

Fabryho choroba-lysozomální onemocnění ze střádání s multiorgánovým postižením

MUDr. Lubor Golář

II. interní klinika VFN a 1. LF UK

Fabryho choroba je dědičné metabolické onemocnění ze střádání. Dědičnost je gonozomálně recesivní, ale onemocnět mohou také ženy. Mutace genu způsobuje nedostatek enzymu α -galaktosidázy A, který vede k hromadění globotriaosylceramidu v buňkách různých tkání a jejich poškození. Jedná se o onemocnění vzácné, které se může projevit již v dětství příznaky z postižení periferních nervů (parestéziemi, bolestmi končetin, horečkami). V dospělosti je typické postižení srdce hypertrofickou kardiomyopatií a selhání ledvin. Postižení může být i centrální nervový systém, gastrointestinální trakt, sluch i vestibulární ústrojí. Charakteristickým nálezem jsou angiokeratomy na kůži a cornea verticillata na rohovce. Léčba nemoci spočívá v substituci chybějícího enzymu a kontrole symptomů. V článku jsou uvedeny 3 kazuistiky charakterizující závažné postižení Fabryho chorobou a nutnost na tuto diagnózu myslet.

Klíčová slova: Fabryho choroba, hypertrofická kardiomyopatie, selhání ledvin, lysozomální onemocnění ze střádání.

Fabry disease – lysosomal storage disease with multiorgan involvement

Fabry disease is an inherited lysosomal storage disorder. The inheritance is gonosomal recessive but females can also be involved. A gene mutation causes a shortage of the enzyme α -galactosidase A leading to storage of globotriaosylceramide in cells of various tissues and their damage. It is a rare disease which manifests in childhood with symptoms secondary to peripheral nerve involvement (paresthesias, pain of extremities, fevers). Hypertrophic cardiomyopathy and renal disease leading to failure of function are characteristic. Involvement of central nervous system, gastrointestinal tract, ear and vestibular apparatus may also be present. Typical manifestations are angiokeratomas of skin and corneal opacities called cornea verticillata. The treatment consists of enzyme substitution of missing enzyme and control of symptoms. There are 3 case reports demonstrating the serious involvement in Fabry disease discussed in the paper.

Key words: Fabry disease, hypertrophic cardiomyopathy, renal failure, lysosomal storage disease.

Interní Med. 2012; 14(10): 378–382

Úvod

Fabryho choroba je vzácné dědičné onemocnění patřící mezi lysozomální choroby ze střádání (1). Je způsobeno mutací genu pro enzym α -galaktosidázu A. Následkem mutace dochází k nedostatku enzymu a hromadění globotriaosylceramidu (GL-3) v lysozomech buněk různých tkání s postižením jejich funkce. Onemocnění je gonozomálně recesivní, neboť gen je lokalizován na chromozomu X, ale onemocnět mohou také ženy. Příčinou postižení u žen je nejspíše „lyonizace“, náhodná inaktivace jednoho z X chromozomů (2). Pokud zůstává aktivní buňka s postiženým genem, může dojít k jejímu poškození.

Prevalence choroby se udává 1 případ na 100 tisíc obyvatel. Pravděpodobně je však onemocnění často nerozpoznáno a jeho výskyt bude častější.

