

## Νευρολογικές εκδηλώσεις νόσου Fabry

Μαρία Χονδρογιάννη,<sup>1</sup> Αριστείδης Κατσάνος,<sup>2</sup> Χριστίνα Ζόμπολα,<sup>1</sup> Χρυσούλα Λιαντινιώτη,<sup>1</sup> Γεώργιος Δερβενούλας,<sup>1</sup> Αθηνά Μαρία Σιμιτσή,<sup>1</sup> Γεώργιος Παπαδημητρώπουλος,<sup>1</sup> Αναστάσιος Μπονάκης,<sup>1</sup> Σωκράτης Παπαγεωργίου,<sup>1</sup> Κωνσταντίνος Βουμβουράκης,<sup>1</sup> Λεωνίδας Στεφανής,<sup>1</sup> Γεώργιος Τσιβγούλης<sup>1</sup>

1. Β Νευρολογική κλινική ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών», Αθήνα

2. Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

### Περίληψη

Η νόσος Fabry είναι μία πολυσυστηματική νόσος που κληρονομείται με φυλοσύνδετο χαρακτήρα και ανήκει στις σφιγγολιπιδώσεις που αποτελούν υπο-ομάδα των αθροιστικών λυσοσωμιακών νοσημάτων. Χαρακτηρίζεται από ολική ή μερική ανεπάρκεια του ενζύμου α-γαλακτοσιδάση Α (α-Gal A) και φαινοτυπική ετερογένεια, με διαφορετική ηλικία έναρξης, βαρύτητα και λανθάνοντα χρόνο διάγνωσης ανάμεσα στους ασθενείς. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις αφορούν: 1. το περιφερικό νευρικό σύστημα (νευροπαθητικό άλγος – επώδυνη νευροπάθεια, διαταραχές αυτονόμου νευρικού συστήματος, διαταραχές αντίληψης θερμού-ψυχρού, αξονική πολυνευροπάθεια, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), 2. το κεντρικό νευρικό σύστημα (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια - ΑΕΕ, κατάθλιψη, επιληπτικές κρίσεις), 3. το καρδιαγγειακό σύστημα (με προσβολή του μυοκαρδίου, του συστήματος αγωγής και των βαλβίδων), 4. τα ουροποιητικό σύστημα (λευκωματουρία και νεφρική ανεπάρκεια), 5. το σύστημα των αισθητηρίων οργάνων με τη συμμετοχή των οφθαλμών (θολρότητα κερατοειδούς, εκτασία αγγείων του αμφιβληστροειδούς, υποκάψιος καταρράκτης), 6. το δέρμα (αγγειοκερατώματα, τελαγγειεκτασίες, λεμφοίδημα) και 7. τα ότια (νευροαισθητηριακή έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές, ίλιγγος). Η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει ακόμη και έως 20 έτη, αφενός λόγω της σπανιότητας της ασθένειας και αφετέρου λόγω των λανθασμένων διαγνώσεων στην παιδική ηλικία. Στους ημιζυγώτες άνδρες (παρουσία μετάλλαξης του γονιδίου GLA στο μοναδικό Χ χρωμόσωμα των ανδρών) η μέτρηση της δραστηριότητας της α-Gal A στον ορό ή στα περιφερικά λευκά αιμοσφαίρια είναι παθολογική για τη διάγνωση της νόσου, αλλιώς στις γυναίκες ετεροζυγώτες υποχρεωτικά πρέπει γίνεται έλεγχος DNA προκειμένου να καθορισθεί η παθογόνος μετάλλαξη. Η απεικόνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί επίσης να βοηθήσει στη διάγνωση λόγω των χαρακτηριστικών νευροαπεικονιστικών ευρημάτων (σημείο του «προσκεφαλαίου» στις ακοιλουθίες T1), ενώ η μαγνητική αγγειογραφία μπορεί να αναδείξει δολιοεκτασία και οφιοειδείς σχηματισμούς των αγγείων του εγκεφάλου (κυρίως του σπονδυλοβασικού συστήματος) με μεγάλη ευαισθησία. Το προσδόκιμο επιβίωσης πριν την εφαρμογή της ενζυμικής θεραπείας υποκατάστασης (ΕΘΥ) και την μεταμόσχευση νεφρού ήταν 41-50 έτη. Οι διαθέσιμες ΕΘΥ φαίνονται να είναι ασφαλείς και να καθυστερούν τις καρδιολογικές εκδηλώσεις, να βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία, τις δερματικές βλάβες και τα συμπτώματα της περιφερικής νευροπάθειας. Τέλος, παρόλο που η αποτελεσματικότητα της ΕΘΥ δεν έχει τεκμηριωθεί στην πρόληψη των ΑΕΕ, η ΕΘΥ καθυστερεί ή προλαμβάνει τις καρδιακές και νεφρικές επιπλοκές της νόσου, που αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης πρωτοεμφανιζόμενου ή υποτροπιάζοντος ΑΕΕ. Κατά συνέπεια η χορήγηση ΕΘΥ συνιστάται στους ασθενείς με νόσο Fabry και ΑΕΕ στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης.

**Λέξεις ευρητηρίου:** νόσος Fabry, νόσος Anderson Fabry, ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης, νευρολογικές παθήσεις

## Neurological manifestations of Fabry Disease

Μαρία Χονδρογιάννη,<sup>1</sup> Αριστείδης Κατσάνος,<sup>1</sup> Χριστίνα Ζόμπολα,<sup>1</sup> Χρυσούλα Λιαντινιώτη,<sup>1</sup> Γεώργιος Δερβενούλας,<sup>1</sup> Αθηνά Σιμιτσή,<sup>1</sup> Γεώργιος Παπαδημητρώπουλος,<sup>1</sup> Αναστάσιος Μπονάκης,<sup>1</sup> Σωκράτης Παπαγεωργίου,<sup>1</sup> Κωνσταντίνος Βουμβουράκης,<sup>1</sup> Λεωνίδας Στεφανής,<sup>1</sup> Γεώργιος Τσιβγούλης<sup>1</sup>

Affiliations: 1. Second Department of Neurology, University of Athens, Athens, Greece

2. Department of Neurology, University of Ioannina, Ioannina, Greece

### Abstract

Fabry disease is a multisystem disorder that belongs to lysosomal storage diseases, and is inherited in an X-linked manner. It is characterized by total or partial deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A (α-Gal A), and phenotypic variability, with differences in the age of onset, severity or latency in the diagnosis among patients. The main clinical manifestations include: 1. the peripheral nervous system (neuropathic pain - painful neuropathy, autonomic nervous system disorders, decreased hot - cold sensation, axonal

neuropathy, carpal tunnel syndrome), 2.the central nervous system (stroke, depression, seizures), 3. cardiovascular system (disorders in the myocardium, conduction system and valves), 4. urinary system (proteinuria and renal failure), 5.the eyes (cornea verticillata, retinal vessel tortuosity, cataract), 6.the skin (angiokeratoma, telangiectasia,lymphedema ) and 7. the ear (sensorineural hearing impairment, tinnitus, vertigo). The diagnosis may be delayed up to 20 years, partly due to the rarity of the disease and because of other incorrect diagnoses during childhood. In hemizygotes males (presence of mutation in GLA gene of the single X chromosome of male individuals) the activity of a-Gal A in serum or peripheral leukocytes can reliably establish the diagnosis, but in women DNA testing is needed to detect the pathogenic mutation associated with Fabry phenotype. Imaging of brain parenchyma by MRI may also assist in the diagnosis ("pulvinar sign" in T1 sequences), while magnetic brain angiography can identify dolichoectasia and serpentine formations in the vertebrobasilar system. Life expectancy before enzyme replacement therapy (ERT) and kidney transplantation was 41-50 years. The available authorised ERTs appear to be safe and have been shown to reduce cardiological manifestations, improve renal function, hearing loss, skin lesions and symptoms of peripheral neuropathy. Finally, although the ERTs have no established efficacy in primary stroke prevention, they delay or prevent cardiac and renal complications that are independent risk factors for first-ever and recurrent cerebrovascular events. Consequently, they are currently recommended in the treatment of Fabry patients with TIA or cerebral infarction in terms of secondary stroke prevention.

**Key words:** Fabry disease, Anderson Fabry disease, enzyme replacement therapy

## A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Fabry (νόσος Anderson-Fabry), γνωστή και ως διάχυτο αγγειοκεράτωμα σώματος, ανήκει στην κατηγορία των κληρονομικών μεταβολικών νόσων που είναι γνωστές ως αθροιστικά λισοσωμιακά νοσήματα.<sup>1,2</sup> Τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζονται από γενετικό έλλειμμα των ενζύμων -συνήθως των οξεικών υδρολασών- που είναι απαραίτητα για την αποδόμηση ειδικών γλυκοσιδικών ή πεπτιδικών δεσμών στα ενδοκυτταροπλασματικά λισοσώματα, με αποτέλεσμα τη διόγκωση των κυττάρων και την επακόλουθη καταστροφή τους.<sup>1,2</sup> Ο τύπος της ενζυμικής ανεπάρκειας και των συσσωρευμένων μεταβολιτών μας επιτρέπει να διακρίνουμε τις διάφορες κατηγορίες των αθροιστικών λισοσωμιακών νοσημάτων<sup>1</sup>:

- 1.σφιγγολιπιδώσεις,
- 2.κηροειδείς λιποφουσκινώσεις,
3. γλυκοπρωτεϊνώσεις,
- 4.βλεννολιπιδώσεις,
- 5.βλεννοπολυσακχαριδώσεις.

