

Choroba Fabry’ego z zajęciem serca — typowy przebieg i trudności diagnostyczne

Cardiac involvement in Fabry’s disease — typical disease course and diagnostic problems

Michał Owskiak¹, Agnieszka Kwiecień-Sobstel¹, Ewa Mirek-Bryniarska¹, Leszek Bryniarski²

¹Oddział Kardiologii, Szpital Specjalistyczny im. Józefa Dietla, Kraków

²Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Abstract

Fabry disease is a rare X-linked recessive lysosomal storage disease, which can cause a wide range of systemic symptoms. A deficiency of the enzyme alpha galactosidase A due to mutation causes a glycolipid to accumulate within the blood vessels, other tissues, and organs. This accumulation leads to an impairment of proper heart function. Wide range of symptoms makes diagnosis difficult. We present a case of a 43 year-old male with typical Fabry disease.

Key words: Fabry disease, Anderson-Fabry disease, alpha-galactosidase A deficiency, cardiac variant of Fabry disease

Kardiol Pol 2011; 69, 4: 364–366

WSTĘP

Choroba Fabry’ego jest wrodzoną chorobą spichrzeniową dziedziczną recesywnie z chromosomem X, spowodowaną brakiem lub niedoborem enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A rozkładającego glikosfingolipidy, co prowadzi do ich akumulacji w osoczu i w lizosomach komórek wielu narządów [1, 2]. Najczęstszymi objawami są napadowe bóle kończyn, zaburzenia termoregulacji, charakterystyczne rogowaciejące naczyńki zlokalizowane w okolicy ud, pachwin, narządów płciowych i brzucha, zaćma tylnotorebkowa i duża krętość naczyń dna oka oraz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego [2]. Akumulacja złogów, głównie w komórkach śródbłonna naczyń, prowadzi do uszkodzenia wielu narządów, a w szczególności nerek, serca i mózgu, prowadząc do zgonu w 4.–5. dekadzie życia [2, 3]. Blisko 2/3 chorych zgłasza objawy kardiologiczne. Dochodzi do przerostu mięśnia sercowego, zmian w układzie przewodzącym, w naczyniach wieńcowych i układzie zastawkowym.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyznę w wieku 43 lat przyjęto do szpitala z powodu odwodnienia w przebiegu wymiotów i dolegliwości bólowych

brzucha trwających od 3 dni. Przy przyjęciu był w stanie po spożyciu alkoholu. U pacjenta od 5. rż. występują rogowaciejące naczyńki, głównie w okolicy pasa biodrowego i na całym tułowie oraz w proksymalnych częściach kończyn. Kilka lat później pojawiły się silne bóle kończyn, bóle brzucha, bóle i zawroty głowy oraz brak wydzielania potu. Z tego powodu mężczyzna był wielokrotnie hospitalizowany na oddziałach internistycznych, neurologicznych i kardiologicznych. Od kilkunastu lat pacjent nadużywał alkoholu. Ostatnio spożywał ok. 1000 g alkoholu tygodniowo. Od 2007 r. notowano pogorszenie parametrów wydolności nerek. Od roku zauważył pogorszenie ostrości wzroku i słuchu. W archiwalnych kartach informacyjnych w badaniach echokardiograficznych opisywano przerost ścian lewej komory (LV). Z powodu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej wykonywano próby wysiłkowe, nie rozpoznając ostatecznie choroby niedokrwiennej serca. Od 2 lat rejestrowano podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (maks. 160/100 mm Hg). Pacjenta leczono amlodypiną w dawce 5 mg, a następnie diltiazemem o przedłużonym uwalnianiu w dawce 180 mg/d. W celu uśmierzenia bólu przyjmował 200–400 mg tramadolu dziennie. Przy przyjęciu zanotowano następujące dane: masa ciała 58 kg;

Adres do korespondencji:

lek. Michał Owskiak, Oddział Kardiologii, Szpital Specjalistyczny im. Józefa Dietla, ul. Skarbowska 1, 31–121 Kraków, tel: +48 12 633 22 15, e-mail: michalo@op.pl

Praca wpłynęła: 14.04.2010 r. Zaakceptowana do druku: 26.05.2010 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

