

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Διάγνωση Νόσου Fabry στα Πλαίσια Διερεύνησης Υπερτροφικής Μυοκαρδιοπάθειας

ΑΛΗ ΡΗΣΓΓΙΤΣ, ΣΤΕΛΛΑ ΝΤΟΥΡΤΣΙΟΥ, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΡΕΣΤΑΣ, ΛΟΥΙΖΑ ΜΠΟΡΓΚΙ,
ΠΑΣΧΑΛΗΣ ΣΟΦΤΑΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΡΤΙΔΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΡΟΥΝΙΔΗΣ, ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΓΙΑΔΡΗΣ,
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΓΚΟΤΣΗΣ

Καρδιολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής, Σισμανόγλειο

Λέξεις ευρετηρίου:
Νόσος Fabry,
Υπερτροφική
Μυοκαρδιοπάθεια.

Η καρδιακή συμμετοχή είναι συχνή στη νόσο FABRY και σχετίζεται με νοσηλείες για στηθάγχη, ταχυαρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια. Η αρχική παρουσίαση της νόσου είναι παραπλανητική, επικαλυπτόμενη από τις άλλες εκδηλώσεις της, με αποτέλεσμα να καθυστερήσει η διάγνωση της και η έναρξη της θεραπείας. Παρουσιάζουμε μια περίπτωση νόσου FABRY στα πλαίσια διερεύνησης Υπερτροφικής Μυοκαρδιοπάθειας σε νεαρό ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια και συζητάμε τα ευρήματα κλειδιά της νόσου και τα τελευταία δεδομένα σχετικά με την αντιμετώπιση και την πρόγνωση της.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
7 Ιουνίου 2012
Ημερ. αποδοχής:
18 Ιουνίου 2012

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Ρησγγίτς Αλή

Ρέπον Κεβορζιάν 5,
Κομοτηνή
e-mail: risgitch@yahoo.gr

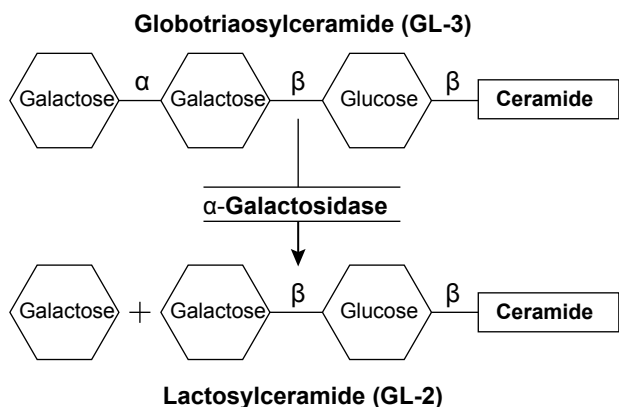
Η νόσος FABRY είναι μια σπάνια διαταραχή λυσοσωματίων και οφείλεται στη μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου α-γαλακτασιδάση A (α-GAL-A) με αποτέλεσμα συσσώρευση των γλυκοσφιγγολιπιδίων και κυρίως της globotriaosylceramide (GL-3) στα λυσοσωμάτια των κυττάρων (Εικόνα 1). Αυτό προκαλεί ίνωση και δυσλειτουργία κυρίως κυτταρικών μεμβρανών και εκδηλώσεις από πολλά όργανα του σώματος (Εικόνα 2). Η καρδιακή συμμετοχή στη νόσο FABRY περιλαμβάνει υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας, ταχυ-βραδυαρρυθμίες, βαλβιδική νόσο κυρίως μιτροειδούς, αορτής και στεφανιαία νόσο. Παρουσιάζουμε μια περίπτωση νόσου FABRY στα πλαίσια διερεύνησης Υπερτροφικής Μυοκαρδιοπάθειας σε νεαρό ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια που αποδεδείχθηκε τελικά με μέτρηση της δραστηριότητας του ενζύμου στο πλάσμα και συζητάμε τα σημαντικότερα ευρήματα από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο που θα πρέπει να εκτιμήσει ο κλινικός ιατρός ώστε να μην διαφύγει η διάγνωση της νόσου.

Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής ετών 45 προσεκομίσθη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) λόγω λιποθυμικού επεισοδίου με τονικούς σπασμούς με απώλεια ούρων αιφνίδια προσβολής. Κατά την κλινική εξέταση παρουσιάζει ωχρότητα δέρματος βλεννογόνων, S1 S2 κφ, φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα, ήπαρ και σπλήν κφ. Νευρολογική εξέταση χωρίς παθολογικά ευρήματα. Στα ΤΕΠ έγινε επείγουσα CT εγκεφάλου στην οποία δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα. Στον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρήθηκε αναιμία (hb=7,0, hct=22,6), σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια με συνοδό υπερχαλιαιμία (K=6,2). Ο ασθενής εισήχθη στην παθολογική κλινική αρχικά.

Κατά τη νοσηλεία του στην παθολογική κλινική ο ασθενής ετέθη σε εξωνεφρική κάθαρση και διενεργήθηκε 2η CT εγκεφάλου στα πλαίσια διερεύνησης των αρχικών σπασμών στην οποία δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα.

Την 10η μέρα της νοσηλείας του ο



Εικόνα 1. Μεταβολικός δρόμος της globotriaosylceramide (GL-3).

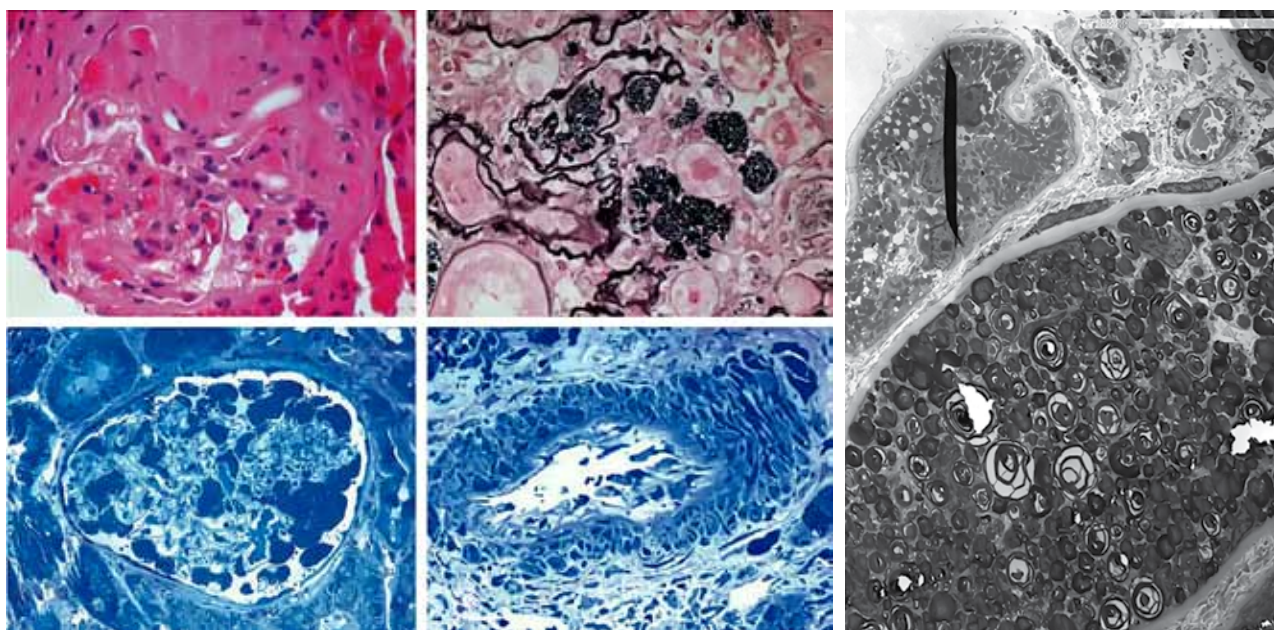
ασθενής παρουσίασε επεισόδιο συσφικτικού θωρακικού άλγους διάρκειας 10 λεπτών με συνοδό εφίδρωση και ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (διαταραχές επαναπολώσεως στο πρόσθιο τοίχωμα) (Εικόνα 3) και ο ασθενής μεταφερθεί στην καρδιολογική κλινική για παρακολούθηση.

