

## SHORT COMMUNICATION ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

# Καρδιακή παραλλαγή της νόσου Fabry με χαμηλή υπολειπόμενη ενζυμική δραστηριότητα

Χ. Παλιούρας,<sup>1</sup> Γ. Απέρης,<sup>1</sup> Λ. Νακοπούλου,<sup>2</sup>  
Α. Αρβανίτης,<sup>1</sup> Α. Ζερβός,<sup>1</sup> Ν. Καρβουνιάρης,<sup>1</sup>  
Π. Αληβάνης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου, Ρόδος  
<sup>2</sup>1ο Παθολογοανατομικό Τμήμα, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Cardiac variant of Fabry's disease with low residual enzyme activity

Abstract at the end of the article

**Key words:** Αγαλιδάση β, Άλφα-γαλακτοσιδάση Α, Καρδιακή συμμετοχή, Λευκωματουρία, Μετάλλαξη N215S, Νόσος Fabry

Η νόσος Fabry ή αλλιώς Anderson-Fabry είναι μια σπάνια νόσος του μεταβολισμού των σφιγγολιπιδίων, η οποία κληρονομείται με φυλοσύνδετο τρόπο. Οφείλεται στην έλλειψη του λυσοσωματικού ενζύμου α-γαλακτοσιδάση Α. Αποτέλεσμα της έλλειψης αυτής είναι η συσσώρευση αδιάσπαστων γλυκοσφιγγολιπιδίων και κυρίως του σφαιροτριαζυλκεραμιδίου (Gb3) σε διάφορους ιστούς και κύτταρα, περιλαμβανομένων και των λυσοσωμάτων. Υπάρχουν διαφορετικές φαινοτυπικές παραλλαγές της νόσου του Fabry ανάλογα με τα όργανα που προσβάλλονται, καθώς και την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων.

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται η περίπτωση καρδιακής παραλλαγής της νόσου Fabry με αρχική εκδήλωση πρωτεϊνουρία. Με την ευκαιρία αυτή έγινε και μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε σχέση με την καρδιακή παραλλαγή.

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 41 ετών, ο οποίος εισήχθη στη Νεφρολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ρόδου για διερεύνηση ήπιας λευκωματουρίας (609 mg/24ωρο), που διαπιστώθηκε για πρώτη φορά ένα έτος νωρίτερα σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο.

Από το ατομικό ιστορικό του ασθενούς αναφερόταν αρτηριακή υπέρταση από 8ετίας και υποθυρεοειδισμός, ενώ το κληρονομικό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο και η κλινική εξέταση χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Ο ασθενής ελάμβανε σταθερή φαρμακευτική αγωγή με ιβεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη 150/12,5 mg×1, ατενολόλη 100 mg×1, λερκανιδιπίνη 10 mg×1 και νατριούχο λεβοθυροξίνη 0,1 mg×1.

Ο εργαστηριακός έλεγχος κατά την εισαγωγή του ασθενούς ήταν ο ακόλουθος: Ht 43,1%, λευκά 6.290/μL, αιμοπετάλια 248.000/μL, TKE 8 mm την πρώτη ώρα, ουρία 34 mg/dL, κρεατινίνη 1,3 mg/dL, γλυκόζη 75 mg/dL, K 4,3 mEq/L, Na 142 mEq/L, Ca 9,6 mg/dL, PO<sub>4</sub> 3,5 mg/dL, ουρικό οξύ 6,2 mg/dL, CRP 0,05 mg/dL, ολικά λευκώματα 6,9 g/dL, λευκωματίνη 3,8 g/dL, σφαιρίνες 3,1 g/dL, δείκτες ηπατίτιδας B και C αρνητικοί, έλεγχος θυρεοειδικών ορμονών φυσιολογικός, ANA, anti-dsDNA αρνητικά, ρευματοειδής παράγοντας, C3, C4 φυσιολογικά, ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών φυσιολογικός.