Η νόσος Fabry είναι μία πολυσυστηματική νόσος που ανήκει στις σφιγγολιπιδώσεις, οι οποίες αποτελούν και το μεγαλύτερο μέρος των αθροιστικών λισοσωμιακών νοσημάτων, και κληρονομείται με φυλοσύνδετο χαρακτήρα. Χαρακτηρίζεται από ολική ή μερική ανεπάρκεια του ενζύμου α-γαλακτοσιδάση Α (α-Gal A), που κωδικοποιείται από το γονίδιο GLA το οποίο βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος Χ. Αποτέλεσμα της μετάλλαξης στο γονίδιο GLA είναι η συσσώρευση σφιγγολιπιδίων (globotriaosylceramide Gb3) στα λισοσώματα πολλών ιστών και οργάνων (περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα, δέρμα, οφθαλμοί, καρδιά, νεφρός), προκαλώντας δυσλειτουργία αυτών με διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.<sup>1-3</sup>

Έχουν περιγραφεί >400 μεταλλάξεις στο εξόνιο του γονιδίου GLA, οι οποίες συχνά εμφανίζονται μόνο σε μία οικογένεια. Η παρουσία μεγάλου αριθμού δια-

φορετικών μεταλλάξεων συσχετίζεται με τους πολλαπλούς φαινότυπους της νόσου, τη διαφορετική ηλικία έναρξης, τη βαρύτητα, την καθυστερήμενη καθώς και τη λανθασμένη συχνά διάγνωση της νόσου.<sup>3-6</sup> Έτσι ενώ η επίπτωσή της παγκοσμίως αναφέρεται από 1:40.000 – 1:117.000, τελικά μπορεί να είναι στην πραγματικότητα μεγαλύτερη.<sup>6</sup>

Η σοβαρότητα της νόσου σχετίζεται με την υπολειμματική ενζυμική δραστηριότητα της α-Gal A. Ο κλασικός φαινότυπος χαρακτηρίζεται από πλήρη απώλεια της ενζυμικής δραστηριότητας και εμφανίζεται μεταξύ των ανδρών που φέρουν την μετάλλαξη στο μοναδικό τους Χ χρωμόσωμα (ημιζυγώτες). Ένα σημαντικό ποσοστό ετερόζυγων γυναικών (φορείς) αναπτύσσουν επίσης συμπτώματα σε πιο όψιμη ηλικία.<sup>7,8</sup> Η βαρύτητα των συμπτωμάτων αυτών είναι μεγαλύτερη στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες ετεροζυγώτες. Ο μηχανισμός αδρανοποίησης του χρωμοσώματος Χ (όπου κάποια κύτταρα εκφράζουν το φυσιολογικό αλληλίο του GLA ενώ άλλα το μεταλλαγμένο) πιθανολογείται ότι συσχετίζεται με την εκδήλωση ηπιότερου φαινότυπου σε ορισμένες γυναίκες φορείς, ενώ αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η κλινική μεταβλητότητα μεταξύ των γυναικών πιθανώς να οφείλεται και σε άλλους γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες.<sup>9</sup>

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις αφορούν την καρδιά, τα νεφρά, τους οφθαλμούς, τα ότια και το νευρικό σύστημα (Πίνακας 1). Η προϊούσα προσβολή των νεφρών, οδηγεί σε λευκωματουρία και νεφρική ανεπάρκεια, ενώ τα καρδιολογικά και αγγειακά συμβάματα που τοποθετούνται μετά την ηλικία των 20 ετών προσδίδουν στη νόσο αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Δεδομένης της διαθεσιμότητας της θεραπείας ενζυμικής υποκατάστασης (ERT : enzyme replacement therapy) με ανασυνδυασμένη α-γαλακτοσιδάση Α, η

**Πίνακας 1 Νόσος Fabry: Φυσική εξέλιξη των συμπτωμάτων της νόσου από διαφορετικά συστήματα οργάνων**

Έτη	
<10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ακροπαραισθησίες</li> <li>• Άλγος</li> </ul>
10-15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αγγειοκερατώματα</li> <li>• Δυσιδρωσία (υποϊδρωσία, ανιδρωσία και υπεριδρωσία)</li> <li>• Οφθαλμολογικές διαταραχές, ειδικά θολερότητα κερατοειδούς με χαρακτηριστικό αστεροειδές σχήμα</li> <li>• Διάρροια, κοιλιακό άλγος</li> </ul>
20-30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρωτεϊνουρία, λιπιδουρία, Αιματουρία</li> <li>• Έκπτωση νεφρικής λείτουργίας</li> </ul>
30-40	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καρδιοπάθεια (υπερτροφία δεξιάς και αριστερής κοιλίας, διεύρυνση αριστερού κόλπου, διαταραχές βαλβίδων και διαταραχές αγωγής)</li> </ul>
40-50	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο</li> <li>• Έκπτωση ακοής</li> </ul>

**Πίνακας 2: Εκδηλώσεις νόσου Fabry από το νευρικό σύστημα και τα αισθητήρια όργανα**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Περιφερικό Νευρικό Σύστημα: Προσβολή λεπτών νευρικών ινών</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Διαταραχές Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (διαταραχές εφίδρωσης)</li> <li>2. Νευροπαθητικά άλγη</li> <li>3. Διαταραχές αντίληψης θερμού-ψυχρού</li> </ol> </li> <li>• <b>Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: Προσβολή εγκεφαλικών αρτηριών και αρτηριολίων</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο</li> <li>2. Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΙΑΕΕ)</li> <li>3. Δολιχοεκτασία εγκεφαλικών αρτηριών (σπονδυλοβασικό σύστημα αγγείων)</li> <li>4. Κατάθλιψη</li> <li>5. Έκπτωση γνωστικών διαταραχών</li> <li>6. Σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις: Άσηπτη μηνιγγίτις, απομυελινωτική λευκοεγκεφαλοπάθεια</li> </ol> </li> <li>• <b>ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΑ ΟΡΓΑΝΑ (ΟΦΘΑΛΜΟΙ, ΩΤΑ &amp; ΔΕΡΜΑ)</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Θολερότητα κερατοειδούς με χαρακτηριστικό αστεροειδές σχήμα</li> <li>2. Εκτασία αγγείων αμφιβληστροειδούς</li> <li>3. Υποκάψιος καταρράκτης</li> <li>4. Νευροαισθητηριακή έκπτωση ακουστικής οξύτητας</li> <li>5. Ήλιγγος/Εμβοές</li> <li>6. Αγγειοκεράτωμα</li> <li>7. Λεμφοίδημα κάτω άκρων</li> </ol> </li> </ul>
--

οποία βελτιώνει την ποιότητα ζωής και καθυστερεί ή αναστρέφει κάποιες από τις προαναφερθείσες βλάβες, η νόσος Fabry θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση συγκεκριμένων νευρολογικών διαταραχών όπως το κρυπτογενές αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), οι επώδυνες νευροπάθειες και η πολλαπλή σκλήρυνση.

Το άρθρο αυτό έχει σκοπό να περιγράψει το φάσμα των νευρολογικών διαταραχών της νόσου Fabry, να συνδράμει τον κλινικό ιατρό στην αναγνώριση και την έγκαιρη διάγνωση αυτής της νόσου και να συνοψίσει τα υπάρχοντα θεραπευτικά δεδομένα σχετικά με τις νευρολογικές επιπλοκές της νόσου.

## **Β. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

Τα συμπτώματα από το νευρικό σύστημα είναι τα πιο συχνά (αφορούν το 80% των ασθενών) και συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Η νόσος Fabry προσβάλλει τόσο το Περιφερικό όσο και το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα<sup>9-26</sup>:

### **Ι. ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

#### **Νευροπαθητικό άλγος – Επώδυνη νευροπάθεια**

Εμφανίζεται στο 77% των ασθενών και χαρακτηρίζεται από πρώιμη έναρξη στην παιδική ηλικία. Συνήθως εκδηλώνονται με διαλείποντα διαξιφιστικά άλγη με χαρακτήρα καυσθηγίας, που εντοπίζονται στις άκρες χείρες και στους άκρους πόδες, διάρκειας από ώρες

έως ημέρες (ακροπαραισθησίες). Ο πόνος δύναται να εκλυθεί ή να αυξηθεί με τη μεταβολή της θερμοκρασίας, τη φυσική δραστηριότητα, την ασθένεια και το ψυχολογικό στρες.<sup>10</sup> Έχει χαρακτήρα αιχμηρής βελόνης και μπορεί να διαγνωσθεί λανθασμένα σαν σκωληκοειδίτιδα ή κολλικός νεφρού, ή ακόμη και ρευματικό άλγος.

