

## Choroba Fabry'ego — opis przypadku

Paulina Papier<sup>1</sup>, Anna Pokryszko-Dragan<sup>1</sup>, Marta Waliszewska-Prosół<sup>1</sup>,  
Joanna Bładowska<sup>2</sup>, Paweł Szewczyk<sup>2</sup>, Sławomir Budrewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>2</sup>Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

### STRESZCZENIE

Choroba Fabry'ego jest rzadkim lizosomalnym schorzeniem spichrzeniowym, dziedziczonym w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X, spowodowanym przez mutacje w genie kodującym  $\alpha$ -galaktozydazę A. Niedobór tego enzymu skutkuje postępującym gromadzeniem glikosfingolipidów w komórkach różnych tkanek i narządów, zaburzając ich czynność. U kobiet, w zależności od wzoru inaktywacji chromosomu X, przebieg choroby może być bardzo zróżnicowany — od postaci bezobjawowych do ciężkich, zagrażających życiu.

Autorzy przedstawili przypadek kobiety z niedowładem czterokończynowym o nagłym początku, u której na podstawie złożonego obrazu klinicznego oraz badań pomocniczych rozpoznano chorobę Fabry'ego.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (3), 170–177*

**Słowa kluczowe:** choroba Fabry'ego,  $\alpha$ -galaktozydaza A, choroba lizosomalna, choroba spichrzeniowa, neuroobrazowanie

### WPROWADZENIE

Choroba Fabry'ego jest rzadkim lizosomalnym schorzeniem spichrzeniowym dziedziczonym w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X. Nazwa choroby pochodzi od nazwiska niemieckiego dermatologa Johanna Fabry'ego, choć w tym samym roku (1898) objawy kliniczne opisał niezależnie angielski dermatolog William Anderson [1, 2]. Dotychczas opisano około 900 mutacji w genie *GLA* (*galactosidase alpha gene*), które mogą powodować niedobór aktywności alfa-galaktozydazy ( $\alpha$ -Gal A,  *$\alpha$ -galactosidase A*) [3]. Ten lizosomalny enzym wiąże się z procesem degradacji glikosfingolipidów, co skutkuje odkładaniem się globotriaosylceramidu (GL-3, Gb3, *globotriaosylceramide*) i jego pochodnej — globotriaosylsferingozyny (*lyso-GL-3, globotriaosylsphingosine*,) w komórkach różnych tkanek i narządów. Za istotne klinicznie uznaje się spichrzenie Gb3 w śródbłonku i mięśniach gładkich naczyń, neuronach zwojów rdzeniowych, komórkach mięśnia sercowego, kłębuszkach nerkowych, komórkach

rogówki i soczewki oraz komórkach gruczołów potowych [4]. Niektóre mutacje powodują, że w obrazie klinicznym dominuje zajęcie jednego narządu jako tak zwany wariant nerkowy lub sercowy [5]. U kobiet, w zależności od wzoru inaktywacji chromosomu X, przebieg choroby może być bardzo zróżnicowany — od postaci bezobjawowych do ciężkich, zagrażających życiu. Zależnie od stopnia zachowanej resztkowej aktywności enzymu w chorobie Fabry'ego można wyróżnić dwa fenotypy. Postać klasyczna, częściej spotykana wśród mężczyzn, charakteryzuje się całkowitym brakiem lub znacznym zmniejszeniem aktywności enzymu. Fenotyp z większą aktywnością enzymu wiąże się z pojawianiem się objawów choroby w późniejszym wieku [5, 6]. Według raportu Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego z 2018 roku w Polsce żyje 73 osób z tą chorobą [7].

