

Fabryho choroba

Solík P, Lesný P, Luknár M, Varga I, Gonçalvesová E

Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Bratislava, Slovenská republika

Solík P, Lesný P, Luknár M, Varga I, Gonçalvesová E. **Fabry disease.** Cardiology Lett. 2012;21(5):381–387

Abstract. Fabry disease is a progressive multisystem disease. It belongs among the rare, inherited, metabolic, so called lysosomal diseases. The essence of the disease is the mutation of a gene located on the long arm of the X-chromosome encoding the lysosomal enzyme alpha-galactosidase A. Partial or complete lack of activity of this enzyme results in the accumulation of glycosphingolipids fission products in the lysosomes of various cells. Affected are particularly endothelial cells, and therefore one of the main manifestations of the disease includes cardiovascular problems. Without treatment, the prognosis of patients is unfavourable and it is being understood that the prognosis is worse for men than women. The causes of death are mainly cardiovascular events and renal failure. The enzyme replacement therapy brings a significant improvement in prognosis of patients. Tab. 1, Fig. 9, Ref. 40. Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: Fabry disease – lysosomal diseases – angiokeratomas – myocardial hypertrophy – enzyme replacement therapy

Solík P, Lesný P, Luknár M, Varga I, Gonçalvesová E. **Fabryho choroba.** Cardiology Lett. 2012;21(5):381–387

Abstrakt. Fabryho choroba je progresívne multisystémové ochorenie. Patrí medzi vzácne, dedičné, metabolické, tzv. lyzozómové ochorenia. Podstatou ochorenia je mutácia génu lokalizovaného na dlhom ramienku X-chromozómu, kódujúceho lyzozomálny enzým alfa-galaktosidáza A. Čiastočné alebo úplné chýbanie aktivity tohto enzýmu má za následok hromadenie štiepných produktov glykosfingolipidov v lyzozómoch rôznych buniek. Porucha sa týka predovšetkým endotelových buniek, a preto medzi hlavné prejavy ochorenia patrí kardiovaskulárne postihnutie. Bez liečby je prognóza pacientov nepriaznivá, pričom platí, že prognóza mužov je horšia ako žien. Príčinou úmrtia sú najmä kardiovaskulárne príhody a zlyhanie obličiek. Vďaka enzýmovej substitučnej liečbe sa významne zlepšila prognóza pacientov. Tab. 1, Obr. 9, Lit. 40. Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: Fabryho choroba – lyzozómové ochorenia – angiokeratómy – hypertrofia myokardu – enzýmová substitučná terapia

V ľudskom organizme dochádza k neustálej obnove tkanív. Táto je zabezpečená odumieraním jednotlivých buniek a ich nahradením novými bunkami. Aby táto obnova mohla prebiehať, je potrebné zabezpečiť odbúranie jednotlivých stavebných zložiek buniek tak, aby sa dali opäť využiť. Jednou takouto stavebnou zložkou je skupina látok, zložená z bielkovín a polysacharidov (glykosfingolipidy). Na ich odbúranie je potrebná celá kaskáda enzýmov, ktoré sú v bunke uložené v lyzozómoch. Ak dôjde k nedostatočnej funkcii alebo úplnému chýbaniu aktivity niektorého z týchto enzýmov, naruší sa odbúranie látok a v lyzozómoch buniek dochádza k hromadeniu príslušného metabolitu. Týmto hromadením sa metabolitu v tkanivách môže byť postihnutý

nervový systém, cievy, srdce, obličky, zmyslové orgány a podobne. Môžeme teda hovoriť o multisystémovom ochorení.

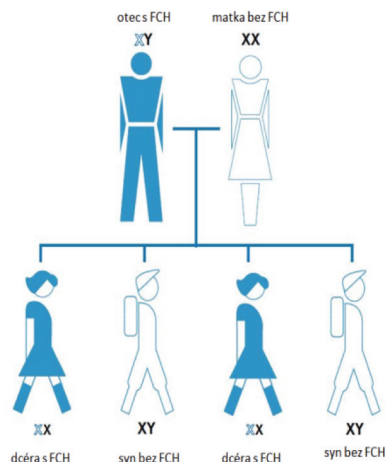
Epidemiológia a genetika

Fabryho choroba je po Gaucherovej chorobe druhým najčastejším lyzozómovým ochorením. Vyskytuje sa vo všetkých etnických skupinách. Odhadovaná prevalencia Fabryho choroby je od 1 : 40 000 u mužov a 1 : 117 000 v celej populácii (1). Posledné výskumy založené na genetickom skríningu ukázali, že ochorenie je 20-krát častejšie, ako sa predpokladalo. Výskyt sa