Το νευροπαθητικό άλγος εμφανίζεται πιο νωρίς στους άνδρες (9-14 έτων) παρά στις γυναίκες (16-20 ετών) και ελαττώνεται με το χρόνο. Οπότε είναι πολύ σημαντικό οι ασθενείς να ερωτηθούν κατά τη λήψη ιστορικού αν είχαν πόνους στην παιδική ή εφηβική ηλικία. Πρόκειται για παράγοντα που μειώνει τη ποιότητα ζωής, προκαλεί διαταραχές συμπεριφοράς και διάθεσης με συνοδό κατάθλιψη, οδηγεί σε εθισμό σε φάρμακα, ενώ ο ασθενής μπορεί να φτάσει ακόμα και στην αυτοκτονία.<sup>11</sup>

Παθοφυσιολογικά, αφορά προσβολή των μικρών εμμέλων (Αδ) και αμύελων (C) νευρικών ινών, οι οποίες υφίστανται δομική βλάβη (στα πλαίσια ισχαιμίας των τροφοφόρων αγγείων των νευρών) λόγω εναπόθεσης Gb3 στους νευράξονες, τα γάγγλια των οπισθίων ριζών και στα τροφοφόρα αγγεία των νευρών (vasa nervorum). Άλλοι μοριακοί μηχανισμοί αφορούν

την υπερέκφραση και δυσλειτουργία των ιόντων Na<sup>+</sup>, που προκαλούν ευαισθητοποίηση και υπερευερεθιστότητα των αλγαισθητικών νευρώνων.<sup>12</sup>

#### **Διαταραχές αυτονόμου νευρικού συστήματος**

Αφορούν το 93% των ανδρών και το 25% των γυναικών και συνδέονται με την προσβολή των λεπτών αμύελων (τύπου C) και εμμέλων (τύπου B) ινών του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην παραγωγή ιδρώτα, σιέλου και δακρύων, καρδιακές αρρυθμίες και δυσλειτουργία γαστρεντερικού συστήματος.<sup>9,20,22</sup>

Η υποϊδρωσία εμφανίζεται στο 11,9% των γυναικών και 6,4% των ανδρών. Οφείλεται σε εναπόθεση Gb3 (ενδοκυττάρια έγκλειστα) στους εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες και τα αγγεία τους, οι οποίοι όμως διατηρούν φυσιολογική εννεύρωση και δεν μειώνονται σε αριθμό. Συνοδεύεται από διαταραχές παραγωγής δακρύων και σιέλου κι έχει σαν αποτέλεσμα τα παιδιά να παραπονιούνται για κακή ανοχή της φυσικής δραστηριότητας και δυσανεξία στη ζέστη.<sup>9,20,22</sup>

Οι γαστρεντερικές διαταραχές εμφανίζονται σε ηλικίες <15 ετών και αφορούν το 50% των ασθενών. Τα πιο κοινά συμπτώματα είναι το κοιλιακό άλγος μετά το φαγητό και η διάρροια, οφειλόμενη σε διαταρα-

**Πίνακας 3: Επιπολασμός νόσου Fabry σε ασθενείς με ΑΕΕ**

ΜΕΛΕΤΗ	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ (N ασθενών)	ΧΩΡΑ	Επ/μος Άνδρες	Επ/μος Γυναίκες	Συνολικός Επ/μος
Rolfs και συν 14	Προοπτική (721 ασθενείς/ Κρυπτογενές ΙΑΕΕ)	Γερμανία	4.9%	2.4%	3.9%
Brouns και συν 34	Αναδρομική (103 ασθενείς/ Κρυπτογενές ΙΑΕΕ)	Βέλγιο	0%	0%	0%
Baptista και συν 2	Προοπτική (493 ασθενείς/ΑΕΕ)	Πορτογλία	2.3%	2.5%	2.4%
Brouns και συν 35	Προοπτική (1000 ασθενείς/ ΑΕΕ)	Βέλγιο	0.4%	0%	0.2%
Wozniac και συν 32	Αναδρομική. (558 άνδρες, ΑΕΕ)	Η.Π.Α.	0.2%	Μη υποδη/ μος	Μη υποδη/ μος
Sarikaya και συν 36	Προοπτική (150 ασθενείς/ Κρυπτογενές ΙΑΕΕ)	Ελβετία	0%	0%	0%
Dubuc και συν 37	Προοπτική (100 ασθενείς/ Κρυπτογενές ΙΑΕΕ)	Καναδάς	1.8%	0%	1%
Rolfs και συν 38	Προοπτική (3291 ασθενείς/ ΙΑΕΕ)	15 χώρες	0.4%	0.8%	0.5%

N=αριθμός ασθενών, ΑΕΕ= αγγείο εγκεφαλικό επεισόδιο, ΙΑΕΕ= ισχαιμικό ΑΕΕ, Επ/μος=επιπολασμός, Μη υποδη/μος= μη υπολογίσιμος

χή της παρασυμπαθητικής νεύρωσης του παγκρέατος. Μπορεί επίσης να υπάρχουν μετεωρισμός, ναυτία και έμετος. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι τα παραπάνω συμπτώματα εμφανίζονται στο 60% των παιδιών <10 ετών,<sup>13</sup> ενώ άλλες περιγράφουν την ύπαρξη γαστρεντερικών συμπτωμάτων στο 18% των ασθενών.<sup>14</sup> Τέλος, έχουν αναφερθεί μείωση του καρδιακού ρυθμού, ορθοστατική υπόταση, δύσπνοια, ξηροφθαλμία, ξηροστομία, κεφαλαλγία και πτώση του επιπέδου συνείδησης σε ζεστές θερμοκρασίες εξαιτίας της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ.<sup>13</sup>

#### **Διαταραχές αντίληψης θερμού-ψυχρού**

Πιο διαταραγμένη είναι η αντίληψη του ψυχρού σε σύγκριση με την αντίληψη του θερμού, εξαιτίας της πιο πρώιμης και πιο εκτεταμένης προσβολής των Αδινών από τις C.<sup>9,20,22</sup> Επίσης οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσανεξία στη ζέση και στο κρύο.

#### **Αξονική πολυνευροπάθεια**

Δύναται να εμφανιστεί σε έδαφος χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, ως αποτέλεσμα της νεφρικής προσβολής.

#### **Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα**

Έχει ανευρεθεί μεγαλύτερο ποσοστό προσβολής (~25%) σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό και οφείλεται σε εναπόθεση Gb3 στον καρπιαίο σωλήνα.<sup>9,20,22</sup>

### **Β. ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΚΝΣ)**

#### **Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ)**

Η νόσος έχει προϊούσα κλινική πορεία και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα ΑΕΕ με συνοδό συσσώρευση μικροϊσχαιμικών εγκεφαλικών βλαβών με την αύξηση της ηλικίας.<sup>9,20,22</sup> Η μέση ηλικία εμφάνισης

αγγειακών διαταραχών είναι 33-46 έτη στους άνδρες και τα 40-52 έτη στις γυναίκες.<sup>9,20,22</sup> Η συχνότητα εκδήλωσης ΑΕΕ στους ασθενείς με νόσο Fabry είναι πιο υψηλή σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Η νόσος Fabry θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση νέων ασθενών (18-55 έτη) με κρυπτογενές ισχαιμικό ΑΕΕ (ΙΑΕΕ).<sup>2,9,14,20,22</sup> Θα πρέπει ωστόσο να υπογραμμισθεί ότι τα αρχικά αποτελέσματα των Rolfs και συνεργατών,<sup>14</sup> που ανέφεραν ότι 1 στους 20 περίπου νέους (18-55 έτη) άνδρες και μία στις 40 νέες (18-55 έτη) γυναίκες με κρυπτογενές ΙΑΕΕ έπασχαν από νόσο Fabry, δεν επιβεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερες μεγαλύτερες και καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες (Πίνακας 3) σύμφωνα με τα αποτελέσματα των οποίων η νόσος Fabry αποτελεί σπάνιο αίτιο εκδήλωσης κρυπτογενούς ΙΑΕΕ σε ασθενείς <55 ετών.

Οι πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί εκδήλωσης ΙΑΕΕ σε ασθενείς με νόσο Fabry περιγράφονται στον Πίνακα 4. Συνοπτικά αναφέρεται ότι η συνεχής συσσώρευση του Gb3 στο ενδοθήλιο των διατριαινότων αρτηριολίων οδηγεί σε στένωση και απόφραξη των μικρών αγγείων προκαλώντας πολλαπλά μικροϊσχαιμικά ΑΕΕ.<sup>9,20,22</sup> Στα μεγάλα αγγεία, η εναπόθεση σφιγγολιπιδίων θεωρείται ότι αποδυναμώνει το αγγειακό τοίχωμα, οδηγώντας σε εκτασία και οφιοειδείς σχηματισμούς των αρτηριών του κύκλου του Willis.<sup>9,20,22</sup> Επιπλέον, οι καρδιολογικές και οι νεφρικές επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνουν καρδιακές αρρυθμίες (π.χ. κοιλιακή μαρμαρυγή), βαλβιδοπάθειες, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση, που αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης ΑΕΕ.

#### **Πίνακας 4: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εγκεφαλικής ισχαιμίας στη νόσο Fabry**

- |    |  |
|----|--|
| 1. | Δολιχοεκτασία ενδοκράνιας αρτηρίας   |
|    | a. Ολική ή μερική θρόμβωση κύριου αρτηριακού κλάδου  |
|    | b. Διάταση, παραμόρφωση και απόφραξη των διατριαινότων αρτηριολίων   |
|    | c. Αρτηριοαρτηριακός εμβολισμός  |
| 2. | Προοδευτική απόφραξη των μικρών αρτηριών ή αρτηριολίων οφειλόμενη σε εναπόθεση σφιγγολιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα |
| 3. | Καρδιογενής εμβολισμός   |
|    | a. Ανωμαλίες κινητικότητας καρδιακών τοιχωμάτων οφειλόμενες σε ισχαιμική καρδιοπάθεια                              |
|    | b. Βαλβιδοπάθεια (κυρίως πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας)  |
|    | c. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια   |
|    | d. Αρρυθμία : κοιλιακή μαρμαρυγή (14%)   |
| 4. | Έκπτωση λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος  |
|    | a. Υπέρταση  |
|    | b. Υπόταση   |
| 5. | Προθρομβωτικές καταστάσεις   |
|    | a. Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων   |
|    | b. Ενεργοποίηση ενδοθηλιακών παραγόντων  |



**Νευροψυχιατρική Εικόνα**

Ο ασθενής είχε συνεργάσιμη στάση και κατάλληλη βλεμματική επαφή κατά τη διάρκεια της Νευροψυχολογικής (ΝΨ) εξέτασης. Εντούτοις, σημειώνεται επιπεδωμένο συναίσθημα, κινητική επιβράδυνση και καθυστερημένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών.

