

Άρθρο Ανασκόπησης

Νόσος Anderson-Fabry: Μια Μυοκαρδιοπάθεια που Θεραπεύεται

ΑΡΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗΣ, ΗΛΙΑΣ ΣΕΒΔΑΛΗΣ, ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΟΥ,
ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών - Ειδικό Κέντρο Καρδιάς Αθλητών και Νέων (Ε.Κ.Κ.Α.Ν) - Μονάδα κληρονομικών καρδιαγγειακών παθήσεων

Λέξεις ευρετηρίου:
Νόσος Anderson, Fabry, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης, Fabry.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
30 Ιουλίου 2009
Ημερ. αποδοχής:
18 Δεκεμβρίου 2010

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Άρης Αναστασάκης

Αλεξ. Παπαναστασίου 32
154 51 Νέο Ψυχικό
Αθήνα
e-mail: anastasakisaris@gmail.com

Η νόσος Anderson-Fabry (Anderson-Fabry Disease) είναι μια κληρονομικά μεταδιδόμενη (με γενετικό τόπο στο χρωμόσωμα Xq22) διαταραχή του μεταβολισμού των λυσοσωμάτων.¹ Πλέον θεωρείται ότι η νόσος ακολουθεί τον επικρατή φυλοσύνδετο τρόπο μετάδοσης και όχι τον υπολειπόμενο, όπως υποδηλώνεται από το γεγονός ότι η συχνότητα καρδιακής συμμετοχής είναι πολύ υψηλή στις γυναίκες ετεροζυγώτες, πιθανόν το ίδιο υψηλή με αυτή των ανδρών. Αποτελεί μια 'θησαυρίσωση', που οφείλεται στην ενζυμική ανεπάρκεια της λυσοσωματικής υδρολάσης α-γαλακτοσιδάσηΑ (α-GalA). Η πλήρης ή μερική ανεπάρκεια της δραστηριότητας του ενζύμου αυτού αναστέλλει το μεταβολισμό των γλυκοσφιγγολιπιδίων (κυρίως του globotriosylceramide, Gb3) σε lactosylceramide, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση σημαντικών ποσοτήτων Gb3 στο εσωτερικό των λυσοσωμάτων ποικίλων ιστών, κύρια των ενδοθηλιακών κυττάρων.²

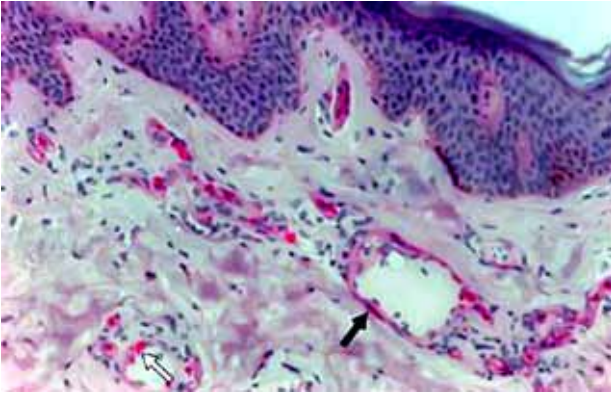
Η βιοχημική αυτή διαταραχή και η επακόλουθη λυσοσωματική συσσώρευση Gb3 στα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγεί με τη σειρά της σε περιοχική ισχαιμία και έμφρακτα, ιδιαίτερα στους νεφρούς, το μυοκάρδιο και τον εγκέφαλο.³ Τα αγγεία της μικροκυκλοφορίας του δέρματος υφίστανται διάταση και υπερπλασία με αποτέλεσμα το σχηματισμό των χαρακτηριστικών αγγειοκερατωμάτων (Εικόνα

1). Οι δερματικές αυτές αλλοιώσεις είναι συσσωρευμένες κατά ομάδες τηλαγγειοκασίες, με απόχρωση σκουροκόκκινη ή κυανή, χωρίς αλλαγή κατά την εφαρμογή πίεσης, μεγέθους από κεφαλή καρφίτσας μέχρι μερικά mm και οι οποίες εντοπίζονται κυρίως περιομφαλικά (Εικόνα 3B), στη μηριαία και περιγεννητική χώρα (Εικόνα 3A) ή την παλαμιαία επιφάνεια των άνω άκρων (Εικόνα 2). Η πρόωμη και σημαντική εναπόθεση των γλυκοσφιγγολιπιδίων στα «ποδοκύτταρα» των νεφρικών σπειραμάτων, είναι υπεύθυνη για τη λευκοματουρία.

Παθοφυσιολογία Fabry Μυοκαρδιοπάθειας

Η επίπτωση του κλασσικού φαινοτύπου της νόσου στους άνδρες εκτιμάται περίπου σε 1 προς 50.000. Όμως η πραγματική επίπτωση της νόσου πιθανόν να είναι αρκετά μεγαλύτερη, λόγω της ύπαρξης μετριότερων, όψιμης εμφάνισης ποικιλιών της νόσου όπως αναγνωρίζονται από τα προγράμματα περί-γεννητικού ελέγχου. Φαίνεται πως ο λόγος μεταξύ μορφών όψιμης εμφάνισης και κλασσικών μορφών μπορεί να φτάνει ως και 11:1 ανεβάζοντας την επίπτωση της νόσου σε 1-3,000 ή ακόμα και 1'1,250/ συνολικές ανδρικές γεννήσεις.^{4,5}

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου δημιουργείται η υπερτροφία και η ίνω-



Εικόνα 1. Ιστοική βιοψία δέρματος που απεικονίζει τα διατεταγμένα αγγεία του υποδορίου ιστού. Επανατύπωση με άδεια από Elsevier (The Lancet 2001; 357: 138-40).



Εικόνα 2. Χαρακτηριστικές τηλαγγειεκτασίες (αγγειοκερατώματα) στην παλαμιαία επιφάνεια των άνω άκρων. Επανατύπωση με άδεια από Elsevier (The Lancet 2001; 357: 138-40).

ση στη καρδιά δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η λυσοσωματική συσσώρευση gb3 στο μυοκάρδιο ευθύνεται μόνο για το 1-3% της μάζας στην υπερτροφική καρδιά⁶⁻⁸ ενδεικτικό ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας δεν είναι άμεσο αποτέλεσμα της διήθησης gb3. Είναι όμως αυτή η πρωταρχική συσσώρευση gb3 που κινεί τις υπόλοιπες παθολογικές διεργασίες.

Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες όπως ο μεταβολίτης του gb3, lyso-gb3^{9,10} ή μηχανισμοί οξειδωτικού stress¹¹ επαγόμενοι από τη περίσσεια ενδοκυτταρικού gb3, με αποτέλεσμα την απορύθμιση κυτταρικών μορίων προσκόλλησης στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη της υπερτροφίας και της ίνωσης στο μυοκάρδιο. Μηχανισμοί οξειδωτικού stress πιθανόν οφείλονται και για τις μικροαγγειακές βλάβες στα στεφανιαία αγγεία με αποτέλεσμα μυοκαρδιακή νέκρωση και μεί-

ωση της καρδιακής εφεδρείας. Παρόμοιες διαφορές στον μιτοχονδριακό μεταβολισμό που έχουν παρατηρηθεί στα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια με επιβεβαιωμένη μετάλλαξη σε πρωτεΐνη του σαρκομερίου όσο και σε δερματικούς ινοβλάστες ασθενών με νόσο Anderson-Fabry οδήγησαν στην υπόθεση ότι η συσσώρευση gb3 πιθανόν καταστρέφει το μιτοχονδριακό ενεργειακό μεταβολισμό.^{12,13} Περαιτέρω ερευνητικά δεδομένα είναι αναγκαία για τη πλήρη κατανόηση της παθοφυσιολογικής διεργασίας στη νόσο.