Στο υπερηχογράφημα, οι νεφροί ήταν φυσιολογικού μεγέθους και ηχομορφολογίας. Αντίθετα, το ηλεκτροκαρδιογράφημα εμφάνιζε σημεία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (εικ. 1). Επιπρόσθετα, ο υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς ανέδειξε σοβαρού βαθμού υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με φυσιολογική συστολική



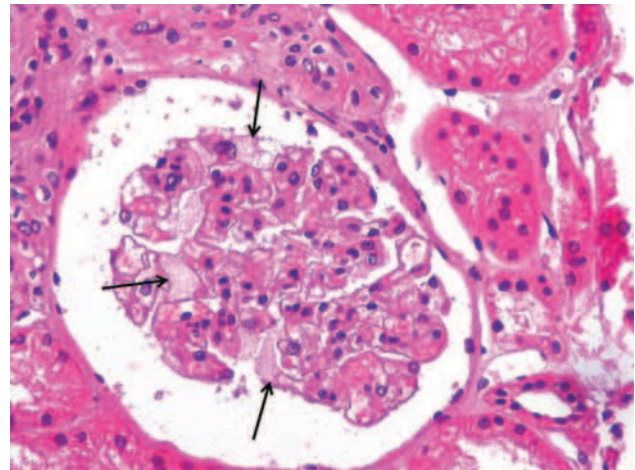
**Εικόνα 1.** Το ΗΚΓ του ασθενούς με τη νόσο του Fabry, όπου φαίνονται υψηλά επάρματα R στις απαγωγές I, II, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub> και βαθιά S στις V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>.

λειτουργία (εικ. 2) (πάχος οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας στη διαστολή = 17,1 mm, μάζα αριστερής κοιλίας = 444,5 g με δυαδική εμφάνιση του ενδοκαρδιακού ορίου της αριστερής κοιλίας). Η οφθαλμολογική εξέταση με σκοτεινή λυχνία ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Στη γενική εξέταση ούρων διαπιστώθηκε λευκωματουρία και αιματουρία (6 ερυθρά αιμοσφαίρια κατά οπτικό πεδίο) χωρίς λοιπά στοιχεία ενεργού ιζήματος στη μικροσκόπηση. Το λεύκωμα ούρων 24ώρου ήταν 705 mg, ενώ η κάθαρση κρεατινίνης 98,4 mL/min.

Στο πλαίσιο διερεύνησης της λευκωματουρίας, ο ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία νεφρού. Παρατηρήθηκαν 6 σπειράματα ανά τομή, τα οποία εμφάνιζαν διογκωμένα ποδοκύτταρα με άφθονο λεπτοκοκκώδες και διαυγές πρωτόπλασμα (εικ. 3). Το μεσάγγιο, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι βασικές μεμβράνες δεν παρουσίαζαν αλλοιώσεις. Τα επιθηλιακά κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων σπάνια εμφάνιζαν πρωτόπλασμα μικροκενοτοπιώδες και διαυγές, ενώ λίγα ήταν ατροφικά. Ο διάμεσος ιστός παρουσίαζε διήθηση από μεμονωμένα μονοκύτταρα και εστιακή ίνωση σε ποσοστό <10%. Ο ανοσοφθορισμός έδειξε θετική χρώση για την IgM στο μεσάγγιο δύο σπειραμάτων με κοκκώδη κατανομή. Οι μεσολοβίδες αρτηρίες και τα αρτηρίδια δεν παρουσίαζαν αλλοιώσεις. Τα παραπάνω ευρήματα ήταν συμβατά με την ύπαρξη ενός αθροιστικού, λυσοσωμιακού νοσήματος.

Με βάση την ιστολογική και την κλινική εικόνα, καθώς και το λοιπό εργαστηριακό έλεγχο, τέθηκε η υπόνοια της νόσου του Fabry. Ακολούθησε ο προσδιορισμός της δραστηριότητας του ενζύμου α-γαλακτοσιδάσης Α στο πλάσμα και στα λευκά αιμοσφαίρια. Βρέθηκαν επίπεδα σημαντικά χαμηλότερα των φυσιολογικών στο πλάσμα (0,3 nmoL/mL/ώρα, φυσιολογικές τιμές, ΦΤ: 4–21, πάσχοντες 0–1,3, φορές 1,7–4,4 nmoL/mL/ώρα) και στα λευκά



**Εικόνα 3.** Βιοψία νεφρού, στην οποία φαίνεται εικόνα ποδοκυττάρων με αφρώδες πρωτόπλασμα.

αιμοσφαίρια (1,5 nmoL/mg πρωτεΐνης/ώρα, ΦΤ: 31–48, πάσχοντες 0–0,3, φορές 13–38 nmoL/mg πρωτεΐνης/ώρα).

