

Kardiologické vyšetření u Fabryho nemoci

Lubor Golář

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Fabryho nemoc je dědičné metabolické onemocnění ze strádání. Postižení srdce se vyskytuje u většiny pacientů a manifestuje se většinou jako hypertrofie myokardu. Předpokladem úspěšné léčby je správná diagnóza a podrobné vyšetření, jehož základem je kromě anamnézy a fyzikálního vyšetření také EKG, echokardiografie a magnetická rezonance. Specifickou terapii představuje enzym-substituční léčba.

Klíčová slova: onemocnění ze strádání, Fabryho choroba, hypertrofie levé komory, enzym-substituční léčba.

Cardiologic evaluation in Fabry disease

Fabry disease is an inherited metabolic storage disease. The majority of patients present with heart involvement that is typically manifested as myocardial hypertrophy. Successful treatment requires a correct diagnosis and thorough evaluation which, in addition to patient history and physical examination, also involves ECG, echocardiography, and magnetic resonance imaging. Enzyme replacement therapy is a specific type of treatment.

Key words: storage disease, Fabry disease, left ventricular hypertrophy, enzyme replacement therapy.

Úvod

Fabryho nemoc (FN) je dědičné metabolické onemocnění ze skupiny lysosomálních strádavých onemocnění. Jeho příčinou je mutace genu pro enzym α -galaktosidázu A (1). Deficit enzymu vede ke strádání látek lipidové povahy, zejména globotriaosylceramidu (Gb3). Protože je gen lokalizován na chromozomu X, vážněji jsou postiženi muži (hemizygoti). O ženách (heterozygotkách) se dříve soudilo, že jsou jen přenašečky, mohou však mít také závažné postižení. Příčinou je pravděpodobně lyonizace, inaktivace jednoho z X chromozomů. Pokud je v buňce inaktivován zdravý X chromozom, uplatní se chromozom nesoucí mutaci a dochází ke strádání a postižení tkáně.

Prevalence FN se odhaduje na jeden případ na 40 tisíc nově narozených chlapců a 20 tisíc nově narozených dívek. S vyšší prevalencí se setkáváme u rizikových subpopulací, např. pacientů s hypertrofií levé komory, chronickým selháním ledvin, kryptogenními mozkovými příhodami nebo

roztrošenou sklerózou. Na tyto populace se zaměřila pozornost screeningových studií. Rozsáhlá screeningová studie byla provedena v ČR u nemocných v hemodialyzačním programu v roce 2002 (2). Bylo vyšetřeno 3 370 pacientů a FN byla potvrzena u čtyřech mužů a jedné ženy (0,15%). Při vyšetření rodinných příslušníků bylo diagnostikováno dalších deset pacientů. Screeningové studie provedené v Itálii, v Rakousku a na Taiwanu ukázaly ještě vyšší incidenci u nově narozených mužů (až 1:1 600–1:4 600). Většina z nich byla označena jako mutace s pozdní manifestací choroby, případně s izolovaným orgánovým postižením či jako varianty nejistého klinického významu (3, 4, 5).

Postižení myokardu

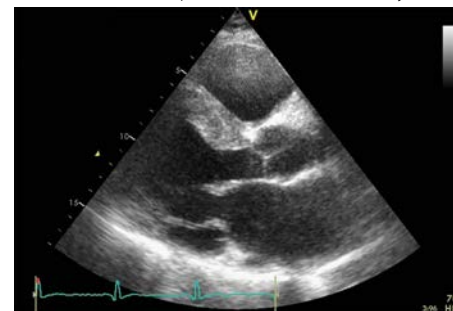
Hypertrofie levé komory

S postižením srdce se u FN setkáváme velmi často (1). K akumulaci Gb3 dochází v kardiomyocytech i dalších srdečních buňkách. Typickým nálezem je hypertrofie myokardu, především

levé komory (LK) (obrázek 1). Linhart a kol. našli v souboru 30 pacientů s potvrzenou Fabryho chorobou hypertrofii myokardu u 61 % mužů a 18 % žen (6).