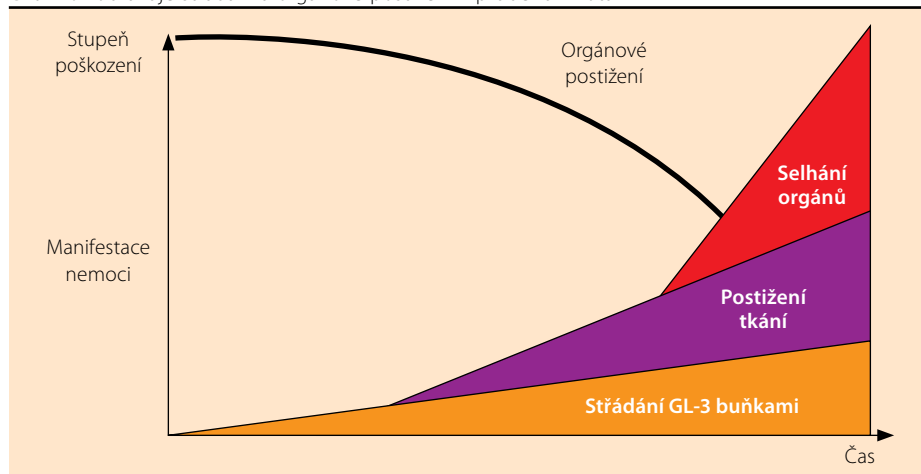
Klinický obraz

Ke střádání dochází dokonce již intrauterině. Po narození vede akumulace GL-3 postupně k poškození tkání a následně k orgánovému selhání (graf 1) (3). Přehled orgánového postižení obsahuje tabulka 1. Klasická forma choroby se projevuje již v dětství postižením periferní nervové soustavy (bolestmi, pálením dlaní a cho-

didel, horečkami, gastrointestinálními příznaky). Ve druhém a třetím deceniu se přidává postižení srdce (hypertrofická kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu, vzácně i postižení srdečních chlopní) a postižení ledvin, které vede k terminálnímu selhání jejich funkce. Charakteristický bývá EKG nález krátkého PQ a voltážových kriterií hypertrofie levé komory. Častěji se vyskytují také cévní mozkové příhody. Při očním vyšetření nacházíme korneální opacity zvané cornea verticillata a tortuositu spojivkových i retinálních cév. Postižení zraku zpravidla nevede k vážnějšímu omezení zrakové ostrosti. Postižení kůže se projevuje angiokeratomy, které jsou sice charakteristické, ale nejsou pro Fabryho chorobu specifické. Někdy mohou krvácet a jsou nepříjemné z kosmetického hlediska. Angiokeratomy jsou typicky lokalizovány na bocích, hýždích, flexorové straně stehna a v genitální krajině. Velmi závažné bývá postižení sluchu, které často vede k úplné hluchotě. Nepříjemné a na terapii rezistentní je vertigo při postižení vestibulárního aparátu. U žen je postižení většinou mírnější a manifestuje se později. Mezi našimi pacient-

šimu omezení zrakové ostrosti. Postižení kůže se projevuje angiokeratomy, které jsou sice charakteristické, ale nejsou pro Fabryho chorobu specifické. Někdy mohou krvácet a jsou nepříjemné z kosmetického hlediska. Angiokeratomy jsou typicky lokalizovány na bocích, hýždích, flexorové straně stehna a v genitální krajině. Velmi závažné bývá postižení sluchu, které často vede k úplné hluchotě. Nepříjemné a na terapii rezistentní je vertigo při postižení vestibulárního aparátu. U žen je postižení většinou mírnější a manifestuje se později. Mezi našimi pacient-

Graf 1. Zobrazuje střádání a orgánové postižení v průběhu života



Tabulka 1. Postižení orgánů Fabryho chorobou

Orgán	Klinický nález
Srdce	■ Hypertrofická kardiomyopatie ■ Srdeční selhání ■ Dynamická obstrukce výtokového traktu levé komory ■ Poruchy atrioventrikulárního převodu ■ Arytmie
Ledviny	■ Mikroalbuminurie ■ Proteinurie ■ Chronické selhání ledvin
Centrální nervový systém	■ Ložiskové postižení bílé i šedé hmoty CNS ■ Cévní mozkové příhody
Periferní nervový systém	■ Polyneuropatie s postižením pomalých vláken ■ Bolesti ■ Parestézie
Gastrointestinální trakt	■ Průjmy ■ Obstipace ■ Bolesti břicha
Kůže	■ Angiokeratomy
Oči	■ Cornea verticillata
Sluch a vestibulární ústrojí	■ Hypakuzie ■ Vertigo

kami ale není výjimečné ani terminální selhání ledvin ve 3–4. decenniu. U obou pohlaví se mohou vyskytovat také formy, které postihují pouze jeden orgán (např. kardiální nebo renální formy choroby). U takto postižených pacientů bývá přítomna reziduální aktivita α -galaktosidázy A. Postižení žen a často také mužů může být velmi variabilní, a to dokonce i v rámci jedné rodiny. Studie zabývající se korelacemi genotypu a fenotypu tuto variabilitu nevysvětlují. U žen může být příčinou již zmíněná lyonizace. Bez léčby má postižení u mužů zpravidla progresivní charakter a vede k závažnému orgánovému postižení.

