

Fabryho choroba

Fabryho choroba – klinický obraz, diagnostika a léčba

MUDr. Lubor Golář

II. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Fabryho choroba patří mezi lysozomální dědičné choroby ze střádání. Její příčinou je mutace genu pro enzym alfa-galaktosidázy A s následným hromaděním globotriaosylceramidu v buňkách a jejich poškozením. Přestože je gen lokalizován na X chromozomu, mohou onemocnět také ženy. Většinou je poškození žen mírnější. Klasická forma nemoci se projevuje již v dětství bolestmi, horečkami nebo paresteziemi při postižení periferní nervové soustavy. Později se přidává postižení kardiovaskulárního systému (hypertrofická kardiomyopatie, převodní poruchy) a selhání ledvin. Typické je postižení kůže angiokeratomy, nález opacit na rohovce (cornea verticillata). Nepříjemné bývá postižení vestibulárního aparátu a hluchota. Existují také formy, které se manifestují postižením jednoho orgánu.

Specifická léčba spočívá v náhradě chybějícího enzymu, která se provádí nitrožilně v inter-

valech 14 dnů. Léčba je účinnější, zahájí-li se včas před rozvojem pokročilejšího orgánového poškození, které může být ireverzibilní.

Péče o pacienty s Fabryho chorobou vyžaduje přístup řady specialistů a je třeba na ni v diferenciální diagnostice nejasných případů myslet.

Fabryho choroba – kazuistika

MUDr. Gabriela Dostálová

II. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

53letý nemocný byl odeslán praktickým lékařem pro nově diagnostikovanou arteriální hypertenzi (TL mezi 140–160/90 mmHg) ke kardiologickému vyšetření. Během echokardiografického vyšetření byla zjištěna hypertrofie levé komory, neodpovídající svou tíží krátce trvající arteriální hypertenzi, nemocný byl s podezřením na hypertrofickou kardiomyopatii odeslán k dalšímu vyšetření.

Vzhledem k tomu, že se u nemocného jednalo o postižení pouze jediného orgánu – zcela bez subjektivních potíží, kromě námahově váza-

né dušnosti NYHA II, bylo provedeno vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) a provedena endomyokardiální biopsie.

Dle MRI přítomný late enhancement subendokardiálně, následně dle endomyokardiální biopsie na ultrastrukturální úrovni prokázán morfologický korelát střádání globotriaosylceramidu v kardiomyocytech. Diagnóza Fabryho nemoci byla potvrzena i nízkou hladinou alfa galaktosidázy v plazmě. Vzhledem k postižení srdce byla zahájena enzym substituční terapie.

Jednalo se tedy o nemocného s postižením pouze jednoho orgánu, srdce (při plném vyjádření této choroby bývají nemocní postiženi nejen v oblasti kardiovaskulárního aparátu, mívají rovněž anamnézu CMP nebo TIA, postižení ledvin ve smyslu proteinurie a renální insuficience, postižení očí – cornea verticillata a kožní projevy – angiokeratomy). V dětství nemocný trpěl bolestivostí akrálních částí končetin, pocení nebylo postiženo.

Léčba osteoporózy žen a mužů stroncium ranelátem

Přednáška se zabývala souhrnem dat o přípravku stroncium ranelát v léčbě osteoporózy mužů i žen. Osteoporóza je nejčastější metabolické onemocnění skeletu charakterizované snížením mechanické odolnosti kosti s predispozicí jedince ke zvýšenému riziku zlomenin. Postihuje 7–8 % obyvatel, osteoporotická zlomenina hrozí každé 3. ženě a každému 6. muži ve věku nad 50 let, až 20 % pacientů na následky osteoporotických zlomenin umírá a 30 % se stává nesebestačnými. Osteoporóza se stává významným zdravotním i sociálním problémem. Jak ukazují data ze studie FIT, osteoporotická fraktura výrazně zvyšuje roční mortalitu postižených žen, zlomenina proximálního femuru je spojena s relativním rizikem (RR) úmrtí 6,7, vertebrální fraktury pak dokonce s RR 8,6.

Farmakoterapie osteoporózy

U postmenopauzálních žen s osteoporózou by měla být zvážena farmakoterapie. Zvláštní pozornost je třeba věnovat ženám s anamnézou nedávné zlomeniny, včetně fraktury krčku

femuru. Léky užívané při léčbě osteoporózy lze schematicky rozdělit do dvou skupin, na přípravky snižující resorpci a přípravky zvyšující kostní novotvorbu. Novější alternativní rozdělení přípravků vyděluje čtyři skupiny léků

- Léky „odstraňující“ příčinu
 - Estrogeny s nebo bez gestagenů
 - Tibolon
 - Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM) – raloxifen, bazedoxifen
- Přípravky chemicky blokující kostní metabolismus
 - Bisfosfonáty (alendronát, risedronát, ibandronát, zolendronát)
- Stimulátory či inhibitory buněčné aktivity
 - PTH a jeho deriváty, stroncium ranelát
- Přípravky zasahující do mezibuněčných regulací
 - denosumab

Stroncium ranelát je preparát inhibující kostní resorpci a zároveň zvyšující kostní formaci.