Sachdev a kol. vyšetřili 79 pacientů s nejasnou hypertrofií LK, kteří byli diagnostikováni ve věku 40 let a více a 74 pacientů mladší 40 let (7). Zjistili prevalenci FN u 6,3 % u pacientů s pozdním začátkem a u 1,4 % u pacientů mladších. Také další autoři se zabývali prevalencí

Obr. 1. Echokardiografický obraz srdce v parasternální projekci na dlouhou osu. Je patrné výrazně ztlustělé interventrikulární septum a fibróza zadní stěny



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lubor Golář, lubor.golan@seznam.cz

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, U nemocnice 2, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2018; 17(2): 67–70

Tab. 1. Prevalence Fabryho choroby u rizikových subpopulací (hypertrofie levé komory, pacienti s terminálním selháním ledvin na hemodialýze, kryptogenní mozkové příhody)

Populace	Prevalence	Autor
Hypertrofie LK (stěna LK ≥ 13 mm, n=79 mužů ≥ 40 let, n=74 mužů < 40 let)	6,3% (≥ 40 let) 1,4% (< 40 let)	Sachdev (7)
Hypertrofie LK (stěna LK ≥ 13 mm, n=230)	3%	Nakao (8)
Hypertrofie LK (stěna LK ≥ 13 mm, n=100 mužů)	4%	Paleček (9)
Hypertrofie LK (stěna LK ≥ 15 mm, n=177 mužů)	1,1%	Kubo (10)
Hypertrofie LK (stěna LK ≥ 15 mm, n=1 386)	0,5–1%	Elliot (11)
Hemodialýza (n=3 370)	0,15%	Merta (2)
Kryptogenní mozkové příhody (18–55 let, n=432 mužů, 289 žen)	muži 4,9% ženy 2,4%	Rolfs (16)

Tab. 2. Přehled specifické a podpůrné terapie Fabryho choroby

Cíl léčby	Intervence
Deficit α -galaktosidázy A	Enzym-substituční terapie Chaperony Genetická terapie*
Poškození modifikující léky	ACE-inhibitory Statiny
Symptomatická	Analgetika, gastrointestinální terapie
Selhání ledvin	Dialýza, transplantace ledviny
Arytmie Ischemická choroba srdeční Chlopenní vady	Antiarytmika, kardiostimulace, implantabilní defibrilátor Revaskularizace Operace chlopně, mitraclip, transplantace srdce

* budoucí léčba

choroby u pacientů s hypertrofií LK (tabulka 1). Nakao a kol. vyšetřili 230 mužů s hypertrofií LK (definována jako tloušťka stěny levé komory ≥ 13 mm) nejasného původu a zjistili sníženou aktivitu alfa-galaktosidázy u 3% (8). Paleček a kol. vyšetřili 100 pacientů s nejasnou hypertrofií LK (9). Snížená aktivita pomocí screenin-
gového testu s konfirmací vyšetřením aktivity alfa-galaktosidázy A v leukocytech i genetickým potvrzením byla prokázána u 4%. Kubo a kol. prokázali prevalenci 1,1% u japonské populace. Kritériem byla nejasná hypertrofie LK a tloušťka stěny LK ≥ 15 mm (10). Evropská multicentrická studie, která zahrnovala 13 center, vyšetřila 1 386 jedinců s hypertrofií LK (kritérium bylo rovněž tloušťka stěny LK ≥ 15 mm). Zjištěná prevalence byla 0,5–1% (11).

Hypertrofie LK je nejčastěji koncentrická. Méně často se setkáváme s dilatací levé komory, jejíž příčinou může být také chlopenní vada. V pozdějších stádiích dochází k fibrotizaci a ztenčování stěny LK, především v oblasti spodní, zadní a boční stěny. Může sice dojít k poklesu hmotnosti LK, ale fibróza je nepříznivým prognostickým faktorem. Není ovlivnitelná enzyme-substituční terapií (ERT) a může souviset s rizikem maligních arytmii (12). Pokud je s ERT započato před vznikem fibrózy, mohlo by se její tvorbu zabránit (13).