Η αντίστοιχη συσσώρευση gb3 στις βαλβίδες και στο κολποκοιλιακό κόμβο προκαλούν βαλβιδοπάθειες και διαταραχές ηλεκτρικής αγωγής. Η μυοκαρδιακή ίνωση προδιαθέτει σε κοιλιακές αρρυθμίες ενώ η εναπόθεση gb3 στον κόλπο και η δευτερογενής διάταση του λόγω αυξημένων κοιλιακών πιέσεων πλήρωσης οδηγούν σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κολπικών αρρυθμιών.

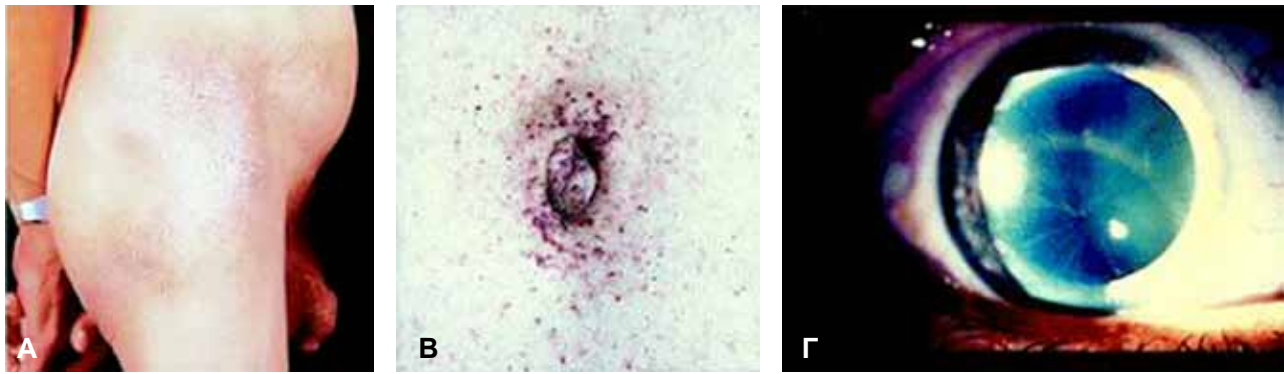
Κλινική Εικόνα

Εξωκαρδιακές εκδηλώσεις. Τα πρώιμα συμπτώματα κατά μέσο όρο εμφανίζονται στους άνδρες στην ηλικία των 9 ετών και στις γυναίκες στην ηλικία των 13 ετών.

Οι νευρολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν διαλείποντα επεισόδια έντονου πόνου των άκρων (ακροπαραισθησίες, ιδιαίτερα συχνές σε άρρενες νεαρούς ασθενείς ηλικίας < 15 ετών),¹⁴ μειωμένη αντοχή στις μεταβολές της θερμοκρασίας περιβάλλοντος και την άσκηση, μείωση ή απώλεια ακοής και συνεχείς εμβοές ωτών καθώς και χαρακτηριστικές κρίσεις Fabry (επεισόδια οξέος πόνου που ξεκινάνε από τα άκρα με κεντρομόλο φορά του πόνου διάρκειας λεπτών μέχρι και εβδομάδων).

Η νεφρική προσβολή προεξάρχει και είναι η πρώτη αιτία θανάτου στην κλασική μορφή της νόσου. Κατά την εφηβεία ανευρίσκεται ήπια λευκωματουρία ενώ με την ενηλικίωση, η λευκωματουρία επιδεινώνεται, τα επίπεδα κρεατινίνης ορού αυξάνουν ενώ υπάρχει μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) οδηγώντας αναπόφευκτα σε τελικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτούν εξωνεφρική κάθαρση ή νεφρική μεταμόσχευση.¹⁵

Οι εγκεφαλοαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν πρώιμα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), παροδικά ισχαιμικά ΑΕΕ, αλλοιώσεις της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, ημιπάρεση, ίλιγγο ή επεισόδια ζάλης και επιπλοκές αγγειακής αιτιολογίας όπως διπλωπία, δυσαρθρία, νυσταγμός, ημιπατάξια, απώλεια μνήμης και διαταραχές ακοής.¹⁶



Εικόνα 3. Α και Β. Τηλαγγειεκτασίες (αγγειοκερατώματα) στη μηριαία χώρα και περιομφαλικά. **Γ.** Αδιαφάνεια (θολερότητα) του κερατοειδούς κατά την μικροσκοπική εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 338-344.

Οι οφθαλμικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αδιαφάνεια (θολερότητα) του κερατοειδούς κατά την μικροσκοπική εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία, που δεν επηρεάζει την όραση (Εικόνα 3Γ), καθώς και αδιαφάνεια του φακού.

Τέλος, χαρακτηριστικές είναι οι δερματικές αλλοιώσεις (αγγειοκεράτωμα, υποοδρωσία), οι εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό (επιγαστρικά συσφικτικά άλγη, ναυτία, διάρροια), ενώ παρατηρούνται και μη ειδικές εκδηλώσεις από την ψυχική σφαίρα (π.χ. κατάθλιψη).

Καρδιακές εκδηλώσεις

Η καρδιά προσβάλλεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με νόσο Anderson-Fabry στα πλαίσια της εξέλιξης της νόσου.¹⁷ Παρόλο που η διήθηση του μυοκαρδίου με gb-3 ξεκινάει αρκετά πρώιμα, συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα εμφανίζονται αρκετά αργότερα. Στους άνδρες ασθενείς η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 32 έτη, ενώ στις γυναίκες είναι τα 40 έτη. Η συχνότητα εμφάνισης των συμπτωμάτων είναι ίδια και στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα, δύσπνοια εμφανίζει το 22% των γυναικών και το 20% των ανδρών ασθενών, στηθαγχικά ενοχλήματα το 22% των γυναικών και το 19% των ανδρών, αίσθημα παλμών το 26% και στα δύο φύλα, ενώ συγκοπτικά επεισόδια έχουν 2% των γυναικών και 4% των ανδρών ασθενών.