Ο μοριακός έλεγχος, με ανάλυση του DNA του γονιδίου της α-γαλακτοσιδάσης (GLA), που ακολούθησε, αποκάλυψε την ύπαρξη της μετάλλαξης pN215S –που συνίσταται στην αντικατάσταση αδενίνης με γουανίνη στη θέση 10135 στο εξόνιο 5 του γονιδίου GLA– επιβεβαιώνοντας τη διάγνωση της νόσου του Fabry.

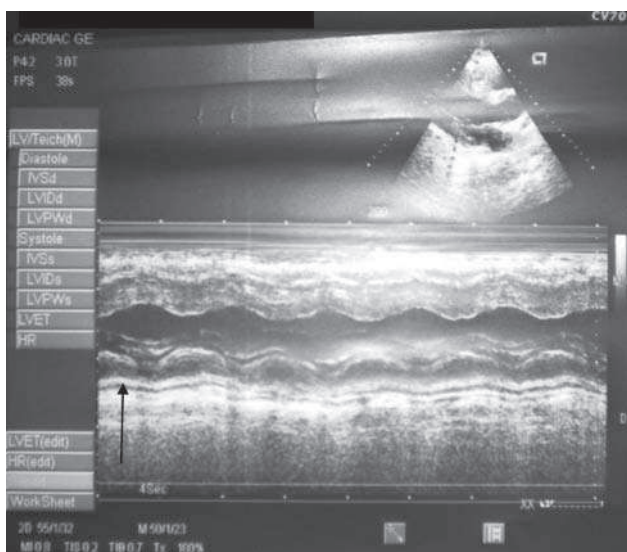
Ακολούθως, ελέγχθηκαν οι συγγενείς, σύμφωνα με το γενεαλογικό του δένδρο, και βρέθηκαν η μητέρα και η κόρη του να είναι φορείς της νόσου με την ίδια μετάλλαξη.

Ο ασθενής έλαβε θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (ERT) με αγαλσιδάση β (Fabrazyme, Genzyme) 1 mg/kg βάρους σώματος, ενδοφλέβια κάθε 14 ημέρες. Ένα έτος μετά από την έναρξη της θεραπείας η λευκωματουρία παραμένει σε σταθερά επίπεδα και η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική.

**ΣΧΟΛΙΟ**

Η νόσος Fabry είναι μια σπάνια κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού των γλυκοσφιγγολιπιδίων που κληρονομείται με φυλοσύνδετο χαρακτήρα. Οφείλεται στην πλήρη ή τη μερική έλλειψη του λυσοσωμιακού ενζύμου α-γαλακτοσιδάσης Α, με αποτέλεσμα την ενδολυσοσωμιακή εναπόθεση των γλυκοσφιγγολιπιδίων (κυρίως του σφαιροτριζυλκεραμιδίου, Gb3).<sup>1,2</sup>

Η συχνότητα της νόσου υπολογίζεται ετήσια σε 1/40.000–1/117.000 γεννήσεις αρρένων στις ΗΠΑ και την Αυστραλία, ενώ στη Βόρεια Πορτογαλία η συχνότητα ανέρχεται σε 1/833.000.<sup>3</sup> Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι 18 ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης για νόσο του Fabry. Το πιθανότερο όμως είναι ότι η νόσος υποδιαγιγνώσκεται και ο αριθμός είναι μεγαλύτερος.



**Εικόνα 2.** Το υπερηχογράφημα καρδιάς του ασθενούς, όπου το βέλος δείχνει τη χαρακτηριστική για τη νόσο του Fabry δυαδική εμφάνιση του ενδοκαρδιακού ορίου της αριστερής κοιλίας.