Κατά τη νοσηλεία του ο ασθενής δεν παρουσίασε παρόμοια συμπτωματολογία και οι βιοχημικοί δείκτες ήταν αρνητικοί για μυοκαρδιακή βλάβη. Στον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο (Εικόνα 4) που έγινε παρατηρήθηκε συγκεντρική υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας χωρίς

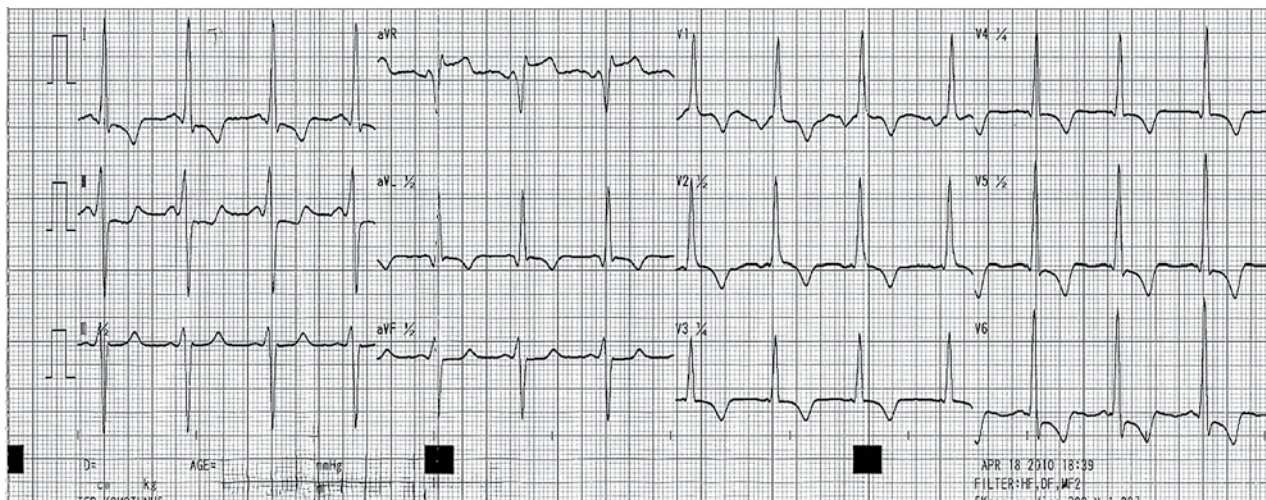
απόφραξη του χώρου εξόδου της και με καλή κινητικότητα τοιχωμάτων, μεγάλος αριστερός κόλπος, χαλαρή μιτροειδής βαλβίδα με ήπια διαφυγή, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας 2/6 και διαστολική δυσλειτουργία τύπου παρατεταμένης χάλασης. Ετέθει Holter ρυθμού στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα.

Λόγω των παραπάνω ευρημάτων στον ασθενή διενεργήθη πιο ενδελεχής κλινικοεργαστηριακός έλεγχος. Πιο συγκεκριμένα από το ατομικό ιστορικό διαπιστώθηκε υποιδρωσία και επεισόδια ακροπαραισθησιών στα κάτω άκρα κυρίως από την παιδική ηλικία. Από την επισκόπηση παρατηρήθηκαν αγγειοκερατώματα στο υπογάστριο και τις μηροβουβωνικές χώρες (Εικόνα 5). Ζητήθηκε οφθαλμολογική εκτίμηση στην οποία διαπιστώθηκε στροβιλοειδής κερατοπάθεια, αρχόμενος οπίσθιος υποκαψικός καταρράκτης (δίκην ακτίνων τροχού), φυσιολογικό οπτικό νεύρο, και ανευρύσματα φλεβών του βυθού του οφθαλμού χωρίς αιμορραγία (Εικόνα 6).

