

# Fabryho choroba

**MUDr. Gabriela Dostálová<sup>1</sup>, MUDr. Petra Reková<sup>2</sup>, MUDr. Klára Sedláková, Ph.D.<sup>3</sup>, MUDr. Ondřej Kodet<sup>4</sup>, MUDr. Alena Slováková<sup>5</sup>, MUDr. Kristýna Bayerová<sup>1</sup>, MUDr. Lenka Roblová<sup>1</sup>, MUDr. Lubor Goláň<sup>1</sup>, prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>II. interní klinika – kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Neurologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup>Oční klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>4</sup>Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>5</sup>I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN v Praze

Fabryho nemoc je vzácná dědičná metabolická porucha ze skupiny lysozomálních stádatavých onemocnění. Tato nemoc je léčitelná díky enzymové substituční terapii, v České republice dostupné od roku 2004. Vzhledem k dostupnosti terapie je důležité tyto pacienty, skrývající se pod nejrůznějšími diagnózami v mnoha ambulancích, správně a včas diagnostikovat.

**Klíčová slova:** Fabryho nemoc, enzymová substituční terapie, nefropatie, kardiomyopatie, CMP.

## Fabry disease

Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disease. Enzyme replacement therapy (ERT) is available in our country since 2004. The sooner diagnosis is made, the better ERT stabilizes the progression of Fabry disease. The timing of ERT is important in order to prevent irreversible organ damage.

**Key words:** Fabry disease, enzyme replacement therapy, nephropathy, cardiomyopathy, stroke.

Fabryho nemoc (FN) je dědičná metabolická porucha spadající do skupiny lysozomálních stádatavých poruch. Kožní manifestace tohoto vzácného dědičného onemocnění byla nezávisle na sobě popsána německým dermatologem Johannesem Fabrym a britským chirurgem Williamem Andersonem před téměř 120 lety (také někdy označována jako Fabryho-Andersonova nemoc). Poznatky o této chorobě se výrazně rozšířily a dnes už víme, že FN je onemocnění multiorgánové a progresivní (1).

Podstatou FN jsou mutace v genu pro alfa-galaktosidázu A, které vedou ke snížení aktivity tohoto enzymu. Deficit tohoto enzymu vede k lysozomálnímu stádatání jeho nezmětanizovaného substrátu. Některé projevy choroby jsou výsledkem kompenzačních dějů, příkladem mů-

že být postižení srdce s neadekvátní hypertrofií. Jindy však dochází spíše k zániku tkání, jako například na úrovni ledvin, kde se rozvíjí glomeruloskleróza s projevy ledvinné nedostatečnosti, které předchází často rozvoj proteinurie. Výsledkem je multiorgánové postižení zejména srdce, ledvin, kůže a centrálního nervového systému.

Jedná se o onemocnění, jehož gen je vázán na X chromozom. Postižení mohou být přesto muži i ženy. Muži (hemizygoti) bývají více postiženi vzhledem k tomu, že jejich genotyp je XY. U žen (heterozygotek) druhý X chromozóm nese zdravý, funkční gen pro enzym alfa-galaktosidázu, mívají tedy obvykle mírnější projevy nemoci. Pokud se najde jeden postižený v rodině, většinou se při doplnění vyšetření v rodině nemocného odhalí dalších 4–5 nových pacientů s FN,

ve fázi před postižením jednotlivých orgánů. Pokud jsou včas odhaleni, je možné u nemocných zahájit preventivní opatření, kontrolu tlaku krve, funkce ledvin apod. Jakmile se objeví první příznaky nemoci, je u těchto pacientů zahájena specifická enzymová substituční terapie.

Díky enzymové substituční terapii, uměle rekombinantně vyrobeným enzymům dostupným v České republice již od roku 2004, je tato nemoc spolu s dalšími 9 dědičnými metabolickými poruchami léčitelná. Terapie je hrazena z veřejného zdravotního pojištění (2–5). Proto je důležité tyto pacienty, skrývající se pod nejrůznějšími diagnózami v mnoha ambulancích, včas a správně diagnostikovat.

Klinický obraz FN je velice variabilní a závisí na zbytkové aktivitě enzymu. Rozdíly najdeme

i v jednotlivých rodinách pacientů, např. jeden z bratrů má postižené ledviny a druhý je bez renální dysfunkce, ale s hypertrofickou kardiomyopatií. Přesto jsou mnohé příznaky společné. Právě tyto můžeme odhalit třeba v naší ordinaci.