Το υπεύθυνο γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα Χq22. Αποτελείται από 12 κλοβάσεις και 7 εξόνια, ενώ κωδικοποιεί 429 αμινοξέα. Έχουν ανευρεθεί >400 μεταλλάξεις (μη νοηματικές ή παρανοηματικές, γονιδιακές επαναδιατάξεις ή σύνθετες μεταλλαγές), οι περισσότερες από τις οποίες είναι ενδοοικογενειακές. Σπάνια έχει παρατηρηθεί *de novo* μετάλλαξη, χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό.<sup>4</sup>

Η εναπόθεση του Gb3 παρατηρείται στο ενδοθήλιο και τα λεία μυϊκά κύτταρα των τριχοειδών, στα γάγγλια και στα κύτταρα πολλών ιστών (κεντρικό νευρικό σύστημα, καρδιά, νεφροί, πνεύμονες, οφθαλμοί). Η συσσώρευση του υποστρώματος στο αγγειακό ενδοθήλιο προκαλεί μικροθρομβώσεις και μικροεμβολές, διαταραγμένη αγγειοδραστικότητα και έντονη αγγειοσύσπαση με τελικό αποτέλεσμα την τοπική ισχαιμία (νόσος μικρών αγγείων). Οι ιστικοί αντιδραστικοί μηχανισμοί (φλεγμονώδεις, νευροορμονικοί) οδηγούν σε υπερτροφία, ίνωση και σκλήρυνση, με τελικό αποτέλεσμα την ανεπάρκεια του οργάνου.

Η κλινική εικόνα της νόσου Fabry περιλαμβάνει την κλασική μορφή και τις παραλλαγές της νόσου (πίν. 1).

Στην κλασική μορφή της νόσου, η συμπτωματολογία εκδηλώνεται από την παιδική ή την πρώιμη εφηβική ηλικία και περιλαμβάνει ακροπαραισθησίες, αγγειοκερα-

τώματα, διαταραχές από τους οφθαλμούς και υποϊδρωσία-ανιδρωσία.

Στις φαινοτυπικές παραλλαγές της νόσου (καρδιακή, νεφρική), τα συμπτώματα εμφανίζονται σε όψιμη ηλικία. Χαρακτηρίζονται από υπολειπόμενη ενζυμική δραστηριότητα της α-γαλακτοσιδάσης Α (>1%). Η καρδιακή συμμετοχή χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση καρδιομεγαλίας σε όψιμη ηλικία. Αποτελεί σημαντικό αίτιο υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και συνοδού μυοκαρδιοπάθειας. Ορισμένες κλινικές μελέτες ανέδειξαν ότι το 6–12% των ασθενών, ηλικίας >40 ετών, που παρουσιάζουν ιδιοπαθή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια πάσχουν από τη νόσο του Fabry.<sup>5,6</sup> Υπάρχουν όμως και μελέτες, στις οποίες η συχνότητα της καρδιακής συμμετοχής είναι σπανιότερη. Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη 508 ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ηλικίας 58±16 έτη, η συχνότητα νόσου του Fabry ήταν 1%.<sup>7</sup> Επιπλέον, σε μια παλαιότερη μελέτη που έγινε στην Ιαπωνία σε 230 άνδρες ασθενείς με υπερτροφία αριστερής κοιλίας στο υπερηχογράφημα καρδιάς, το 3% οφειλόταν σε καρδιακή παραλλαγή της νόσου Fabry.<sup>8</sup>

