

Manifestacja kardiologiczna choroby Fabry’ego — droga do rozpoznania. Opis przypadku

Aneta Kucharczyk-Foltyn

KardioMedica — Poradnia Kardiologiczna, Busko-Zdrój

Streszczenie

W pracy zaprezentowano przypadek 46-letniego mężczyzny, leczonego od roku z powodu choroby wieńcowej, który w związku ze złą tolerancją wysiłku oraz uczuciem kołatania serca zgłosił się do Poradni Kardiologicznej. Na podstawie wnikliwej analizy danych klinicznych, dotychczasowej dokumentacji medycznej, badania echokardiograficznego i badania EKG metodą Holtera wysunięto podejrzenie choroby Fabry’ego. Pacjenta skierowano do Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii w Aninie, gdzie na podstawie badań enzymatycznych potwierdzono rozpoznanie. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 2: 139–143)

Słowa kluczowe: choroba Fabry’ego, kardiomiopatia przerostowa, alfa-galaktozydaza

Wstęp

Choroba Fabry’ego należy do lizosomalnych chorób spichrzeniowych, do podgrupy sfingolipidoz. Jest to choroba monogenowa, ale nie dziedziczy się jak większość schorzeń z tej grupy autosomalnie recesywnie, lecz jako cecha dominująca sprzężona z płcią, podobnie jak choroba Huntera i choroba Danona. Istotą chorób lizosomalnych jest zaburzenie kwaśniej hydrolizy endogennych substancji wielkocząsteczkowych w lizosomach. Cechą charakterystyczną tej grupy chorób są zmiany w wielu narządach, będące efektem gromadzenia się w nich substratu, oraz postępujący przebieg, chociaż tempo progresji choroby bywa różne. Stopień nasilenia fenotypu wiąże się z resztkową aktywnością enzymatyczną (im mniejsza aktywność, tym wcześniejszy wiek ujawnienia się choroby i cięższy jej przebieg). Ma to znaczenie w terapii substytucyjnej, ponieważ im mniejsza własna aktywność enzymatyczna, tym gorsza odpowiedź na leczenie [1, 2]. Omawianą chorobę po raz pierwszy opisało niezależnie w 1898 roku dwóch dermatologów: Johannes

Fabry i William Anderson u pacjentów ze zmianami skórными o typie rogowaciejących naczynek (angiokeratoma) z współistniejącym białkomoczem.

Pod względem częstości występowania jest to druga co do częstości choroba spichrzeniowa — niedobór dotyczy alfa-galaktozydazy [3, 4]. Dotychczas opisano około 300 mutacji we wszystkich eksonach genu (Xq22). Mała aktywność alfa-galaktozydazy prowadzi do gromadzenia obojętnych glikosfingolipidów w lizosomach komórek większości narządów, chociaż zjawisko może zachodzić selektywnie w sercu. Należy podkreślić, że spichrzenie nie wyjaśnia w pełni powiększenia narządów obserwowanego w chorobach lizosomalnych. Kardiomiopatia w chorobie Fabry’ego jest tego przykładem — serce może osiągać masę 1000 g, ale mniej niż 0,5% tej masy stanowi spichrzana substancja (trihesozyd ceramidu). Mechanizm prowadzący do przerostu serca pozostaje niejasny [1, 5–7].

Zapadalność na chorobę Fabry’ego wynosi w populacji rasy białej 1:117 000 [8, 9]. Choroba Andersona-Fabry’ego może się objawiać w różny sposób, co utrudnia rozpoznanie. Ponadto obraz klinicz-

Adres do korespondencji: Lek. Aneta Kucharczyk-Foltyn, KardioMedica — Poradnia Kardiologiczna, Busko-Zdrój, e-mail: atena_009@interia.pl

