Morbus Fabry – kožní léze a postižení měkkých tkání

MUDr. Gabriela Dostálová, Ph.D.

Centrum pro Fabryho nemoc

II. interní klinika – kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK

Fabryho choroba (FD, OMIM 301500), též Andersonova-Fabryho choroba, je vzácné dědičné X-vázané progresivní metabolické onemocnění ze skupiny sfingolipidóz. Je způsobeno mutacemi v GLA genu kódujícím enzym α -galaktosidázu A (α -Gal A). Snížená či v důsledku mutací vymizelá aktivita enzymu vede k progresivní akumulaci glykosfingolipidů, zejména globotriaosylceramidu (Gb3), v různých typech tkání. Akumulace glykosfingolipidů následně ústí v multiorgánové postižení s charakteristickou neurologickou, renální, srdeční, oční či kožní symptomatikou. Onemocnění se může manifestovat ve velmi širokém věkovém rozmezí od raného dětství až po pozdní dospělost. Proto je pro včasný záchyt pacientů s FD nezbytný multidisciplinární přístup, v němž hrají dermatologové klíčovou roli.

Klíčová slova: Fabryho choroba, kožní projevy, angiokeratomy, poruchy pocení, lymfedém.

Morbus Fabry – skin and soft-tissue manifestations

Fabry disease (FD, OMIM 301500) or Fabry-Anderson disease, is a rare, X chromosome-linked progressive lysosomal storage disease. Mutations in the GLA gene are responsible for deficiency of α -galactosidase A (α -gal A), which is the cause of the accumulation of neutral glycosphingolipids, mainly globotriaosylceramide (Gb3), within various tissue types. The disease brings on variety of neurologic, renal, cardiovascular, ophthalmologic or dermatologic symptoms. The disease can manifest at any age from early childhood to late adulthood. A precise cooperation of a multidisciplinary team is necessary for an early diagnosis of Fabry disease, with dermatologist representing a crucial part of such teams.

Key words: Fabry disease, soft-tissue manifestations, angiokeratomas, sweating abnormalities, lymphoedema.

Úvod

Fabryho choroba (FD, OMIM 301500), nebo též Andersonova-Fabryho choroba, je dědičné X-vázané progresivní metabolické onemocnění ze skupiny sfingolipidóz. Je způsobeno mutacemi v GLA genu kódujícím enzym α -galaktosidázu A (α -Gal A). Snížená či v důsledku mutací zcela vymizelá aktivita enzymu vede k akumulaci glykosfingolipidů, zejména globotriaosylceramidu (Gb3), v různých tkáních organismu, a k progredujícímu multiorgánovému postižení (1). Onemocnění se může manifestovat ve velmi širokém věkovém rozmezí od raného dětství až po pozdní dospělost, a tíže fenotypu často koreluje s charakteristickými mutacemi (2).

FD je X-vázané onemocnění, nicméně určitou míru postižení vykazuje i většina heterozygotních žen. Klinická symptomatologie je u žen podmíněna procesem tzv. lyonizace, tedy inaktivace X chromosomu. Buňky ženského organismu obsahují dva parentální chromosomy X, přičemž jeden z těchto chromosomů je v rámci procesu lyonizace v raných fázích ontogeneze náhodně inaktivován. Organismus je pak mozaikou buněčných linií s náhodně inaktivovanými paternálními či maternálními X chromosomy. Na jejich poměru pak záleží postižení dané tkáně, orgánu.

Zatímco muži s defektním chromosomem X přenesou chorobu na dcery, synové zůstá-

Obr. 1. Angiokeratomy manifestující se na trupu jako malé rudé až rudočerné papuly

vají zdraví. Postižené ženy ovšem přenášejí mutaci na polovinu ženských i mužských potomků (3).

Incidence Fabryho choroby je obvykle odhadována na jeden případ na 40–50 tisíc nově narozených chlapců a zhruba 20 tisíc nově narozených dívek. Tyto odhady jsou ovšem zcela jistě podhodnocené. Reálná frekvence výskytu FD, zejména jejích mírnějších forem, je nepochybně podstatně vyšší (4). Novorozenecká screeningová studie založená na hodnocení aktivity α -Gal A metodou suché kapky provedená Spadou et al. predikuje incidenci FD až na jeden případ na 3 100 až 4 600 nově narozených chlapců (5).

