

# Kardiovaskulární manifestace u Fabryho choroby

---

**A. Kmoníčková, H. Rakovská,  
J. Petřková**

I. interní klinika – kardiologická

FN Olomouc

# Co je Fabryho choroba?

---

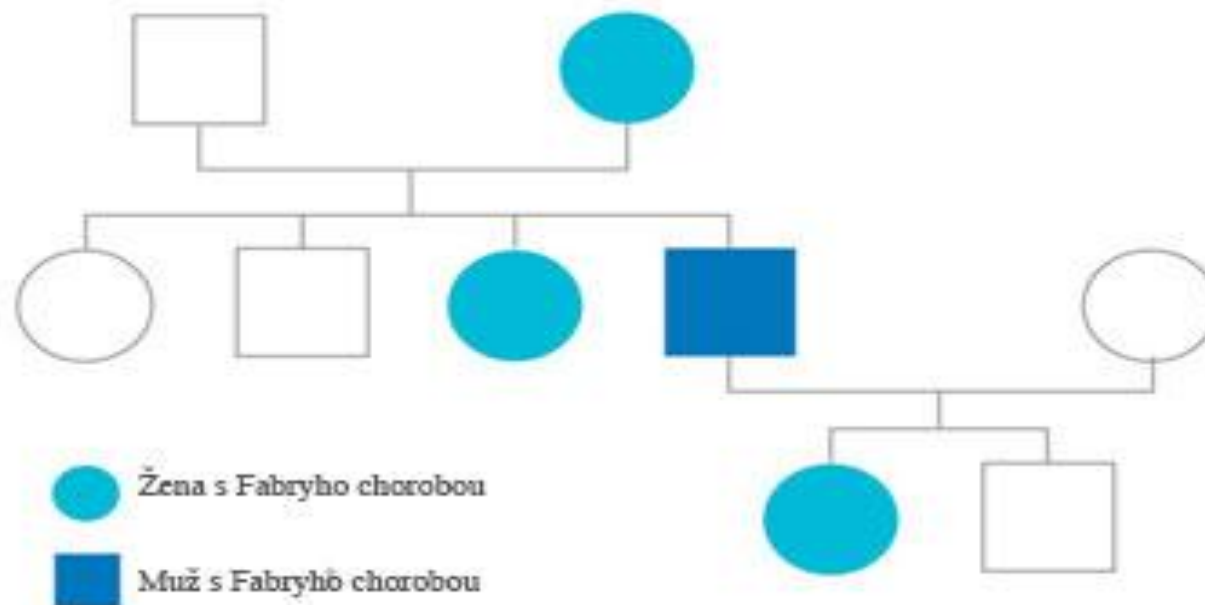
- Fabryho choroba patří mezi geneticky podmíněné nemoci. Gen kódující  $\alpha$ -galaktosidázu je umístěn v pohlavním *chromozómu X*
- Vyskytuje se s frekvencí 1:40 000 obyvatel
- Dochází ke střádání a následnému intracelulárnímu ukládání glykosfingolipidů (především globotriaosylceramidu neboli Gb3) v řadě orgánů s následnou poruchou těchto orgánů (např. ischemie, infarkty)

# Co je Fabryho choroba?

---

- Částečná nebo úplná absence enzymu, který je nutný ke zpracování a využití určité části tuků
- Hromadění nezpracovaného tuku ve vnitřní vrstvě stěny cév, v nervových buňkách, v srdečních svalových buňkách a buňkách ledvin

- Hemizygotní muži jsou postiženi dříve, choroba probíhá zpravidla závažněji
- Onemocnění se může manifestovat též u heterozygotních žen. Jejich postižení závisí na inaktivaci X chromozomu v buňce
- Podobně jako u ostatních pohlavně vázaných chorob mají hemizygotní (XY) muži postiženy chorobou pouze všechny dcery, žádný ze synů
- Heterozygotní (XX) ženy předávají defektní gen na polovinu svých dcer i synů