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνουν υπερτροφία του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας (Εικόνες 4 και 5), πάχυνση του υλικού των βαλβίδων, διάταση της ανιούσης αορτής και διαταραχές ηλεκτρικής αγωγής.^{18,19} Στο τελικό στάδιο της μυοκαρδιοπάθειας Fabry ανευρίσκονται εκτετα-

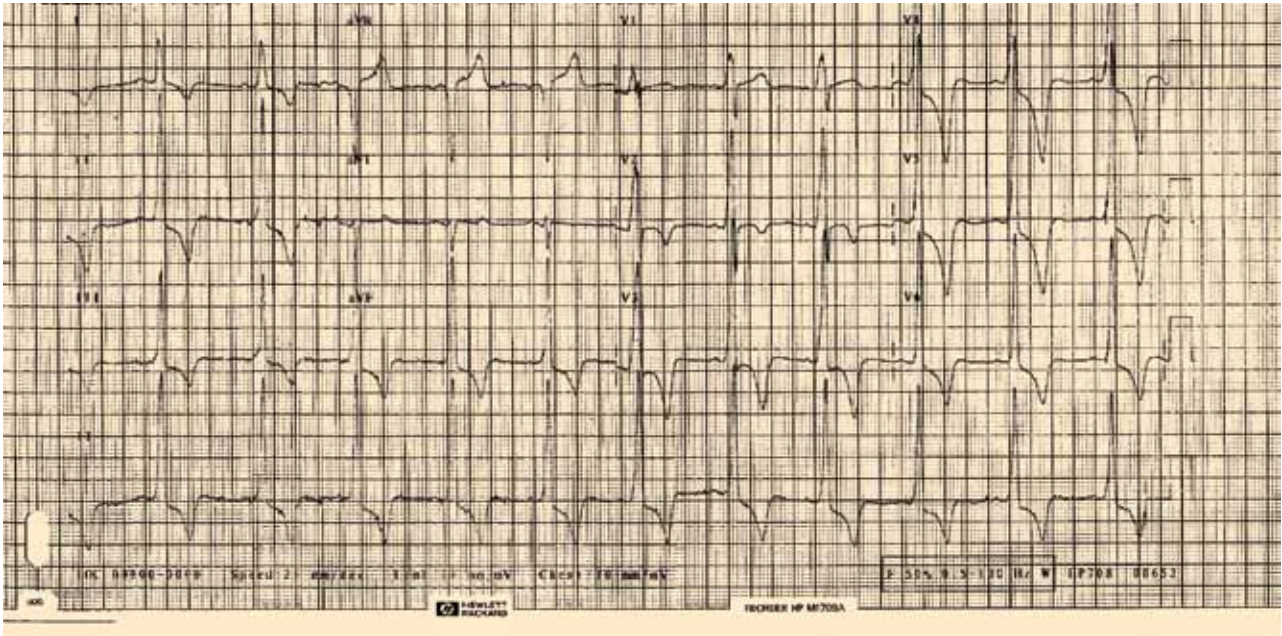
μένες περιοχές μυοκαρδιακής ίνωσης και σοβαρά επηρεασμένη διαστολική και συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.²⁰

Υπερτροφία της αριστερή κοιλίας

Στους άνδρες ασθενείς φαίνεται πως η υπερτροφία εμφανίζεται αρκετά συχνότερα (43% έναντι 26% στις γυναίκες). Η υπερτροφία επιδεινώνεται σταδιακά με την ηλικία (στις γυναίκες λιγότερο από ότι στους άνδρες ασθενείς) και συνοδεύεται από προοδευτική τμηματική μείωση της λειτουργικότητας στην αριστερή κοιλία.^{21,22} Σχεδόν όλοι οι ασθενείς τελικά αναπτύσσουν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Οι λειτουργικές διαταραχές συνήθως εμφανίζονται στο πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας.²⁰ Η παρουσία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα καρδιακών συμπτωμάτων, αργυθμίων και βαλβιδοπαθειών.¹⁷ Η υπερτροφία στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών είναι συγκεντρική ενώ σπάνια υπάρχει pattern ασύμμετρης υπερτροφίας και κλίση πίεσης στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας.

Στεφανιαία νόσος

Παρά τη μεγάλη συχνότητα αναφερόμενης στηθάγχης τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, η συχνότητα οξείας εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι πολύ μικρή (4% στις γυναίκες ασθενείς, 1% στους άνδρες ασθενείς).¹⁷ Η μυοκαρδιακή ισχαιμία οφείλεται στις αυξημένες μυοκαρδιακές απαιτήσεις οξυγόνου και στη μικρο-αγγειακή βλάβη και όχι σε θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων.^{23,24}



Εικόνα 4. Ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας 12 – απαγωγών σε ασθενή με νόσο Anderson-Fabry, όπου φαίνονται τα σημεία ηλεκτρικής υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, οι συνοδές αλλοιώσεις αναπόλωσης (strain) και η βράχυνση του διαστήματος PR. (Προσωπικό αρχείο κ. Σεβδαλή – Ε.Κ.Κ.Α.Ν).



Εικόνες 5A και Β. 2D-ηχοκαρδιογραφική απεικόνιση καρδιάς ασθενούς με νόσο Anderson-Fabry. Α) Επιμήκης αριστερή παρααστερνική τομή και Β) Αριστερή παρααστερνική κατά το βραχύ άξονα τομή. Διακρίνεται η έντονα διάχυτη ηχογένεια και η συγκεντρική υπερτροφία του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας καθώς επίσης και η πάχυνση του βαλβιδικού ιστού της μιτροειδούς. (Προσωπικό αρχείο κ. Σεβδαλή – Ε.Κ.Κ.Α.Ν)

Αρρυθμίες

Υπάρχει μεγάλη συχνότητα εμφάνισης κοιλιακών και καθώς και κολπικών αρρυθμιών. Ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων μπορεί να βρεθεί, όπως μικρό διάστημα PR, κολποκοιλιακός αποκλεισμός διάφορων βαθμών, σύμπλοκες κοιλιακές αρρυθμίες.²⁵⁻²⁸ 2-4% των ασθενών θα χρειαστούν εμφύτευση βηματοδότη.

Βαλβιδοπάθειες

Η οργανική βλάβη που προκαλείται από εναπόθεση gb3 και δευτερογενώς από την ίνωση και ασβέστωση τους, φαίνεται πως σπάνια είναι ιδιαίτερης αιμοδυναμικής σημασίας. Συνηθέστερα παρατηρείται ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Σπάνια η βλάβη στις βαλβίδες ασθενών με τη νόσο οδηγεί στην χειρουργική αντιμετώπιση.^{17,19}

Οι σοβαρές καρδιακές επιπλοκές προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και συμβάλουν στο μειωμένο προσδόκιμο ζωής των ανδρών ασθενών, στους οποίους πρώτη αιτία θανάτου είναι η τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Στις γυναίκες ασθενείς φαίνεται πως οι καρδιακές επιπλοκές αποτελούν τη κύρια αιτία θανάτου. Η κύρια καρδιακή αιτία θανάτου είναι η καρδιακή ανεπάρκεια και πιο σπάνια κοιλιακές αρρυθμίες.²⁵

Καρδιακή ποικιλία της νόσου

Η καρδιά μπορεί να αποτελεί το μοναδικό προσβεβλημένο όργανο από τη νόσο σε ασθενείς με ειδικές γονιδιακές μεταλλάξεις 7 και σε γυναίκες φορείς με μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα της α-GalA (καρδιακή ποικιλία της νόσου).^{6,7,29-32} Οι ιστικές βιοψίες και νεκροτομικές μελέτες των ασθενών αυτών με άτυπη μορφή της νόσου επιβεβαίωσαν τη συσσώρευση σημαντικών ποσοτήτων Gb3 στα μυοκαρδιακά κύτταρα αλλά όχι στα ενδοθηλιακά κύτταρα του υπόλοιπου σώματος.⁶

Διάγνωση

Έχει αναφερθεί μεγάλη μέση καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της τοποθέτησης της διάγνωσης (13-19 έτη) και αρκετοί ασθενείς παραμένουν αδιάγνωστοι μέχρι την ενηλικίωση.^{14,33} Ο πιο συχνός τρόπος διάγνωσης της νόσου είναι σε ασθενείς με νεφρικές επιπλοκές της νόσου.