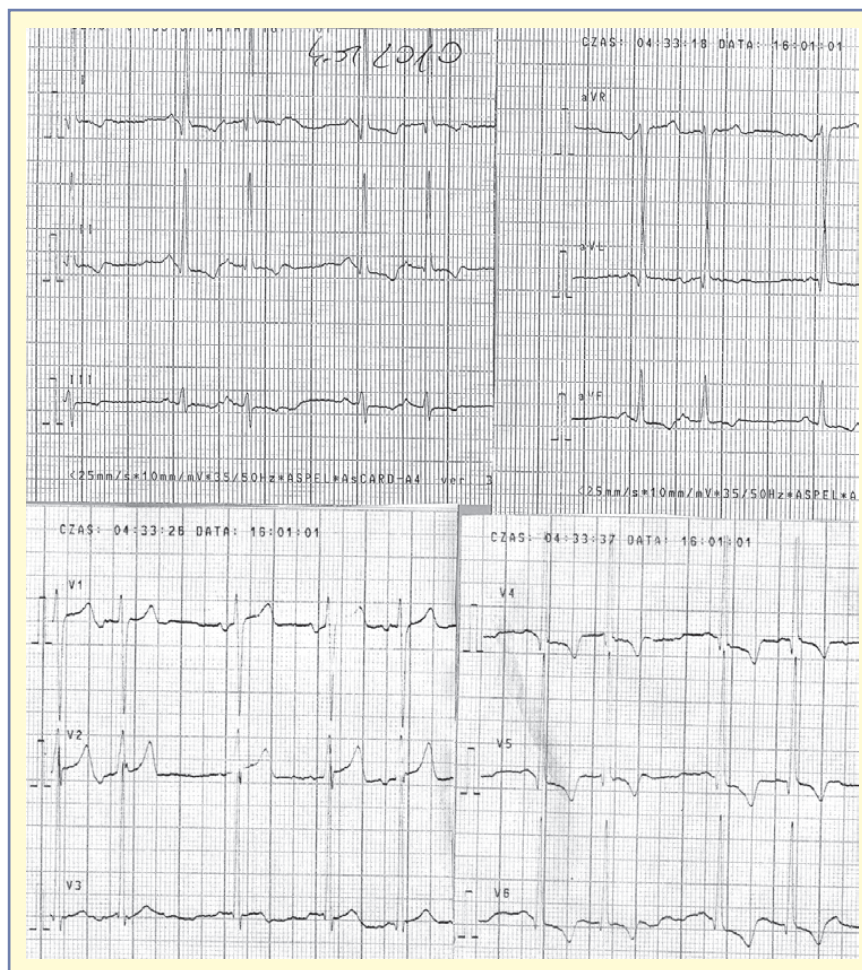
ny ewoluuje z wiekiem pacjenta, stwarzając dodatkowe problemy diagnostyczne [1, 10]. W dzieciństwie dominujące objawy to: ból, uczucie pieczenia i parestezje w dystalnych częściach kończyn, nasilające się przy wysiłku fizycznym, wysokiej temperaturze otoczenia oraz w czasie gorączki. Ponadto pojawiają się teleangiektazje na małżowinach usznych i śluzówce powiek, zmiany oczne: obrzęk powiek, zmiany w soczewce (zaćma podtorebkowa) i rogówce (zmętnienie) [1]. W okresie od 20. do 30. roku życia występują zmiany skórne typu angiokeratoma, zlokalizowane głównie na skórze podbrzusza, bioder, ud i krocza, pojawiają się zmiany w moczu (albuminuria, hematuria), obrzęki kończyn, upośledzona tolerancja wysokich temperatur, zaburzenia wydzielania potu, ponadto objawy gastryczne: bóle brzucha, nudności i wymioty [6, 10–12]. Manifestacja kardiologiczna choroby przypada na III i IV dekadę życia. Wówczas do obrazu klinicznego dołączają się dolegliwości dławicowe, zaburzenia rytmu serca, będące konsekwencją przerostu (pozornego?) mięśnia sercowego, spichrzania w obrębie układu bódźcotwórczo-przewodzącego i ścianie naczyń wieńcowych. Ponadto mogą wystąpić incydenty naczyniowo-mózgowe — udar mózgu, przemijające niedokrwienie mózgu. W tym czasie pojawia się również niewydolność nerek [13–15].