**Dědičnost Fabryho choroby. \*Žena s jedním postiženým chromozomem X, která může vykazovat klinické příznaky. † Hemizygotní muž, který trpí Fabryho chorobou. Upraveno se svolením Beck M, Ries M, 2001.6**

- Pokud se Fabryho choroba neléčí, průměrná doba života se obvykle zkrátí o 20 let u mužů (ze 70 na 50 let věku) a o 15 let u žen (z 85 na 70 let věku)
- Kardiální postižení je časté a může být i jedinou manifestací onemocnění

- Fabryho chorobu poprvé nezávisle na sobě popsali v roce 1898 dva dermatologové - Johannes Fabry v Německu a William Anderson v Anglii; někdy se označuje jako Andersonova-Fabryho choroba. První potvrzení diagnózy kožní biopsií a dědičností choroby vázanou na chromozom X v bylo uskutečněno v polovině 20. století a objevením deficitu specifického enzymu koncem šedesátých let.
- Stanovení genu alfa-galaktosidázy A koncem osmdesátých let 20. století umožnilo produkci enzymu *in vitro* a připravilo to cestu k možnosti náhradní enzymatické terapie.



# Příznaky

---

- obtížně identifikovatelné
- typické zpoždění mezi nástupem příznaků a diagnózou odhadnuto na 12 let



# V dětském věku (klasický typ):

---

- pálení dlaní, chodidel
- bolesti hlavy
- brnění prstů
- snížená potivost
- závratě
- poruchy sluchu
- epileptické záchvaty
- průjmy
- bolestivé postižení nosných kloubů

## V pozdějším věku:

---

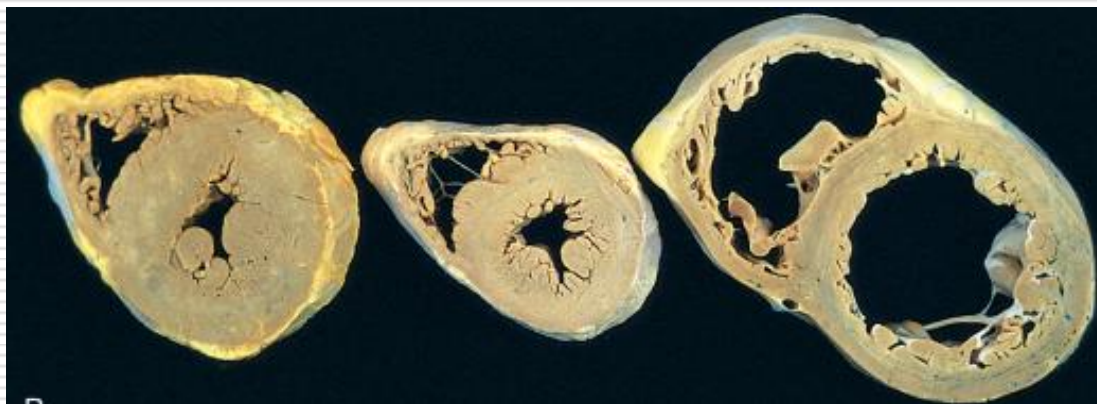
- ❑ zhoršená funkce ledvin
- ❑ negativní ovlivnění nervového systému
- ❑ projevy na kůži, tzv. angiokeratomy (malé červené pupínky podobné vyrážce)



# Kardiovaskulární manifestace

---

- hypertrofie levé komory se zatížením, nejčastěji koncentrická



## Transversální řezy srdcem:

- normální srdce (uprostřed)
- hypertonické srdce s koncentrickou hypertrofií (vlevo)
- hypertonické srdce s excentrickou hypertrofií = hypertrofie + dilatace (vpravo)