Na rozdíl od jiných lysosomálních nemocí se stádání se závažné postižení chlopenní nevyskytu-

je často. Nevidíme masivní stádání způsobující chlopenní stenózy, jako je tomu např. u mukopolysacharidózy. Lehké postižení chlopenního aparátu je však časté. Ve skupině pacientů léčených ERT v centru pro Fabryho chorobu na II. interní klinice 1. LF UK a VFN jsme se setkali několikrát s těžkou mitrální regurgitací. U dvou pacientů bylo nutno nahradit mitrální chlopeň bioprotézou. U jednoho pacienta byl proveden neúspěšný pokus o plastiku mitrální chlopně a následně její náhrada mechanickou protézou. U těchto pacientů bylo při histologickém vyšetření prokázáno stádání v chlopni i chlopenním aparátu. Jeden pacient měl implantován mitra-

clip s dobrým klinickým efektem. Příčinou dysfunkce mitrální chlopně může být jak stádání v chlopenním aparátu i v chlopni samotné, tak porucha morfologie a funkce levé komory (např. fibróza v oblasti spodní a zadní stěny typická pro pozdější stadia kardiomyopatie).

Arytmie

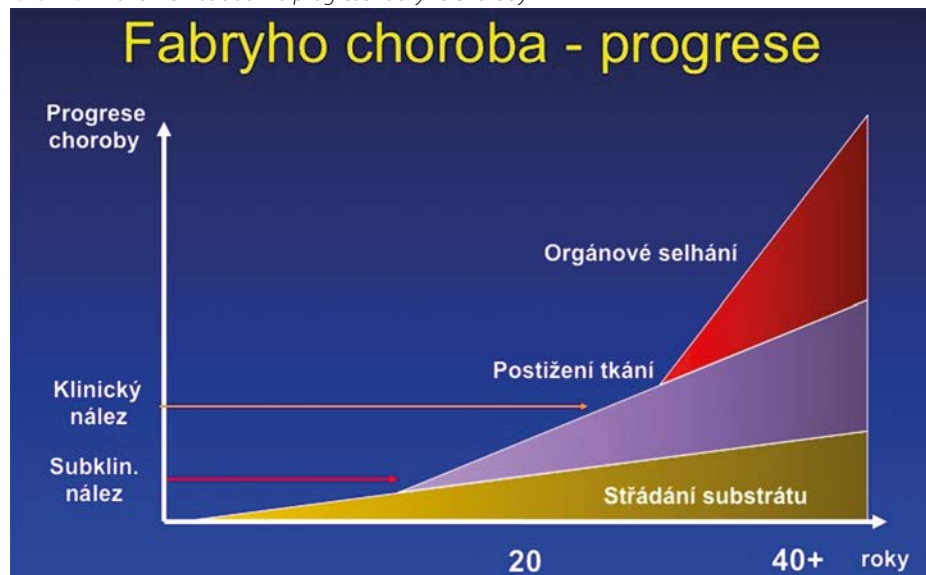
Nežádka se setkáváme s arytmiemi. Sha a kol. sledovali 78 pacientů průměrného věku 43,5 roku a během dvou let zjistili perzistentní fibrilaci síní u 3,9%, paroxysmální nebo permanentní fibrilaci síní u 13,3% a nesetralou komorovou tachykardií (KT) u 8,3% (14). Všichni pacienti s KT byli muži s tloušťkou svaloviny levé komory 20 mm a více. Během sledování došlo k jedné náhlé smrti. U čtyř pacientů byl implantován kardiostimulátor pro bradykardií a u jednoho biventrikulární kardiostimulátor a implantabilní defibrilátor.

Pacienti s FN trpí také často ischemickou chorobou srdeční. Postižení cév je způsobeno stádáním v endoteliích (obrázek 2). Ischemická choroba srdeční má charakter difúzního postižení, což zhoršuje možnosti případné revaskularizace.

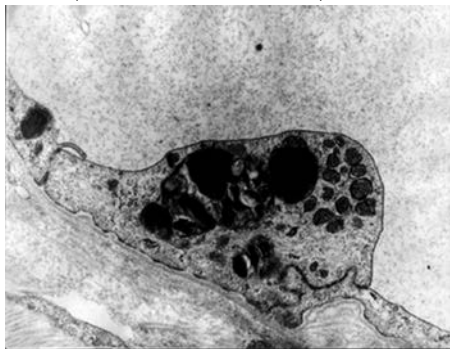
Klinický obraz

Vážnější mutace, které vedou k nulové nebo výrazně snížené aktivitě enzymu, způsobují klasickou formu nemoci, která se vyskytuje především u mužů. U těchto pacientů, kterých je asi 10%, se nemoc manifestuje již v dětství postižením periferní nervové soustavy (paresteziemi, pálením dlaní a plosků nohou, horečkami). Postižení kůže