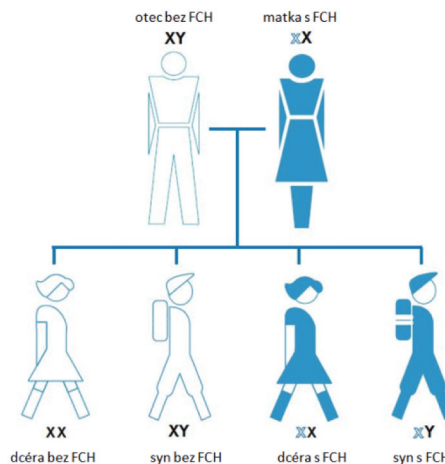
Z Oddelenia zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s. v Bratislave, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 1. septembra 2012; prijaté dňa 10. septembra 2012

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Peter Solík, PhD., Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Bratislava, Slovenská republika, e-mail: peter.solik@nusch.sk

Príklad dedičnosti Fabryho choroby pri postihnutí muža



Príklad dedičnosti Fabryho choroby pri postihnutej žene

**Obrázok 1 Schematické zobrazenie dedičnosti Fabryho choroby****Figure 1** Heritability of Fabry disease

Príklad dedičnosti Fabryho choroby pri postihnutí muža (*Heritability in man with Fabry disease*), otec s FCH (*father with FD*), matka bez FCH (*mother without FD*), dcéra s FCH (*daughter with FD*), syn bez FCH (*son without FD*), FCH – Fabryho choroba (*FD – Fabry disease*)

Príklad dedičnosti Fabryho choroby pri postihnutej žene (*Heritability in woman with Fabry disease*), otec bez FCH (*father without FD*), matka s FCH (*mother with FD*), dcéra bez FCH (*daughter without FD*), syn bez FCH (*son without FD*), dcéra s FCH (*daughter with FD*), syn s FCH (*son with FD*), FCH – Fabryho choroba (*FD – Fabry disease*)

blíži jednému postihnutému na 1 500 mužských novorodencov (2). Podstatou ochorenia je mutácia génu lokalizovaného na dlhom ramienku X-chromozómu, kódujúceho lyzozomálny enzým alfa-galaktosidáza A (alfa-Gal A). Čiastočné alebo úplné chýbanie aktivity tohto enzýmu má za následok hromadenie štiepných produktov glykosfingolipidov v lyzozómoch rôznych buniek. Keďže genetická informácia je pre tento enzým umiestnená na chromozóme X, ochorenie je v plnej miere vyvinuté u mužov a ženy sú postihnuté menej významne. Pri odovzdávaní genetickej informácie tak ženy predávajú náhodne jednej polovici svojich ženských i mužských potomkov chromozóm zdravý, druhej polovici ten poškodený. Vzhľadom na uvedené je u žien postihnutá polovica potomkov. Synovia, ktorí zdedia postihnutý gén (hemizygoti), budú mať Fabryho chorobu. Dcéry, ktoré gén zdedia, ju budú mať takisto, pričom môžu vykazovať široké spektrum klinického postihnutia (heterozygotky). Muži odovzdávajú svoj jediný chromozóm X (s chybnou genetickou informáciou) len dčérám, synom odovzdávajú len chromozóm Y. Preto majú všetky dcéry otcov postihnutých Fabryho chorobou defektný gén a naopak synovia sú vždy zdraví (3) (**obrázok 1**).

Defekty génu pre alfa-Gal A sú heterogénne a zahŕňajú viac ako 400 doteraz známych mutácií, ktoré sú zaznamenané v Databáze ľudských génových mutácií (Human Gene Mutation Database) (4). Väčšina postihnutých rodín má svoju špecifickú, „privátnu“ mutáciu, ktorá sa vyskytuje len v konkrétnej rodine a práve široká škála mutácií môže vysvetľovať variácie klinického obrazu Fabryho choroby. Hoci je pozitívna rodinná anamnéza

silným indikátorom Fabryho choroby, boli opísané aj príležitostné de novo alebo spontánne mutácie (5, 6). Negatívna rodinná anamnéza teda nevylučuje diagnózu Fabryho choroby.