W pracy zaprezentowano przypadek pacjenta, u którego droga do rozpoznania była długa i właśnie manifestacja kardiologiczna choroby doprowadziła do właściwej diagnozy.

Opis przypadku

W styczniu 2010 roku 45-letniego pacjenta, dotychczas nieleczonego, z obciążającym wywiadem rodzinnym w kierunku nagłego zgonu sercowego (brat zmarł w 40. rż.), skierowano na oddział wewnętrzny szpitala w miejscu zamieszkania w celu diagnostyki pogorszenia tolerancji wysiłku oraz utrzymujących się od wielu lat obrzęków podudzi. Z analizy karty informacyjnej wynikało, że w wykonanych wówczas badaniach odnotowano następujące nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: obecność białka w moczu (25 mg/dl) oraz nieprawidłowy profil lipidowy (cholesterol całkowity 325 mg/dl, triglicerydy 110 mg/dl, cholesterol frakcji HDL 103 mg/dl, cholesterol frakcji LDL 199 mg/dl). W dostarczonym przez pacjenta zapisie EKG z tego okresu (ryc. 1) stwierdzono zaburzenia rytmu pod postacią pojedynczej ekstrasystolii przedsionkowej, cechy przerostu lewej komory (spełnionych kilka kryteriów amplitudowych, m.in. wskaźnik Sokolowa S_{V_1} i $R_{V_5} = 47$ mm, $R_{AVL} > 11$ mm, $S_{AVR} > 14$ mm),