Πρώιμα συμπτώματα

Η δυνατότητα αναγνώρισης των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων της νόσου (Πίνακας 1) είναι εξαι-

ρετικά κρίσιμη για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Από το οικογενειακό ιστορικό πρέπει να σημειώνεται η ύπαρξη θανάτων από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή εγκεφαλικών επεισοδίων σε νεαρή ηλικία. Η μη ανεύρεση εξωκαρδιακών εκδηλώσεων πάντως δεν πρέπει να αποκλείσει τη νόσο, καθώς είναι γνωστό ότι στην καρδιακή ποικιλία της νόσου κυριαρχούν τα καρδιακά συμπτώματα.

Όσον αφορά ειδικότερα στην αναίμακτη διαγνωστική προσέγγιση της καρδιαγγειακής προσβολής από τη νόσο, τα σημαντικότερα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα είναι τα σημεία ηλεκτρικής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, η διεύρυνση του QRS διαστήματος και το βραχύ PR διάστημα στους νεότερους ασθενείς (Εικόνα 4). Στην πορεία η νόσος εξελίσσεται και στο ΗΚΓ καταγράφεται προοδευτική παράταση του PR διαστήματος, κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί όλων των βαθμών και σύμπλοκες κοιλιακές αρρυθμίες.³⁴ Στην 24ωρη καταγραφή ρυθμού καταγράφονται μη εμμένουσα κοιλιακή αρρυθμία και διαταραχές στην μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας.

Το υπερηχογράφημα

Στην 2D-ηχοκαρδιογραφική μελέτη, αντίθετα με την πλειονότητα των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, οι οποίοι συνήθως εμφανίζουν ασύμμετρη υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος,³⁵ οι περισσότεροι από τους ασθενείς με νόσο Anderson-Fabry χαρακτηρίζονται από συγκεντρικού τύπου μυοκαρδιακή υπερτροφία χωρίς κλίση πίεσης στο χώρο εξόδου,^{19,20} διάχυτα έντονη ηχογένεια του μυοκαρδιακού ιστού με περιοχές τμηματικής υποκινησίας και πάχυνση όλων σχεδόν των καρδιακών βαλβίδων και ιδιαίτερα της μιτροειδούς (Εικόνα 5).

Πίνακας 1. Πρώιμες εκδηλώσεις.

Εκδηλώσεις	Περιγραφή
Νευροπαθητικός πόνος	Αιμωδίες, κάψιμο σε άκρα. Διαλείποντα επεισόδια έντονου πόνου των άκρων που διαρκούν από λεπτά μέχρι ημέρες
Νευρολογικές	Εμβοές, απώλεια της ακοής
Γαστρεντερικές	Μετεωρισμός, κοιλιακά άλγη, διάρροια, ναυτία
Υποοδρωσία	Δυσανεξία στη ζέση, συχνόι πυρετοί
Δερματικές	Τηλαγγειεκτασίες, με απόχρωση σκουροκόκκινη ή κυανή, κυρίως περιομφαλικά, στη μηριαία και περιγεννητική χώρα ή την παλαμιαία επιφάνεια των άνω άκρων
Εγγκεφαλοαγγειακές	Αλλοιώσεις λευκής ουσίας του εγκεφάλου, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, πρώιμα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
Κερατοειδής	Θολρότητα, με χαρακτηριστικό αστροειδές σχήμα στον κερατοειδή που δεν επηρεάζει την όραση.
Νεφρικές	Ήπια λευκωματουρία, πρωτεинуρία, μειωμένη σπειραματική διήθηση που οδηγεί σε προοδευτική σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου

Οι ασθενείς παρουσιάζουν διαστολική δυσλειτουργία όπως φαίνεται από τις μειωμένες ταχύτητες στο ιστικό Doppler (Tissue Doppler Imaging, TDI) ενώ με το strain rate καταγράφεται «σημείο διπλής κορυφής», δείκτης ανάπτυξης τμηματικής ίνωσης.³⁶⁻³⁹ Οι διαταραχές αυτές, αφ' ενός μεν είναι ανιχνεύσιμες πριν την έκδηλη παρουσία υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας ή τη χαρακτηριστική εκδήλωση των κλασσικών ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων της διαστολικής δυσλειτουργίας, αφ' ετέρου δε, είναι επιδεινωμένες στους ασθενείς με τη νόσο που έχουν και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Κατά συνέπεια, το TDI και το strain rate φαίνεται ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν ευαίσθητοι και ειδικοί δείκτες πρώιμης ανίχνευσης της μυοκαρδιακής προσβολής από τη νόσο.⁴⁰

Διαγνωστικές εργαστηριακές εξετάσεις

Ενζυμικός έλεγχος

Η διάγνωση της νόσου στους άνδρες τεκμηριώνεται με τον ποσοτικό προσδιορισμό της ενζυμικής δραστηριότητας της α-GalA στο πλάσμα, στα περιφερικά λευκοκύτταρα ή σε καλλιέργειες ινοβλαστών. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος είναι η μέτρηση της α GalA στα περιφερικά λευκοκύτταρα.³⁰ Επίπεδα του ενζύμου α-GalA < 1.2 nmol.h-1.mL-1 θεωρούνται διαγνωστικά της νόσου.²⁹ Υπολειπόμενη δραστηριότητα του ενζύμου εμφανίζεται σε άνδρες ασθενείς με άτυπες μορφές της νόσου που εμφανίζουν όψιμα συμπτώματα, σχετίζονται με ειδικές μεταλλάξεις και περιλαμβάνουν την καρδιακή ποικιλία της νόσου.^{1,29} Πάντως μειωμένα επίπεδα της ενζυμικής δραστηριότητας της α-GalA δεν σημαίνουν αυτόματα και νόσο Anderson-Fabry καθώς αυτά μπορούν να προκληθούν από ψευδοανεπάρκεια.⁴¹ Οι γυναίκες φορείς μπορεί να εμφανίζουν ελάχιστα μειωμένες ή ακόμα και φυσιολογικές τιμές στον ενζυμικό προσδιορισμό.

Ενδομυοκαρδιακή βιοψία

Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία έχει χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση της Fabry μυοκαρδιοπάθειας, ειδικά σε γυναίκες ετεροζυγώτες της νόσου όπου τα κλινικά ευρήματα δεν είναι εντυπωσιακά.^{42,43} Η νόσος παρουσιάζει μια χαρακτηριστική εμφάνιση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, με την παρουσία των λυσοσωματικών εγκλείστων (lamellar bodies). Το υλικό βιοψίας θα πρέπει επίσης να εξετάζεται προσεκτικά για την παρουσία σιδήρου στα μυοκύτταρα ή διάμε-

σου αμυλοειδούς, διότι η αιμοχρωμάτωση και η αμυλοείδωση λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν στη διαφορική διάγνωση των νόσων που προκαλούν συστολική ή/και διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου.