Αναφορικά με την καρδιακή συμμετοχή της νόσου του Fabry, υπάρχει μία μεγάλη ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη στην οποία συγκεντρώθηκαν όλα τα διαγνωσμένα περιστατικά που ήταν καταγεγραμμένα στη βάση δεδομένων (Fabry Outcome Survey).<sup>9</sup> Μελετήθηκε η πορεία και η πρόγνωση αυτών των περιστατικών από το 2001–2005. Από ένα σύνολο 714 ασθενών με καρδιακή συμμετοχή, 378 ασθενείς (254 γυναίκες και 124 άνδρες) δεν ελάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης, ενώ 336 ασθενείς (115 γυναίκες και 221 άνδρες) βρίσκονταν υπό θεραπεία. Τα συμπεράσματα ήταν τα ακόλουθα: (α) Για τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, η συχνότητα των σημείων και των συμπτωμάτων από την καρδιά (δύσπνοια, στηθάγχη, αίσθημα παλμών, τεκμηριωμένη αρρυθμία, διαταραχές της αγωγής, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, βαλβιδοπάθεια) ήταν η ίδια και για τα δύο φύλα, αλλά στις γυναίκες εμφανίζονταν σε μεγαλύτερη ηλικία. Αντίθετα, αναφορικά με τα συγκοπτικά επεισόδια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την ανάγκη τοποθέτησης βηματοδότη δεν υπήρξε ηλικιακή διαφορά. (β) Οι ασθενείς που δεν ελάμβαναν ενζυμική θεραπεία παρουσίαζαν παρόμοια συχνότητα σημείων και συμπτωμάτων από την καρδιά, ενώ η ηλικία έναρξής τους ήταν παρόμοια και για τα δύο φύλα. (γ) Στους ασθενείς, για τους οποίους ήταν διαθέσιμα υπερηχογραφικά δεδομένα, βρέθηκε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας στο 33% των γυναικών και στο 53% των ανδρών. (δ) Από τα περιστατικά που αναφέρθηκαν καταγράφηκαν συνολικά 113 θάνατοι, το αίτιο των οποίων ήταν ως επί το πλείστον καρδιολογικό στις γυναίκες, ενώ στους άνδρες οι θάνατοι σχετιζόνταν περισσότερο με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.

**Πίνακας 1.** Όργανα που προσβάλλονται στη νόσο του Fabry και αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις.

ΚΝΣ	Ακροπαραισθησίες, θρομβώσεις-ΑΕΕ, σπασμοί, εγκεφαλική αιμορραγία, ίλιγγος-εμβοές
ΑΝΣ	Ορθοστατική υπόταση, υποϊδρωσία-ανιδρωσία
Οφθαλμοί	Θολερότητα-δυστροφία κερατοειδούς (cornea verticillata), ελίκωση αγγείων επιπεφυκότα και αμφιβληστροειδούς
Καρδιά	Υπερτροφία ΑΚ, διαστολική δυσλειτουργία ΑΚ (υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια), αρτηριακή υπέρταση, αρρυθμίες, ανεπάρκεια μιτροειδούς, διάταση ανιούσας αορτής, στεφανιαία νόσος
Πνεύμονες	Αποφρακτική πνευμονοπάθεια
Νεφροί	Ισοσθηνουρία, λευκωματουρία, μικροσκοπική αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια
Γαστρεντερικό	Κοιλιακό άλγος μετά τη σίτιση, ναυτία-έμετοι, διάρροιες, δυσανεξία στο λίπος
Δέρμα	Αγγειοκερατώματα
Ίδρωτοποιοί-σιελογόνοι αδένες	Υποϊδρωσία-ανιδρωσία, μειωμένη παραγωγή σιέλου
Ψυχικές διαταραχές	Κατάθλιψη
Ενδοκρινείς αδένες	Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, ολιγοσπερμία, διαταραχή εμμήνου κύκλου-δυστοκία, υπολειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων

ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα, ΑΝΣ: Αυτόνομο νευρικό σύστημα, ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΚ: Αριστερά κοιλία