FD byla prvně popsána roku 1898 nezávisle na sobě dermatologem Johannesem Fabrym a chirurgem Williamem Andersonem (6, 7). Je jednou z genodermatóz a po Gaucherově chorobě zároveň druhým nejrozšířenějším střadavým lysozomálním onemocněním. Mezi první projevy onemocnění patří výskyt paprscitě se větvičích opacit v povrchových vrstvách rohovky, které jsou viditelné při vyšetření na štěrbinové lampě, Fabryho zadní subkapsulární katarakta nebo přítomnost vinutých retinálních cév, zvláště venul, dále angiokeratomy, akroparestázie, hypohidróza a gastrointestinální obtíže, zejména chronické průjemy a intermitentní bolesti břicha (8, 9). Rozpoznání charakteristických projevů FD je klíčové pro časnou diagnostiku a zahájení případné léčby nemoci. V současné době nicméně stále není neobvyklý mnoholetý odstup mezi nástupem prvních symptomů a stanovením diagnózy, kdy je již patrné orgánové postižení.

Patogeneze kožních lézí u FD

Glykosfingolipidy patří mezi hlavní složky plazmatické membrány buněk. Po internalizaci jsou endocytární cestou krokově degradovány v lysozomech. V případě snížené funkce některého z degradujících enzymů či jejich nedostatku se v lysozomech katabolity glykosfingolipidů progresivně hromadí a narušují funkci buněk postižených tkání.

Kůže je komplexní orgán členěný na epidermis, dermis a hypodermis. FD postihuje zejména buňky endotelu dermálních cév. V případě kůže jsou tedy hlavním cílem choroby endotelové buňky epidermis ležící těsně pod vrstvou avaskulární epidermis. Postiženy bývají i endotelové buňky perineuria cév, tedy vasa nervorum. Gb3 se může hromadit i v lysozomech perivaskulárních buněk – pericytů, buňkách ekrinních potních žláz a v kožních fibroblastech (10).

Obr. 2. Drobné angiokeratomy na prvním článku prsteníku levé ruky

Pro kožní postižení pacientů s FD jsou typické nejen angiokeratomy, ale i postižení potních žláz, lymfédém, dalším projevem souvisejícím s tímto postižením jsou akroparestázie.

Angiokeratomy

Angiokeratomy (Obr. 1, 2) jsou benigní vaskulární kožní léze charakterizované dilatací cév superficiální dermis. Fabry toto kožní postižení nazval ve své první práci „purpura papulosa

haemorrhagica Hebrae,” čímž odkazoval na jejich první popis rakouským dermatologem Ferdinandem Schwarzmannem, rytířem von Hebra (4, 7). Vznikají v důsledku rozšíření cévního lumen lemovaného endotelem kožní cévy, způsobeného akumulací Gb3. Tuto doprovází inkompetence cévní stěny s následnou sekundární ektazií. Angiokeratomy představují typické kožní léze pacientů s FD a mohou být první klinickou manifestací onemocnění. Objevují

se již u dětí věkového rozmezí 5–15 let (11, 12) a vyskytují se u 83 % mužů a 80 % žen (11). Jejich charakteristická distribuce zahrnuje oblasti mezi pupkem a koleny s maximem výskytu periumbilikálně (Obr. 3) a v oblasti genitálu, typicky jsou lokalizovány na bocích, hýždích, flexorové straně stehen. Angiokeratomy jsou obvykle asymptomatické, ačkoliv na mukokutánním povrchu genitálu mohou zejména při pohlavním styku krvácet. S věkem jejich počet často narůstá. Angiokeratomy se mohou vyskytovat izolovaně či ve skupinách. Manifestují se jako malé rudé až rudočerné papuly, nejprve s hladkým povrchem, s progresí onemocnění se mohou zvětšovat až do průměru 10 mm, s povrchem již drsným, verrukózním. Tlak na lézi může alespoň částečně její krevní obsah vyprázdnit (13). Akumulovaná depozita glykosfingolipidů lze vizualizovat barvením (Sudanová černá B, metoda PAS) či imunohistochemicky pomocí anti-Gb3 (anti-CD77) protilátek tříd IgG, (např. Seikagaku, Tokyo, Japonsko) či IgM (Creative Biolabs, Shirley, NY, USA). Depozita jsou dvojlomná a v polarizovaném světle vykazují konfiguraci maltézského kříže. Elektronmikroskopické studie prokázaly denzní depozita ve vaskulárních endotelových buňkách, vaskulárních pericytech, ekrinních žlázách, kožních fibroblastech a perineuriu (14).