Γενετικός έλεγχος

Η διάγνωση και στα δυο φύλα επιβεβαιώνεται με την ανεύρεση της γονιδιακής μετάλλαξης. Αξίζει να σημειωθεί ότι μέχρι σήμερα, έχουν ανακοινωθεί περισσότερες από 300 γονιδιακές μεταλλάξεις του υπεύθυνου για τη νόσο ενζύμου.^{41,44-45}

Η νόσος μπορεί να διαγνωσθεί ακόμα και προγεννητικά με τη μελέτη του XY-καρυότυπου σε συνδυασμό με τον ενζυμικό προσδιορισμό της α-GalA σε καλλιέργεια αμνιοκυττάρων ή χοριακών λαχνών.

Έλεγχος της οικογένειας

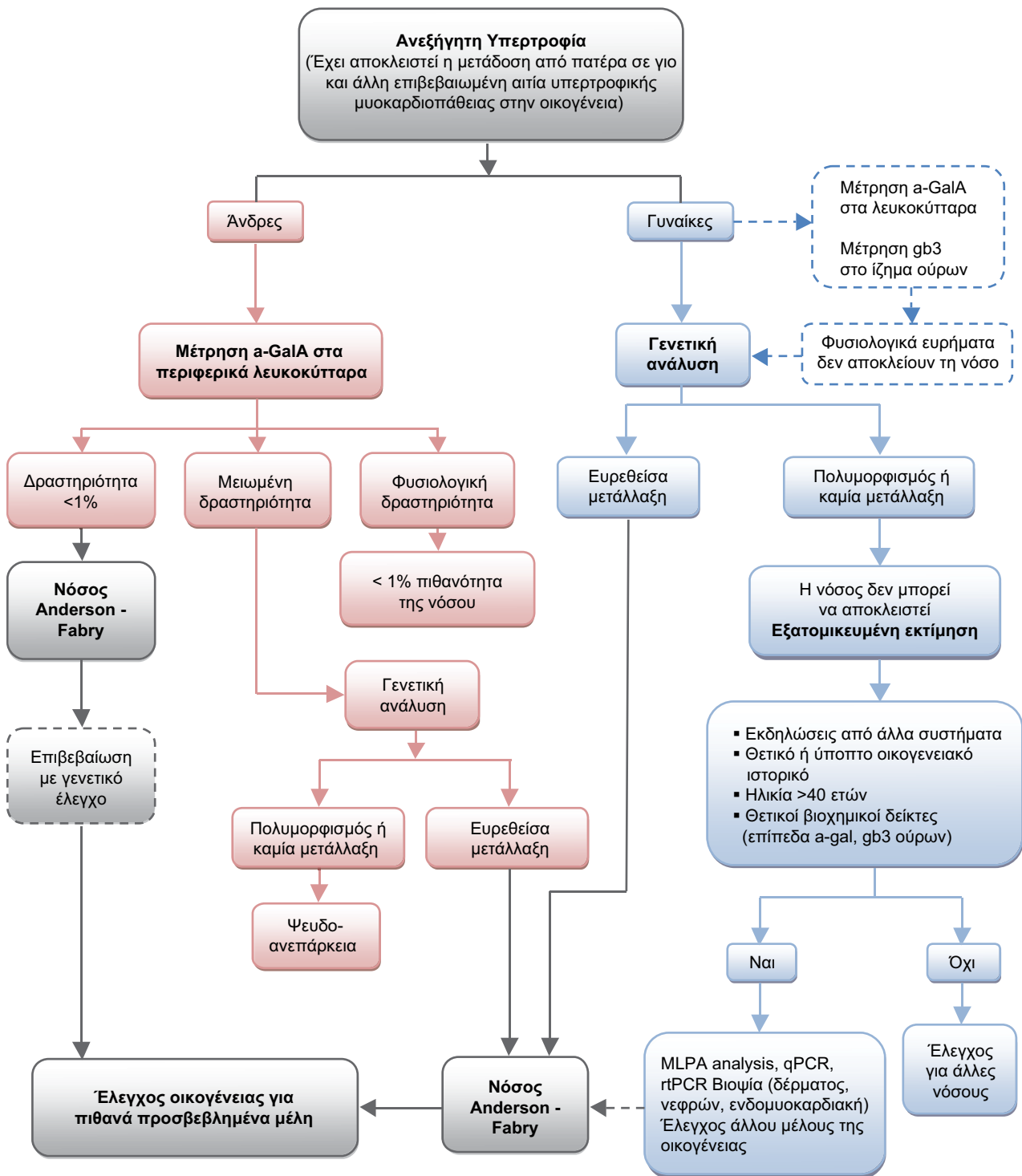
Ο έλεγχος των συγγενών ασθενών με επιβεβαιωμένη εργαστηριακά και γενετικά νόσο Anderson-Fabry είναι πολύ κρίσιμος. Κατά μέσο όρο ανευρίσκονται 3-10 προσβεβλημένα μέλη ανά αρχικό ασθενή.⁴⁶⁻⁴⁹ Η έγκαιρη διάγνωση και κατά συνέπεια και έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής επιδρά καθοριστικά στη πρόγνωση των ασθενών. Ο φυλοσύνδετος τύπος μετάδοσης αποκλείει τη μετάδοση της νόσου από πατέρα σε γιο.

Διαφορική διάγνωση

Η νόσος Anderson-Fabry θα πρέπει να θεωρείται πιθανή στη διαφορική διάγνωση ασθενών (κυρίως ανδρών) με ανεξήγητη υπερτροφία του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας, υπερτροφική⁵⁰, περιοριστική⁵¹ μυοκαρδιοπάθεια (υπάρχουν και περιπτώσεις που σταδιακά εξελίσσονται σε εικόνα διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας).

Η νόσος Anderson-Fabry σαν αιτία «υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας» η καλύτερα «ιδιοπαθούς υπερτροφίας» δεν είναι συχνή. Η επίπτωση της υπολογίζεται από 0-12%^{42,46,52-53} ανάλογα με τα κριτήρια επιλογής του πληθυσμού που χρησιμοποιεί η κάθε μελέτη. Στη μελέτη με το μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια η επίπτωση της νόσου Anderson-Fabry ήταν 1%.⁴⁶ Είναι κρίσιμο ο καρδιολόγος που αντιμετωπίζει έναν ασθενή με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια να εντάξει στον αλγόριθμο διαφορικής διάγνωσης τη νόσο Anderson-Fabry, μία νόσο για την οποία σήμερα υπάρχει αιτιολογική θεραπεία (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Διάγνωση νόσου Anderson-Fabry.