**Νευροψυχολογική Εκτίμηση**

**Επιλογή και χορήγηση ΝΨ δοκιμασιών:** MMSE, Clock Drawing Test (Free), Δοκιμασίες λεκτικής και σημασιολογικής ευχέρειας, Δοκιμασία Απραξίας, Frontal Assessment Battery, Hopkins Verbal Learning Test-R, Brief Visuospatial Memory Test –R, Trail Making Test A&B, Line Orientation Test, Letter-Number Sequencing, Spatial Span (Forward & Backward), Spatial Addition, Symbol Digit Modalities Test (Written & Oral), Line Bisection Test, Albert's Test, Right-Left Orientation Test (Benton).

**Αδρό-Γενικό Νοητικό Επίπεδο:** Mini Mental State Examination: **28**. [-2: Προσοχή – Υπολογισμοί].

**Μνήμη:** Διαπιστώνεται ελλειμματικός ρυθμός μάθησης και διαταραγμένη συγκράτηση και παγίωση νέου μνημονικού (λεκτικού και οπτικοχωρικού) υλικού. Εντός φυσιολογικών ορίων ευρίσκεται η οπτικοχωρική ενεργός μνήμη του ασθενή.

**Προσοχή-Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών:** Διαπιστώνεται αργός χρόνος απάντησης, καθυστερημένη κινητική ταχύτητα και ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και διαταραγμένη διαιρούμενη προσοχή και ανίχνευση.

**Γλώσσα:** Δε διαπιστώνονται ελλείμματα.

**Κατασκευαστικές δεξιότητες/Οπτικοχωρική Αντίληψη:** Πιθανή δυσχέρεια AP-ΔΕ προσανατολισμού (Αδυναμία αναγνώρισης ΔΕ-AP πλευρά του εξεταστή).

**Συλλογισμός-Επιτελικές λειτουργίες:** Επηρεασμένες παρουσιάζονται ορισμένες συνιστώσες της επιτελικής λειτουργίας (ικανότητα αφαιρετικής σκέψης, ανασταλτικός έλεγχος).

**Συμπέρασμα**

- Διαταραχή της λεκτικής και οπτικοχωρικής μνήμης με ιδιαίτερο εύρημα το έλλειμμα συγκράτησης της λεκτικής πληροφορίας (καθυστερημένη ανάκληση)
- Μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και δυσχέρεια στην διαιρούμενη προσοχή
- Ήπια διαταραχή μετωπιαίων – επιτελικών λειτουργιών όπως φαίνεται σε δοκιμασίες αφαιρετικής σκέψης, κινητικού ανασταλτικού ελέγχου και ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών
- Χωρίς διαταραχές από τις λειτουργίες του λόγου

**Ένθετο 1:** Ενδεικτική έκθεση νευροψυχολογικού ελέγχου ασθενούς με νόσο Fabry (Ιατρείο Νευρολογίας της συμπεριφοράς και Νευροψυχολογίας, Β Νευρολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών).

Τα ΙΑΕΕ εντοπίζονται πιο συχνά στο σπονδυλοβασικό αγγειακό σύστημα και αφορούν συχνότερα κενοχωριώδη έμφρακτα. Τα ΙΑΕΕ στη νόσο Fabry έχουν υψηλά ποσοστά υποτροπής και συσχετίζονται με πτωχή πρόγνωση (μακροχρόνια θνησιμότητα 76% σε άνδρες και 55% στις γυναίκες).<sup>9,20,22</sup> Σχεδόν οι μισοί ασθενείς που εκδηλώνουν ΑΕΕ στα πλαίσια της νόσου Fabry, δεν έχουν διαγνωσθεί κατά τη χρονική στιγμή της εγκατάστασης του ΑΕΕ. Αντίστοιχα 3 στους 4 ασθενείς που εκδηλώνουν ΑΕΕ στα πλαίσια της νόσου Fabry δεν παρουσιάζουν καρδιολογικές ή νεφρολογικές επιπλοκές της νόσου. Η νόσος Fabry δύναται να επιπληακεί με αγγειακή άνοια σε έδαφος πολλαπλών υποφλοιωδών εμφράκτων (Ένθετο 1).

Επίσης η νόσος Fabry επιπλέκεται με δολιχοεκτασία των ενδοκράνιων αρτηριών (συνηθέστερα του σπονδυλοβασικού αγγειακού συστήματος) και σπανιότερα από αιμορραγικά ΑΕΕ με κύριο προδιαθεσικό παράγοντα την υπέρταση στα πλαίσια της νεφρικής ανε-

πάρκειας.<sup>9,20,22</sup> Η δολιχοεκτασία των αγγείων αφορά το 40%-90% των ασθενών και δύναται να επιπληακεί με ρήξη των αγγείων και υπαραχνοειδείς αιμορραγίες. Είναι πιο συχνή στο σπονδυλοβασικό σύστημα και η αυξημένη διάμετρος τη βασικής αρτηρίας είναι ευαίσθητος δείκτης διάγνωσης της νόσου Fabry.<sup>17</sup> Πιθανολογείται ότι το οπίσθιο σύστημα είναι μάλλον πιο επιρρεπές σε οξειδωτικό στρες, το οποίο αντίστοιχα συνδέεται με έκπτωση της εγκεφαλικής αγγειοδραστικότητας και με μόνιμη αγγειακή διάταση.<sup>18</sup>

**Κατάθλιψη**

Εμφανίζεται στο 45% των ασθενών και στο 28% εξ αυτών αφορά μείζονα κατάθλιψη.<sup>20</sup>

**Επιληπτικές κρίσεις**

Αφορούν τους ασθενείς με αγγειακή εγκεφαλοπάθεια και σχετίζονται με την παρουσία ΙΑΕΕ φλοιώδους εντόπισης.<sup>20,22</sup>

**Σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις**

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις άσηπτης μηνιγγίτι-



**Εικόνα 2:** Αγγειοκεράτωμα χειλέων σε ασθενή με νόσο Fabry



**Εικόνα 3:** Αγγειοκεράτωμα σώματος σε ασθενή με νόσο Fabry

δας,<sup>9,22</sup> απομυελινωτικής λευκοεγκεφαλοπάθειας,<sup>9,22</sup> παροδικής σφαιρικής αμνησίας<sup>9,22</sup> και θρόμβωσης των εγκεφαλικών φλεβών<sup>23</sup>

### Γ. ΕΞΩΝΕΥΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

#### **Αισθητήρια Όργανα**

##### *Οφθαλμοί*

Προσβάλλεται το 60% των παιδιών, με ίση κατανομή στα δύο φύλα. Από αυτά, το 70% παρουσιάζει θολερότητα του κερατοειδούς με χαρακτηριστικό αστεροειδές σχήμα (cornea verticillata). Η όραση παραμένει ανεπηρέαστη και η διάγνωση γίνεται με οπισθομυοειδή βυθιολογία. Το ανδρικό φύλο συνδέεται με πιο σοβαρή νόσο. Άλλες διαταραχές αφορούν την εκτασία αγγείων του αμφιβληστροειδούς και τον υποκά-



**Εικόνα 4:** Τηλαγγειεκτασία πρόσθιας μηριαίας επιφάνειας σε ασθενή με νόσο Fabry



**Εικόνα 5:** Λεμφοίδημα κάτω άκρων σε ασθενή με νόσο Fabry

ψιο καταρράκτη.<sup>20-22</sup>

##### *Δέρμα*

Οι χαρακτηριστικές βλάβες του δέρματος αφορούν τα ερυθροβλατιδώδη εξανθήματα (αγγειοκερατώματα), που αναπτύσσονται στον κορμό, περιομφαλικά και στον ομφαλό, περιγεννητικά, στις παλάμες, στο στόμα και τα χείλη (Εικόνες 2 & 3).<sup>20-22</sup> Άλλες βλάβες αφορούν τις τηλαγγειεκτασίες (Εικόνα 4) και το λεμφοίδημα (Εικόνα 5), ενώ έχει αναφερθεί και δυσμορφία προσώπου με χαρακτηριστική εκτράχυνση των χαρακτηριστικών του.<sup>20-22</sup> Οι προαναφερθείσες βλάβες οφείλονται σε διάταση και υπερπλησία των αγγείων της μικροκυκλοφορίας του δέρματος.

##### *Ωτα*

Η προσβολή αφορά το 30-80% των ασθενών και

χαρακτηρίζεται από νευροαισθητηριακή έκπτωση της ακουστικής οξύτητας. Το 16% των ασθενών παρουσιάζει σοβαρή έκπτωση-κώφωση, ενώ οι άνδρες είναι πιο νωρίς επηρεασμένοι σε σχέση με τις γυναίκες.<sup>20-22</sup> Έχουν αναφερθεί επίσης και αιθουσαίες διαταραχές με εμβοές και ίλιγγο.