Diagnóza

U mužů potvrdíme diagnózu stanovením hladiny α -galaktosidázy A v plazmě, leukocytech nebo fibroblastech. Hladiny jsou nulové nebo velmi nízké. Pacienti s izolovaným orgánovým postižením mívají přítomnu reziduální aktivitu enzymu. U žen se hodnoty enzymu často překrývají s hodnotami u zdravé populace, diagnózu musí proto potvrdit molekulárně genetické stanovení mutace. Při neznalosti mutace je toto vyšetření náročné a nehodí se ke screeningovému vyšetření. Screening je naopak možný u mužů stanovením hladiny enzymu i ze suché kapky.¹

1. Metoda suché kapky spočívá v přenesení kapky krve na filtrační papír, usušení a dopravě do laboratoře ke stanovení aktivity enzymu. Teprve při její nízké hodnotě se stanovuje aktivita v plazmě, popř. leukocytech a fibroblastech.

Tabulka 2. Přehled specifické a podpůrné terapie Fabryho choroby

Cíl léčby	Intervence
Deficit α -galaktosidázy	Enzym-substituční terapie Chaperony* Genetická terapie*
Poškození modifikující léky	ACE-inhibitory Statiny
Symptomatická	Analgetika, gastrointestinální terapie
Selhání ledvin	Dialýza, transplantace ledvin
Arytmie, ischemická choroba srdeční	Kardiostimulace, implantabilní defibrilátor, revaskularizace, transplantace srdce
* budoucí léčba	

Terapie

K dispozici máme jednak nespecifickou léčbu (analgetika, protektivní účinek ACE-inhibitorů na ledviny, kardiostimulaci, psychoterapii...) a jednak léčbu specifickou (tabulka 2). Ta spočívá v náhradě chybějícího enzymu. Rekombinantně vyrobený enzym se podává intravenózně 1x za 14 dnů v krátké infuzi. Zkouší se také malé molekuly (tzv. chaperony), které se na enzym naváží, stabilizují ho a tím zvyšují jeho účinnost. Jejich použití je ale možné jen u pacientů s reziduální aktivitou enzymu. Hlubokou budoucností je genová terapie.

Jelikož je léčba finančně velmi nákladná, je soustředěna do Centra pro Fabryho chorobu na II. interní klinice kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK v Praze. Infuze jsou podávány v tomto centru nebo ve spolupráci se zdravotnickými zařízeními v místě bydliště. Vzhledem k postižení mnoha orgánů je nezbytná mezioborová spolupráce. Spolupracujeme s pediatri, nefrology, neurology, oftalmology, dermatology, rehabilitačními odborníky i psychology. Nepostradatelná je spolupráce s Ústavem dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK.

Kazuistika 1

64letý nemocný byl doporučen k vyšetření na kardiologii pro hypertrofii levé komory na EKG potvrzenou echokardiografickým vyšetřením. O Fabryho chorobě u nemocného se nevědělo ani přes dlouhodobé onemocnění ledvin. Otec nemocného zemřel v 63 letech, příčina nebyla známa, matka zemřela v 83 letech na leukemii. Léčila se ale také se srdcem, měla kardiostimulátor a také onemocnění ledvin. Matka měla 5 sourozenců, z toho zemřeli 3 v mladším věku. Nemocný má 2 syny, kteří jsou zdraví.

Nemocný má v anamnéze chronické selhání ledvin. Porucha funkce ledvin se zjistila ve 48 letech a od 50 let věku byl dialyzován. Zpočátku se jednalo o hemodialýzu, poté byl léčen peritoneální dialýzou a v 53 letech pro-

dělal transplantaci ledvin. Štěp má dosud normální funkci. Nemocný se cítí dobře a je aktivní. Sekundární arteriální hypertenze není přítomna. Sluch je dlouhodobě horší. Nemocný neudává parestézie, bolesti, horečky ani gastrointestinální příznaky a podobné příznaky neměl ani v dětství.

