而下降的幅度更大,表明其 Gb3 储存速度更快;女性患者 Native T1 值亦下降,于出现 LVH 后 Native T1 值趋于稳定,而男性患者 Native T1 值随 LVH 程度加重而升高,但部分可出现 Native T1 值假性正常^[8]。此外,出现 LGE 前,AFD 患者的 ECV 与正常人无显著差异,主要因 Gb3 贮积于细胞内,细胞外间质增加不明显,故 ECV 无明显增高;但出现 LGE 代表发生明显间质纤维化,导致 ECV 增高^[8]。此外,AFD 还可累及右心室^[18,20],引发右心室壁肥厚、LGE 及 Native T1 值降低。

2.4 T2 mapping 以 T2W 为基础,可定量精确测量横向弛豫时间,显示水肿效果更佳、诊断准确率更高^[21]。心肌 T2 值增高的主要病理基础为水肿或炎症,而 T2 值降低主要与铁的超顺磁性有关^[22]。越来越多的研究^[12]发现,炎症参与 AFD 发生、发展,AFD 患者左心室基底段下侧壁的 T2 值明显增高,提示部分 AFD 心脏病变为慢性炎性心肌病。

2.5 CMRI-FT 为基于常规 MR 电影序列的新兴心肌应变技术,操作简单,图像空间分辨率高,且无须对比剂,广泛用于测量心肌应变;所测应变参数与超声斑点追踪技术和 MR Tagging 测量结果的一致性^[23-25]。

研究^[26]发现,AFD 累及心脏伴 LVH 患者心肌应变异常,表现为整体纵向应变(global longitudinal strain, GLS)和整体周向应变(global circumferential strain, GCS)均受损;不合并 LVH 者心肌应变状态不一,无 LVH 的 AFD 患者 GLS 或 GCS 可与健康人无显著差异^[27-28],也可出现 GLS 受损^[29-30]。ZHAO 等^[26]根据心力衰竭程度及 CMRI 表现将 AFD 患者分为 3 组,与健康人相比,无 LVH 及 LGE 者 GCS 无显著差异而 GLS 存在差异,LVH 患者(无论存在 LGE 与否)、合并 LGE、左心室壁变薄及心力衰竭患者的 GLS、GCS 与健康人均存在差异,提示 GLS 可敏感提示早期心肌收缩异常。CMRI-FT 有助于早期诊断 AFD 累及心脏,未来可能成为影像学随访 AFD 的方法之一。

2.6 心肌灌注 心肌灌注也已用于 AFD 研究。KNOTT 等^[20]评估 AFD 患者心肌血流,发现心肌灌注受损甚至发生于 LVH 之前,AFD 灌注损害以心内膜下更为明显;左心室内膜下为纵向纤维,心内膜下

灌注异常可部分解释疾病早期 GLS 改变^[26]。

3 小结与展望

AFD 累及心脏的 CMRI 表现具有一定特征性,LGE 成像可反映其宏观变化,T1/T2 mapping 及 FT 技术能够反映其微观或早期病变。随着技术的发展,CMRI 可能成为模拟病理的替代工具,即“病理化成像”^[31],在诊断 AFD 累及心脏、危险分层、评估治疗、判断预后,以及探索疾病病理特点、发病机制等方面发挥更大作用。目前 AFD 累及心脏研究大多针对左心室,对右心室及左、右心房的研究甚少,与右心室及双房壁较薄、部分形态不规则有关,导致相关测量结果的可重复性较差,而后者可能成为未来的研究热点。

[参考文献]

- [1] PERRY R, SHAH R, SAIEDI M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12 (7 Pt 1): 1230-1242.
- [2] 中国法布雷病专家协作组. 中国法布雷病诊疗专家共识(2021 年版) [J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4): 321-330.
- [3] NOWICKI M, BAZAN-SOCHA S, BLAZEJEWSKA-HYZOREKB B, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: A position statement [J]. Pol Arch Intern Med, 2020, 130(1): 91-97.
- [4] ARENDS M, WANNER C, HUGHES D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: A multicenter study [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(5): 1631-1641.
- [5] YOGASUNDARAM H, KIM D, OUDIT O, et al. Clinical features, diagnosis, and management of patients with Anderson-Fabry cardiomyopathy [J]. Can J Cardiol, 2017, 33(7): 883-897.
- [6] DEVA D P, HANNEMAN K, LI Q, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2016, 18: 14.
- [7] NOJIRI A, ANAN I, MORIMOTO S, et al. Clinical findings of gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in Fabry patients [J]. J Cardiol, 2020, 75(1): 27-33.
- [8] NORDIN S, KOZOR R, MEDINA-MENACHO K, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12 (8 Pt 2): 1673-1683.
- [9] KOZOR R, GRIEVE S M, TCHAN M C, et al. Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR [J]. Heart, 2016, 102(4): 298-302.
- [10] KOZOR R, NORDIN S, TREIBEL T A, et al. Insight into hypertrophied hearts: A cardiovascular magnetic resonance