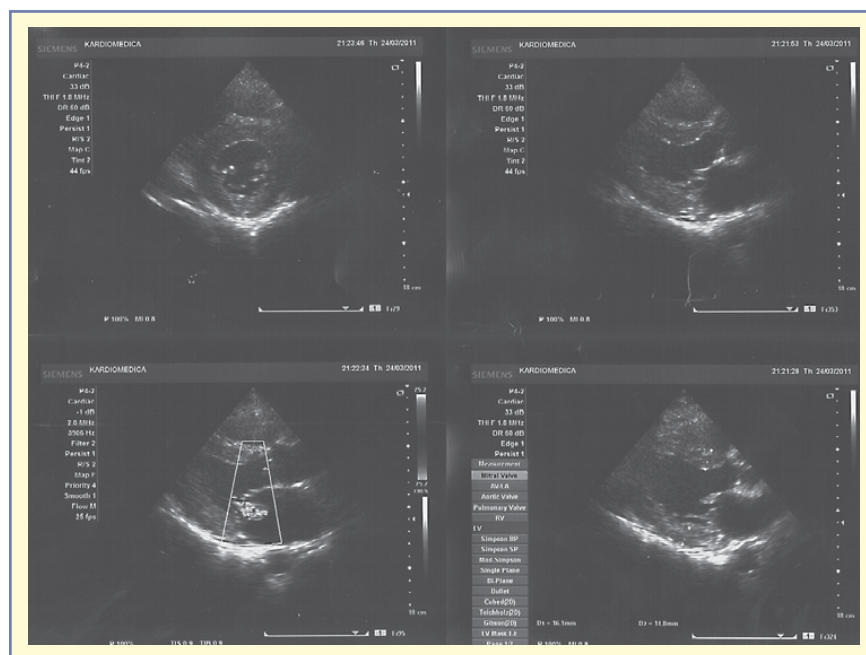
zaburzenia repolaryzacji wtórne do przerostu, będące wyrazem przeciążenia skurczowego lewej komory, cechy przerostu/powiększenia lewego przedsionka. Zwraca uwagę brak charakterystycznego dla choroby Fabry'ego skrócenia PQ, co może wynikać z zaawansowania choroby. W czasie pobytu w szpitalu przeprowadzono badanie echokardiograficzne, w którym nie wykazano istotnych nieprawidłowości (opisano graniczną grubość mięśnia lewej komory i niedomykalność mitralną oszacowaną na jeden plus). Wykonano również test wysiłkowy na bieżni ruchomej według protokołu Bruce'a, który był klinicznie ujemny, elektrokardiograficznie niediagnostyczny, koszt metaboliczny wynosił około 13 METs, natomiast zwracał uwagę brak wzrostu ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na wysiłek. Pacjenta skierowano na oddział kardiologii, gdzie wykonano koronarografię, wykazując obecność nieistotnych zwężeń w drzewie wieńcowym: 30-procentowe zwężenie w proksymalnym odcinku gałęzi przedniej zstępującej oraz zmiany przyścienne w gałęzi diagonalnej i gałęzi okalającej. U mężczyzny rozpoznano chorobę wieńcową i zastosowano następujące leczenie: Polocard 75 mg rano, Betaloc Zok 25 mg rano, Tritace 5 mg rano, Atorvasterol 20 mg wieczorem. W sierpniu 2010 roku chory znalazł się na oddziale kardiologii, gdzie przeprowadzono kolejne badanie echokardiograficzne, w którym z odchyleniem od normy stwierdzono miernego stopnia przerost mięśnia lewej komory, miernego stopnia powiększenie lewego przedsionka oraz małą niedomykalność mitralną. W styczniu 2011 roku pacjent, z powodu pogorszenia tolerancji wysiłku oraz uczucia kołatania serca, zgłosił się do Poradni Kardiologicznej, gdzie przeanalizowano wyniki dotychczas przeprowadzonych badań i zwrócono uwagę na następujące odchylenia w badaniu przedmiotowym: zmiany skórne na twarzy (drobne naczyniaki, suchość skóry), ciastowate obrzęki powierzchni grzbietowych stóp, natomiast w badaniu układu sercowo-naczyniowego: prawidłowe ciśnienie tętnicze (120/80 mm Hg), niemiarowość zupełną (częstość rytmu serca 100–150/min), szmer skurczowy nad koniuszkiem (2/6 wg Levine'a). W badaniu elektrokardiograficznym stwierdzono migotanie przedsionków oraz cechy przerostu i przeciążenia skurczowego lewej komory (jak w badaniu poprzednim). W związku ze świeżo wykrytym migotaniem przedsionków pacjenta skierowano na oddział wewnętrzny, gdzie przebywał poprzednio. W wykonanych w trakcie hospitalizacji badaniach laboratoryjnych ponownie stwierdzono białkomocz (50 mg/dl) i tym razem znaczną poprawę w zakresie profilu lipidowego (pacjent przyjmował regularnie statynę). Rozpoczęto



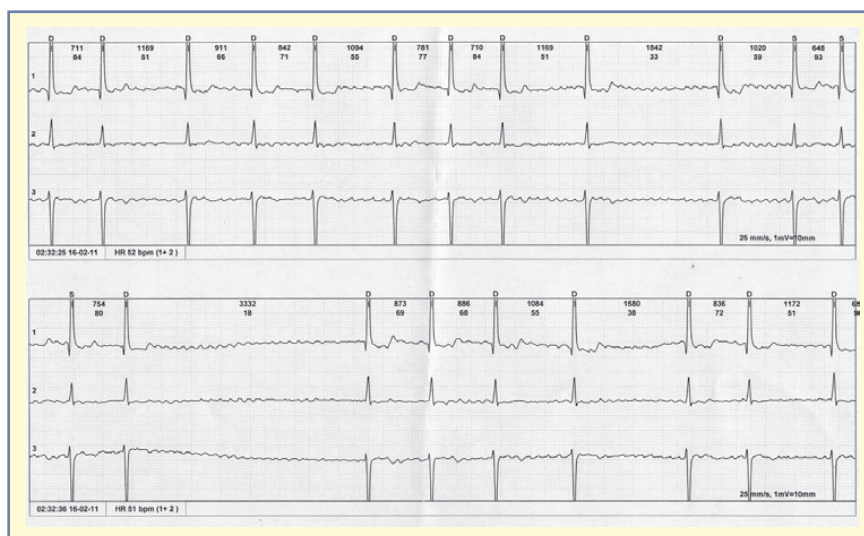
Rycina 1. Przerost mięśnia sercowego w badaniu elektrokardiograficznym