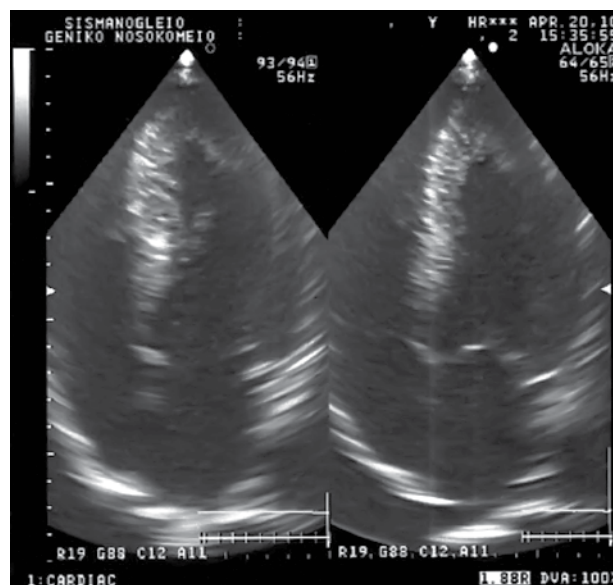
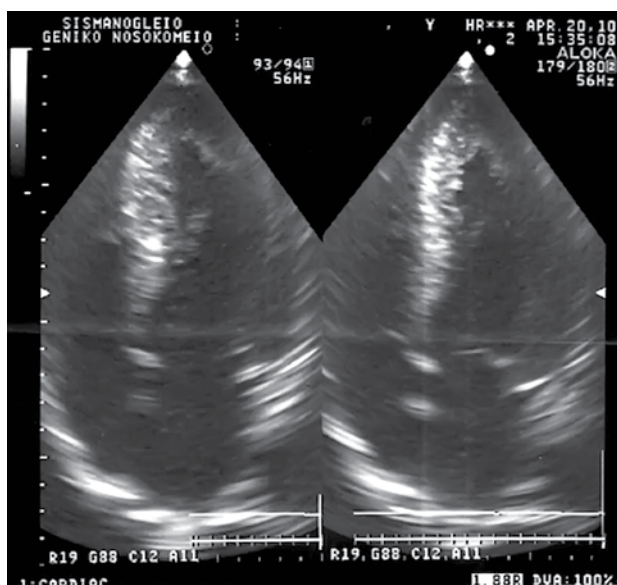
Από τον ασθενή λήφθηκαν δείγματα αίματος τα οποία απεστάλησαν σε ειδικό εργαστήριο για τη μέτρηση της δραστηριότητας του ενζύμου α-γαλακτασιδάση A (α-GAL-A) και ο ασθενής διακομίσθη σε τριτοβάθμιο κέντρο για στεφανιογραφικό έλεγχο (δεν παρατηρήθηκαν κριτικές αλλοιώσεις στα στεφανιαία αγγεία). Τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου ήταν συμβατά με νόσο FABRY (Εικόνα 7).



Εικόνα 2. Σοβαρή ενδοθηλιακή συγγέντρωση της globotriaosylceramide (GL-3).



Εικόνα 3. Ηλεκτροκαρδιογράφημα του ασθενή.



Εικόνα 4. ECHO καρδιάς του ασθενή όπου παρατηρείται συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.



Εικόνα 5. Αγγειοκερατώματα στις μηροβουβωνικές χώρες που παρατηρείται χαρακτηριστικά στη νόσο Fabry.

Στον ασθενή συνεστήθη έλεγχος DNA καθώς επίσης έλεγχος συγγενικού του περιβάλλοντος για νόσο FABRY. Από τον έλεγχο του συγγενικού του περιβάλλοντος διαπιστώθηκε ότι ο μητέρα του ασθενούς είναι φορέας και ο αδερφός του δεν πάσχει, ενώ η αδερφή του δεν δέχθηκε περαιτέρω έλεγχο. Ο ασθενής τώρα τίθεται 3 φορές την εβδομάδα σε εξωνεφρική κάθαρση και αναμένεται να τεθεί σε θεραπεία με αγγαλιδάση-β.

Ο ασθενής νοσηλεύτηκε για 2 φορές στην καρδιολογική κλινική λόγω κολπικής μαρμαρυγής με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση την οποία παρουσίασε κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Η κολπική μαρμαρυγή ανατάχθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση αμιωδα-



Εικόνα 6. Ανευρύσματα φλεβών του βυθού του οφθαλμού χωρίς αιμορραγία που παρατηρείται χαρακτηριστικά στη νόσο Fabry.

ρώνης. Για τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού χορηγήθηκε αμιωδαρόνη.