Angiokeratomy ovšem nejsou patognomickým znakem FD. Vyskytují se i u pacientů s hereditární hemoragickou telangiektazií, m. Fordyce, m. Schindler, fukosidózou a sialidózou. Rozsáhlé angiokeratoma circumscriptum bylo popsáno u pacienta s vyloučenou FD, u kterého odráželo mozaicismus do té doby nepopsané mutace u nemetabolického onemocnění (15).

Poruchy pocení

Autonomní sudorimotorické symptomy jsou pozorovány u téměř poloviny pacientů s FD. Jsou podmíněny postižením tenkých nemyelinizovaných vláken typu C, spojených s percepcí tepla a hlavní komponenty bolesti, a tenkých málo myelinizovaných vláken typu Aδ, spojených s percepcí chladu a první komponenty bolesti. Specifické polyneuropatie a infiltrace potních žláz pak vedou k poruchám pocení. Klasická symptomatika u FD zahrnuje hypohidrózu či anhidrózu, predisponující pacienty k akroparestéziím souvisejícím též s in-

Obr. 3. Charakteristická distribuce angiokeratomů u m. Fabry. Angiokeratomy se typicky vyskytují v oblasti trupu mezi pupkem a koleny s maximem výskytu periumbilikálně, na bocích, hýždích, flexorové straně stehen, často v oblasti genitálu

tolerancí tepla, chladu či námahy (16). U mnoha pacientů jsou tyto projevy doprovázeny i poruchami tvorby slzí a slin, což může vést k chybnému diagnostickému závěru ve smyslu Gougerotova–Sjögrenova syndromu (9, 17).

Hypohidróza je časnou manifestací FD, s vyšší prevalencí u mužů než u žen. Ve studii popisující klinický fenotyp 35 dětí a adolescentů s FD vykazovalo hypohidrózu 93 % hochů a 25 % dívek (9). Rovněž v rozsáhlejší kohortě pediatrických pacientů s FD projevy anhidrózy či hypohidrózy vykazovalo 70 % chlapců a 17 % dívek (8). Ries et al. kvantifikovali objem potních žláz u hochů trpících FD. Pacienti s FD vykazovali objem potních žláz cca o 1/3 nižší než věkově párované kontroly ($0,41 \pm 0,46 \mu\text{l}/\text{mm}^2$ vs. $0,65 \pm 0,44 \mu\text{l}/\text{mm}^2$) (18).

Hipohidróza či anhidróza je spojena s výskytem inkluzí Gb3 v sekrečních buňkách ekrinních potních žláz, stejně jako s dysfunkcí sympatetické inervace. Tuto duální patogenezi potvrzují i morfometrická měření provedená Kokotísem et al., kteří prokázali redukcii inervace potních žláz u pacientů s FD (19). Tito autoři po dobu 4 let dále sledovali změny v kožní inervaci na kohortě 120 pacientů s FD. Příznivý efekt enzymové substituční terapie na kožní inervaci byl pozorován pouze u pacientů se zachovanou renální funkcí (19).

Hyperhidróza představuje mnohem méně častou manifestaci FD. Postihuje častěji ženy než muže. Ramaswami et al. analyzovala dostupná data Fabry Outcome Survery (registru FOS) pokrývající pediatrickou populaci a sta-

novila prevalenci hyperhidrózy na 3 % u hochů a 17 % u dívek (8). Podobně jako hypohidróza je i hyperhidróza manifestací periferní neuropatie.