Ειδικότερα, η μετάλλαξη N215S παρατηρείται στην καρδιακή παραλλαγή της νόσου του Fabry με συνήθως όχι σοβαρή έλλειψη του ενζύμου α-γαλακτοσιδάση Α και κατά συνέπεια με σχετικά ήπια προσβολή. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ήπια καρδιακή ανεπάρκεια, απουσία των κλασικών κλινικών εκδηλώσεων της νόσου του Fabry, καθώς και νεφρική συμμετοχή με άλλοτε άλλου βαθμού λευκωματουρία και ήπια νεφρική ανεπάρκεια.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε περίπτωση ασθενούς στον οποίο διαγνώστηκε καρδιακή παραλλαγή της νόσου Fabry στην ηλικία των 75 ετών.<sup>10</sup> Η διάγνωση της νόσου του Fabry τέθηκε με νεφρική βιοψία, μέτρηση της δραστηριότητας του ενζύμου α-γαλακτοσιδάση Α στα λευκοκύτταρα, καθώς και ανάλυση του DNA, η οποία και ανέδειξε τη μετάλλαξη N215S, όμοια δηλαδή με τη μετάλλαξη που βρέθηκε και στο δικό μας ασθενή. Σε αντίθεση όμως με τη συγκεκριμένη, καθώς και άλλες περιγραφείσες περιπτώσεις καρδιακής παραλλαγής, ο δικός μας ασθενής είχε πολύ χαμηλή δραστηριότητα του ενζύμου α-γαλακτοσιδάση Α, η οποία, λογικά, έπρεπε να συνοδεύεται από βαρύτερη κλινική εικόνα. Παρ' όλα αυτά, ο φαινότυπος του ασθενούς δεν συμβάδιζε με το γονότυπο τουλάχιστον όσον αφορά στην καρδιακή λειτουργία. Αντίθετα, η νεφρική συμμετοχή με την εκδήλωση πρωτεϊνουρίας χωρίς νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί σύνηθες εύρημα των εν λόγω ασθενών.

Παλαιότερα, η νόσος Fabry θεωρείτο σημαντικό αίτιο στεφανιαίας νόσου, αν και τα καταγεγραμμένα περιστατικά στα οποία χρειάστηκε επαναγγείωση των στεφανιαίων ήταν και είναι ελάχιστα. Ειδικότερα, οι ασθενείς με καρδιακή συμμετοχή παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο κολπικών αρρυθμιών λόγω εναπόθεσης υποστρώματος στον αριστερό κόλπο με επακόλουθη διάτασή του. Εξάλλου, η εναπόθεση σφιγγολιπιδίων στις καρδιακές βαλβίδες αποτελεί αιτία ίνωσης και ασβεστοποίησής τους. Ωστόσο, οι αλλοιώσεις αυτές σπάνια έχουν σοβαρές αιμοδυναμικές συνέπειες.

Οι θάνατοι από καρδιολογικό αίτιο αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου σε γυναίκες με νόσο του Fabry και τη δεύτερη αιτία θανάτου στους άνδρες. Η ύπαρξη καρδιακής υπερτροφίας αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο. Δεν είναι όμως γνωστό εάν ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και η σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας μπορούν να καθυστερήσουν την εμφάνιση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

Όσον αφορά στη νεφρική συμμετοχή, η προοδευτική συσσώρευση των ουδέτερων σφιγγολιπιδίων στο νεφρικό ιστό οδηγεί σε κενοτοπίαση και παρουσία εγκλειστών στο κυτταρόπλασμα όλων των τύπων των νεφρικών κυττάρων, καθώς και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων του νεφρού. Κυρίως προσβάλλονται τα ποδοκύτταρα

και τα επιθηλιακά κύτταρα της αγκύλης του Henle και του άπω εσπειραμένου σωληναρίου.

Χαρακτηριστικό εύρημα στη μικροσκόπηση του ιζήματος των ούρων αποτελούν τα σταγονίδια λίπους, τα οποία προέρχονται από τα αποπεπτωκώτα επιθηλιακά κύτταρα των άπω σωληναρίων.<sup>11</sup> Επίσης, είναι χαρακτηριστική η παρουσία, με αυξημένη συχνότητα, παραπυελικών κύστεων.<sup>12,13</sup>

Οι πρώτες νεφρικές εκδηλώσεις είναι η ισοσθενουρία<sup>14</sup> (σπάνια αναπτύσσεται νεφρογενής άποιος διαβήτης, άπω νεφροσωληναριακή οξέωση ή σύνδρομο Fanconi) και η μικρολευκωματινουρία. Στην πορεία της νόσου, συχνότερα στην τρίτη δεκαετία της ζωής, αναπτύσσεται λευκωματουρία συνήθως μη νεφρωσικού τύπου, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από μικροσκοπική αιματουρία. Στους ασθενείς χωρίς θεραπεία υποκατάστασης εμφανίζεται νεφρική ανεπάρκεια στην 4η-5η δεκαετία, η οποία σταδιακά εξελίσσεται σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκεια (ΧΝΑ) μετά από 1-13 έτη.<sup>15,16</sup>

Η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, η οποία εφαρμόζεται τα τελευταία έτη, διαφοροποίησε την πορεία και την πρόγνωση της νόσου.