Graf 1. Znázornění stádání a progresu Fabryho choroby



Obr. 2. Elektronoptický snímek endotelie se střádáním (publikováno se souhlasem prof. Elledera)



se projevuje drobnými cévními malformacemi – angiokeratomy (15). Častá je snížená tolerance tepla při postižení potních žláz a sníženém pocení. V časně dospělosti se objevuje hypertrofická kardiomyopatie. Při postižení ledvin nacházíme v moči proteinurii (většinou malou nebo středně velkou) a později chronické selhání ledvin progredující do terminální fáze vyžadující náhradu funkce ledvin. Při postižení centrálního nervového systému se setkáváme s mozkovými příhodami nebo ložisky v bílé i šedé hmotě (16). Při postižení očí nacházíme typické opacity na rohovce, kterým říkáme cornea verticillata a vinuté cévy na očním pozadí. U nemocných s mírně sníženou aktivitou enzymu je postižení lehčí a může být izolováno jen na jeden orgán, např. na srdce nebo ledviny. Také se manifestuje později, proto mluvíme o tzv. "late-onset disease", onemocnění s pozdním začátkem. Důležitý je také faktor času. Střádání začíná již intrauterinně a riziko postižení roste s věkem díky delší expozici. Progresi onemocnění zachycuje graf 1.

Vyšetřovací metody

Velmi důležitá je pečlivá anamnéza včetně rodinné. Je nutno nezapomínat, že se onemocnění přenáší z otce pouze na dcery a z matky s 50% pravděpodobností na obě pohlaví. Podrobné fyzikální vyšetření je rovněž nezbytné. Charakteristické je postižení kůže, někdy se setkáváme s hrubšími rysy v obličeji a při očním vyšetření jsou častým nálezem opacity na rohovce (cornea verticillata). Základními vyšetřovacími metodami jsou elektrokardiografie (EKG) a echokardiografie (TTE).

EKG

Typickým nálezem je krátký PQ interval (obrázek 3). Je projevem postižení AV uzlu, které v pozdějších stádiích může přejít naopak v AV blokádu. Při hypertrofii myokardu nacházíme

na EKG voltážová kritéria hypertrofie LK a sekundární změny v repolarizaci (ploché nebo negativní T, denivelace ST úseku). Časté jsou také raménkové blokády a arytmie, které si mohou vyžádat Holterovo monitorování či jiné podrobnější arytmiologické vyšetření.

Echokg

Transtorakální echokardiografie je nepostradatelnou základní zobrazovací metodou. Umožní nám posoudit morfolologii a funkci levé i pravé komory, stav chlopní a případnou obstrukci ve výtokovou traktu, která u pacientů s Fabryho chorobou není výjimečná. Pomocí echokg odhadneme také tlaky na plicnici, případně následky ischemické choroby srdeční nebo přítomnost fibrózy myokardu (lokální poruchy kinetiky).

Tkáňový Doppler je citlivým parametrem, který upozorní na postižení před rozvojem hypertrofie LK. Nacházíme snížení rychlostí septálně i laterálně a zvýšený poměr E/Ea (17).

Transezofageální echokardiografie má obdobné indikace jako u nemocných bez Fabryho choroby. Pomůže nám upřesnit stupeň hypertrofie, podrobněji popsat zejména mitrální chlopně, její závesný aparát či přítomnost intrakardiální trombózy. Dokáže posoudit také aortu. Velké cévy u FN vykazují změny ve smyslu větší vinutosti a protažení (dolichoektázie).

Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MRI) nás rovněž informuje o morfolologii a funkci levé i pravé komory

a přítomnosti hypertrofie. Použití kontrastní látky potom umožní posoudit přítomnost fibrózy, která se zobrazuje jako pozdní sycení kontrastní látkou (gadolinium). Fibrózu nacházíme typicky v bazálních segmentech spodní, zadní a boční stěny. Nevýhodou podání kontrastní látky je omezené použití u pacientů s renální insuficiencí. MRI má také horší dostupnost, je cenově nákladnější a platí další omezení u pacientů s implantovanými feromagnetickými materiály. V poslední době se začalo používat MRI T1 mapování bez použití kontrastní látky. Toto vyšetření dokáže poměrně přesně kvantifikovat extracelulární objem, který se zvětšuje při srdečním selhání. MRI je také důležitým vyšetřením při podezření na postižení CNS.