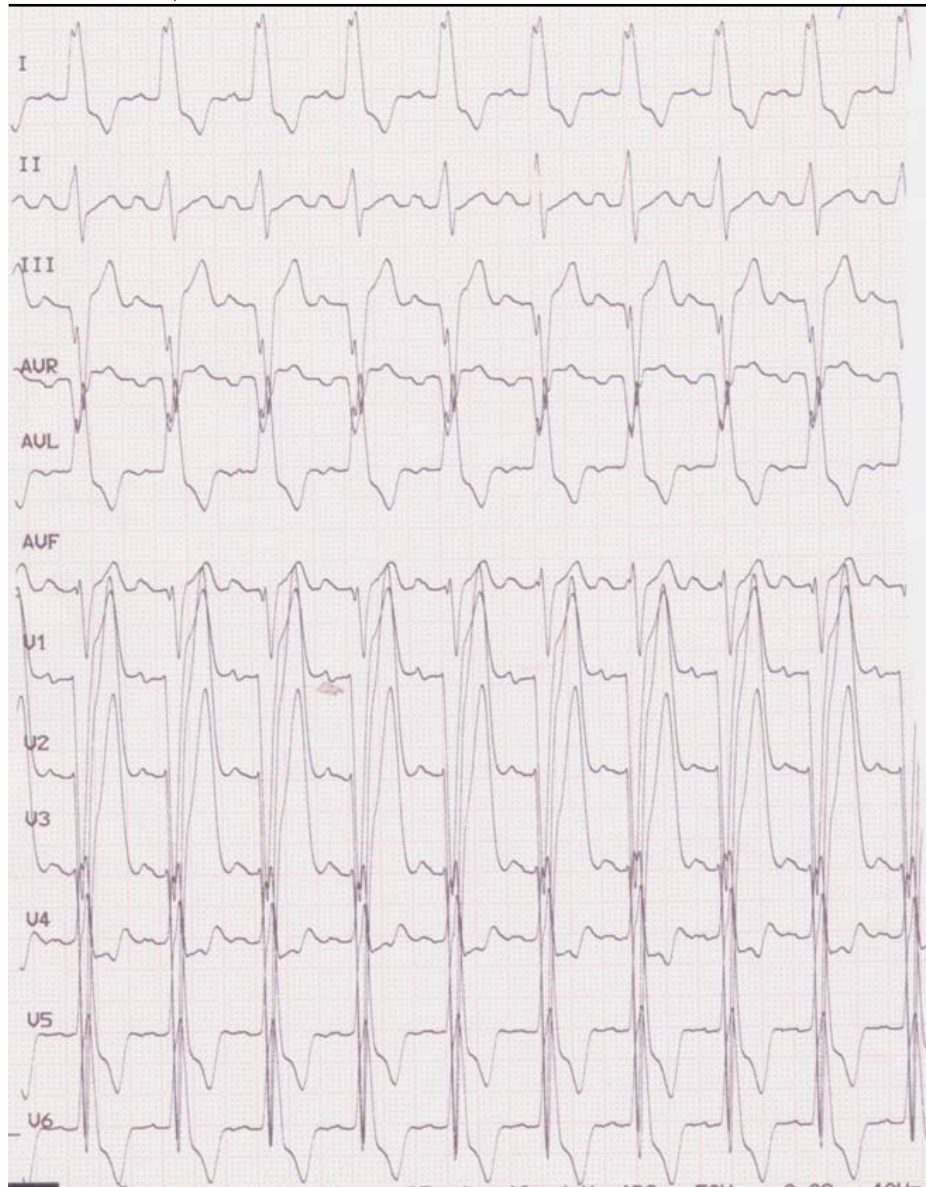
Při fyzikálním vyšetření zjišťujeme Tk 130/80, srdeční frekvence je 78/min. Na kůži trupu se nachází ojedinělé angiokeratomy, v pravé jámě kyčelní je hmatný štěp. Na EKG jsou přítomny známky hypertrofie levé komory. (Obrázek 1). Echokardiografie potvrzuje koncentrickou hypertrofii LK, která je výrazná (tloušťka septa v diastole je 20 mm, tloušťka bazálního segmentu zadní stěny je relativně tenčí pravděpodobně při fibróze zadní stěny). Odesíláme plazmu ke stanovení hladiny α -galaktosidázy. Její nízká hladina v plazmě i leukocytech potvrzuje diagnózu Fabryho choroby, kterou následně potvrzuje i molekulárně genetické vyšetření. Přes nepřítomnost jiných zjevných příznaků nemoci je postižení srdce i ledvin pokročilé. Zahájili jsme enzym-substituční terapii agalsidázou A, zpočátku v rámci klinické studie (dle randomizace v jednotýdenních intervalech) a po jejím skončení jsme pokračovali ve standardním podávání enzymu 1x za 14 dní. Stav nemocného se nehorší, nález na srdci neprogreduje a funkce ledvin jsou stabilní.