#### ΝΕΦΡΟΙ

Η νεφρική προσβολή αφορά το 55% των ασθενών και εμφανίζεται με πρωτεϊνουρία σε όψιμη ηλικία (>30ετών). Ωστόσο έχει αναφερθεί και προσβολή νεφρών σε παιδιά. Η νεφρική βιοψία μπορεί να δείξει διαταραχές σπειράματος και αγγείων πριν την ανάπτυξη της πρωτεϊνουρίας, γεγονός που την καθιστά χρήσιμη για πρώιμη διάγνωση.<sup>20-22</sup>

#### ΚΑΡΔΙΑ

Η προσβολή αφορά το μυοκάρδιο, το σύστημα αγωγής και τις βαλβίδες. Η πιο συχνή ηλικία εμφάνισης είναι 17-30 ετών, αλλά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρδιακής προσβολής και σε παιδιά.<sup>20-22</sup> Εμφανίζεται με στηθάγχη, στεφανιαία νόσο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) λόγω διαταραχής μικρών αγγείων των στεφανιαίων αρτηριών και αρρυθμίας, της οποίας η συχνότητα αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας και στα δύο φύλα.<sup>18, 19</sup> Άλλες εκδηλώσεις που έχουν αναφερθεί είναι η μόνιμη ή παροξυσμική

κολπική μαρμαρυγή, η διακοπτόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία, άλλες ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ) αλλοιώσεις (όπως η βράχυνση του διαστήματος PR) και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (η οποία εμφανίζεται νωρίτερα στους άνδρες).<sup>20-22</sup>

#### ΛΟΙΠΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεοπενίας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) και του μηριαίου οστού, αναιμίας και εμπύρετου.<sup>9,20-22</sup>

#### ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει από 3 έως 11 χρόνια ή ακόμη και 20 έτη,<sup>9,20-22</sup> αφενός λόγω της σπανιότητας της ασθένειας και αφετέρου γιατί στα παιδιά τίθενται λανθασμένες διαγνώσεις (ρευματισμοί, ίωση, άλλη ανάπτυξης, οστικές διαταραχές, ψυχογενή-κρυπτογενή άλγη, τροφική δηλητηρίαση ή μη ειδικό γαστρεντερικό άλγος).

Η κλινική υποψία θα πρέπει εγείρεται σε παιδιά, εφήβους ή νεαρούς ενήλικες με ακροπαραισθήσιες και υποϊδρωσία, θολερότητα κερατοειδούς, πρωτεϊνουρία και αγγειοκεράτωμα, καθώς και σε όλους τους νέους με κρυπτογενή ΙΑΕΕ και νόσο μικρών αγγείων (κενοχωριώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλιοπάθεια)

### Πίνακας 5: Επώδυνες νευροπάθειες λεπτών ινών

Αίτια νευροπαθειών με προσβολή των ινών του αυτόνομου νευρικού συστήματος

- Διαβήτης
- Αμυλοείδωση
- Πορφυρία
- Παρανεοπλασματική νευροπάθεια
- Λέμφωμα
- Επίκτητες φλεγμονώδεις απομυελινωτικές νευροπάθειες (GBS-CIDP)
- Σύνδρομο Sjogren
- Σύνδρομο επίκτητης ανοσοολογικής ανεπάρκειας
- Αλκοολική νευροπάθεια
- Αγγειίτις
- Μιτοχονδριακές παθήσεις
- Λέπρα
- Σαρκοείδωση
- Βρουκέλλωση
- Ιδιοπαθής αυτοάνοση αυτόνομη νευροπάθεια
- Ανεπάρκεια θειαμίνης
- Φάρμακα (βινκριστίνη -ακρυλαμίδη-ιντερφερόνη-α)
- Τοξίκωση (θήλιο-αρσενικό-υδράργυρος)
- Νόσος Fabry
- Νόσος Tangier



χωρίς αγγειακού παράγοντες κινδύνου.<sup>2,9,20-22</sup> Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να συμπεριλάβει αφενός τις επώδυνες νευροπάθειες των λεπτών ινών (Πίνακας 5), αφετέρου τις κληρονομικές διαταραχές του τοιχώματος των μικρών αγγείων του εγκεφάλου (Πίνακας 6).

Στους ημιζυγώτες άνδρες ασθενείς η μέτρηση της δραστηριότητας της α-Gal A στο πλάσμα ή τα περιφερικά λευκά αιμοσφαίρια είναι παθογνωμονική για τη διάγνωση [χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ενζύμου στο πλάσμα ( $\leq 1.3 \text{ nmol/ml/hr}$ ) ή στα λευκοκύτταρα ( $\leq 0.3 \text{ nmol/mg πρωτεΐνης/hr}$ )], αλλά μπορεί να ακολουθήσει και επιβεβαίωση με μοριακό γενετικό έλεγχο στα πλαίσια ανεύρεσης της παθογόνου μετάλλαξης.<sup>2,9,20-22</sup> Στις ετεροζυγώτες γυναίκες υποχρεωτικά γίνεται γενετικός έλεγχος, διότι η ενζυμική δραστηριότητα μπορεί να είναι φυσιολογική λόγω της τυχαίας απενεργοποίησης του Χ χρωμοσώματος.<sup>2,9,20-22</sup> Με άλλα λόγια στις γυναίκες η μέτρηση των επιπέδων της α-Gal A στον ορό ή τα περιφερικά λευκά αιμοσφαίρια μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Επίσης στις γυναίκες συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων των σφιγγολιπιδίων στο αίμα (μέτρη-

ση Gb3, φυσιολογικές τιμές  $\leq 0.40 \text{ ng/ml}$ ) ή στα ούρα<sup>2,9,20-22</sup> Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι άλλοι παράγοντες, όπως η διατροφή ή το είδος της μετάλλαξης, μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα των σφιγγολιπιδίων στο αίμα ή στα ούρα, οπότε ούτε η παραπάνω εξέταση έχει απόλυτη ειδικότητα και ευαισθησία.<sup>2,9,20-22</sup> Κατά συνέπεια, η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της νόσου στις γυναίκες είναι ο μοριακός γενετικός έλεγχος εφόσον τα επίπεδα της α-Gal A στον ορό ή τα περιφερικά λευκά αιμοσφαίρια βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων.

Στη βιοψία του γαστροκνημιαίου νεύρου αναγνωρίζεται σοβαρή απώλεια αμυέλων (C) και μικρών εμμύλων ινών (Αδ) με φυσιολογική πυκνότητα των μεγάλων εμμύλων ινών. Αναδεικνύονται οσμοφιλικά έγκλειστα Gb3 και άλλα γλυκολιπίδια στο περινεύριο και το ενδοθήλιο, καθώς και ομάδες από απονευρωμένα κύτταρα Schwann.<sup>25,26</sup>

Η απεικόνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος μπορεί επίσης να συμβάλει στη διάγνωση λόγω των χαρακτηριστικών βλαβών που καταδεικνύει. Συγκεκριμένα, τα παθολογικά ευρήματα στη μαγνητική τομο-

**Πίνακας 6: Κληρονομικά μεταβιβαζόμενες διαταραχές του τοιχώματος των μικρών αγγείων του εγκεφάλου**

Διαταραχή	Γονίδιο	Κλινικές εκδηλώσεις	Απεικονιστικά ευρήματα
CADASIL (Α/Επ)	NOTCH3 (19p)	Ημικρανίας, Διαταραχές συμπεριφοράς, Μικροϊσχαιμικά ΑΕΕ, Άνοια	Αθηρωώσεις λευκής ουσίας στην έξω κάψα, κροταφικούς πόλους, ημιοσιδές κέντρο, μικροαιμορραγίες
CARASIL (Α/Υπ)	HTRA1 (10q)	Μικροϊσχαιμικά ΑΕΕ, Οστικές δυσπλασίες, αθωπεκία, πολλαπλές ΚΜΔ ΟΜΣΣ, οστεοποίηση συνδέσμων Σπονδυλικής Στήλης	Μικροϊσχαιμικά ΑΕΕ, (Βασικά γάγγλια), Απεικονιστικός έλεγχος ΟΜΣΣ&γονάτων
RVCL (Α/Επ)	TREX1 (3p)	Προοδευτική έκπτωση όρασης & μικροϊσχαιμικά ΑΕΕ, Άνοια, Κρίσεις "Ε"	Μικροϊσχαιμικά ΑΕΕ (Βασικά Γάγγλια), Αθηρωώσεις αγγείων του αμφιβληστροειδούς
COL4A1 related disorders (Α/Υπ, Α/Επ)	COL4A1 (13q)	Μικροϊσχαιμικά ΑΕΕ, καταράκτης, γλαύκωμα, νεφρικές κύστες, φαινόμενο Raynaud	Λευκοεγκεφαλοπάθεια, Προεγκεφαλία, Κύστες, Επασβεστώσεις, Μικροαιμορραγίες

A= αυτοσωμικός, Επ= επικρατών, Υπ= υπολειπόμενος, ΑΕΕ= αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ΚΜΔ= κήλη μεσοσπονδυλίου δίσκου, ΟΜΣΣ= οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης

CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy; CARASIL: Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy; RVCL: Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukodystrophy; COL4A1: Collagen type IV, alpha 1.

γραφία εγκεφάλου έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό με την αύξηση της ηλικίας.<sup>20,22</sup> Η προσβολή του εγκεφάλου είναι διάχυτη, αν και οι περιοχές κατανομής της οπίσθιας κυκλοφορίας είναι πιο συχνά προσβεβλημένες. Στην πρόσθια κυκλοφορία η προσβολή αφορά κυρίως τη βρεγματική και μετωπιαία περιοχή, καθώς και την εν τω βάθει λευκή ουσία.