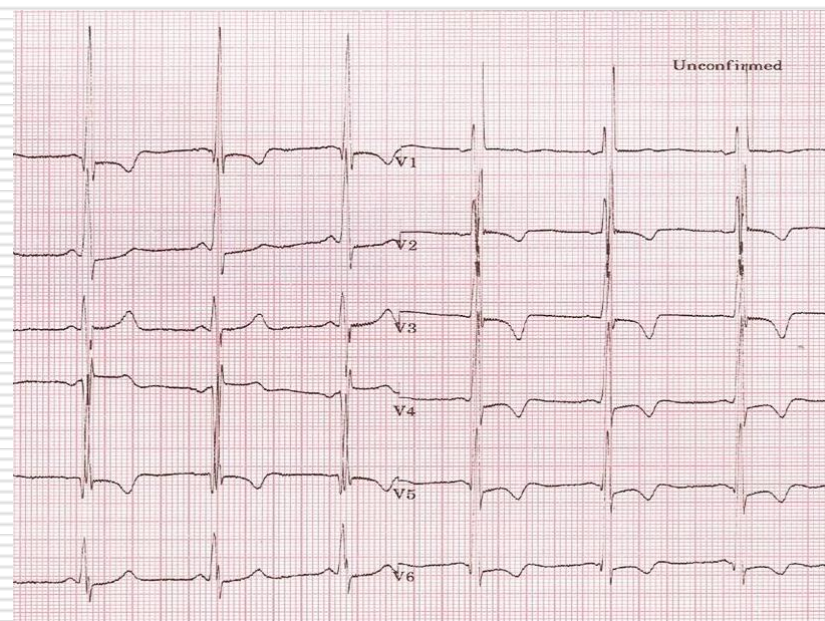
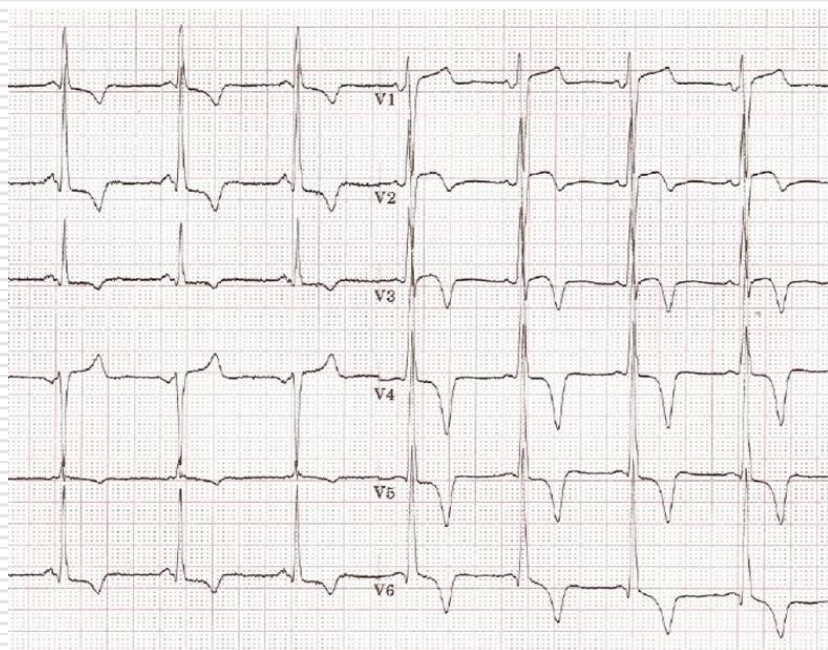
# Kardiovaskulární manifestace

---

- degenerativní změny chlopní a závěsného aparátu
- urychlení síňo-komorového vedení (s krátkým úsekem PR), později vyšší stupně blokád
- dilatace vzestupné aorty
- postižení koronárních artérií

Typický obraz kardiomyopatie u Fabryho choroby v EKG. Je patrné zkrácení intervalu PR, hypertrofie a zatížení levé komory, event. raménková blokáda.