Οι «συνήθεις ύποπτοι» από τον πληθυσμό ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι άνδρες ασθενείς με συγκεντρική υπερτροφία, συνήθως ηλικίας

πάνω από 40 χρονών, χωρίς οικογενειακό ιστορικό της νόσου ή με φυλοσύνδετο τύπο κληρονομικότητας.⁴⁶

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης

Η ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης είναι στις μέρες μας η θεραπεία εκλογής για τη νόσο. Η θεραπεία σταθεροποιεί τα επίπεδα gb3 στα ενδοθηλιακά κύτταρα του μυοκαρδίου, ενεργώντας αποτελεσματικά στο κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό ανάπτυξης ίνωσης στο μυοκάρδιο και τελικά μη αναστρέψιμης λειτουργικής βλάβης. Κυκλοφορούν δύο διαφορετικά φάρμακα, έκδοχα της α-γαλακτοσιδάσης (ανθρώπινη α-GalA γονιδιακά ενεργοποιημένη (ga-haGalA, agalsidase alfa, Replagal) και ανασυνδυασμένη ανθρώπινη α-GalA (r-haGalA, agalsidase beta, Fabrazyme). Υπάρχουν ελλιπή ερευνητικά δεδομένα όσον αφορά τη σύγκριση των δύο φαρμάκων ενζυμικής υποκατάστασης που κυκλοφορούν.⁵⁴

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης μειώνει την μυοκαρδιακή μάζα, το ιστολογικό score gb-3 και βελτιώνει την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.^{40,54-60} Επίσης όλοι οι δείκτες της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας βελτιώθηκαν σημαντικά στα αγόρια μετά από τη θεραπεία με την agalsidase Alfa. Η θεραπεία με Agalsidase beta συσχετίστηκε με βελτίωση στην τιμηματική λειτουργικότητα του μυοκαρδίου όπως μετρήθηκε με την χρήση του radial peak systolic strain rate και του longitudinal systolic strain.^{40,54}

Παρόλα αυτά πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι αν η θεραπεία δεν ξεκινήσει αρκετά νωρίς, τα αποτελέσματα στη μείωση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργικότητας και μορφολογίας είναι ελάχιστα.⁶⁰⁻⁶¹ Ειδικότερα δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης βελτιώνει τη δυσλειτουργία της μικροκυκλοφορίας των στεφανιαίων αγγείων ούτε ότι αυξάνει τη καρδιακή εφεδρεία. *Καθοριστικό στοιχείο για την επιτυχία της θεραπείας φαίνεται πως είναι η ανάπτυξη ή όχι ίνωσης στο μυοκάρδιο κατά τη έναρξη της θεραπείας.*^{54,60,63,65-66} Καθίσταται λοιπόν ιδιαίτερα κρίσιμη η διάγνωση υποκλινικών μορφών της νόσου με τις νεότερες τεχνικές TDI, strain rate και τη χρήση της καρδιακής MRI.

Όσον αφορά τα υπόλοιπα συστήματα, η θεραπεία μειώνει τον νευροπαθητικό πόνο, σταθεροποιεί την νεφρική λειτουργία και συμβάλλει στην υποστρόφι των μειζόνων παθολογικών επιπλοκών της όσο και στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.^{67,69}

Όσον αφορά στην οικονομική διάσταση της θεραπευτικής αυτής παρέμβασης αξίζει να σημειωθεί

ότι στην Ευρώπη, η θεραπεία ενός έτους για έναν ασθενή βάρους 70 κιλών, κοστίζει περίπου 70.000 € (Replagal 0.2 mg/Kg ή Fabrazyme 1 mg/kg, σε ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2η εβδομάδα). Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί εφ' όρου ζωής.

Η ιδανική δοσολογία για την αναστροφή και πρόληψη της συσσώρευσης Gb3 στα όργανα στόχους της νόσου είναι άγνωστη. Φαίνεται όμως, ότι επαναλαμβανόμενες (ανά 2 εβδομάδες) εγχύσεις του ενζυμικού παραγώγου σε δόσεις 1 mg/Kg έχουν σαν αποτέλεσμα την υποστρόφι της παθοφυσιολογικής εξεργασίας στο αγγειακό ενδοθήλιο των νεφρών, του μυοκαρδίου και του δέρματος, ενώ ο νεφρικός μεσοκυττάριος ιστός ομαλοποιείται μετά από θεραπεία διάρκειας 6-12 μηνών. Είναι πιθανόν, ότι απαιτούνται υψηλότερες δόσεις και ενδεχομένως μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία για να υποχωρήσουν οι παθολογικές εναποθέσεις από τα μυοκαρδιακά κύτταρα και τα ποδοκύτταρα των νεφρικών σπειραμάτων.⁷⁰⁻⁷¹

Λόγω του θεωρητικού κινδύνου αναστολής της ενδοκυττάριας δραστηριότητας της α-GalA, η ανθρώπινη α-GalA δεν θα πρέπει να συνχορηγείται με chloroquine, amiodarone, benoquin ή gentamycin.⁷²

Γονιδιακή θεραπεία

Μελέτες πάνω στα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών οδήγησαν στην ανάπτυξη γονιδιακών θεραπειών που χρησιμοποιούν ρετροϊούς ως οχήματα μεταφοράς και εισαγωγής φυσιολογικών γονιδίων σε ανώμαλα κύτταρα. Η γενετική τροποποίηση και άλλων ιστών εκτός του μυελού των οστών πιθανόν να είναι συμφέρουσα. Η γονιδιακή θεραπεία έχει δοκιμαστεί μόνο σε μοντέλα ποντικών με νόσο του Fabry, δεν υπάρχουν δοκιμές σε ανθρώπους μέχρι σήμερα. Αυτές οι δοκιμές υποδεικνύουν ότι στις αποθηκευτικές νόσους των λιπιδίων χωρίς συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος διάφορα περιφερικά όργανα ιικά τροποποιημένα μπορούν εξίσου να χρησιμοποιηθούν ως πηγές ενζύμου. Ακόμα και ενζυμικά επίπεδα του 10-30% σε σχέση με το φυσιολογικό, μπορούν να οδηγήσουν σε τουλάχιστον μερική υποχώρηση της λυσοσωματικής συσσώρευσης.⁷³⁻⁷⁵

Σε πρόσφατη μελέτη σε ποντίκια με νόσο του Fabry, η συστηματική μεταφορά κατιονικού συμπλέγματος λιπιδικού pDNA, διόρθωσε μερικώς την ενζυμική ανεπάρκεια και μείωσε τη συσσώρευση γλυκολιπιδίων. Είναι από τα ελάχιστα αποτελέσματα μακράς διάρκειας σε μοντέλο γενετικής νόσου, χρησιμοποιώντας μη ιικούς φορείς. Επιπρόσθετες βελτι-

ώσεις ειδικά σε ζωτικής σημασίας όργανα στόχους, όπως οι νεφροί, απαιτούνται πριν αυτοί οι φορείς να μπορέσουν να αποτελέσουν μια πειστική προσέγγιση στην θεραπεία της νόσου του Fabry.⁷⁶

Συμπληρωματική θεραπεία

Πέρα από την ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης, στους ασθενείς με εκτεταμένη καρδιακή προσβολή και συμπτώματα κρίνεται αναγκαία συμπληρωματική αγωγή. Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με τη χρήση β-αναστολέων είναι ιδιαίτερης σημασίας όσον αφορά στον περιορισμό των νεφρικών, καρδιαγγειακών και εγκεφαλοαγγειακών επιπλοκών της νόσου. Πριν τη χορήγηση πρέπει να αποκλείεται η ύπαρξη κολποκοιλιακού αποκλεισμού και σεσημασμένης βραδυκαρδίας, όπου πιθανόν να απαιτηθεί η εμφύτευση βηματοδότη. Η καταγραφή μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας μας προσανατολίζει στη εμφύτευση αυτόματου απινιδωτή (ICD).