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου καταδεικνύει τα ακόλουθα παθολογικά ευρήματα (Εικόνες 6-8)<sup>20,22,27</sup>:

α) εστίες αυξημένης έντασης σήματος περικοιλιακής και υποφλοιώδους εντόπισης (ημιοσοειδές κέντρο) στις T2 και FLAIR ακολουθίες,

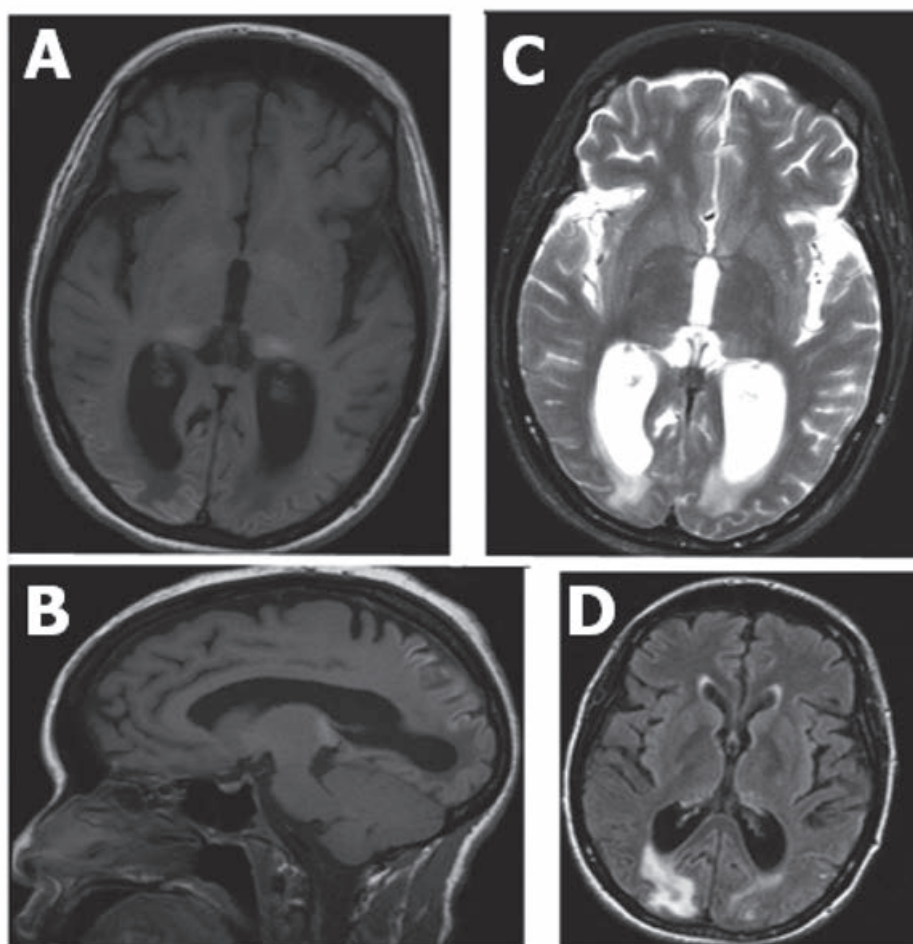
β) συμμετρικές εστίες με αυξημένο σήμα στην T1 ακολουθία στα προσκεφάλαια των θαλάμων (pulvinar sign)

γ) εστίες με αυξημένο σήμα στην T2 ακολουθία στα βασικά γάγγλια (κέλυφος φακοειδούς πυρήνα).

δ) Παρουσία μικροαιμορραγιών στις ακολουθίες σταθμισμένης επιδεκτικότητας (susceptibility weighted imaging) ή στις ακολουθίες gradient echo (που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες στη ανίχνευση αιμοσιδηρίνης).

Το pulvinar sign συναντάται κατά κανόνα στους αρρένες ασθενείς.<sup>27</sup> Η παθογένεια του αυξημένου σήματος στις T1 ακολουθίες στα προσκεφάλαια των θαλάμων δεν είναι ξεκάθαρη, ενώ το σήμα δε φαίνεται να μεταβάλλεται στην πορεία του χρόνου, γεγονός που υποδεικνύει ότι πιθανώς αντιπροσωπεύει μη αναστρέψιμες βλάβες.<sup>27</sup> Το pulvinar sign συναντάται και σε άλλες ασθένειες, όπως η κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, οι φακοματώσεις και η μετακτινική εγκεφαλοπάθεια.<sup>27</sup>

Η μαγνητική αγγειογραφία αγγείων εγκεφάλου αναδεικνύει δολιχοεκτασία και οφιοειδείς σχηματισμούς των αγγείων του εγκεφάλου (κυρίως του σπονδυλοβασικού συστήματος) με μεγάλη ευαισθησία σε ασθε-

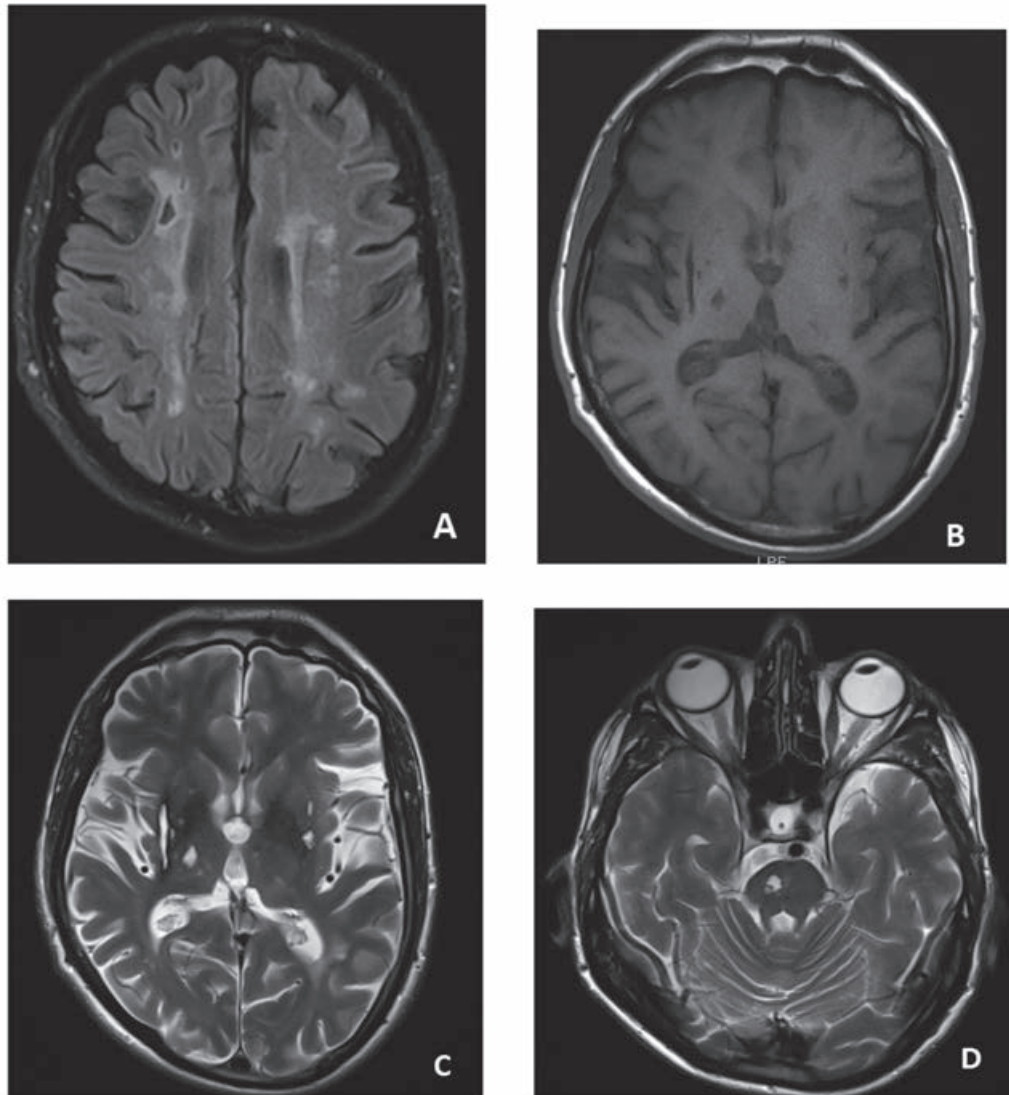


**Εικόνα 6: Νευροαπεικονιστικά ευρήματα σε ασθενή με νόσο Fabry:**

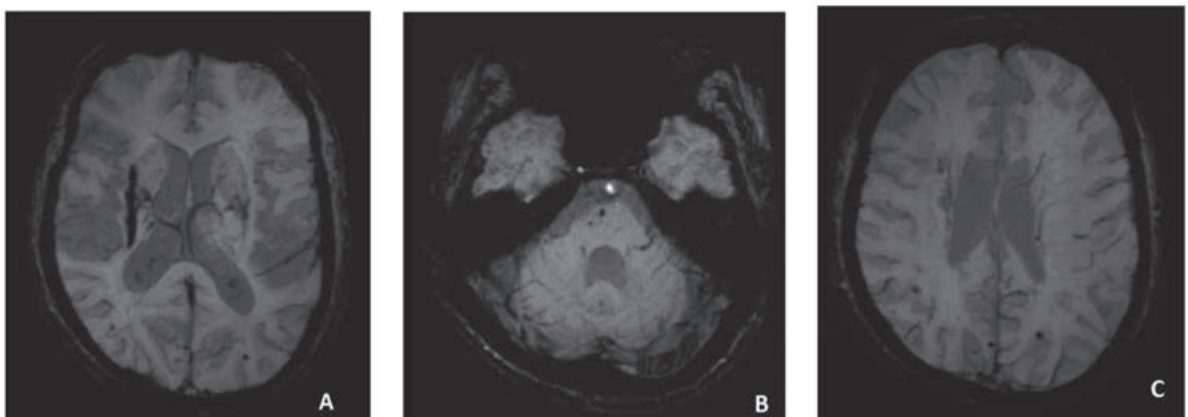
A. Σημείο προσκεφαλαίου ή «Pulvinar sign» [παρουσία εστιών με αυξημένη ένταση σήματος στο προσκεφάλαιο των θαλάμων σε εγκάρσια και οβελιαία T1 ακολουθία (Εικόνες 6a-6b)].