Στον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο διαπιστώθηκε μεγάλος αριστερός κόλπος, συγκεντρική υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας χωρίς απόφραξη του χώρου εξόδου της με καλή συνολική κινητικότητα, χαλαρή πρόσθια γλωχίνα μιτροειδούς με ήπια διαφυγή και ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας μετρίου βαθμού. Συγκριτικά με την πρώτη υπερηχοτομογραφική μελέτη δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση της υπερηχοκαρδιογραφικής εικόνας του ασθενούς (Εικόνα 8).

Συζήτηση

Η νόσος FABRY είναι μια φυλοσύνδετη διαταραχή των λυσοσωματίων και οφείλεται στη μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου α-γαλακτασιδάση Α (α-GAL-A) και χαρακτηρίζεται από προσβολή πολλών οργάνων (Εικόνα 9).

Εργαστηριακός Έλεγχος

Ένζυμα

α-Γαλακτοζιδάση (πλάσμα): 0.03 nmoles/ml/hr
κ.φ.: 4.0-21.0 μονάδες
πάσχοντες: 0.0-1.3 μονάδες

(λευκοκύτταρα): 0.3 nmoles/mg Πρωτ/hr
κ.φ.: 31.0-48.0 μονάδες
πάσχοντες: 0.0-0.3 μονάδες

β-εξοζαμινιδόση (πλάσμα): Ολική: 0.601 μ moles/ml/ht (*)
κ.φ.: 0.45-0.95 μονάδες

β-Γαλακτοζιδάση (λευκοκύτταρα): 100 nmoles/mg Πρωτ/hr (*)
κ.φ.: > 100 μονάδες

(*) Μετρήθηκαν ως ένζυμα ελέγχου ποιότητας των δειγμάτων.

Συμπέρασμα:

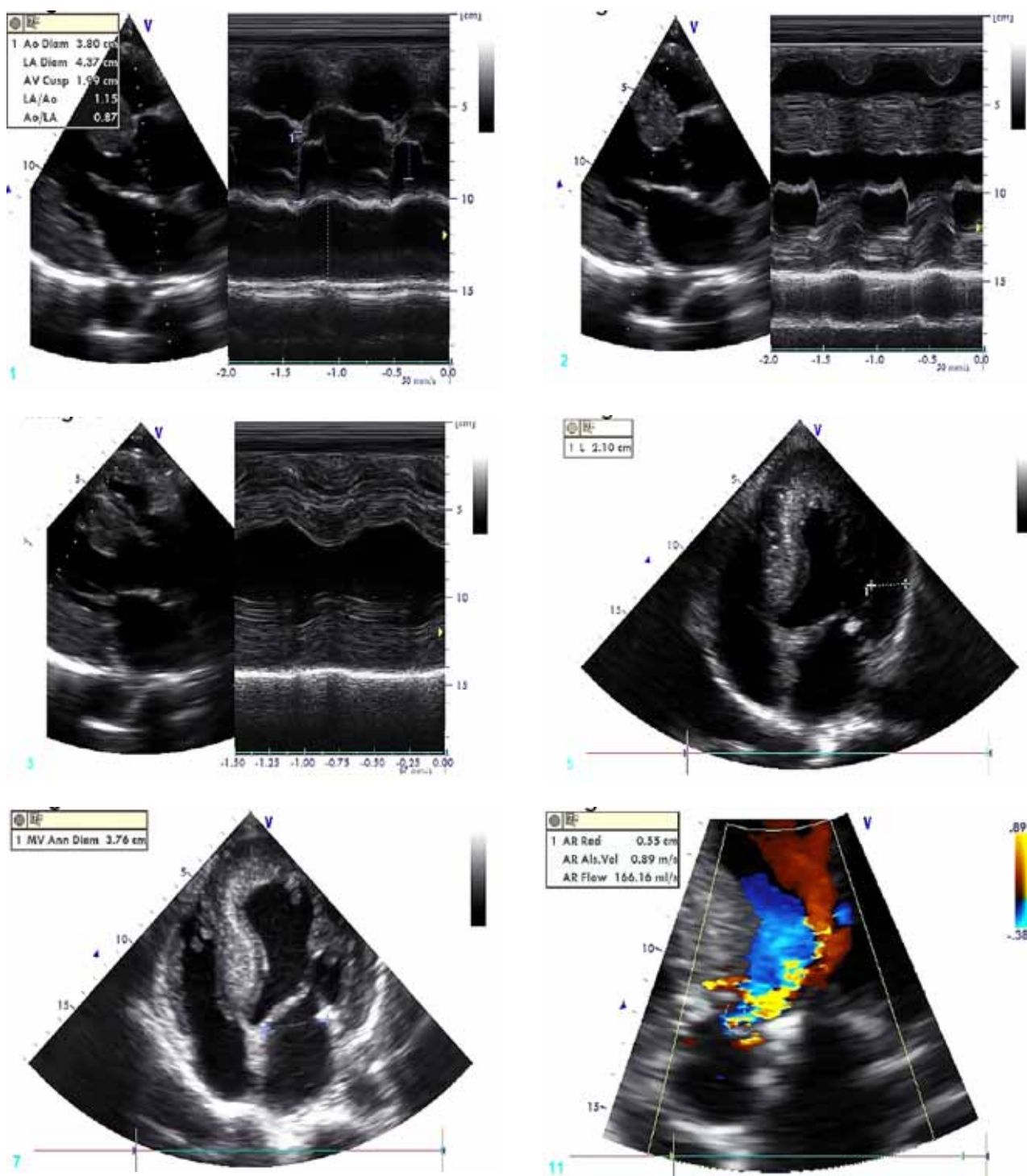
Τα παραπάνω ευρήματα είναι συμβατά με νόσο Fabry