Ochorenie ako prví nezávisle od seba opísali v roku 1898 dvaja dermatológovia, ktorí informovali o mladých pacientoch s generalizovanými angiokeratómami (kožnými léziami zahŕňajúcimi ektázie kožných kapilár) (3, 7). William Anderson v Anglicku opísal prípad 39-ročného pacienta, u ktorého sa postupne vyvinula proteinúria a lymfédém, na základe čoho predpokladal, že hlavnou príčinou kožných a obličkových zmien sú patologické zmeny ciev (8). Johannes Fabry v Nemecku diagnostikoval 13-ročného chlapca s „purpurou nodularis“, albuminúriou, aneuryzmami drobných ciev, vegetáciami na intíme a trombózou kapilár. Tento stav klasifikoval ako „angiokeratoma corporis diffusum“ (9). Preto ochorenie nazývame Fabryho chorobou, respektíve Andersonova – Fabryho choroba.

Patofyziológia

Podstatou ochorenia je hromadenie špecifického glykosfingolipidu globotriaosylceramidu (GL-3), (menej galaktozylglukozylceramidu) v endoteli a ďalších bunkách (podocytoch, v mezangálnych bunkách, glomerulárnych endotelových bunkách, bunkách distálnych tubulov, neurónoch) (3). Dochádza tak k poškodeniu štruktúry a funkcie viacerých orgánov, najmä však kardiovaskulárneho systému a obličiek.

Hoci ischemia nie je jediným patologickým mechanizmom, vzhľadom na poškodenie malých ciev v cerebrovaskulárnom systéme, srdci, obličkách, periférnom nervovom systéme a koži môže mať významnú úlohu v patogenéze Fabryho choroby. Hoci presný patogenetický mechanizmus spájajúci akumuláciu glykosfingolipidov s ischemickým poškodením tkaniva nie je jasný, môžu sa na ňom podieľať zmeny hrúbky cievnej steny až oklúzia lúmenov ciev spôsobené nahromadením patologického materiálu v endotelových bunkách, narušenie rovnováhy medzi vazodilatačnými a vazokonstrikčnými mechanizmami a trombotické a tromboembolické komplikácie (10, 11). Pretrvávajúce hromadenie GL-3 a následná dysfunkcia postihnutých buniek (napríklad uvoľňovanie určitých látok) a tkanív (napríklad ischemia) môžu vyvolať postupnú kaskádu orgánovo-špecifických patologických procesov, ktoré môžu zahŕňať protizápalové alebo neurohumorálne mechanizmy (uvoľnenie cytokínov, rastových faktorov) (12). V dôsledku toho sa môžu najmä v obličkách, srdci a cerebrovaskulárnom systéme vyvinúť tkanivové zmeny vo forme remodelácie tkaniva, hypertrofie, zápalu, fibrózy alebo sklerózy, ktoré môžu časovo značne predchádzať klinické príznaky. Včasné neurologické príznaky sú odrazom poruchy funkcie neurónov periférneho somatosenzorického a autonómneho nervového systému, ktorá je spôsobená ukladaním GL-3 vo vasa vasorum malých myelinizovaných a nemyelinizovaných vlákien (3, 13). Depozity v gangliách zadných rohov miechy zapríčínujú zmenu prahu bolesti (14). Hypohidróza je prejavom poškodenia periférnych autonómnych nervov (3, 15), ako aj drobných ciev v okolí potných žliaz (16). Cievne kožné lézie (angiokeratómy) sú spôsobené oslabením cievnej steny, ktoré je zapríčinené nahromadením GL-3 s rozvojom cievnych ektázií v pokožke a zamši (17). Zmeny, ktoré takto vznikajú v jednotlivých tkanivách, sú nevratné.

Klinické prejavy

Každý pacient s Fabryho chorobou je unikátny vzhľadom na vek pri prejavoch prvých príznakov, kombináciu klinických prejavov, progresiu ochorenia a vzhľadom na výskyt sprievodných ochorení. Hoci existuje výrazná fenotypová variabilita, takmer všetkým mužom a väčšine ženských heterozygotiek sa rozvinú prvé príznaky už v detstve, čo spôsobuje značnú morbiditu i napriek absencii orgánovej dysfunkcie. Boli opísané tri rôzne fenotypy ochorenia: 1. Klasická Fabryho choroba, prítomná u väčšiny mužov (ktorí majú menej ako 1 % reziduálnej enzýmovej aktivity). 2. Kardiálny typ (s prevažujúcim alebo výhradným srdcovým postihnutím) je opísaný u niektorých mužov s reziduálnou enzýmovou aktivitou 1 – 10 %. 3. Ženský typ ochorenia, kde závažnosť postihnutia môže siahať od klasického ťažkého mužského typu až po formu bez akýchkoľvek klinických príznakov (18, 19) (**tabuľka 1, obrázok 2**).