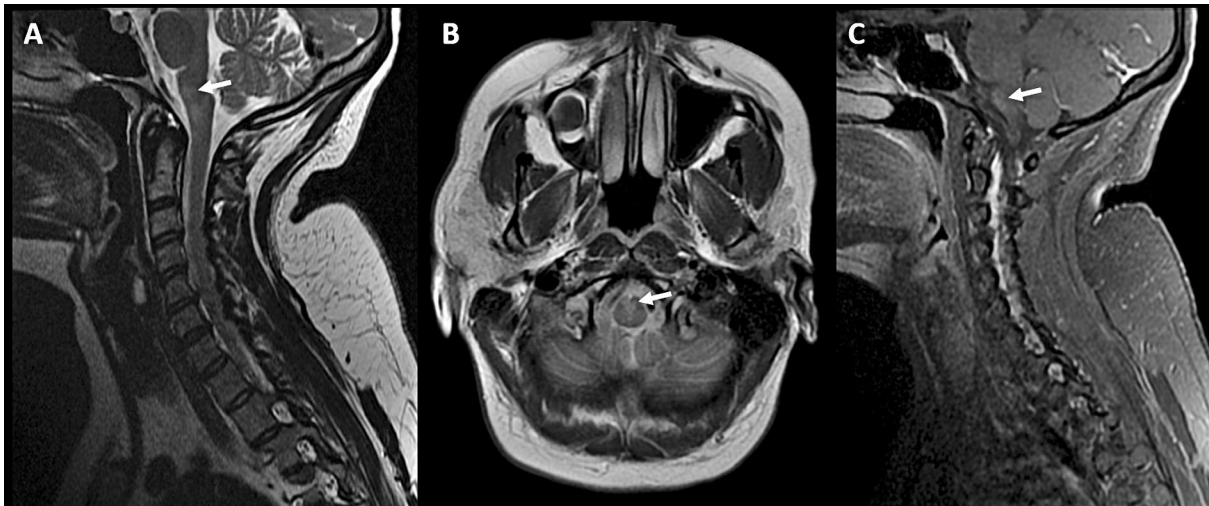
### OPIS PRZYPADKU

Kobieta w wieku 41 lat została przyjęta do Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wroc-

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Paulina Papier, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław, e-mail: paulina.papier@gmail.com

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0030



**Rycina 1.** Obrazowanie kręgosłupa szyjnego metodą rezonansu magnetycznego; obraz T2-zależny w projekcjach strzałkowej (A) i osiowej (B) oraz obraz T1-zależny po podaniu środka kontrastowego (C). W rdzeniu przedłużonym od strony brzusznej są widoczne słabo odgraniczone ogniska hiperintensywne (zaznaczono strzałką). Po podaniu środka kontrastowego jedno z ognisk ulega dyskretnemu wzmocnieniu (C)

ławiu we wrześniu 2015 roku z powodu niedowładu czterokończynowego, postępującego od godzin nocnych poprzedniej doby. Początkowo doszło do osłabienia siły prawych kończyn, co było poprzedzone dreszczami, wymiotami i biegunką oraz parestezjami palców prawej ręki i stopy, następnie w godzinach porannych w dniu przyjęcia dołączył się niedowład lewych kończyn. W wywiadzie stwierdzono ponadto łuszczycę, refluks żołądkowo-przełykowy i przebyte cięcie cesarskie (w 2003 r.). W wywiadzie rodzinnym ustalono zgon ojca z powodu udaru mózgu w 28. roku życia (podejrzenie choroby Fabry'ego) i łuszczycę u matki. W badaniu neurologicznym przy przyjęciu zaobserwowano zaznaczony objaw Kerniga po lewej stronie, niewielką asymetrię ust na niekorzyść prawej strony, przeczulicę w obszarze unerwienia lewego nerwu V, głęboki niedowład czterech kończyn bardziej nasilony po prawej stronie z podwyższonym spastycznie napięciem mięśni (zwłaszcza w lewej kończynie dolnej) i wygórowanymi odruchami głębokimi, obustronnie objawy Jacobsohna, Babińskiego i Oppenheima, stopotrząs po lewej stronie, przeczulica okolicy szyi i lewej kończyny górnej, niewielka niedoczulica tułowia, przy zachowanym czuciu głębokim. W badaniach tomografii komputerowej (CT, *com-*

*puted tomography*) i rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgowia, wykonanych w Zakładzie Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, nie ujawniono nieprawidłowości. W MRI odcinka szyjnego kręgosłupa w rdzeniu przedłużonym i szyjnym odcinku rdzenia kręgowego opisano ogniska budzące podejrzenie zmian demielinizacyjnych (stwardnienie rozsiane [MS, *multiple sclerosis*], ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia [ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*]) lub zmian zapalnych o etiologii wirusowej (ryc. 1). W MRI odcinka piersiowego kręgosłupa nie stwierdzono zmian. W badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej uwidoczniło zmiany niedodmowe we wnęce prawego płuca. W ultrasonografii (USG) serca zobrazowano nieistotne hemodynamicznie niedomykalności zastawek. Wyniki badań elektrofizjologicznych (wzrokowych potencjałów wywołanych [WPW], elektroencefalografii [EEG], elektroneurografii [ENG]) były prawidłowe. W badaniach laboratoryjnych wykazano przejściowe przyspieszenie odczynu Biernackiego (OB) i zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), skrócenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastic*

time), przejściową hiponatremię i hipokalcemię. Wyniki oznaczeń markerów układowych chorób tkanki łącznej (przeciwciała przeciwjądrowe [ANA, *antinuclear antibodies*], przeciw cytoplazmie neutrofilów [ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*] — typu cytoplazmatycznego [cANCA], typu okołojądrowego [pANCA], dsDNA [*double strand deoxyribonucleic acid*], przeciw beta<sub>2</sub>-glikoproteinie, przeciwkardiolipinowe, czynnik reumatoidalny [RF, *rheumatoid factor*], antykoagulant toczniowy, składowe dopełniacza (C3 i C4) oraz przeciwciała przeciwko wirusom [HSV, *herpes simplex virus*], enterowirusom, ludzkiemu wirusowi nabytego niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*], zapalenia wątroby typu B [HBV, *hepatitis B virus*] i C [HCV, *hepatitis C virus*] oraz bakteriom (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*) były ujemne. W posiewie moczu wyhodowano bakterie z gatunku *Enterococcus faecalis*, natomiast posiew krwi pozostawał jałowy. W badaniach ogólnym i cytologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) stwierdzono niewielką hiperglikemię, a z posiewu CSF wyhodowano bakterie z gatunku *Micrococcus luteus*. Nie wykazano obecności prązków oligoklonalnych. Wysłano materiał na badania w kierunku zmian enzymatycznych i mutacji charakterystycznych dla choroby Fabry'ego. Nie uzyskano wyników badań ze względu na zniszczenie materiału podczas transportu. Chora nie zgłosiła się ponownie z powodu prawie całkowitego ustąpienia objawów klinicznych.