V případě plně vyjádřeného onemocnění (kardiální, renální a neurologické) se jedná o tzv. klasickou formu FN. Vzhledem k postižení těchto orgánů je pak pacient často léčen v mnoha ordinacích odborných lékařů, aniž by se našla propojující diagnóza Fabryho choroby.

## Multiorgánové postižení = Fabryho nemoc

**Pacient s postižením jednotlivých orgánů je sledován v několika odborných ambulancích:**

- **DERMATOLOGIE** – angiokeratomy, snížená potivost
- **NEFROLOGIE** – albuminurie / proteinurie, renální insuficience, transplantace ledviny
- **KARDIOLOGIE** – hypertrofická kardiomyopatie, převodní poruchy, kardiostimulace, srdeční selhání
- **NEUROLOGIE** – cévní mozková příhoda, polyneuropatie, pálivé bolesti končetin
- **PNEUMOLOGIE** – dušnost, obstrukční porucha plic
- **OFTALMOLOGIE** – katarakta, zvýšená vinutost cév, cornea verticillata
- **GASTROENTEROLOGIE** – syndrom dráždivého střeva
- **ORL** – vertigo, časná nedoslýchavost.

V rámci anamnézy, klinického vyšetření pacienta a v jeho rodinné anamnéze pátráme zejména po příznacích postižení srdce, cévní mozkové příhody, onemocnění ledviny, postižení kůže v podobě angiokeratomů a sníženého pocení, neurologickém postižení ve smyslu polyneuropatie (bolestivá forma projevující se především v oblasti aker končetin) bez vysvětlení jinou nemocí (diabetes, nervosvalové postižení apod.).

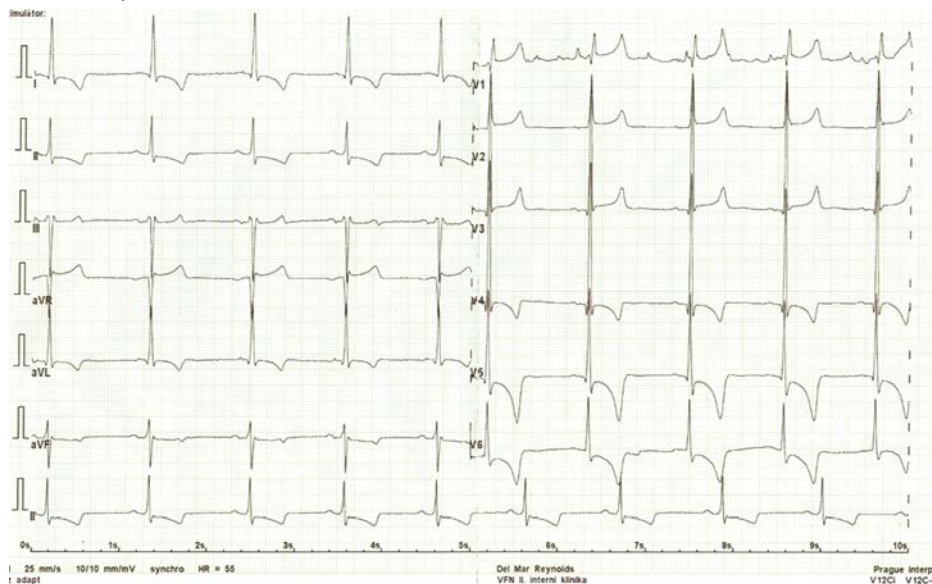
Onemocnění se projevuje již od dětství. Ve věku 4 až 6 let si děti s Fabryho nemocí stěžují na pálení dlaní a plosek chodidel. Vzhledem k tomu, že se jako první projev postižení kůže, již v tomto věku se začínají objevovat angiokeratomy – červenavé vystouplé nebolestivé skvrnky nejčastěji v oblasti trupu, třísel, okolí pupku, hýždí (Obr. 1).

Jejich výsev se zvyšuje s věkem, nicméně pokud pacienta nevysvlékne ze spodního prádla, mohou uniknout naší pozornosti, protože velmi často mají tzv. plavkové rozložení. Postižení kůže není jen kosmetické, je postižena i funkce kůže ve smyslu termoregulace. Pacienti se velmi málo potí a tím při jakékoli větší fyzické námaze dochází ke zvýšení teploty, tzv. febrilní krizi. Děti jsou pak neprávem ve školním věku obviňovány, že se vyhýbají tělocviku a fyzické námaze. Pohyb jim totiž způsobí horečku, třesavku a slabost. Často jsou pak vyšetřovány na infekčním oddělení, imunologiích, někdy dokonce i na psychiatrii.