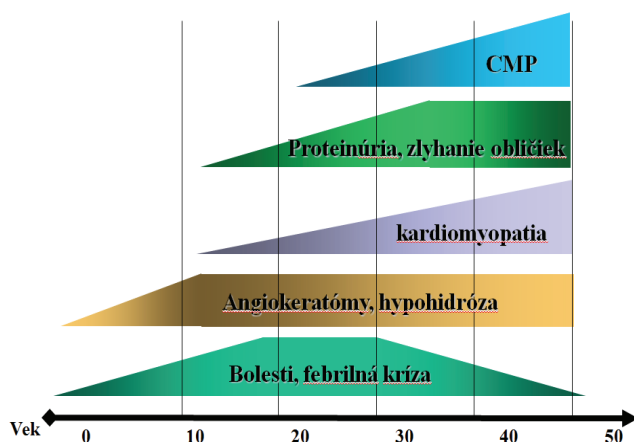
Tabuľka 1 Prejavy Fabryho choroby

Table 1 Manifestations of Fabry disease

Orgánový systém (Organ system)	Postihnutie (Involvement)
Nervový systém (Nervous system)	akroparestézie, bolestivé krízy, rekurentná horúčka (acroparaesthesias, pain crisis, recurrent fever)
	cievne mozgové príhody v mladom veku (stroke in the young)
	lézie bielej/sivej hmoty (cerebral lesions)
	poruchy sluchu, tinnitus, vertigo (hearing disorders, tinnitus, vertigo)
	nystagmus, diplopia
Koža (Skin)	psychické problémy (napr. depresia) (psychiatric disturbances, e.g. depression)
	angiokeratómy (angiokeratomas)
Oči (Eyes)	hypohidróza/anhidróza (hypohydrosis/anhidrosis)
	zákal rohovky a šošovky (corneal and lens opacities)
Tráviaci trakt (Gastrointestinal tract)	vaskulopatia sietnice a spojovky (retinal and conjunctival vascular abnormalities)
	nevoľnosť, vracanie, hnačka (nausea, vomiting, diarrhoea)
	postprandiálny meteorizmus, bolesť brucha, pocit sýtosti (flatulence, abdominal pain, early satiety)
	spomalená peristaltika, strata gastrokolickeho reflexu (loose bowel motions and the loss of the gastrologic reflex)
Obličky (Kidneys)	chudnutie (loss of weight)
	mikroalbuminúria, proteinúria (microalbuminuria, proteinuria)
	znížená koncentračná schopnosť (decreased urine concentration)
	zníženie glomerulárnej filtrácie až zlyhanie obličiek (reduced glomerular filtration or kidney failure)
Srdce (Heart)	renálna hypertenzia (renal hypertension)
	arytmie (arrhythmias)
	hypertrofia ľavej komory (left ventricular hypertrophy)
	infarkt myokardu (myocardial infarction)
Pľúca (Lungs)	postihnutie chlopní (valvular abnormalities)
	kašeľ (cough)
Kosti (Bones)	obštrukcia dýchacích ciest (Airway obstruction)
	osteopénia až osteoporóza (osteopenia to osteoporosis)

Neurologické postihnutie

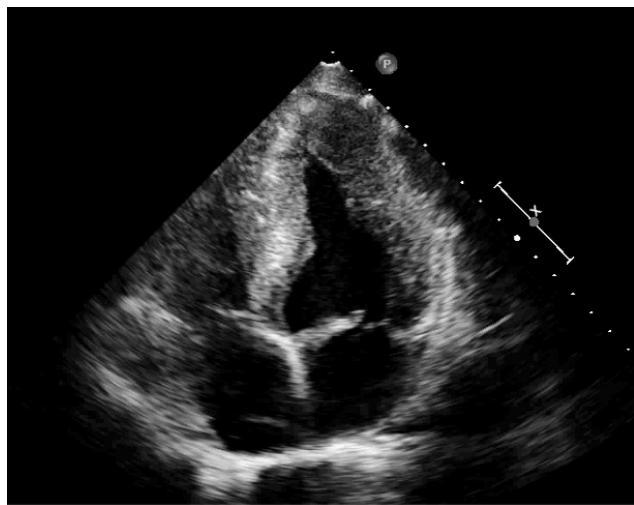
Periférna neuropatická bolesť je jedným z najviac obmedzujúcich príznakov Fabryho choroby v detskom veku a zahŕňa pálčivé, bodavé bolesti. Častý je pocit trpnutia či pálenia prstov (akroparestézie). Bolesť prichádzajú často vo forme atakov, ktoré bývajú provokované fyzickou námahou, stresom, chorobou, zmenou počasia či horúčkou. Samotná vysoká horúčka je častým sprievodným prejavom atakov bo-