B. Περικοιλιακές εστίες αυξημένης έντασης σήματος στα οπίσθια κέρατα των πλάγιων κοιλιών σε εγκάρσια T2 ακολουθία (Εικόνα 6d).

Γ. Ισχαιμικό έμφρακτο στην περιοχή κατανομής της δεξιάς οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας σε εγκάρσια FLAIR ακολουθία (Εικόνα 6d).



**Εικόνα 7.** Πολλαπλά κενοχωριώδη έμφρακτα στα βασικά γάγγλια, στο ημιωοειδές κέντρο, και στη γέφυρα σε εγκάρσιες ακολουθίες FLAIR (εικόνα 7a), T1 (εικόνα 7b) και T2 (εικόνα 7c-7d) σε ασθενή με νόσο Fabry.



**Εικόνα 8:** Πολλαπλές μικροαιμορραγίες υποφλοιώδους (εικόνα 8a-8b) και φλοιώδους (εικόνα 8c) εντόπισις σε εγκάρσιες ακολουθίες σταθμισμένης επιδεικτικότητας (susceptibility weighted imaging) σε ασθενή με νόσο Fabry.



νείς με νόσο Fabry (Εικόνες 9,10).<sup>9,20,22,28</sup> Σε ορισμένες περιπτώσεις η δολιχοεκτασία της βασικής αρτηρίας μπορεί να οδηγήσει σε ανευρυσματική διάταση και ρήξη του αγγείου προκαλώντας ακαριαίο θάνατο. Κάποια πρώιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η διάταση της διαμέτρου τη βασικής αρτηρίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως απεικονιστικός δείκτης για τη διάγνωση της νόσου Fabry, αλλά περαιτέρω επιβεβαιωτικές μελέτες με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών είναι απαραίτητες.<sup>9,20,22</sup> Στην παθολογία των ανωτέρω αγγειακών βλαβών πιθανώς να εμπλέκεται η διαταραχή της αγγειοκινητικής αντιδραστικότητας, προκαλούσα διάταση του αγγειακού τοιχώματος.

Το ηλεκτρονευρογράφημα μπορεί να καταδεικνύει φυσιολογικές ταχύτητες αγωγιμότητας και φυσιολογικά ύψη προκλητών δυναμικών ακόμα και στα τελικά στάδια, γιατί υπερέχει η προσβολή των λεπτών ιών η οποία μπορεί να εκτιμηθεί μόνον με ειδικό ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο που περιλαμβάνει τις ακόλουθες δοκιμασίες<sup>25,26</sup>:

α) καταγραφή συμπαθητικού δερματικού δυναμικού (SSR),

β) Ποσοτική δοκιμασία χημικής διέγερσης των νευρικών ιών των ιδρωτοποιών αδένων (QSART)

γ) Ποσοτικές δοκιμασίες ελέγχου των λεπτών αισθητικών ιών (QST).

Τέλος, η βιοψία δέρματος αναδεικνύει ελάττωση της πυκνότητας των ενδο-επιδερμικών νευρικών ιών, που είναι ειδικό εύρημα για νευροπάθεια λεπτών ιών (κατάδειξη εκφύλισης αμμύελων σωματικών ιών τύπου C).<sup>25,26</sup>

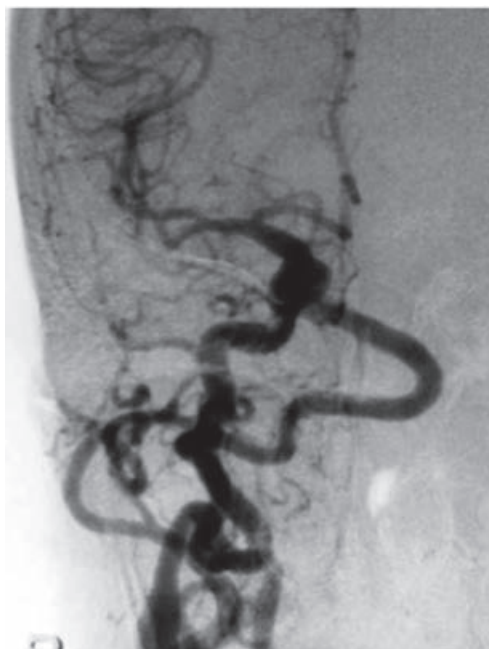
### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης (ΕΘΥ) της α-Gal A αποτελεί τη θεραπεία εκλογής της νόσου και εγκρίθηκε στην Ευρώπη το 2001 και στις ΗΠΑ το 2003.<sup>9,20-22,29,30</sup> Υπάρχουν 2 φάρμακα διαθέσιμα τα οποία χορηγούνται ενδοφλέβια ανά 14 ημέρες.

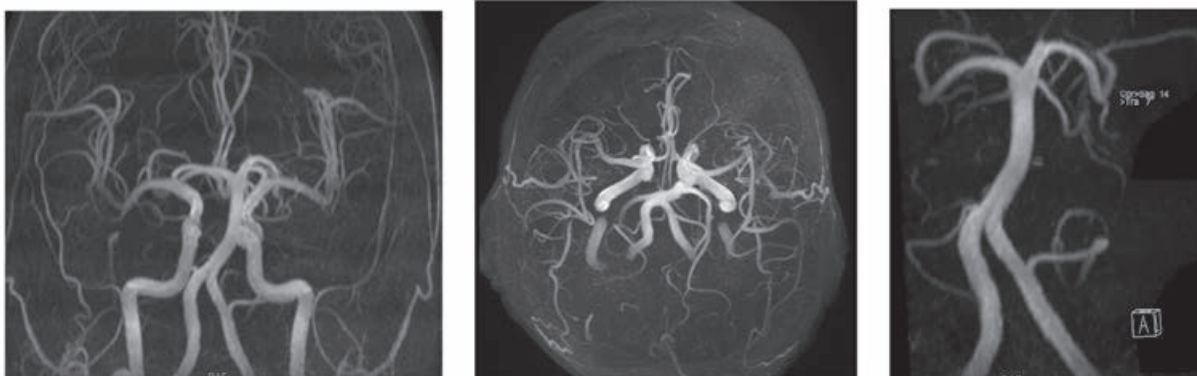
Η α-algasidase (Replagal, Shire HGT Inc), καταλύει την υδρόλυση του Gb3, αποκοιλιώνοντας ένα ακραίο κλάσμα γαλακτόζης από το μόριο. Η αγωγή με το έν-

ζυμο αυτό έχει καταδειχτεί ότι μειώνει τη συσσώρευση Gb3 σε πολλούς τύπους κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών και παρεγχυματικών κυττάρων.<sup>9,20-22,29,30</sup> Η αλγασιδάση άλφα έχει παραχθεί σε ανθρώπινη κυτταρική γραμμή ώστε να παρέχει ένα προφίλ ανθρώπινης γλυκοζυλίωσης που να μπορεί να επηρεάσει την πρόσληψη από τους υποδοχείς φωσφορικής μαννόζης -6- επί της επιφάνειας των κυττάρων-στόχων. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 0.2mg/kg ανά 2 εβδομάδες (διάρκεια έγχυσης 40 λεπτά).<sup>9,20-22,29,30</sup>

Η b-algasidase (Fabrazyme, Genzyme Corp.) αποτελεί ανασυνδυασμένη μορφή της ανθρώπινης α-γαλακτοσιδάσης A και παράγεται με εφαρμογή τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA χρησιμοποιώντας κυτταρική καλλιέργεια θηλαστικού (από Ωοθήκη Σι-



**Εικόνα 9:** Δολιχοεκτασία καρωτιδικού συστήματος αγγείων (ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία) σε ασθενή με νόσο Fabry.



**Εικόνα 10:** Δολιχοεκτασία σπονδυλοβασικού συστήματος αγγείων (μαγνητική αγγειογραφία αγγείων εγκεφάλου) σε ασθενή με νόσο Fabry.