---



# Forma s převážně kardiální manifestací

---

- postižení ostatních orgánů je malé
- nejvíce pacientů můžeme najít mezi pac. s neobjasněnou závažnou hypertrofií levé komory – až 3%
- Léčba je jiná než u pacientů s typickou KMP

# Diagnostika

## Diagnóza u mužů:

---

- analýza rodokmenu (diagnóza jednoho pacienta může odhalit řadu dalších postižených rodinných příslušníků)
- krevní test (odhalí nízké nebo chybějící hladiny alfa-galaktosidázy A)
- analýza DNA

# Diagnostika

## Diagnóza u žen:

---

- analýza rodokmenu
- krevní test (u žen je mnohem obtížnější diagnostikovat Fabryho chorobu než u mužů, protože hladina alfa-galaktosidázy A může být v krevním testu v normálním rozsahu, pravděpodobně následkem asymetrického potlačení aktivity X chromozomu)
- analýza DNA (definitivní diagnóza)



# Symptomatická léčba

- Léčení příznaků - léčbou medikamenty a strategiemi jak jim čelit (zlepšujeme kvalitu jejich života)

Chronická bolest	Léky proti bolesti
Bolestivé krize	Nesteroidní protizánětlivé léky nebo opiáty, vyhýbání se faktorům, které spouští bolestivé krize, např. fyzická námaha, expozice teplu nebo slunci, extrémní změna teploty, stres, nadměrná únava
Časné poškození ledvin	Inhibitory ACE (není-li přítomna stenóza ledvin), dieta s nízkým obsahem proteinů
Selhání ledvin	Dialýza nebo transplantace
Bolest na hrudi	Léky proti angině pectoris
Tachykardie	Antiarytmika, implantovatelný defibrilátor (ICD)
Bradykardie	Kardiostimulátor
Srdeční selhání	Diuretika, inhibitory ACE, digoxin
Kožní léze	Odstranění argonovým laserem
Abnormality při pocení	Použití ventilátoru, omývání ve studené vodě, chladné nápoje
Gastrointestinální příznaky	Dieta s nízkým obsahem tuku a časté podávání jídel, léky proti zácpě
Hypertenze	Antihypertenzní léky, např. inhibitory ACE
Dyslipidémie	Statiny
Profylaxe mrtvice	Antikoagulancia, léčiva proti srážení krve

# Kauzální léčba

---

- Náhradní enzymatická terapie - dlouhodobá léčba (je obecně dobře snášena a vykazuje prospěšný účinek pro celou řadu projevů Fabryho choroby)
- Pacienti, u nichž je diagnóza s podezřením na Fabryho chorobu, by měli být doporučeni do specializovaného centra se zkušeností v léčbě lysosomálních střádavých onemocnění
- V České republice existuje centrum pro léčbu Fabryho choroby ve Fakultní poliklinice na Karlově náměstí v Praze