podawanie leku przeciwkrzepliwego i zaplanowano kardiowersję elektryczną. Po wyjściu ze szpitala chory ponownie zgłosił się do Poradni Kardiologicznej. Wykonano wówczas badanie echokardiograficzne, w którym uwidoczniono następujące nieprawidłowości: koncentryczny przerost mięśnia lewej komory umiarkowanego stopnia (grubość przegrody międzykomorowej 16–17 mm, grubość tylnej ściany lewej komory 16 mm), zmiany na płatkach zastawki aortalnej (bez cech dysfunkcji) oraz niedomykalność mitralną umiarkowanego stopnia w przebiegu wypadania segmentu P_2 tylnego płotka zastawki mitralnej (ryc. 2). Ponadto wykonano 24-godzinną rejestrację EKG metodą Holtera, w której stwierdzono migotanie przedsionków z czynnością komór 40–120/min i 300 pauz o maksymalnym czasie trwania pauzy 3300 ms (ryc. 3). Wstępnie wysunięto podejrzenie choroby naciekowej (amyloidoza) lub spichrzeniowej (choroba Fabry’ego). Po dokładnym przeanalizowaniu dokumentacji medycz-

nej oraz całokształtu obrazu klinicznego (nagły zgon brata w 40. rż., zmiany skórne, występujące od wielu lat ciastowate obrzęki stóp, białkomocz, w badaniu elektrokardiograficznym cechy przerostu lewej komory, w badaniu echokardiograficznym oprócz przerostu mięśnia sercowego zmiany na zastawkach) raczej skłoniono się ku rozpoznaniu choroby Fabry’ego. Ze względu na dużą rozbieżność między wykonanym w Poradni Kardiologicznej badaniem echokardiograficznym i dwoma poprzednimi opisami badań poproszono o konsultację kardiologa echokardiografistę, który potwierdził istnienie wspomnianych nieprawidłowości, bardziej skłaniając się ku rozpoznaniu kardiomiopatii przerostowej, jednak z sugestią wykluczenia choroby Fabry’ego. W związku z tym pacjenta z wszystkimi dotychczas wykonanymi badaniami skierowano do Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii w Aninie, która zajmuje się między innymi diagnostyką kardiomiopatii swoistych. Po konsul-



Rycina 2. Przerost mięśnia sercowego oraz wypadanie segmentu P₂ tylnego płotka zastawki mitralnej w badaniu echokardiograficznym



Rycina 3. Migotanie przedsionków z współistniejącymi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego w fragmencie zapisu EKG metodą Holtera

tacji i oznaczeniu stężenia alfa-galaktozydazy potwierdzono rozpoznanie. Mężczyznę poinformowano, że cierpi na genetycznie uwarunkowane schorzenie, którego swoiste leczenie daje szansę na zahamowanie progresji choroby, a jego dzieciom stwarza możliwość postawienia diagnozy, zanim rozwiną się następstwa choroby.

Dyskusja

Zaprezentowany przypadek kliniczny zasługuje na komentarz ze względu na długą drogę prowadzącą do postawienia diagnozy. W wywiadzie brak bardzo charakterystycznych dla choroby Fabry'ego informacji o bólach rąk i stóp. Występujące od dzie-