Εικόνα 7. Τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου του ασθενή.

Οι πρώτες εκδηλώσεις αρχίζουν από την παιδική ηλικία και περιλαμβάνουν επεισόδια ακροπαραισθησιών, αγγειοκερατώματα, υπο-ανιδρωσία και στροβιλοειδής κερατοπάθεια (Εικόνα 10).

Οι σοβαρές βλάβες της νόσου εκδηλώνονται στη 3η ή 4η δεκαετία της ζωής και περιλαμβάνουν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ισχαιμικού και αιμορραγικού τύπου), νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια, ανεπάρκεια μιτροειδούς και αορτής, διαταραχές ρυθμού (βραδυαρρυθμίες, ταχυαρρυθμίες κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί) και στεφανιαία νόσος.

Η υπερτροφία των τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας με συνοδό βαλβιδική νόσο σχετίζεται με τη σοβαρότητα της καρδιακής προσβολής στη νόσο FABRY. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας συνήθως δεν συνδέεται με σημαντική συστολική και διαστολική δυσλειτουργία. Σε μεταγενέστερα στάδια της υπερτροφίας, αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης οδηγεί στη σταδιακή μείωση της διαστολικής πλήρωσης, με αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής. Η ανεξήγητη υπερτροφία τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας σε νεαρά άτομα με συνύπαρξη άλλων ευρημάτων πρέπει να εγείρει την υπόνοια της νόσου FABRY. Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να οδήγησει

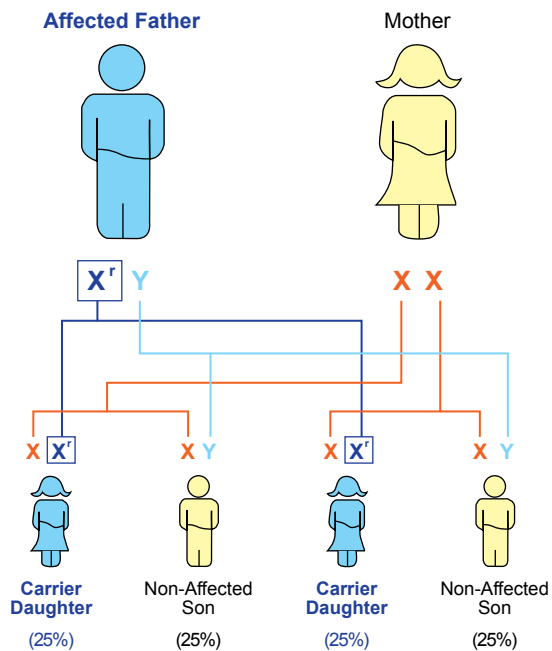


Εικόνα 8. ECHO καρδιάς του ασθενή κατά τη δεύτερη νοσηλεία του όπου παρατηρείται μεγάλος αριστερός κόλπος, συγκεντρική υπερτροφία τοιχωμάτων αριστερής κοιλίας χωρίς απόφραξη του χώρου εξόδου της με καλή συνολική κινητικότητα, χαλαρή πρόσθια γλωχίνα μιτροειδούς με ήπια διαφυγή και ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας μετρίου βαθμού.