Ve věku kolem 20–30 let u mužů a o deseti let později u žen dochází k postupné deterioraci funkce ledvin. Nejprve se objevuje mikroalbuminurie, poté malá až středně velká proteinurie a pozvolna začne klesat glomerulární filtrace. Pokud není včas zahájena enzymová substituční terapie, pak pacienti progredují do renálního selhání s nutností dialýzy či transplantace ledvin. Vyšetření moči obyčejným diagnostickým papírkem na přítomnost bílkoviny tedy může být první stopou této nemoci.

Postižení endotelových buněk a zaplnění jejich lyzozomů metabolickými meziprodukty vede k endoteliální dysfunkci se všemi jejími projevy vaskulárního postižení (6). Pacienti s Fabryho nemocí mají tendenci k časným ischemickým cévním mozkovým příhodám (CMP). CMP u mladších jedinců, bez jasné arytmogenní nebo jiné vyvolávající příčiny, v kontextu dalšího postižení renálního, kožního apod., může být rovněž diagnostickým vodítkem.

**Obr. 2.** EKG obraz u Fabryho nemoci – hypertrofie se známkami zatížení LK (archiv II. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze)



**Obr. 1.** Angiokeratomy kůže u pacienta s Fabryho nemocí (publikováno se svolením pacienta, archiv Dermatovenerologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze)



Kardiální postižení je u Fabryho pacientů velmi časté. I rutinně prováděné EKG může vést k podezření na diagnózu. Hypertrofie srdce, na EKG křivce s výrazně navýšenou voltáží (Obr. 2) a v další fázi i změnami ST úseku se známkami zatížení levé komory, by mělo být jasnou indikací k echokardiografickému vyšetření a specializovanému kardiologickému vyšetření. Pokud se vysoká voltáž na EKG pojí se zkráceným intervalem PQ (pod 120 ms), pak je EKG obraz Fabryho nemoci kompletní. Postupně dochází k zpomalení AV vedení až k vyššímu stupni AV blokady a dále nutnosti zajištění kardiostimulátorem. Echokardiograficky nacházíme nejčastěji hypertrofii komor, někdy jen pouhou hypertrofii mezikomorového septa (Obr. 3) (7).

Velmi zajímavým a poměrně specifickým nálezem (dle našich zkušeností až u 75–80 % procent pacientů s FN) je oční postižení. Specifickým příznakem je tzv. cornea verticillata. Jedná se o specifické postižení rohovky připomínající depozita tvořící se jako vedlejší účinek léčby amiodaronem. Dále při vyšetření očního pozadí nacházíme výrazně vinuté cévy, tzv. tortuosity. Častější je také katarakta čočky, která ale nekoresponduje se zhoršením zraku jako při klasické formě katarakty.

Dalším klíčovým postiženým orgánem je mozek, kde dochází k předčasným mozkovým cévním příhodám. Ve středním věku se pak připojují obtíže charakteru polyneuropatie, dále ORL postižení, které je převážně zastoupeno vertigem a postupnou ztrátou sluchu.

## Diagnostika, potvrzení nebo vyloučení FN

Jaká vyšetření jsou tedy základem k odhalení této nemoci?

1. Anamnéza (rodinný výskyt onemocnění ledvin, dialýza, postižení srdce, hypertrofická kardiomyopatie, CMP apod. Zvláště vyskytují-li se současně u jednoho jedince...)
2. Kombinace postižení těchto orgánů: srdce, ledviny, CNS, periferní polyneuropatie, oční příznaky, kožní postižení, vertigo, nestabilita, postupná ztráta sluchu
3. Odeslání suché kapky do centra, kde bude provedeno enzymatické a následně i molekulárně – genetické vyšetření k potvrzení nebo vyloučení FN

Při podezření na FN je vhodné jako první vyšetření odeslat enzymovou analýzu v suché krevní kapce. Co to znamená? Při odběru krve z žíly pacienta by měla jedna kapka krve vyplnit terčík

screeningového papírku (stejný, jako se používá v případě novorozeneckého screeningu). Filtrační papír se nechá zcela zaschnout, vloží se do sáčku a následně se zašle v obálce do specializované laboratoře Kliniky dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze. Zde je provedeno vyšetření – je stanovena aktivita enzymu. Snížená aktivita enzymu u mužů výrazně podporuje diagnózu, normální aktivita u žen ji však nevylučuje. K potvrzení diagnózy (a diagnostice žen) je nutná molekulárně-genetická analýza, při které je zjištěna nebo vyloučena mutace podmiňující FN. K tomuto vyšetření je nutný podepsaný informovaný souhlas pacienta a měl by ho indikovat klinický genetik. Pokud je FN potvrzena, je pacient odeslán do Centra pro nemocné s Fabryho nemocí u VFN.