ciństwa obrzęki kończyn dolnych były ignorowane przez lekarzy. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego występowały na tyle sporadycznie, że pacjent je lekceważył, dokuczały natomiast bratu chorego, który zmarł nagle w 40. roku życia. Co więc doprowadziło do postawienia właściwej diagnozy? Przede wszystkim dołączenie do obrazu klinicznego dolegliwości ze strony układu sercowo-naczyniowego (łatwe męczenie się, kołatanie serca), co skłoniło pacjenta do szukania pomocy u kardiologa. Autorka pracy, analizując elektrokardiogram, zwróciła uwagę na duży przerost i migotanie przedsionków z szybką czynnością komór (pacjent nie potrafił powiedzieć, od jak dawna jego serce nierówno pracuje). Obraz elektrokardiograficzny sugerował kardiomiopatię przerostową. Zaskakujący był wynik badania echokardiograficznego, który negował wcześniejszą sugestię. Wówczas wzięto pod uwagę fenokopię kardiomiopatii przerostowej — ponownie zebrano wywiad i zbadano pacjenta. Dzięki temu autorka niniejszej pracy miała już prawie pewność, że to choroba Fabry'ego. Oczywiście nie udało się postawić 100-procentowej diagnozy bez oznaczenia stężenia enzymu, za co autorka wyraża swą wdzięczność lekarzom z Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytutu Kardiologii w Aninie. Dziękuje również dr. n. med. D. Bąkowskiemu z Poradni Zaburzeń Rytmu w Świętokrzyskim Centrum Kardiologii za konsultację.

Zarejestrowane w Polsce preparaty alfa-galaktozydazy: Fabrazyme i Replagal dają szansę zahamowania postępu choroby i niekiedy odwrócenia niekorzystnych zmian narządowych. Warto zatem pamiętać o chorobie Fabry'ego i uwzględnić ją w diagnostyce różnicowej przerostu mięśnia sercowego.

Piśmiennictwo

1. Desnick R.J., Brady R., Barranger J. i wsp. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recomanda-

- tions for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 338–346.
2. Waldek S. PR interval and response to enzyme-replacement therapy for Fabry's diseases. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1186–1187.
3. Desnick R.J., Ionnu Y., Eng. C.M. Fabry disease: alfa-galactosidase A deficiency. W: Servier C.H., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (red.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* Mc Graw Hill, New York 1995; 2741–2784.
4. Laney D.A., Fernhoff P.M. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J. Genet. Counsel* 2008; 17: 79–83.
5. Beer G., Renecke P., Gabber H.F. i wsp. Fabry disease in patient with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *Z. Kardiol.* 2002; 91: 992–1002.
6. Lenhart A., Lubande J.C., Palecek T. i wsp. Cardiac manifestations. W: *Fabry disease. I. Inhenrit Metab. Dis.* 2001; 24 (supl. 2): 75–83.
7. Sachder B., Elliott P.M. Isolated cardiac manifestations in Fabry disease: the UK experience. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 28–30.
8. Meicle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E. i wsp. Prevalence of lysosomal Storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249–254.
9. Petkow-Dimitrow P., Undas A. Choroba Fabry'ego — przyczyna uleczalnej postaci kardiomiopatii przerostowej. *Forum Kardiologów* 2004; 1: 9–15.
10. Mac Dermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease. Clinical manifestations and impact of disease in cohort of 98 hemizygon males. *J. Med. Genet.* 2001; 38: 750–760.
11. Węgrzyn W., Undas A., Motyl R. i wsp. Choroba Fabry'ego — późne rozpoznanie u mężczyzny z przewlekłą nefropatią i zmianami skórnymi. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1999; C1: 419–423.
12. Undas A., Ryś D., Węgrzyn W., Musiał J. Nietypowe objawy choroby Fabry'ego — nagła obustronna utrata słuchu, obrzęk limfatyczny i zespół Lowna, Ganonga, Levine'a. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002; CVIII: 1085–1090.
13. Brymora A., Trafny R., Bogucka S. i wsp. Choroba Andersona i Fabry'ego — trudności diagnostyczne. Od manifestacji gastroenterologicznej do rozpoznania choroby nerek. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118: 670–674.
14. Jastrzębski M., Petkow-Dimitrow P. Elektrokardiogram w chorobie Fabry'ego. *Kardiol. Pol.* 2008; 66: 688–692.
15. Hoigne P., Attenhofer Jost C.H., Duru F. i wsp. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. *Int. J. Cardiol.* 2006; 111: 413–422.