Kazuistika 2

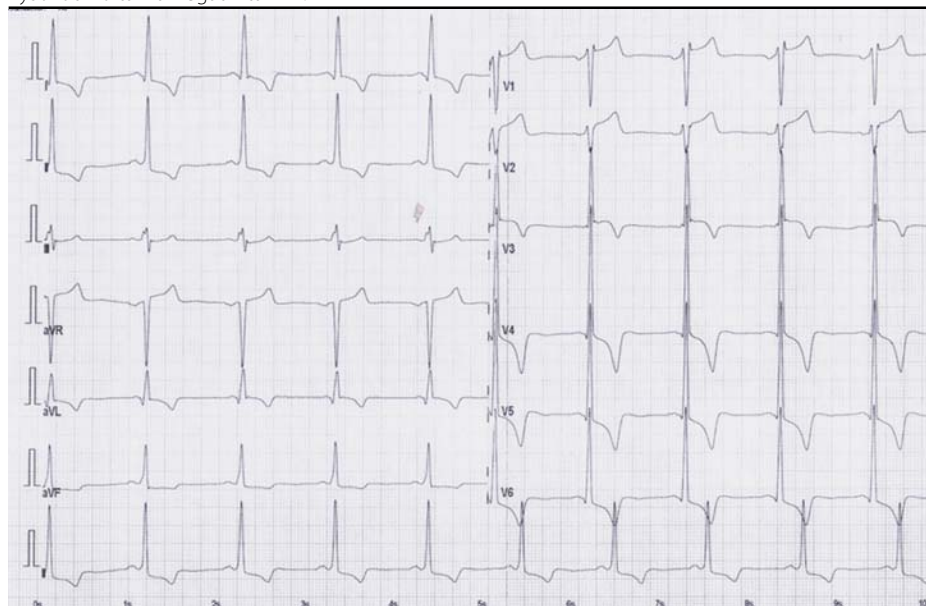
48letý nemocný byl vyšetřen v kardiologické ambulanci pro podezření na hypertrofickou kardiomyopatii. K vyloučení Fabryho choroby byla odeslána krev na vyšetření aktivity α -galaktosidázy A. Její nízká aktivita v plazmě i leukocytech diagnózu Fabryho choroby potvrdila. Následně potvrdilo diagnózu i molekulárně genetické vyšetření.

V rodině se rovněž o Fabryho chorobě nevědělo. Otec zemřel v 60 letech na selhání jater. Matce je 76 let a léčí se s asthma bronchiale.

Obrázek 1. EKG s blokádou levého raménka, vysokou voltáží a změnami v repolarizaci. Typický nálezk krátkého PQ není přítomen.



Obrázek 2. EKG s charakteristicky krátkým PQ, neúplnou blokádou pravého raménka Tawarova, vysokou voltáží a negativitami T.



Sourozence nemá. Dvě dospělé dcery se cítí dobře a nemají známky orgánového postižení, ale mutaci genu po otci zdědily.

Nemocný má v osobní anamnéze borreliózu s bolestmi kloubů. Cítí se ale dobře, a i přes výraznou hypertrofii LK neuguje obtíže. Ani v dětství se nevyskytly příznaky typické pro klasickou formu choroby (horečky, bolesti, parestezie, gastrointestinální obtíže). V minulosti aktivně sportoval a ničím nebyl limitován.