νικού Κρικήτου; Chinese Hamster Ovary)<sup>9,20-22,29,30</sup> Η αλληλοουσία αμινοξέων της ανασυνδυασμένης μορφής, καθώς και η νουκλεοτιδική αλληλοουσία κωδικοποίησής της, είναι ταυτόσημες με τη φυσιολογική μορφή της *a*-galactosidase. Η συνιστώμενη δόση της *b*-galactosidase είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.<sup>9,20-22,29,30</sup> Ο αρχικός ρυθμός έγχυσης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 0.25 mg/min (15 mg/ώρα) έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ενδεχόμενη εμφάνιση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση. Αφού επιβεβαιωθεί η ανοχή του ασθενούς, ο ρυθμός έγχυσης είναι δυνατό να αυξηθεί σταδιακά στις επακόλουθες έγχυσεις. Η αγωγή με το ένζυμο αυτό έχει καταδειχθεί ότι μειώνει τη συσσώρευση Gb3 από τον ορό, τα νεφρά και την καρδιά.<sup>9,20-22,29,30</sup>

Κανένα από τα δύο διαθέσιμα σκευάσματα δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σύγκρισης των δύο θεραπειών και δεν διαθέτουμε αξιόπιστα δεδομένα που να τεκμηριώνουν ουσιώδεις διαφορές μεταξύ των 2 σκευασμάτων, ενώ οι βιολογικές τους ιδιότητες φαίνεται να είναι παρόμοιες.<sup>9,20-22,29,30</sup> Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των ΕΘΥ είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις που εκδηλώνονται κατά κανόνα κατά τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας (14% των ασθενών που λαμβάνουν *a*-galactosidase και 67% των ασθενών που λαμβάνουν *b*-galactosidase).<sup>9,20-22,29,30</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι αλλεργικές αντιδράσεις είναι ήσσονες και εύκολα αντιμετωπίζονται με χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντι-ισταμινικών, ενώ η πλειονότητα των ασθενών ανέχονται καλά τη μακροχρόνια χορήγηση ΕΘΥ.<sup>9,20-22,29,30</sup>

Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι η ΕΘΥ καθυστερεί την καρδιακή νόσο μειώνοντας την καρδιακή μάζα, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία, τις δερματικές βλάβες και τα συμπτώματα της περιφερικής νευροπάθειας.<sup>9,20-22,29,30</sup> Τέλος, παρόλο που η αποτελεσματικότητα της ΕΘΥ δεν έχει τεκμηριωθεί στην πρόληψη των ΑΕΕ, η ΕΘΥ καθυστερεί ή προλαμβάνει τις καρδιακές και νεφρικές επιπλοκές της νόσου, που αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης πρωτοεμφανιζόμενου ή υποτροπιάζοντος ΑΕΕ. Κατά συνέπεια η χορήγηση ΕΘΥ συνιστάται στους ασθενείς με νόσο Fabry και ΑΕΕ στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης.<sup>9,20-22,29,30</sup> Τέλος σε ασθενείς με νόσο Fabry και ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΙΑΕΕ) συνιστάται έναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η νόσος Fabry είναι μία κληρονομική πολυσυστηματική νόσος που οφείλεται στην ολική ή μερική ανεπάρκεια του ενζύμου *a*-Gal Α και η οποία ταξινομείται στις σφιγγολιπιδώσεις (υπο-ομάδα των αθροιστικών λιπιδωσικών νοσημάτων). Οι κύριες νευρολογικές εκδηλώσεις αφορούν το περιφερικό (νευροπαθητικό

άλγος – επώδυνη νευροπάθεια, διαταραχές αυτονομίου νευρικού συστήματος, διαταραχές αντίληψης θερμοού-ψυχρού, αξονική πολυνευροπάθεια, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΑΕΕ, κατάθλιψη, επιληπτικές κρίσεις, δολιχοεκτασία αγγείων εγκεφάλου). Οι διαθέσιμες ΕΘΥ φαίνονται να είναι ασφαλείς και να καθυστερούν τις καρδιολογικές εκδηλώσεις, να βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία, τις δερματικές βλάβες και τα συμπτώματα της περιφερικής νευροπάθειας. Κατά συνέπεια είναι προφανές ότι η έγκαιρη διάγνωση της νόσου είναι πρωταρχικής σημασίας για την βέλτιστη δυνατή έκβαση των ασθενών. Επομένως η παρουσία νευροπάθειας λεπτών ινών ή η εκδήλωση πολλαπλών ΙΑΕΕ σε νεαρά άτομα σε συνδυασμό με ορισμένες χαρακτηριστικές δερματικές βλάβες (αγγειοκεράτωμα, λεμφοίδημα) ή απεικονιστικά ευρήματα (σημείο του προσκεφαλαίου, δολιχοεκτασία σπονδυλοβασικού αγγειακού συστήματος) θα πρέπει να εγείρουν τη διαγνωστική υπόνοια της νόσου στον κλινικό νευρολόγο.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lampe C, Bellettato CM, Karabul N, Scarpa M. Mucopolysaccharidoses and other lysosomal storage diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:431-455
2. Pisani A, Visciano B, Roux GD, Sabbatini M, Porto C, Parenti G, Imbriaco M. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2012;107:267-275.
3. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* 2009; 40:788-794
4. Baptista MV, Ferreira S, Pinho-E-Melo T, Carvalho M, Cruz VT, Carmona C, Silva FA, Tuna A, Rodrigues M, Ferreira C, Pinto AA, Leitão A, Gabriel JP, Calado S, Oliveira JP, Ferro JM; Portuguese Young STROKE Investigators. Mutations of the GLA gene in young patients with stroke: the PORTYSTROKE study--screening genetic conditions in Portuguese young stroke patients. *Stroke.* 2010; 41:431-436
5. Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:440-447.
6. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79: 31-40.
7. 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; 38:769-771.

8. Wendrich K, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M. Neurological manifestation of Fabry disease in females. *Contrib Nephrol.* 2001;136:241-244.
9. Bersano A, Lanfranchi S, Valcarengi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand.* 2012;126:77-97.
10. Moller AT, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, Sommer C, Hasholt L, Bach F et al. Small-fibre neuropathy in female Fabry patients : reduced allodynia and skin blood flow after topical capsaicin. *J Peripher Nerv Syst.* 2006;11:119-125
11. Grewal RP. Psychiatric disorders in patients with Fabry's disease. *Int J Psychiatry Med.* 1993;23:307-312.
12. Schiffmann R. Neuropathy and Fabry disease: pathogenesis and enzyme replacement therapy. *Acta Neurol Belg.* 2006;106:61-65.
13. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M; FOS European Investigators. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006;95:86-92.
14. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, Lemay R, Tylki-Szymanska A, Wilcox WR. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008;64:550-555.
15. Lien YH, Lai LW, Lui CY. Unexpected diagnosis of fabry disease in an 80-year-old man with syncope. *Cardiology.* 2001;96:115-116.
16. Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, Walter U, Mix E, Löhr M, Harzer K, Strauss U, Pahnke J, Grossmann A, Benecke R. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 2005; 366:1794-1796.
17. Fellgiebel A, Keller I, Marin D, Müller MJ, Schermuly I, Yakushev I, Albrecht J, Bellhäuser H, Kinader M, Beck M, Stoeter P. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology.* 2009;72:63-68.
18. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci.* 2007; 257:258-63.
19. Schiffmann R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91:48-52.
20. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, Rolfs A, Rivera A, Waldek S, Germain DP. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010;103:641-59.
21. Αναστασάκης Α, Σεβδαλής Η, Παπαθεοδώρου Ε, Στεφανάδης Χ. Νόσος Anderson-Fabry: Μια μυοκαρδιοπάθεια που θεραπεύεται. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση.* 2010; 51:342-353
22. Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurol Sci.* 2010;31:299-306.
23. Simoncini C, Orsucci D, Gori S, Giorgi FS, Cosotini M, Siciliano G, Mancuso M. Fabry disease with atypical neurological presentation: report of a case. *Neurologist.* 2012;18:413-414.
24. Linart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Naderson-Fabry disease results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007; 28:1128-1135.
25. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, Muller AT, Hilz MJ. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol.* 2011;27;11:61.
26. Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, Quirk JM, Scott LJ, Dambrosia JM, Barton NW, Schiffmann R. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve.* 2002; 26:622-629.
27. Burlina AP, Manara R, Caillaud C, Laissy JP, Severino M, Klein I, Burlina A, Lidove O. The pulvinar sign: frequency and clinical correlations in Fabry disease. *J Neurol.* 2008; 255:738-744.
28. Ginsberg L, Manara R, Valentine AR, Kendall B, Burlina AP. Magnetic resonance imaging changes in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2006; 95:57-62.
29. Schaeffer RM, Tylki-Szymanska A, Hilz MJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs.* 2009; 69:2179-2205
30. Jardim L, Vedolin L, Schwartz IV, Burin MG, Cecchin C, Kalakun L, Matte U, Aesse F, Pitta-Pinheiro C, Marconato J, Giugliani R. CNS involvement in Fabry disease: clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2004; 27:229-240.
31. Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, Cole JW, Stern B, Dobbins M, Grace ME, Nazarenko I, Dobrovolny R, McDade E, Desnick RJ. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke.* 2010; 41:78-81.
32. Schreiber W, Udvardi A, Kristoferitsch W. Chronic meningitis and lacunar stroke in Fabry disease. *J Neurol.* 2007; 254:1447-1449.
33. Brouns R, Sheorajpanday R, Braxel E, Eyskens F, Baker R, Hughes D, Mehta A, Timmerman T, Vincent MF, De Deyn PP. Middelheim Fabry Study (MiFaS): a retrospective Belgian study on the prevalence of Fabry disease in young patients

- with cryptogenic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007; 109:479-484.
34. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, Van den Broeck M, Belachew S, Van Broeckhoven C, Redondo P, Hemelsoet D, Fumal A, Jeangette S, Verslegers W, Baker R, Hughes D, De Deyn PP; BeFaS Investigators. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke.* 2010; 41:863-868.
35. Sarikaya H, Yilmaz M, Michael N, Miserez AR, Steinmann B, Baumgartner RW. Zurich Fabry study - prevalence of Fabry disease in young patients with first cryptogenic ischaemic stroke or TIA. *Eur J Neurol.* 2012; 19:1421-1426.
36. Dubuc V, Moore DF, Gioia LC, Saposnik G, Selchen D, Lanthier S. Prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:1288-1292
37. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, Böttcher T, Heuschmann PU, Tatlisumak T, Tanislav C, Jungehulsing GJ, Giese AK, Putaala J, Huber R, Bodechtel U, Lichy C, Enzinger C, Schmidt R, Hennerici MG, Kaps M, Kessler C, Lackner K, Paschke E, Meyer W, Mascher H, Riess O, Kolodny E, Norrving B; Stroke in Young Fabry Patients (sifap) Investigators. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke.* 2013;44:340-349.