Lymfedém

Lymfedém popsal jako klasický symptom FD ve své průkopnické práci již Anderson (3). Lymfedém se nicméně vykytuje i u dalších lysozomálních střeďavých onemocnění, např. u Kanzakiho choroby (deficit α -N-acetylgalaktosaminidázy). Není-li léčen, může být lymfedém u pacientů s FD komplikován erysipelem, s rizikem rozvoje systémové infekce. V případě FD je vznik lymfedému podmíněn těž-

kou lymfatickou mikroangiopatií a výsledný otok tak nesouvisí nutně s renální či srdeční insuficíencí. Akumulace glykolipidů vede k fragmentaci mikrolymfatického řečiště a dilataci lymfatických cév. Průměr lymfatických mikrocév pacientů s FD je až dvojnásobný oproti kontrolám (45–75 μ m vs. 15–150 μ m). U všech pacientů s lymfedémem byla zjištěna mikrolymfatická hypertenze (20).

Závěr

Časně manifestace Fabryho choroby zahrnují také postižení kůže a měkkých tkání. Rozpoznání těchto symptomů je klíčové pro

brzké stanovení diagnózy a zahájení léčby, neboť včasné nasazení terapie může výrazně ovlivnit progresi onemocnění. Diagnostika pacientů s FD může být nicméně velmi komplikovaná, obzvláště pokud pacient vykazuje omezené množství symptomů. Proto je pro včasných záchyt pacientů s FD nezbytný multidisciplinární přístup, v němž hrají dermatologové klíčovou roli. Časně rozpoznané kožní projevy pacientů s FD mohou vést ke stanovení správné diagnózy s minimálním prodloužením, a tedy i k brzké terapeutické intervenci výrazně snižující morbiditu i mortalitu pacientů s FD.

LITERATURA

1. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis, 2010; 5, 30.
2. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. Pediatr Res, 2008; 64(5), 550–555.
3. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. J Med Genet, 2006; 43(4), 347–352.
4. Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. Ann Intern Med, 2007; 146(6), 425–433.
5. 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.
6. Anderson W A case of „angeio-keratoma“. Br J Dermatol, 1898; 10: 113–117.
7. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebra). Arch Dermatol Syphilol (Berlin). 1898; 43: 187–201.
8. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Out-

- come Survey. Acta Paediatr, 2006; 95(1), 86–92.
9. 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.
10. Kanda A, Nakao S, Tsuyama S, et al. Fabry disease: ultrastructural lectin histochemical analyses of lysosomal deposits. Virchows Arch, 2000; 436(1), 36–42.
11. Larralde M, Boggio P, Amartino H, et al. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. Arch Dermatol, 2004; 140(12), 1440–1446.
12. Mohrenschlager M., Henkel V, Ring J. Fabry disease: more than angiokeratomas. Arch Dermatol, 2004; 140(12), 1526–1528.
13. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet, 2001; 38(11), 750–760.
14. Kanekura T, Fukushige T, Kanda A, et al. Immunoelectron-microscopic detection of globotriaosylceramide accumula-

- ted in the skin of patients with Fabry disease. Br J Dermatol, 2005; 153(3), 544–548.
15. Jansen T, Bechara FG, Happle R, et al. Angiokeratoma circumscriptum without metabolic disease. Acta Paediatr Suppl. 2006; 451: 121.
16. Bersano A, Lanfranchi S, Valcarengi C, et al. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. Acta Neurol Scand, 2012; 126(2), 77–97.
17. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. Neurology, 1982; 32(5), 498–502.
18. Ries M, Gupta S, Moore DF, et al. Pediatric Fabry disease. Pediatrics, 2005; 115(3), e344–355.
19. Kokotis P, Uceyler N, Werner C, et al. Quantification of sweat gland innervation in patients with Fabry disease: A case-control study. J Neurol Sci, 2018; 390, 135–138.
20. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U, et al. Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. Lymphat Res Biol, 2003; 1(3), 185–189.