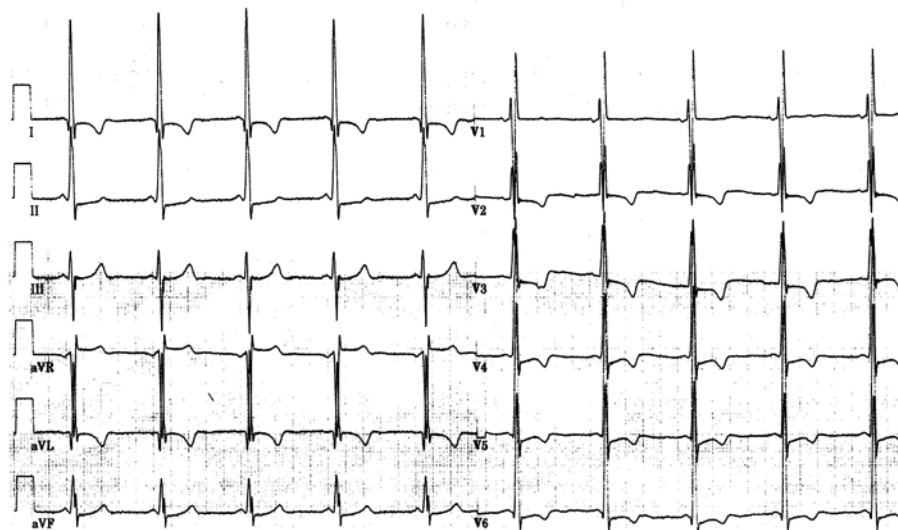
Zátěžové testy

Bicyklová ergometrie může být přínosem v diagnostice ischemické choroby srdeční a hraje roli také při posouzení efektu léčby, spíše však v klinických studiích spolu se 6minutovým testem chůze. Limitující může být také snížená výkonnost nemocných s Fabryho chorobou. Při podezření na ICHS preferujeme zátěžovou scintigrafii myokardu, popř. koronarografii (18).

Biomarkery

V poslední době se intenzivně zkoumají nové biomarkery. Zdá se, že přínosným bude lyso-GB3 při identifikaci pacientů s atypickým variantami nemoci a hTNT (vysoce senzitivní troponin) při identifikaci pacientů se srdečním postižením. BNP (brain natriuretic peptide) je

Obr. 3. EKG u mladého muže s Fabryho chorobou. Je patrný krátký PQ interval, voltážová kritéria hypertrofie levé komory, inkompletní blokáda pravého raménka Tawarova a sekundární změny v repolarizaci



citlivým biomarkerem srdečního selhání, není však specifický pro Fabryho chorobu (19).

Mezi základní vyšetření všech pacientů s Fabryho chorobou patří také posouzení glomerulární filtrace (výpočetem ze 24 h sběru moči či odhadem podle některé z rovnic, např. MDRD). Jako nejcitlivější markerem poškození ledvin je mikroalbuminurie, která přechází v proteinurii.

Diagnózu choroby stanovíme vyšetřením aktivity alfa-galaktosidázy A v plazmě a leukocytech a potvrdíme genetickým vyšetřením. Aktivita alfa-galaktosidázy A je spolehlivá u mužů, avšak u žen je poměrně široká oblast překryvu heterozygotek se zdravou populací. Lepší výsledky poskytuje stanovení aktivity enzymu v leukocytech, ale k potvrzení diagnózy je nutné potvrzení přítomnosti mutace molekulárně genetickým vyšetřením.

Jako screeningové vyšetření se používá metoda suché kapky (20). Z kapky krve na filtračním papírku je laboratoř schopna stanovit aktivitu alfa-galaktosidázy A. Toto vyšetření je spolehlivé u mužů, avšak ne u žen. Některé laboratoře používají jako screening u žen také molekulárně genetické vyšetření ze suché kapky. Výhodou

screeningového vyšetření ze suché kapky je snadný odběr i transport materiálu. Screening všeobecné populace je s ohledem na nízkou prevalenci neefektivní, cíl se tedy na rizikové subpopulace.