Obrázok 2 Nástup jednotlivých typov postihnutia u klasického fenotypu Fabryho choroby

Figure 2 The onset of various types of impairment in the classic phenotype of Fabry disease

CMP – cievna mozgová príhoda (stroke), proteinúria, zlyhanie obličiek (proteinuria, renal failure), kardiomyopatia (cardiomyopathy), angiokeratómy, hypohidróza (angiokeratomas, hypohidrosis), bolesti, febrilná kríza (pains, fever crisis)



Obrázok 3 Echokardiografický nález hypertrofiie myokardu u pacienta s Fabryho chorobou

Figure 3 Echocardiography image of myocardial hypertrophy in patient with Fabry disease

lesti (tzv. bolestivé krízy). Tieto epizódy môžu trvať niekoľko minút, ale aj niekoľko týždňov. Často sa mylne považujú za reumatické ťažkosti (20). Podstatou ťažkostí je postihnutie nervových nociceptívnych vlákien (21). S postupujúcim vekom akútne krízy ustupujú, stávajú sa menej intenzívnymi a častými alebo úplne zaniknú. Len u malej časti pacientov je to naopak (3). Prejavom ochorenia je tiež autonómna

dysfunkcia, ktorá sa prejavuje napríklad vo forme hnačiek, pocitom včasného nasýtenia pri príjme potravy, nevoľnosťou, vracaním či bolesťami brucha, ktoré možno nesprávne považovať za akútnu apendicitídu či renálnu koliku (3, 22). U pacientov s Fabryho chorobou je tiež narušené potenie. Anhidróza alebo častejšie hypohidróza sa zvyčajne vyskytuje v detstve alebo v dospelosti. Znížená potivosť vedie k suchej pokožke a neznášanlivosti tepla, chladu a fyzickej námahy (3, 15). Približne v polovici prípadov je znížená aj tvorba slz a slín (23). Už v detstve dochádza k postihnutiu vestibulárneho aparátu, ktorého dôsledkom sú vertigo, tinnitus a poruchy sluchu (poruchy vnímania vysokých frekvencií), dokonca až jeho náhla strata (24).

Najzávažnejším neurologickým postihnutím, ku ktorému dochádza zvyčajne v 3. decéniu, sú náhle cievne mozgové príhody, ktoré dominantne postihujú oblasť zadnej jamy lebečnej (25). Aj u pacientov, u ktorých nedošlo k cievnej mozgovej príhode, respektíve tranzitórnej ischemickej atake, možno pri vyšetrení mozgu magnetickou rezonanciou nájsť lézie bielej hmoty alebo sivej hmoty subkortikálne (26).

Renálne postihnutie

Prvými prejavmi poškodenia funkcie obličiek u detí a dospievajúcich býva mikroalbuminúria, znížená koncentračná schopnosť a močová exkrécia GL-3 (27). S progresiou postihnutia endotelu sa zvyšuje proteinúria. Táto má len vzácne charakter nefrotického syndrómu. Postupne dochádza k progresívnej glomeruloskleróze, tubulárnej atrofii a fibrotickej remodelácii obličkového tkaniva. Nastáva nevratné poškodenie tkaniva obličiek a progresívna strata obličkových funkcií až na úroveň terminálneho zlyhania obličiek, ku ktorému dochádza spravidla v 3. až v 5. decéniu. Pacient tak vyžaduje dialyzačnú liečbu, respektíve transplantáciu obličky (28, 29). Pred zavedením dialýzy a transplantácie bolo zlyhanie obličiek najčastejšou príčinou smrti medzi mužmi postihnutými klasickou formou Fabryho choroby. Osud transplantovanej obličky je dobrý, pretože v nej už k ukladaniu GL-3 nedochádza (30).

Kardiovaskulárne postihnutie

Srdce je postihnuté prakticky u všetkých pacientov s Fabryho chorobou. Jeho postihnutie je komplexné. Patologický substrát sa ukladá nielen v endotelových bunkách arterií, ale rovnako tak aj v bunkách hladkého svalstva ciev. Následkom je zníženie koronárnej rezervy, endotelová dysfunkcia a ischemia. K ukladaniu GL-3 dochádza aj v samotných kardiomyocytoch, ktoré reagujú hypertrofiou, ale aj apoptózou a následnou fibrózou. Hypertrofia sa prejavuje zhrubnutím všetkých stien, ktoré často neodlíšiteľne pripomína hypertrofickú kardiomyopatiu (**obrázok 3**). Fibróza sa prejavuje predilekčne v posterolaterálnej oblasti bazálnych segmentov myokardu a jej vznik spravidla predstavuje nepriaznivú prognózu a zlú

odpoveď na liečbu. Hypertrofia sa spája s poruchou plnenia ľavej komory. Pacienti majú prejavy srdcového zlyhávania predovšetkým v dôsledku diastolickej dysfunkcie. Systolické srdcové zlyhávanie je veľmi vzácné (30 – 33).