## Nejčastější záměna diagnóz u Fabryho choroby

- Revmatická horečka, infekční endokarditida
- Chronický únavový syndrom
- Polyneuropatie
- Roztroušená skleróza
- Postižení pojiva, autoimunitní nemoc
- „Růstové bolesti“
- Drobné kožní krvácivé projevy
- Psychiatrické diagnózy

## Léčba

Principem dostupné enzymové substituční terapie je náhrada chybějící aktivity vlastního enzymu uměle připraveným enzymem, který je pacientům podáván každých 14 dnů v krátké, cca 2–3 hodiny trvající infuzi. Tato léčba pomáhá výrazně zpomalit progresi onemocnění – zejména se jedná o stabilizaci renálních funkcí a zabránění další hypertrofie levé komory (2). V ČR jsou nyní dostupné dva preparáty – Fabrazyme® (agalsidáza beta) od firmy Sanofi Genzyme a Replagal® (agalsidáza alfa) od firmy Shire. Nově je pro Českou republiku schválen i s úhradou od pojišťoven lék

**Obr. 3.** Echokardiografický obraz hypertrofie levé komory, ztlustění chlopenního aparátu, stimulační elektroda v pravostranných oddílech (archiv II. interní kliniky 1. LF UK v Praze).



Galafold® s léčivou látkou migalastat hydrochlorid od firmy Amicus Therapeutics UK (8–9). V tomto případě se nejedná o enzym, ale o malou molekulu, která stabilizuje chybně vytvořený vlastní enzym v těle pacienta. Tento lék se podává perorálně, nicméně je vhodný jen pro nemocné s některými specifickými mutacemi. V prvních klinických studiích je i lék lucerastat, který blokuje syntézu glukosylceramidu a tak snižuje stárání ve tkáních. Jedná se o tzv. substrát-redukující terapii (10). V časných fázích klinického zkoušení je i genová terapie. Pacientovi jsou transplantovány jeho vlastní kmenové buňky, které byly transfekovány rekombinantně připraveným lentivirovým vektorem nesoucím nemutovaný gen  $\alpha$ -galaktosidázy a jsou tak schopny tvorby fungujícího enzymu (11). Na potvrzení bezpečnosti a účinnosti těchto postupů si ale budeme muset ještě počkat.

V České republice je pouze jediné místo, kde jsou pacienti dispenzarizováni a sledováni. Jedná se o Centrum pro Fabryho chorobu na II. interní klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (Karlovo náměstí 32, Praha 2). Ve sledování této specializované ambulance je již více než 140 pacientů z mnoha rodin z celé České republiky. Telefonní spojení včetně konzultace je možné cestou bezplatné linky 800263636.

## LITERATURA

1. Mehta A, Beck M, Linhart A, et al. History of lysosomal storage diseases: an overview. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. A. Mehta, M. Beck and G. Sunder-Plassmann. Oxford, Oxford PharmaGenesis. 2006.
2. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374(9706): 1986–1996.
3. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013; 15(12): 958–965.
4. Golan L, Goker-Alpan O, Holida M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase

5. alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3435–3444.
6. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase beta: data from the Fabry Registry. *J Med Genet* 2016; 53(7): 495–502.
7. Karetova D, Bultas J, Dostalova G, et al. Fabry disease - Vascular manifestations. *Vasa* 2010; 39(2): 123–131.
8. Palecek T, Dostalova G, Kuchynka P, et al. Right ventricular involvement in Fabry disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(11): 1265–1268.
9. Maurer M, Sokolovskiy A, Barth JA, et al. Reduction of podocyte globotriaosylceramide content in adult male patients with Fabry disease with amenable GLA mutations following 6 months of migalastat treatment. *J Med Genet*. 2017.
10. Mohamed FE, Al-Gazali L, Al-Jasmi F, et al. Pharmaceutical Chaperones and Proteostasis Regulators in the Therapy of Lysosomal Storage Disorders: Current Perspective and Future Promises. *Front Pharmacol* 2017; 8: 448.
11. Guerard N, Oder D, Nordbeck PC, et al. Lucerastat, an Iminosugar for Substrate Reduction Therapy: Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics in Patients With Fabry Disease on Enzyme Replacement. *Clin Pharmacol Ther*. 2017.
12. Huang J, Khan A, Au BC, et al. Lentivector Iterations and Pre-Clinical Scale-Up/Toxicity Testing: Targeting Mobilized CD34+ Cells for Correction of Fabry Disease. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2017; 5: 241–258.