# Postup při odběru krevního vzorku – metoda suché kapky:

---

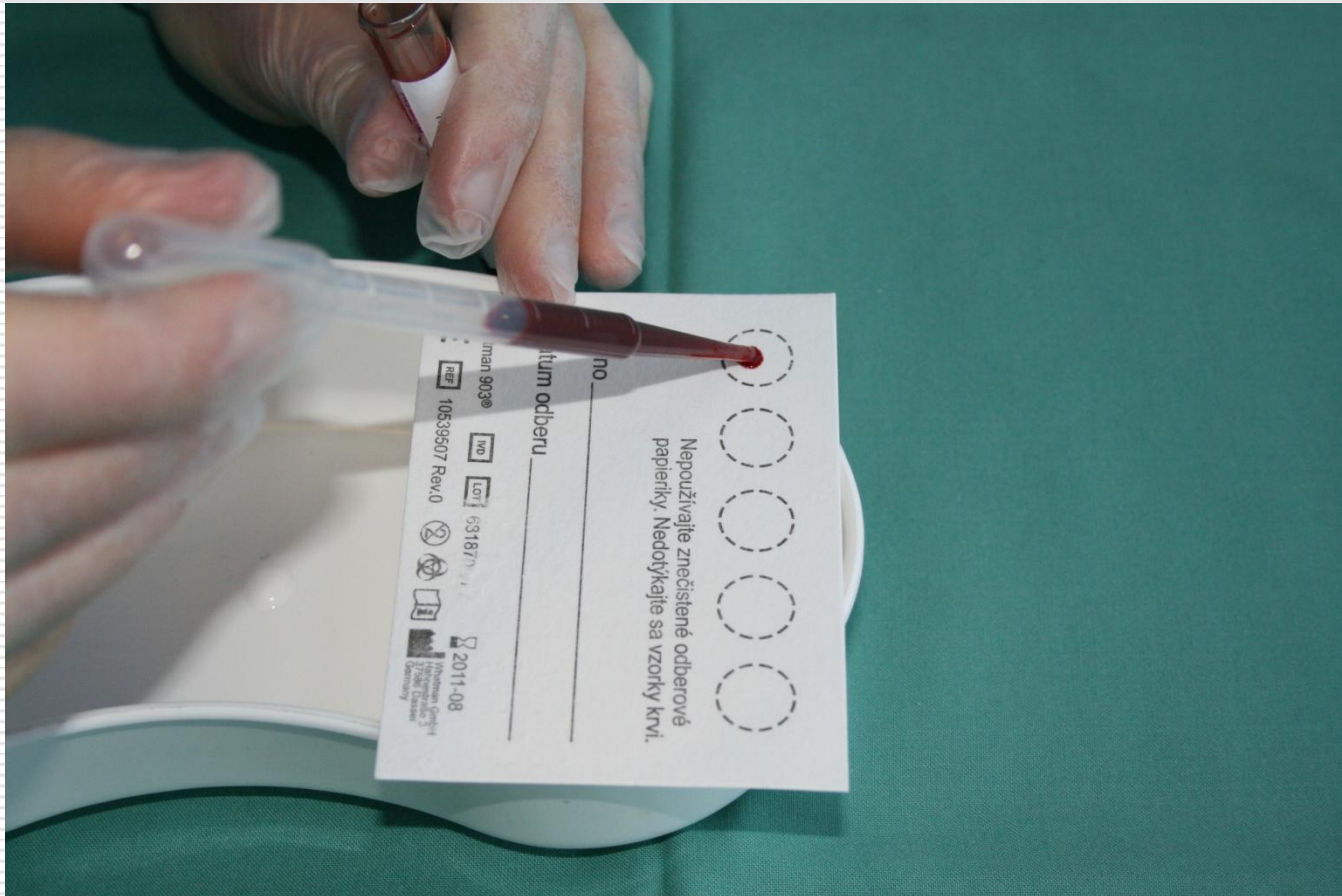


# Postup při odběru krevního vzorku – metoda suché kapky:

---



# Postup při odběru krevního vzorku – metoda suché kapky:



# Postup při odběru krevního vzorku – metoda suché kapky:

---



- FNOL – 5 pacientů – celoživotní substituční enzymatická léčba infusí  
(náklady 4 – 5 mil. Kč na rok – infuse 1x za 14 dní)

### Kazuistika:

- muž, 36 let
- první manifestace – synkopa
- EKG ze spádu – IM
- KG – negativní
- Screening – Fabryho choroba
- Vyšetření rodinných příslušníků (2 dcery – plánování rodiny)

- Prenatální diagnóza bývá, při určení aktivity enzymu nebo testování DNA z choriových klků nebo kultivovaných amniotických buněk, z etických důvodů prováděna pouze u plodů mužského pohlaví



# Závěr

---

Vzhledem k dostupnosti enzymatické substituční léčby u pacientů s poruchou metabolismu glykosfingolipidů, která umožňuje přežívání nemocných do dospělosti a s rozšířením diagnostických možností, je nutno mít o lysozomálních střádavých chorobách (nejčastější je Fabryho choroba) povědomí, i když jsou vzácnou klinickou skupinou.

# Děkuji za pozornost

---