Postihnutý je aj prevodový systém srdca. Spočiatku majú pacienti krátky PQ interval, ktorý pripomína preexcitáciu a pokojovú bradykardiu, neskôr ale vznikajú poruchy prevodu vo forme ramienkových alebo atrioventrikulárnych blokáde rôzneho stupňa (**obrázok 4**). Nezriedkavo je potrebná implantácia trvalého kardiostimulátora. Ten potrebujú aj pacienti, u ktorých vznikne pre chorobu úplne typická chronotropná inkompetencia, ktorá bráni pacientom zvýšiť tepovú frekvenciu pri záťaži a zhoršuje sa tak ich dýchavica. Pacienti sú ohrození aj vznikom rôznych arytmií. Častým je flutter a najmä fibrilácia predsiení. Ich vznik je jedným z možných dôvodov vzniku systémovej embolizácie, vrátane mozgovej. Najzávažnejšou arytmiologickou komplikáciou pri Fabryho chorobe je vznik komorových porúch rytmu, ktoré sú jednou z príčin úmrtí. Príčinou úmrtia môže byť aj srdcové zlyhanie či infarkt myokardu (19, 33, 34).

Kožné a očné postihnutie

Typickým prejavom Fabryho choroby sú kožné zmeny, tzv. angiokeratómy. Zhluky červenofialových, neblednúcich, plochých alebo mierne zdvihnutých lézií sú obvykle symetricky rozmiestnené v oblasti medzi pupkom a kolenami a ich veľkosť dosahuje maximálnej niekoľko milimetrov (**obrázky 5 a 6**). Nezriedka vznikajú už v detstve a s pribúdajúcim vekom sa zväčšujú a zvyšuje sa ich počet. U žien býva ich vznik posunutý do obdobia dospievania. Pri poranení môžu krvácať (3, 35).

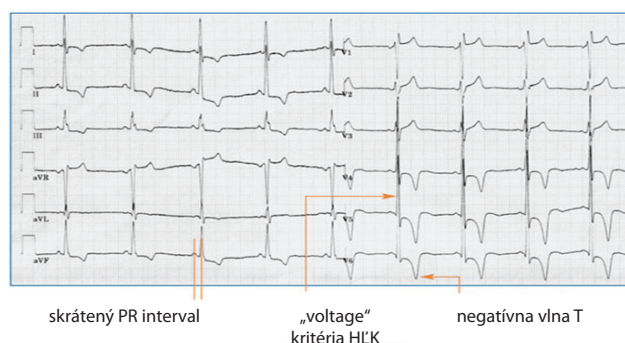
Charakteristickým očným postihnutím pri Fabryho chorobe sú väčšinou asymptomatické depozity v oku. V rohovke sa objavujú subepiteliálne opacity, tzv. cornea verticillata (3, 20, 36) (**obrázok 7**). V šošovke možno nájsť granulózne depozity, niekedy vzniká presenilná katarakta. Na spojovkách a sietnici možno vidieť postihnutie drobných cievok vo forme zúženia arteriol, dilatácie žíl a zvýšenej tortuozity (36).

Prognóza

U kauzálnie neliečených pacientov je prognóza závažná. U hemizygotných mužov sa udáva priemerná dĺžka života 40 – 45 rokov. U heterozygotných žien je prognóza lepšia. Hlavnou príčinou smrti pacientov s Fabryho chorobou bývajú arytmie, náhle koronárne a cievne mozgové príhody a komplikácie súvisiace s chronickým srdcovým a renálnym zlyhaním (3).