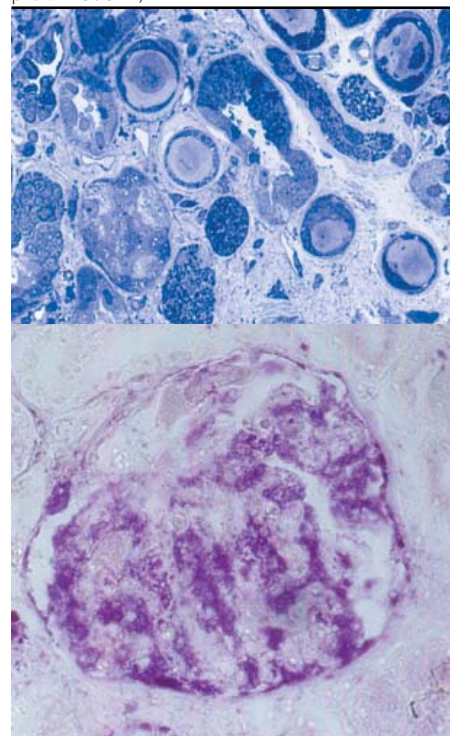
V objektivním nálezu je Tk 110/80, srdeční frekvence 65/min a fyzikální nálezk je bez pozoruhodností. Funkce ledvin jsou normální, není přítomna proteinurie, pouze při očním vyšetření se zjistila ojedinělá mikroaneurysmata a větší tortuozita spojivkových cév. S tímto nálezem se u Fabryho choroby setkáváme často. Nebyla ale přítomna charakteristická Cornea verticillata. U nemocného jsme zahájili enzym-substituční terapii v doporučeném dávkování ve 2týdenních intervalech a jeho stav je rovněž stabilizován.

Kazuistika 3

35letý nemocný byl doporučen k vyšetření z nefrologie. V dětství měl opakovaně horečky, bolesti rukou i chodidel, ale příčina nebyla objasněna ani při opakovaných vyšetřeních a hospitalizacích.

Krátce před vyšetřením u nás bylo zjištěno poškození ledvin se středně velkou proteinurií

Obrázek 3. Histologický nálezk na ledvinách – variabilní střídání v glomerulech a tubulech (zapůjčeno prof. Ellederem)



a středně těžkou renální insuficiencí. Renální biopsie stanovila dg. IgA nefropatie. V biopstickém materiálu však byla nalezena depozita svědčící pro onemocnění ze strádání (obrázek 3). Vyšetření aktivity α -galaktosidázy A potvrdilo diagnózu Fabryho choroby. Echokardiografie prokázala normální nález na srdci. Byla zahájena enzym-substituční terapie, avšak glomerulární filtrace byla v době zahájení terapie již významně snížena. I přes enzym-substituční léčbu se funkce ledvin dále zhoršovaly a byla zahájena hemodialýza. Problémem zůstaly také bolesti rukou a chodidel, jejichž podkladem je polyneuropatie. Léčba analgetiky a gabapentinem má doposud jen omezený efekt.

Závěr

Fabryho choroba je dědičné multiorgánové onemocnění se závažnou prognózou. Na našich pacientech jsme se snažili demonstrovat variabilitu postižení. V prvním případě se u nemocného jedná o dominantní postižení ledvin a srdce. Ve druhém případě pouze o postižení srdce a ve třetím případě se jedná o klasickou formu nemoci, kde prognózu sice určuje posti-

žení ledvin, ale kvalita života je výrazně ovlivněna těžkou polyneuropatií rezistentní na léčbu. Z příkladů je také patrné, že se diagnóza často stanoví se značným zpožděním. Z klinických studií, databází i empirických zkušeností je známo, že léčba je tím účinnější, čím dříve se zahájí. Tento článek má za cíl na Fabryho chorobu upozornit. Na tuto diagnózu je třeba myslet jak při nejasném postižení srdce nebo ledvin, tak při horečkách, bolestech, parestéziích. Několik pacientů jsme diagnostikovali díky dobré spolupráci s dermatology i oftalmology, kteří odeslali včas pacienty s nálezem angiokeratomů, resp. cornea verticillata při vyšetření. Včasná diagnóza umožní nemocným včasnou léčbu ještě před rozvinutím orgánového postižení.

Literatura

1. Desnick RJ, Brady R, Barranger J. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 338–346.
2. Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the α -galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *J Mol Med.* 2005 Aug; 83(8): 647–654. Epub 2005 Apr 2.
3. Elleder M. Sequelae of storage in Fabry disease-pathology and comparison with other lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl.* 2003 Dec; 92(443): 46–53.
4. Baehner F, Kampmann C, Whybrae C. Enzyme replacement therapy in heterozygote females with Fabry disease: Results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis* 26; 2003; 26: 617–662.
5. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9–16.
6. Thurberg BL, Byers HR, Granter SR, et al. Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease by repeated skin biopsies. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 900–908.
7. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77–86.
8. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94: 153–158.

Článek přijat redakcí: 25. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 3. 10. 2012

MUDr. Lubor Golán

II. interní klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
lgolan@vfn.cz