Η ενζυμική υποκατάσταση ελαττώνει τον κίνδυνο μείζονος επεισοδίου (νεφρικού, καρδιαγγειακού ή από το κεντρικό νευρικό σύστημα) σε ποσοστό >50%. Οδηγεί σε σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας και της πρωτεϊνουρίας, ελάττωση της μάζας της αριστερής κοιλίας, βελτίωση της ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας,<sup>17</sup> ενώ ομαλοποιεί τα επίπεδα του Gb3 στο πλάσμα.

Ανατομοπαθολογικά, παρατηρείται εξάλειψη των εναποθέσεων από το αγγειακό ενδοθήλιο και τα περισσότερα νεφρικά κύτταρα,<sup>18-20</sup> καθώς και ελάττωση των εναποθέσεων στο μυοκάρδιο. Τα αποτελέσματα αυτά γίνονται περισσότερο εμφανή, όταν η θεραπεία αρχίζει σε όσο το δυνατόν πιο πρώιμο στάδιο.

Οι ασθενείς που πάσχουν από ΧΝΑ τελικού σταδίου ωφελούνται από τη μεταμόσχευση νεφρού, αφού η νόσος δεν υποτροπιάζει στο μόσχευμα.<sup>21-23</sup>

Στο περιστατικό που περιγράφηκε, είναι δυνατή η επισήμανση του στοιχείου που αναδεικνύει την ιδιαιτερότητά του σε σχέση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία και αναφέρεται στο γεγονός ότι, παραδόξως, μολονότι στις περιγραφείσες περιπτώσεις καρδιακής παραλλαγής οι ασθενείς παρουσιάζουν μέτρια μειωμένα επίπεδα δραστηριότητας του ενζύμου, ο συγκεκριμένος ασθενής, ενώ είχε ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα άλφα-γαλακτοσιδάσης Α, παρουσίαζε ήπια κλινική εικόνα.

Επιπρόσθετα, η νόσος του Fabry πρέπει να συνοπο-

λογίζεται στη διαφορική διάγνωση σε περιπτώσεις με λευκωματουρία, οικογενειακό ιστορικό νεφροπάθειας και απουσία αρτηριακής υπέρτασης. Η πιθανή διάγνωση της είναι ιδιαίτερα σημαντική, δοθείσης της διαθέσιμης θεραπείας υποκατάστασης.

### ABSTRACT

#### Cardiac variant of Fabry's disease with low residual enzyme activity

C. PALIOURAS,<sup>1</sup> G. APERIS,<sup>1</sup> L. NAKOPOULOU,<sup>2</sup>  
A. ARVANITIS,<sup>1</sup> A. ZERVOS,<sup>1</sup> N. KARVOUNIARIS,<sup>1</sup>  
P. ALIVANIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, General Hospital of Rhodes, Rhodes, <sup>2</sup>First Department of Pathology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2010, 27(5):828–833

Fabry's disease is an X-linked lysosomal storage disorder in which deficiency of the hydrolase alpha-galactosidase A in the lysosomes result in accumulation of globotriaosylceramide in various cells and tissues. Several hundreds of different mutations in the alpha-galactosidase A gene have been described. Multiple organs may be affected and there are many clinical variants of the disorder. The diagnosis is often delayed by more than ten years. The prognosis depends on the organs affected, the age at onset and the time of initiation of enzyme replacement therapy. A rare case is reported of Fabry's disease presenting with proteinuria, which initially gave the impression of glomerulopathy. Renal biopsy revealed changes consistent with lysosomal storage disorder and subsequently, the activity of alpha-galactosidase A was found to be low in the plasma and leukocytes. DNA analysis showed the N215S mutation in the gene for alpha-galactosidase A, which characterizes cardiac variants of Fabry's disease. The patient received treatment with agalsidase β which resulted in stabilization of his renal function.