Podáváním stroncium ranelátu jsou příznivě ovlivňovány determinanty kostní síly – kostní hmota, mikroarchitektura, kvalita kosti. Pozitivně jsou ovlivněny charakteristiky jak trabekulární, tak kortikální kosti.

Je prokázáno, že stimuluje *in vitro* proliferaci lidských osteoblastů, zvyšuje se počet jejich replikací a narůstá produkce alkalické fosfatázy. Pro jeho antiresorpční účinek svědčí zvýšení produkce osteoprotegerinu a snížení hladiny RANKL. Narušuje rovněž cytoskeleton osteoklastů a zkracuje jejich přežívání. V klinické studii hodnotící párové kostní biopsie s použitím tetracyklinového značení u 268 nemocných s postmenopauzální osteoporózou prokázal ve srovnání s alendronátem signifikantně vyšší vliv na míru kostní novotvorby.

Stroncium ranelát prokázal svou dlouhodobou účinnost v léčbě osteoporózy v placebem kontrolovaných studiích. V pětileté placebem kontrolované studii TROPOS na 5 091 postmenopauzálních ženách, které denně užívaly 2 g stroncium ranelátu nebo placebo a byly suple-

mentovány kalcium a vitamínem D, bylo relativní riziko nevertebrálních zlomenin po pětileté léčbě sníženo o 15 % oproti placebové skupině. Zároveň došlo i k 24% redukci zlomenin obratlů. Tato data potvrzují účinnost dlouhodobé léčby stronciem ranelátem, což bylo potvrzeno i v další randomizované dvojité slepé studii SOTI, která byla zaměřena na potvrzení účinnosti a snášenlivosti terapie stronciem ranelátem. Do studie bylo zařazeno celkem 1 659 žen, které užívaly buď 2 g stroncium ranelátu či placebo a zároveň suplementaci kalcia a vitamínu D. Všechny pacientky měly anamnézu prodělané vertebrální zlomeniny a T skóre < -2,4. Po 3leté léčbě došlo u žen léčených stronciem ranelátem k 41% poklesu rizika vertebrální zlomeniny, novou zlomeninu utrpělo 28,4 % patientek v placebové skupině a 17,7 % ve skupině léčené. Ve skupině léčené byl rovněž zaznamenán nárůst BMD, a to o 8,1 % v oblasti bederní

páteře, o 8,3 % v oblasti krčku femuru a 9,8 % v oblasti kyčle. Po čtvrtém roce léčby pak došlo k další redukci počtu nových zlomenin obratlů. Stroncium ranelát si svůj kontinuální pozitivní efekt na kostní densitu bederní páteře a proximálního femuru zachovává i po osmi letech používání, jak prokazují extenze studií SOTI a TROPOS. Desetiletá extenze obou studií navíc prokazuje rovněž setrvalý efekt přípravku na snížení incidence jak vertebrálních, tak non-vertebrálních zlomenin

Úspěšný klinický program stronciem ranelátu u postmenopauzální osteoporózy vedl k výzkumu vlivu preparátu na osteoporózu mužů. Ve studii MALEO (Male Osteoporosis Study) bylo sledováno 261 mužů s primární mužskou osteoporózou, kteří byli léčeni buď stronciem ranelátem či placebem. Po dvou letech léčby BMD v oblasti L páteře, krčku femuru i celkového proximálního femuru se signifikantně zvýšila

proti počátku v porovnání s placebem (+9,8 %, +3,3 % a +3,7 %). Ukazatele kostní resorpce se signifikantně snížily a osteoformace zůstala zachována.

Stroncium ranelát je zařazen do aktuálních Evropských doporučení pro léčbu postmenopauzální osteoporózy. Je efektivní v redukci rizika fraktur vertebrálních, proximálního femuru i ne-vertebrálních u postmenopauzálních žen. Setrvalá a konzistentní účinnost stronciem ranelátu byla prokázána až po dobu 10 let. U mužské osteoporózy léčba vede k podobným změnám BMD i reakci markerů obratu jako u žen. Má pozitivní vliv na mikroarchitekturu trabekulární i kortikální kosti.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

III. interní klinika – nefrologická,
revmatologická, endokrinologická
FN a LF UP Olomouc