Diferenciální diagnóza

Je velmi široká vzhledem k multiorgánovému poškození, především u pacientů s klasickou formou nemoci. Pacienti mohou mít řadu let obtíže a onemocnění nemusí být rozpoznáno. U hypertrofie myokardu je třeba myslet také na jiné příčiny, např. arteriální hypertenzi, amyloidózu nebo sarkomerické mutace. U renálního selhání to je jakákoliv nefropatie, která může vést k selhání ledvin. Z neurologických onemocnění musíme vyloučit zejména roztroušenou sklerózu nebo jiná onemocnění vedoucí k neuropatii. S opacitami rohovky se pak setkáváme při léčbě amiodaronem nebo antimalarií. Především platí, že musíme na onemocnění myslet zejména při poškození více orgánů. Povědomost o Fabryho chorobě se v posledních letech výrazně zlepšila. Řada pacientů přichází k vyloučení onemocnění z ambulancí jak praktických lékařů, tak speci-

alistů (oftalmologů, dermatologů, neurologů i kardiologů).

Terapie

Existuje specifická enzym-substituční terapie (ERT), která spočívá v dlouhodobé intravenózní aplikaci chybějícího enzymu v pravidelných dvoutýdenních intervalech (21, 22, 23). Léčba je účinná, pokud je s ní započato před rozvinutím ireverzibilního orgánového poškození. Pro některé mutace s reziduální aktivitou enzymu je možno použít metabolické chaperony a ve stadiu zkoušení je substrát redukční terapie (tabulka 2).

Závěr

Fabryho choroba je vzácné metabolické poškození ze strádání. Poškození srdce je časté, nejčastěji se setkáváme s hypertrofií levé komory. Základními vyšetřovacími metodami jsou kromě pečlivé anamnézy a fyzikálního vyšetření EKG a echokardiografie. V posledním desetiletí bylo dosaženo velkého pokroku nejen v poznání patogeneze onemocnění, ale také v terapii onemocnění.

LITERATURA

1. O'Mahony C, Elliot P. Anderson-Fabry disease and the heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 52(4): 326–335.
2. Merta M, Reiterová J, Ledvinová J, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(1): 179–186.
3. 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.
4. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet*. 2012; 379(9813): 335–341.
5. Lin HY, Chong KW, Hus JH, Yu HC, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2(5): 450–456.
6. Linhart A, Paleček T, Bultas J, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *American Heart Journal*. 2000; 139(6): 1101–1108.
7. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002; 105: 1407–1411.
8. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1995; 333: 288–293.
9. Paleček T, Honzíkova J, Poupětová H, et al. Prevalence of

10. Kubo T, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in Japanese male patients with diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 2017; 69: 302–307.
11. Elliot P, Baker R, Pasquale F, et al. ACES study group. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart*. 2011; 97(23): 1957–1960.
12. Krämer J, Niemann M, Störk S, Frantz S, Beer M, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2014; 114(6): 895–900.
13. Nagano T, Nakatsuka S, Fujita S, et al. Myocardial fibrosis pathology in Anderson-Fabry disease: Evaluation of autopsy cases in the long – and short-term enzyme replacement therapy, and non-therapy case. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2016; 12: 46–51.
14. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005; 96(6): 842–846.
15. Ortelu CH, Jansen T, Lidove O, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 331–337.

16. Rolfs A, Bottche T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005; 366: p. 1794–1796.
17. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003; 107(15): 1978–1984.
18. Lobo TI, Morgan J, Bjorksten A, Nicholls K, Grigg L, Centra E, Becker G. Cardiovascular testing in Fabry disease: exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. *Intern Med J*. 2008; 38(6): 407–414. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01669.x.
19. Krämer J, Weidemann F. Biomarkers for diagnosing and staging of Fabry disease. *Curr Med Chem*. 2017 Jun 16.
20. Chamoles N, Blanco M, Gaglioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta*, 2001; 308(1–2): 195–196.
21. 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: 9–16.
22. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 77–86.
23. Schiffmann R, Kopp JB, Austin 3rd HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 2743–2749.