**Key words:** Agalsidase β, Alpha-galactosidase A, Cardiac involvement, Fabry's disease, N215S mutation, Proteinuria

### Βιβλιογραφία

- HOFFMANN B, MAYATEPEK E. Fabry disease – often seen, rarely diagnosed. *Dtsch Arztebl Int* 2009, 106:440–447
- ΑΝΔΡΙΚΟΣ Α. Νόσος του Fabry. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2009, 26:63–69
- MEIKLE PJ, HOPWOOD JJ, CLAGUE AE, CAREY WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999, 281:249–254
- CLARKE JT. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007, 146:425–433
- SACHDEV B, TAKENAKA T, TERAGUCHI H, TEI C, LEE P, McKENNA WJ ET AL. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002, 105:1407–1411
- CHIMENTI C, PIERONI M, MORGANTE E, ANTUZZI D, RUSSO A, RUSSO MA ET AL. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004, 110:1047–1053
- MONSERRAT L, GIMENO-BLANES JR, MARIN F, HERMIDA-PRieto M, GARCIA-HONRUBIA A, PÉREZ I ET AL. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50:2399–2403
- NAKAO S, TAKENAKA T, MAEDA M, KODAMA C, TANAKA A, TAHARA M ET AL. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995, 333:288–293
- LINHART A, KAMPMANN C, ZAMORANO JL, SUNDER-PLASSMANN G, BECK M, MEHTA A ET AL. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: Results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007, 28:1228–1235
- MEEHAN SM, JUNSANTO T, RYDEL JJ, DESNICK RJ. Fabry disease: Renal involvement limited to podocyte pathology and proteinuria in a septuagenarian cardiac variant. Pathologic and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 2004, 43:164–171
- DESNICK RJ, DAWSON G, DESNICK SJ, SWEELEY CC, KRIVIT WW. Diagnosis of glycosphingolipidoses by urinary-sediment analysis. *N Engl J Med* 1971, 284:739–744
- RIES M, BETTIS KE, CHOYKE P, KOPP JB, AUSTIN HA 3rd, BRADY RO ET AL. Parapelvic kidney cysts: A distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int* 2004, 66:978–982
- SAYER JA, HASLAM P, BRENNAN P. Parapelvic cysts leading to a diagnosis of Fabry disease. *Kidney Int* 2008, 74:1366
- SIAMOPOULOS KC. Fabry disease: Kidney involvement and enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2004, 65:744–753
- BRANTON MH, SCHIFFMANN R, SABNIS SG, MURRAY GJ, QUIRK JM, ALTARESCU G ET AL. Natural history of Fabry renal disease: Influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002, 81:122–138
- ORTIZ A, OLIVEIRA JP, WALDEK S, WARNOCK DG, CIANCIARUSO B, WANNER C ET AL. Nephropathy in males and females with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23:1600–1607
- WEIDEMANN F, BREUNIG F, BEER M, SANDSTEDTE J, TURSCHNER O, VOELKER W ET AL. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: A prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003, 108:1299–1301
- ENG CM, GUFFON N, WILCOX WR, GERMAIN DP, LEE P, WALDEK S ET AL. Safety and efficacy of recombinant human α-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001, 345:9–16
- GERMAIN DP, WALDEK S, BANIKAZEMI M, BUSHINSKY DA, CHARROW J, DESNICK RJ ET AL. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18:1547–1557
- BANIKAZEMI M, BULTAS J, WALDEK S, WILCOX WR, WHITLEY CB, Mc-

- DONALD M ET AL. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007, 146:77–86
21. OJO A, MEIER-KRIESCHE HU, FRIEDMAN G, HANSON J, CIBRIK D, LEICHTMAN A ET AL. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000, 69:2337–2339
22. INDERBITZIN D, AVITAL I, LARGIADÈR F, VOGT B, CANDINAS D. Kidney transplantation improves survival and is indicated in Fabry's disease. *Transplant Proc* 2005, 37:4211–4214
23. SHAHT, GILL J, MALHORTA N, TAKEMOTO SK, BUNNAPRADIST S. Kidney transplant outcomes in patient with Fabry disease. *Transplantation* 2009, 87:280–285

*Corresponding author:*

P. Alivanis, Department of Nephrology, General Hospital of Rhodes, GR-851 00 Rhodes, Greece  
e-mail: polal@otenet.gr

---