wzrost 176 cm; BMI 18,7; CTK 110/70 mm Hg; zmiany skórne o typie angiokeratoma na skórze brzucha, pachwin, kroczka i ud; w EKG rytm zatokowy miarowy o częstości 80/min, normogram, blok prawej odnogi pęczka Hisa i cechy przerostu LV, odstęp PQ 120 ms; w badaniach laboratoryjnych: badanie moczu prawidłowe; mocznik 8,1 mmol/l; kreatynina 179,8 $\mu\text{mol/l}$; GFR 38 ml/min/1,73 m²; AspAT 59,1 $\mu\text{mol/l}$, AlAT 26,4 $\mu\text{mol/l}$; CRP 15,4 mg/l. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie stwierdzono nieprawidłowości. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono znaczny symetryczny przerost mięśnia LV. Wymiary (w rozkurczu/skurczu): przegrody międzykomorowej wynosiły 19,3/26,2 mm, tylnej ściany 21,3/28,7 mm, jamy LV 42/21,3 mm, wskaźnik masy LV 442 g/m² (ryc. 1). Stwierdzono niewielki gradient o charakterze dynamicznym na poziomie mięśni brodawkowatych maksymalnie 27 mm Hg, bez zjawiska SAM. Kurczliwość odcinkowa i globalna była zachowana, frakcja wyrzutowa wynosiła 70%. Zaobserwowano cechy zwolnionej relaksacji LV i przerost wolnej ściany prawej komory do 10 mm w rozkurczu, niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielną I stopnia oraz RVSP w normie. W ultrasonograficznym badaniu jamy brzusznej nie stwierdzono nieprawidłowości. Zastosowano nawodnienie dożylnie, leki przeciwwymiotne i antybiotykoterapię ze względu na ropną infekcję jamy nosowo-gardłowej. Obraz echokardiograficzny w połączeniu z typowymi zmianami skórnymi oraz charakterystyczny wywiad i obecność zmian o charakterze przerostu i przeciążenia LV w EKG, cechy niewydolności nerek pozwoliły ustalić wstępne rozpoznanie choroby Fabry'ego, które potwierdzono, stwierdzając znaczne obniżenie poziomu aktywności enzymu alfa-galaktozydazy A w leukocytach.

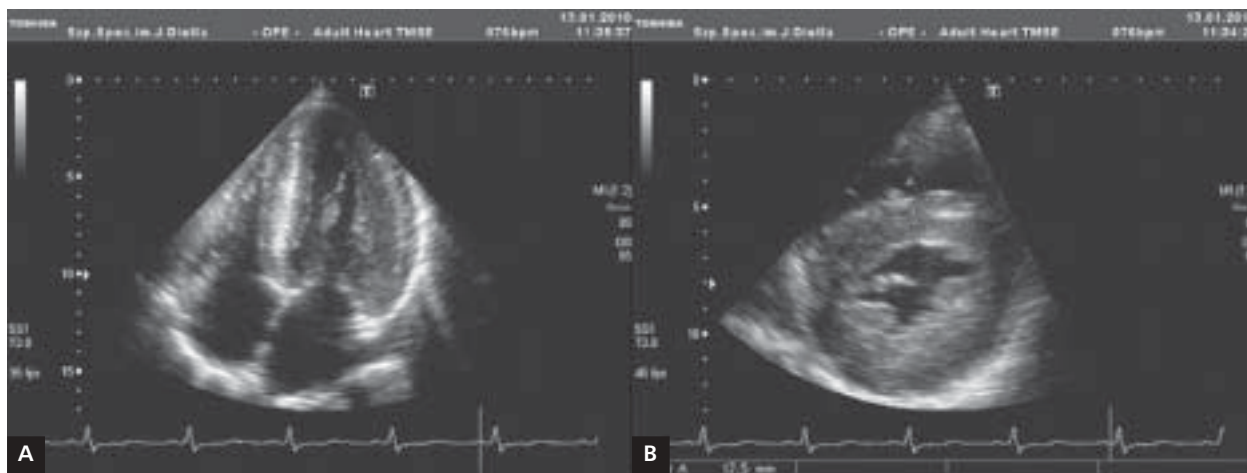
OMÓWIENIE

Przebieg schorzenia u tego pacjenta jest typowy dla choroby Fabry'ego. Diagnozę zwykle stawia się późno — w 3. lub 4. de-

kadzie życia, kiedy postępująca niewydolność nerek lub serca wymagają poszerzenia diagnostyki. Ze względu na typowe zmiany skórne często na podejrzenie choroby Fabry'ego wskazują dermatolodzy. Obecnie przy coraz powszechniejszym wykonywaniu badań echokardiograficznych również często rozpoznanie ustalają kardiolodzy. Różne objawy występujące przez wiele lat są przyczyną wielokrotnych hospitalizacji i licznych wizyt u specjalistów, zanim zostanie postawiona prawidłowa diagnoza.

Przedstawiony przypadek, mimo typowego dla choroby Fabry'ego zespołu objawów klinicznych, długo pozostał nierozpoznany i sprawił znaczne trudności diagnostyczne. Wydaje się, że brak postrzegania objawów jako zespołu, a także nadużywanie alkoholu przez pacjenta, czemu przypisywano część objawów, utrudniły rozpoznanie, a naprowadziły na nie z kolei charakterystyczne zmiany skórne, dolegliwości bólowe, zaburzenia w wydzielaniu potu i zmiany sercowe. Stwierdzenie w badaniu echokardiograficznym znacznego, symetrycznego przerostu mięśnia sercowego (lewej i prawej komory) przy nieobecności nadciśnienia tętniczego i wady zastawki aortalnej powinno być punktem wyjścia do poszukiwania innych przyczyn przerostu. Współistnienie przerostu serca i zmian o typie angiokeratoma praktycznie pozwala rozpoznać chorobę Fabry'ego — jak było w przypadku opisanego pacjenta.