Diagnostika Fabryho choroby

Diagnóza Fabryho choroby vychádza z dôkladnej anamnézy pacienta a z klinického obrazu ochorenia (akroparestézie,



Obrázok 4 Typické EKG zmeny u pacienta s Fabryho chorobou

Figure 4 Typical ECG changes in patient with Fabry disease

Skrátený PR interval (shortened PR interval), „voltage“ kritériá HVK („voltage“ criteria of LVH), negatívna vlna T (negative T wave), HVK – hypertrofia ľavej komory (LVH – left ventricular hypertrophy)



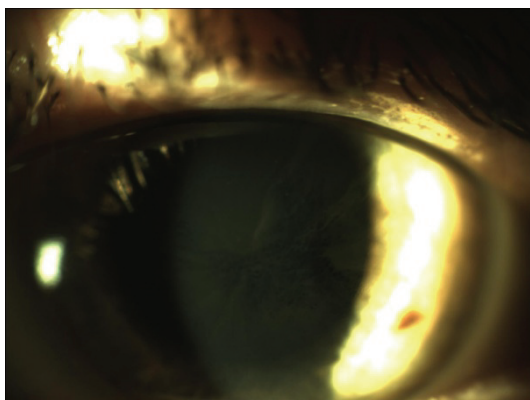
Obrázok 5 Angiokeratómy u pacienta s Fabryho chorobou

Figure 5 Angiokeratomas in patient with Fabry disease



Obrázok 6 Detailné zobrazenie angiokeratómov u pacienta s Fabryho chorobou

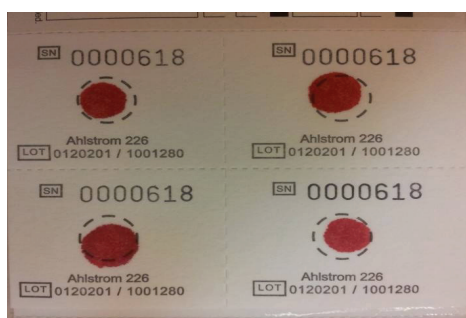
Figure 6 Detail view of angiokeratomas in patient with Fabry disease



Obrázok 7 Cornea verticillata – špirálovité pásy v rohovke
Figure 7 Cornea verticillata – whorl-like opacities in cornea



Obrázok 8 Typické depozity GL-3 v myokarde, tzv. „zebra bodies“
Figure 8 Typical deposits of GL-3 in the myocardium – “zebra bodies”



Obrázok 9 Test „suchou kvapkou“
Figure 9 Dry blood spot test

febrilné a algické krízy, angiokeratómy, multisystémové postihnutie). Ďalej z oftalmologického vyšetrenia štrbinovou lampou (cornea verticillata). Nevyhnutné je EKG a echokardiografické vyšetrenie, ako aj vyšetrenie morfológie a funkcie obličiek. Typický je bioptický nález ukladania patologického materiálu

v postihnutých tkanivách (**obrázok 8**). Diagnózu je potrebné potvrdiť dôkazom enzymatického defektu, t. j. zníženej aktivity alfa-Gal A. Toto je možné zistiť metódou tzv. „suchej kvapky“ (**obrázok 9**), kedy sa vyšetruje enzymová aktivita alfa-Gal A v plazme (možno ju však vyšetriť aj v periférnych leukocytoch alebo vo fibroblastoch). Deficit alfa-Gal A je nevyhnutné potvrdiť aj následným genetickým vyšetrením (dôkaz špecifickej mutácie génu pre alfa-Gal A). Keďže ide o dedičné ochorenie, aj neskoré určenie diagnózy má svoj význam, lebo sa tým vytvorí možnosť včasnej diagnostiky a účinnej terapie pre iných postihnutých členov potenciálne ohrozenej rodiny.

Liečba

Symptomatická liečba sa zakladá na tlmení bolesti podávaním analgetík či gabapentínu. Podávame ACE inhibitory alebo sartany s cieľom spomaliť rýchlosť redukcie renálnej funkcie, ako aj v terapii srdcového zlyhávania. Pri závažných prevodových poruchách je potrebná implantácia kardiostimulátora, respektíve defibrilátora. U pacientov sa indikuje antiagregačná liečba pri prevencii rekurencie mozgových príhod, respektíve antikoagulačná liečba pri fibrilácii predsiení.

Veľkým prínosom je možnosť kauzálnej liečby aplikáciou chýbajúceho enzýmu alfa-Gal A s nadviazaným manózo-6-fosfátom (M6P), vďaka ktorému sa enzým dostáva do bunky. V súčasnosti sú na enzymatickú substitučnú terapiu (Enzyme Replacement Therapy – ERT) registrované dva rekombinantné preparáty, a to agalzidáza alfa a agalzidáza beta. Obidva preparáty sa podávajú vo forme intravenózneho infúzie jedenkrát za 14 dní (37). Viaceré klinické štúdie preukázali, že uvedené preparáty viedli ku zníženiu bolesti, zlepšili kvalitu života a predovšetkým stabilizovali renálnu funkciu. Posledne menovaný benefit možno dosiahnuť len vtedy, ak sa liečba podáva ešte pred rozvojom pokročilej renálnej insuficiencie. Neskoré podávanie liečby síce môže zabrániť napríklad ďalšej hypertrofii ľavej komory, nezabráni však už zlyhaniu obličiek (3, 38 – 40).