στην καλύτερη διαχείριση των ασθενών και με ειδική φαρμακευτική αγωγή στη διακοπή της εξέλιξης της νόσου. Η διάγνωση της νόσου σε έναν

ασθενή απαιτεί πλήρη έλεγχο των μελών της οικογένειας του διότι η νόσος κληρονομείται κατά φυλοσύνδετο χαρακτήρα.

MALE X-LINKED RECESSIVE TRAIT SEGREGATION



Εικόνα 9. Μοτίβο κληρονομικότητας στη νόσο Fabry όπου οι πατέρες με τη νόσο μεταδίδουν τη νόσο στα θήλυ παιδιά και όχι στα αρσενικά.

Βιβλιογραφία

- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 2743-2749.
- Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol*. 1969; 24: 95-110.
- Desnick RJ, Blieden LC, Sharp HL, Hofschire PJ, Moller JH. Cardiac valvular anomalies in Fabry disease. Clinical, morphologic, and biochemical studies. *Circulation*. 1976; 54: 818-825.
- Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7: 1157-1161.
- Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol*. 1994; 74: 203-204.
- Elleder M, Dorazilova V, Bradova V, et al. Fabry's disease with isolated disease of the cardiac muscle, manifesting as hypertrophic cardiomyopathy. *Cas Lek Cesk*. 129: 1990; 369-372.
- 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.
- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-Galactosidase A Deficiency: Fabry disease. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Vol. 3, edited by Scriver CH, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, New York, McGraw Hill, pp



Εικόνα 10. Στροβιλοειδής κερατοπάθεια, αρχόμενος οπίσθιος υποκαψικός καταρράκτης (δίηλη ακτίνων τροχού) που παρατηρείται χαρακτηριστικά στη νόσο Fabry.

- 3733-3774.
- Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int*. 2002; 61: 249-255.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001; 38: 769-807.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygotic males. *J Med Genet*. 2001; 38: 750-760.
- Whybra C, Kampmann C, Willers I, et al. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis*. 2001; 24: 715-724.
- Bass JL, Shrivastava S, Grabowski GA, Desnick RJ, Moller JH. The M-mode echocardiogram in Fabry's disease. *Am Heart J*. 1980; 100: 807-812.
- Linhart A, Palecek T, Bultas J, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart*

- J. 2000; 139: 1101-1108.
15. Tanaka H, Adachi K, Yamashita Y, Toshima H, Koga Y. Four cases of Fabry's disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1988; 18: 705-718.
 16. Cohen IS, Fluri-Lundeen J, Wharton TP. Two dimensional echocardiographic similarity of Fabry's disease to cardiac amyloidosis: A function of ultrastructural analogy? *J Clin Ultrasound*. 1983; 11: 437-441.
 17. Elleder M, Bradova V, Smid F, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol*. 1990; 417: 449-455.
 18. 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.
 19. Linhart A, Palecek T, Bultas J. Endothelin-1 is associated with advanced clinical symptoms and end-organ involvement in patients with Fabry's disease. *Eur Heart J*. 2001; 21: 492.
 20. Becker AE, Schoorl R, Balk AG, van der Heide RM. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with mitral insufficiency and electrocardiographic evidence of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1975; 36: 829-835.
 21. Sakuraba H, Yanagawa Y, Igarashi T, et al. Cardiovascular manifestations in Fabry's disease. *Clin Genet*. 1986; 29: 276-283.
 22. Bannwart F, Fabry's disease. Light and electron microscopic cardiac findings 12 years after successful kidney transplantation. *Schweiz Med Wochenschr*. 1982; 112: 1742-1747.
 23. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T, Fabry's disease with complete atrioventricular block: Histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J*. 1992; 68: 323-325.
 24. Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J*. 1977; 93: 699-705.
 25. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 25-32.
 26. 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*. 2001; 345: 9-16.
 27. Kampmann C, Ries M, Baehner F, Uimk S, Bajborij M, Beck M. Influence of enzyme replacement therapy (ERT) on Fabry disease-associated hypertrophic infiltrative cardiomyopathy [Abstract]. *Eur J Pediatr*. 2002; 151: R5.