- study of papillary muscle mass and T1 mapping[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(9):1034-1040.
- [11] HANNEMAN K, KARUR G R, WASIM S, et al. Left Ventricular hypertrophy and late gadolinium enhancement at cardiac MRI are associated with adverse cardiac events in Fabry disease[J]. *Radiology*, 2020, 294(1):42-49.
- [12] NORDIN S, KOZOR R, BULLUCK H, et al. Cardiac Fabry disease with late gadolinium enhancement is a chronic inflammatory cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(15):1707-1708.
- [13] HANNEMAN K, KARUR G R, WASIM S, et al. Prognostic significance of cardiac magnetic resonance imaging late gadolinium enhancement in Fabry disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(22):2579-2581.
- [14] MILITARU S, GINGHINA C, POPESCU B A, et al. Multimodality imaging in Fabry cardiomyopathy: From early diagnosis to therapeutic targets [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19(12):1313-1322.
- [15] 周笛,赵世华,陆敏杰. 心肌 T1-mapping 进展:成像技术与临床应用[J]. *放射学实践*, 2020, 35(7):933-938.
- [16] MESSROGHLI D R, MOON J C, FERREIRA V M, et al. Correction to: Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2018, 20(1):9.
- [17] DEBORDE E, DUBOURG B, BEJAR S, et al. Differentiation between Fabry disease and hypertrophic cardiomyopathy with cardiac T1 mapping [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2020, 101(2): 59-67.
- [18] KARUR G R, ROBISON S, IWANOCHKO R M, et al. Use of myocardial T1 mapping at 3.0 T to differentiate Anderson-Fabry disease from hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Radiology*, 2018, 288(2):398-406.
- [19] ROLLER F C, FUEST S, MEYER M, et al. Assessment of cardiac involvement in Fabry disease (FD) with native T1 mapping[J]. *Rofo*, 2019, 191(10):932-939.
- [20] KNOTT K D, AUGUSTO J B, NORDIN S, et al. Quantitative myocardial perfusion in Fabry disease [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(7):e008872.
- [21] 郑孝众,周静,田甜,等. T2* mapping 评估男性半程马拉松后半月板改变[J]. *中国医学影像技术*, 2021, 37(11):1711-1714.
- [22] 徐晶,赵世华,陆敏杰. 心脏 T₂定量成像技术及其临床应用研究进展[J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(11):1132-1136.
- [23] CLAUS P, OMAR A M S, PEDRIZZETTI G, et al. Tissue tracking technology for assessing cardiac mechanics: Principles, normal values, and clinical applications [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(12):1444-1460.
- [24] van EVERDINGEN W M, ZWEERINK A, NIJVELDT R, et al. Comparison of strain imaging techniques in CRT candidates: CMR tagging, CMR feature tracking and speckle tracking echocardiography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(3): 443-456.
- [25] ONISHI T, SAHA S K, DELGADO-MONTERO A, et al. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: Comparison with left ventricular ejection fraction [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(5): 587-596.
- [26] ZHAO L, ZHANG C, TIAN J, et al. Quantification of myocardial deformation in patients with Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance feature tracking imaging[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11(1):91-101.
- [27] MATHUR S, DREISBACH J G, KARUR G R, et al. Loss of base-to-apex circumferential strain gradient assessed by cardiovascular magnetic resonance in Fabry disease: Relationship to T1 mapping, late gadolinium enhancement and hypertrophy[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2019, 21(1):45.
- [28] WILSON H C, AMBACH S, MADUEME P C, et al. Comparison of native T1, strain, and traditional measures of cardiovascular structure and function by cardiac magnetic resonance imaging in patients with Anderson-Fabry disease[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(6):1074-1078.
- [29] VIJAPURAPU R, NORDIN S, BAIG S, et al. Global longitudinal strain, myocardial storage and hypertrophy in Fabry disease[J]. *Heart*, 2019, 105(6):470-476.
- [30] AUGUSTO J B, JOHNER N, SHAH D, et al. The myocardial phenotype of Fabry disease pre-hypertrophy and pre-detectable storage [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 22(7): 790-799.
- [31] ZHAO S. Letter to the editor: Is it time for imaging to level with pathology? [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(11): 2249-2250.