Záver

Fabryho choroba patrí medzi vzácne ochorenia, tzv. orphan disease. Práve jeho nízky výskyt v populácii spolu s nepoznaním jeho prejavov je príčinou, že mnoho pacientov blúdi po ordináciách rôznych špecialistov bez toho, aby im bola stanovená správna diagnóza a poskytnutá potrebná ERT. Len vďaka včasnému odhaleniu ochorenia a skorej ERT možno zlepšiť kvalitu života, ako aj samotnú prognózu pacientov. Diagnostikou a liečbou pacientov s Fabryho chorobou sa v Slovenskej republike systematicky zaoberá Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca Národného ústavu srdcových chorôb v Bratislave v spolupráci s II. Detskou klinikou Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave. V prípade podozrenia na Fabryho chorobu možno pacienta odoslať na uvedené pracoviská.

S podporou edukačného grantu Novartis Slovakia s.r.o. na projekt „Edukácia v kardiológii“.

Literatúra

- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281(3):249-254.
- 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(1):31-40.
- Desnick R, Ioannou Z, Eng C. Alpha-galactosidase deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D, editor. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:3733-3774.
- The human gene mutation database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff. United Kingdom, www.hgmd.org.
- Redonnet-Vernhet I, Ploos van Amstel JK, Jensen RP, et al. Uneven X inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry disease and discordant expression of a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *J Med Genet.* 1996;33(8):682-688.
- Hasholt L, Sorensen SA, Wandall A, et al. A Fabry's disease heterozygote with a new mutation: biochemical, ultrastructural, and clinical investigations. *J Med Genet.* 1990;27(5):303-306.
- Fabry H. An historical overview of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24:3-7.
- Anderson W. A case of "angiokeratoma". *Br J Dermatol* 1898;10:113-117.
- Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syphilis* 1898;43:187-200.
- DeGraba T, Azhar S, Dignat-George F, et al. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol.* 2000;47(2):229-233.
- Altarescu G, Moore DF, Pursley R, et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilatation in Fabry disease. *Stroke* 2001;32(7):1559-1562.
- 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 non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch a Pathol Anat Histopathol.* 1990;417(5):449-455.
- Hilz MJ, Brys M, Marthol H, et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta- and Abeta- nerve fibres in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004;62(7):1066-1072.
- Kolodny E, Pastores G. Anderson-Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:150-153.
- Ohnishi A, Dyck PJ. Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. Histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol.* 1974;31(2):120-127.
- Lao LM, Kumakiri M, Mima H, et al. The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. *J Dermatol Sci.* 1998;18(2):109-117.
- Schiller PI, Itin PH. Angiokeratomas: an update. *Dermatology* 1996;193(4):275-282.
- 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(2):184-192.
- Ries M, Ramaswami U, Parini R, et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2003;162(11):767-772.
- Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr.* 2004;144:20-26.
- Moller AT, Jensen TS. Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(2):95-106.
- Hoffmann B, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment. *Acta Paediatr Suppl.* 2007;96(455):84-86.
- Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982;32(5):498-502.
- Keilmann A. Inner ear function in children with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2003;92(443):31-32.
- Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol.* 1996;40(1):8-17.
- Marino S, Borsini W, Buchner S, et al. Diffuse structural and metabolic brain changes in Fabry disease. *J Neurol.* 2006;253(4):434-440.
- Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24:66-70.
- Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:139-143.
- Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Renal involvement in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol.* 2003;16(2):310-313.
- Linhart A, Dostálová G, Golán L. Fabryho choroba – běžnejší, než si myslíte. *Medicina po promoci* 2011;4:78-82.
- Kampmann C, Wiethoff CM, Perrot A, et al. The heart in Anderson Fabry disease. *Z Kardiol.* 2002;91(10):786-795.
- 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(4):839-844.
- 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(6):1101-1108.
- Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab dis.* 2001;24:75-83.
- Mohrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, et al. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(3):189-196.
- Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations of Fabry's disease. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(4):671-676.
- Kákošová V. Fabryho choroba a možnosti jej liečby enzýmovou substitučnou terapiou. *Klin Farmakol Farm* 2007;21:27-30.
- 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(1):9-16.
- Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase Beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(5):1547-1557.
- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: A randomized trial. *Ann intern Med.* 2007;146(2):77-86.