Για τη μείωση του προφορτίου και ειδικά στους ασθενείς με λευκωματουρία, συστήνεται η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) ή αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης με παράλληλη μείωση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου και λευκωμάτων. Στους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ συστήνεται η προφυλακτική χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών ουσιών.

Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται συστηματική προσπάθεια τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο (διακοπή του καπνίσματος, έλεγχος διαταραχής ανοχής γλυκόζης, αντιμετώπιση δυσλιπιδαιμίας και έλεγχος του σωματικού βάρους).

Συστάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών (follow up)

Τα χαρακτηριστικά σημεία και συμπτώματα της νόσου θα πρέπει να καταγράφονται προσεκτικά στην αρχική εξέταση και να επανεκτιμώνται τουλάχιστον ετησίως καθώς η νεφρική, η μυοκαρδιακή και η εγκεφαλική λειτουργία ενδέχεται να επιβαρυνθούν χωρίς προειδοποιητικά σημεία. Η ομάδα αίματος είναι ιδιαίτερα σημαντική διότι το αντιγόνο των ομάδων Β και ΑΒ είναι ένα γλυκοσφιγγολιπίδιο το οποίο συσσωρεύεται στη νόσο Anderson-Fabry και ενδεχομένως σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση. Η πορεία της νόσου ποικίλλει σημαντικά ακόμη και μεταξύ των μελών της ίδιας οικογένειας.

Όλοι οι έφηβοι και ενήλικες ασθενείς θα πρέπει να επαναλαμβάνουν ετησίως τον έλεγχο πιθανής λευκωματουρίας, τον προσδιορισμό της σχέσης κρεατινίνη/αλβουμίνη και την κάθαρση (clearance) κρεατινίνης, ενώ τουλάχιστον ανά 2ετία θα πρέπει να επαναλαμβάνουν την ηλεκτροκαρδιογραφική και ηχοκαρδιογραφική μελέτη. Από τη στιγμή που θα διαπιστωθούν έστω και ήπιες αλλοιώσεις, ο επανέλεγχος θα πρέπει να γίνεται συχνότερα. Η επανεκτίμηση των ασυμπτωματικών φορέων συστήνεται να γίνεται κάθε 3-5 χρόνια, με μικρότερα μεσοδιαστήματα προϋπόθεσης της ηλικίας, Αμέσως μετά την ενηλικίωση ή πριν την έναρξη ενζυμικής θεραπείας υποκατάστασης συστήνεται η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας (MRI) νεφρών, καρδιάς και εγκεφάλου με στόχο την τεκμηρίωση του εξελικτικού σταδίου της νόσου και κατ' επέκταση, την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.^{72,77}

Ιδιαίτερη ευαισθησία απαιτείται στον ψυχολογικό αντίκτυπο της νόσου. Η κατάθλιψη που η νόσος μπορεί να επιφέρει, ενδέχεται να οδηγήσει σε απόπειρες αυτοκτονίας ή στη χρήση ναρκωτικών ουσιών. Εκτός αυτού, αξιοσημείωτο είναι και το ενοχικό συναίσθημα που διακατέχει τους φορείς της νόσου, εξαιτίας της δυναμικής της μεταβίβασης του παθολογικού γονιδίου στους απογόνους τους. Κρίνεται λοιπόν απαραίτητη η συναισθηματική, ψυχολογική και οικογενειακή υποστήριξη τόσο των ασθενών όσο και των φορέων της νόσου.

Συμπέρασμα

Η νόσος Anderson-Fabry είναι μια κληρονομική μεταβολική διαταραχή των λυσοσωμάτων με ευρύτατο φαινοτυπικό φάσμα, λανθάνουσα και σιωπηρή πορεία, σοβαρές καρδιαγγειακές, νεφρικές και εγκεφαλοαγγειακές επιπλοκές και συνήθως βεβαρημένη πρόγνωση. Εστιάζοντας στην πραγματικά επαναστατική ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης και τις εντυπωσιακές προεκτάσεις της στο μέλλον, γίνεται πλέον επιτακτική η ανάγκη χρήσης των πλέον ευαίσθητων και ειδικών δεικτών, με στόχο την όσο το δυνατόν προωμότερη ανίχνευση των ασθενών και των φορέων της νόσου, έτσι ώστε, εκμεταλλευόμενοι τις θεραπευτικές δυνατότητες που μας παρέχει η σύγχρονη βιοτεχνολογία, να επιτύχουμε την πρόληψη στους νεαρούς και την υποστροφή στους ενήλικους ασθενείς των ιδιαίτερα σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών της νόσου.

Από την καρδιολογική πλευρά η νόσος Anderson-Fabry αποτελεί ένα διαφοροδιαγνωστικό πρό-

βλημα της ιδιοπαθούς υπερτροφίας και κατά συνέπεια και της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.⁵⁰ Οι άρρενες κυρίως ασθενείς με εικόνα υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας και χωρίς οικογενειακό ιστορικό της νόσου ή με τύπο φυλοσύνδετης κληρονομικότητας πρέπει πλέον συστηματικά να ελέγχονται για επίπεδα α γαλακτοσιδάσης. Οι γυναίκες ασθενείς με υποψία της νόσου πρέπει να προβαίνουν σε γενετικό έλεγχο, το κόστος του οποίου σήμερα είναι πλέον προσιτό.