Przerost serca w badaniu echokardiograficznym stwierdza się u 88% mężczyzn z chorobą Fabry'ego [3]. Obecność nadciśnienia tętniczego, podobnie jak stenozы aortalnej nie powinna wykluczać podejrzenia choroby Fabry'ego. Dlatego echokardiografista, widząc koncentryczny pierwotny przerost mięśnia sercowego bez zawężania drogi odpływu, powinien myśleć o takiej możliwości. W chorobie Fabry'ego rzadko dochodzi do utrudnienia napełniania o typie restrykcji, charakterystycznego dla innych chorób spichrzeniowych. Dominuje dysfunkcja rozkurczowa o typie zwolnionej relaksacji,



Rycina 1. Badanie echokardiograficzne; **A.** Projekcja koniuszkowa 4-jamowa; symetryczny przerost ścian lewej komory; **B.** Projekcja przymostkowa, w osi krótkiej; przerost ścian lewej komory

którą stwierdza się powszechnie u dorosłych osób z chorobą Fabry'ego. Wraz z postępem choroby dochodzi do upośledzenia również funkcji skurczowej LV i pełnoobjawowej zastoinowej niewydolności serca.

Najczęstszymi przejawami EKG choroby Fabry'ego są cechy przerostu LV z głębokimi ujemnymi załamkami T. Proces spichrzania glikosfingolipidów dotyczy również układu przewodzącego serca, powodując skrócony odstęp PQ, co wiąże się z utratą funkcji „elektrycznego izolatora” pierścienia włóknistego między przedsionkami a komorami, mogą wystąpić również zaburzenia przewodzenia na różnych poziomach układu przewodzącego oraz nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu [4, 5]. Akumulacja glikosfingolipidów w komórkach śródbłonna naczyń przyspiesza rozwój miażdżycy, prowadząc do ostrych zespołów wieńcowych i zdarzeń naczyniowo-mózgowych u młodych osób [6, 7]. Mogą występować wady zastawkowe. Częstość występowania typowego fenotypu w chorobie Fabry'ego ocenia się na 1:40–60 tys. mężczyzn [2]. Dostępna od kilku lat enzymatyczna terapia substytucyjna będąca obecnie standardem postępowania pozwala ustabilizować przebieg choroby. Opisano ograniczenie dysfunkcji mięśnia LV, korzystny wpływ na funkcję nerek i wyraźną poprawę jakości życia chorych [8, 9]. Pozwala ona zapobiec lub opóźnić wystąpienie poważnych powikłań sercowo-naczyniowych. Wielu badaczy uważa, że rozłożenie złożeń jest możliwe tylko we wczesnym etapie choroby. Dlatego wczesne rozpoznanie jest tak istotne. Sytuacja opisanego pacjenta nie jest wyjątkowa. Wielu chorych cierpi z powodu różnych dolegliwości, które mają charakter przewlekły, są leczeni przez różnych specjalistów,

wielokrotnie hospitalizowani, a nierzadko uważani za symulantów. Wykonuje się dziesiątki badań i podaje wiele leków bez efektu. Objawy choroby utrudniają lub uniemożliwiają prowadzenie pracy zawodowej i funkcjonowanie w społeczeństwie, a brak poprawy wywołuje depresję i prowadzi do uzależnienia od leków lub alkoholu. Przedstawiono ten przypadek, aby przypomnieć o tej rzadkiej chorobie, co być może ułatwi jej wcześniejsze rozpoznawanie i włączenie skutecznego przyczynowego leczenia.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Brady RO, Gal AE, Bradley RM et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med*, 1967; 276: 1163–1167.
2. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw Hill, New York 2001: 3733–3774.
3. 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: 750–760.
4. Jastrzębski M, Petkow-Dimitrow P. Elektrokardiogram w chorobie Fabry'ego. *Kardiologia Polska*, 2008; 66: 688–692.
5. Sheth KJ, Thomas JP Jr. Electrocardiograms in Fabry's disease. *J Electrocardiol*, 1982; 15: 153–156.
6. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T et al. Cardiac manifestation in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*, 2001; 24 (suppl. 2): 75–83.
7. Linhart A, Magage S, Palecek T et al. Cardiac involvement in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*, 2002; 91: 15–20.
8. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*, 2004; 75: 65–74.
9. Beck M, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*, 2004; 34: 838–844.