Βιβλιογραφία

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. a-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular Bases of inherited disease. 8th ed. Vol 3. New York: McGraw-Hill, 2001: 3733-3774.
2. Peters FPJ, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry disease: a-galactosidase deficiency. Lancet 2001; 357: 138-140.
3. De Graba T, Azhar S, Dignat-George F, et al. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. Ann Neurol. 2000; 47: 229-233.
4. Wuh-Liang Hwu, Yin-Hsiu Chien, Ni-Chung Lee, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset *GLA* mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A).
5. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet. 2006; 79: 31-40.
6. Elleder M, Bradová V, Smvd F, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1990; 417: 449-455.
7. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. N Engl J Med 1991; 324: 395-399.
8. Ales Linhart and Perry M Elliott. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders Heart. 2007; 93: 528-535.
9. Barbey F, Brakch N, Linhart A, et al. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26: 839-844.
10. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105: 2812-2817.
11. Shen JS, Meng XL, Moore DF, et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. Mol Genet Metab. 2008; 95: 163-168.
12. Jung WI, Sieverding L, Breuer J, et al. 31P NMR spectroscopy detects metabolic abnormalities in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1998; 97: 2536-2542.
13. Lóccke T, Höppner W, Schmidt E, et al. Fabry disease: reduced activities of respiratory chain enzymes with decreased levels of energy-rich phosphates in fibroblasts. Mol Genet Metab. 2004; 82: 93-97.
14. Morgan SH, d'A Crawford M. Anderson-Fabry disease: a commonly missed diagnosis BMJ 1989; 297: 872-873.
15. Grónfeld JP, Lidove O, Joly D, Barbey F. Renal disease in Fabry patients. J Inherit Metab Dis. 2001; 24 suppl 2: 71-74; discussion 65.
16. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. Ann Neurol. 1996; 40: 8-17.
17. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry Outcome Survey. Eur Heart J 2007; 28: 1228-1235.
18. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2001; 24 suppl 2: 75-83; discussion 65.
19. Linhart A, Palecek T, Bultas, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. Am Heart J. 2000; 139: 1101-1108.
20. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. Eur Heart J. 2005; 26: 1221-1227.
21. Strotmann J, Weidemann F, Breunig, et al. Fabry of the heart. Why should cardiologists care? Z Kardiol 2005; 94: 557-563.
22. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008; 130: 367-373.
23. Kalliokoski RJ, Kalliokoski KK, Sundell J, et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 2005; 28: 563-573.
24. Elliott PM, Kindler H, Shah JS, et al. Coronary microvascular dysfunction in male patients with Anderson-Fabry disease and the effect of treatment with alpha galactosidase A. Heart 2006; 92: 357-360.
25. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. J Cardiol 2008; 51: 50-59.
26. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. Am J Cardiol. 2005; 96: 842-846.
27. Keren A, Syrris P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; 5: 158-168. Erratum in: Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; 5: 747.
28. Kampmann C, Wiethoff CM, Martin C, et al. Electrocardiographic signs of hypertrophy in Fabry disease-associated hypertrophic cardiomyopathy. Acta Paediatr Suppl. 2002; 91: 21-27.
29. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med. 1995; 333: 288-293.
30. Ogawa K, Sugamata K, Funamoto N, et al. Restricted accumulation of globotriaosylceramide in the hearts of atypical cases of Fabry's disease. Hum Pathol. 1990; 21: 1067-1073.
31. Nagao Y, Nakashima H, Fukuhara Y, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in late-onset variant of Fabry disease with high residual activity of alpha-galactosidase A. Clin Genet. 1991; 39: 233-237.
32. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in car-

- diac function in the cardiac variant of Fabry's disease with Galactose-infusion therapy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 25-32.
33. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 184-192.
 34. Marek Jastrzebski, Bogumila Baciorek, Pawel, et al. Electrophysiological study in a patient with Fabry disease and a short PQ interval. *Europace.* 2006; 8: 1045-1047.
 35. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a wide angle two-dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol.* 1981; 48: 418-428.
 36. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003; 107: 1978-1984.
 37. Toro R, Perez-Isla L, Doxastaquis G, et al. Clinical usefulness of tissue Doppler imaging in predicting preclinical Fabry cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2009; 132: 38-44.
 38. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischæmic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J.* 2007; 28: 3020-3026.
 39. Francesco De Cobelli, Antonio Esposito, Elena Belloni, et al. Delayed-Enhanced Cardiac MRI for Differentiation of Fabry's Disease from Symmetric Hypertrophic Cardiomyopathy. 2009; 192: W97-102.
 40. Weidemann F, Breunig F, Beer M, 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.
 41. Froissart R, Guffon N, Vanier MT, et al. Fabry disease: D313Y is an alpha-galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Mol Genet Metab.* 2003; 80: 307-314.
 42. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 110: 1047-1053.
 43. Koitabashi, Nutsugi, Seki, et al. Biopsy-Proven Cardiomyopathy in Heterozygous Fabry's Disease. *Jpn Circ J* (1999).
 44. Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, et al. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 1993; 53: 1186-1197.
 45. Davies JP, Winchester BG, Malcolm S. Mutational analysis in patients with the typical form of Anderson-Fabry disease. *Hum Mol Genet.* 1993; 2: 1051-1053.
 46. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2399-2403.
 47. Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 179-186.
 48. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns.* 2008; 17: 79-83.
 49. Rozenfeld PA, Tarabuso A, Ebner R, et al. A successful approach for the detection of Fabry patients in Argentina. *Clin Genet* 2006; 69: 344-348.
 50. Αναστασάκης Α, Sharma S, McKenna W. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια Καρδιολογικές Παθήσεις 2001. Τσούτζας Π, Στεφανιάδης Χ, Μπουντούλας Χ.
 51. Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, Liu P. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's Disease. *Circulation.* 1998; 98: 1457-1459.
 52. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2002; 105: 1407-1411.
 53. Ommen SR, Nishimura RA, Edwards WD. Fabry disease: a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Heart* 2003; 89: 929-930.
 54. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS ONE* 2007; 2: e598.
 55. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001a; 345: 9-16.
 56. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase-alfa. *Heart.* 2008; 94: 153-158.
 57. Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 572-579.
 58. Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 120-127.
 59. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1216-1221.
 60. Kalliokoski RJ, Kantola I, Kalliokoski KK, et al. The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial perfusion in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006; 29: 112-118.
 61. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet.* 2009 Dec 12; 374: 1986-1996.
 62. Koskenvuo JW, Hartiala JJ, Nuutila P, et al. Twenty-four-month alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease has only minimal effects on symptoms and cardiovascular parameters. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Jun; 31: 432-441.
 63. Hasegawa H, Takano H, Shindo S, et al. Images in cardiovascular medicine. Transition from left ventricular hypertrophy to massive fibrosis in the cardiac variant of Fabry disease. *Circulation.* 2006; 113: e 720-721.
 64. Kovacevic-Preradovic T, Zuber M, Attenhofer Jost CH, et al. Anderson-Fabry disease: long-term echocardiographic follow-up under enzyme replacement therapy. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 729-735.
 65. Beer M, Weidemann F, Breunig F, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 1515-1518.
 66. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, 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.
 67. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease-a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med.* 2010 Nov; 12: 668-679.

68. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase β therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1547-1557.
69. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-2749.
70. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab.* 2008; 94: 319-325.
71. Ohashi T, Iizuka S, Ida H, Eto Y. Reduced alpha-Gal A enzyme activity in Fabry fibroblast cells and Fabry mice tissues induced by serum from antibody positive patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 313-318.
72. Desnick RJ, Brady R, Barranger, et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 338-346.
73. Ziegler RJ, Yew NS, Li C, Cherry M. Correction of enzymatic and lysosomal storage defects in Fabry mice by adenovirus-mediated gene transfer. *Hum Gene Ther.* 1999 Jul 1; 10: 1667-1682.
74. Ziegler RJ, Li C, Cherry M, et al. Correction of the nonlinear dose response improves the viability of adenoviral vectors for gene therapy of Fabry disease. *Hum Gene Ther.* 2002 May 20; 13: 935-945.
75. Ziegler RJ, Lonning SM, Armentano D, et al. AAV2 vector harboring a liver-restricted promoter facilitates sustained expression of therapeutic levels of alpha-galactosidase. A and the induction of immune tolerance in Fabry mice. *Mol Ther.* 2004; 9: 231-240.
76. Przybylska M, Wu IH, Zhao H, et al. Partial correction of the alpha-galactosidase A deficiency and reduction of glycolipid storage in Fabry mice using synthetic vectors. *J Gene Med.* 2004; 6: 85-92.
77. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006; 8: 539-548.