W leczeniu zastosowano metyloprednizolon we wlewach dożylnych w dawce dobowej 1 g przez kolejne 5 dni, uzyskując poprawę w zakresie funkcji ruchowych kończyn górnych i dolnych, ponadto wdrożono antybiotykoterapię, leczenie przeciw-wirusowe, inhibitorami pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*), alfa-adrenolitykami oraz suplementację elektrolitów i płynoterapię.

W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę podłoże zapalne, demielinizacyjne, naczyniopochodne oraz chorobę Fabry'ego. W trakcie hospitalizacji po kilkukrotnych nieudanych próbach rozcewnikowania ostatecznie uzyskano fizjologiczną mikcję. Pacjentka została przekazana na oddział

rehabilitacyjny w celu prowadzenia dalszego leczenia usprawniającego.

W lutym 2018 roku pacjentkę ponownie hospitalizowano w klinice neurologii z powodu skarg na nawracające uciskowe bóle głowy (początkowo sklepienia, później obejmujący całą głowę), krótkotrwałe zaburzenia widzenia pod postacią dwojenia i nieostrego obrazu, zawroty głowy i zaburzenia równowagi. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu stwierdzono drżenie powiek, diplopię przy patrzeniu skrajnie w prawo oraz w górę, bez niedowładu kończyn, miernie podwyższone napięcie mięśniowe w kończynach dolnych, kurczowe z przewagą po lewej stronie, wygórowane odruchy głębokie we wszystkich kończynach, obustronnie obecne objawy Jacobsohna, Babińskiego i Rossolimo, próbę Romberga z padaniem w prawo oraz zmiany skórne o charakterze *angiokeratoma* w okolicy pachwin i podbrzusza.

W badaniach CT i MRI obraz mózgowia i wewnątrzczaszkowych przestrzeni płynowych pozostawał w granicach normy. W badaniu MRI odcinka szyjnego kręgosłupa uwidoczniono stabilny obraz zmian — w brzusznej części rdzenia przedłużonego dyskretne hiperintensywne ognisko w obrazach T2-zależnych (ryc. 1). W USG tętnic dogłowych zobrazowano prawidłowy przebieg i morfologię naczyń, a wyniki prób czynnościowych przy skręcie głowy w bok były ujemne. Wynik badania USG serca okazał się porównywalny z poprzednim z 2015 roku. W badaniu elektrokardiograficznym metodą Holtera wykazano 3 incydenty tachyarytmii nadkomorowej oraz pojedyncze dodatkowe pobudzenia nadkomorowe i komorowe. Wynik badania WPW, podobnie jak poprzednio, był prawidłowy. W badaniu okulistycznym stwierdzono keratopatię wirowatą; wykluczono okulistyczne przyczyny dwojenia. Badanie laryngologiczne (elektronystagmografia, audiometria tonalna i impedancyjna) nie ujawniło nieprawidłowości w zakresie układu ślimakowo-przedsionkowego. Ponownie pobrano materiał na badania i wykazano obniżoną aktywność  $\alpha$ -Gal A oraz zwiększone gromadzenie lyso-Gal-3. W badaniach genetycznych stwierdzono mutację zmiany sensu w genie GLA (c.101A>G).

Zgłaszane przez chorą objawy w postaci bólu i zawrotów głowy, podwójnego widzenia oraz zaburzeń

równowagi stopniowo się wycofywały. Zastosowano leczenie przeciwbólowe i antyarytmiczne.

U 43-letniej pacjentki na podstawie wywiadu (także rodzinnego), obrazu klinicznego oraz wyników badań obrazowych, laboratoryjnych i genetycznych rozpoznano chorobę Fabry'ego.

## OMÓWIENIE

Z danych epidemiologicznych prezentowanych dotychczas przypadków wynika, że częstość występowania choroby Fabry'ego jest różna w poszczególnych regionach geograficznych [8]. Klasyczna postać tego schorzenia dotyka jednego na 40 tys. mężczyzn. Fenotyp typu 2 o późniejszym początku występuje 3–10 razy częściej niż fenotyp typu 1, a w niektórych populacjach może występować u 1 na 1500 do 1 na 4000 mężczyzn [9–11]. Ze względu na trudności diagnostyczne wynikające ze złożonej symptomatologii powyższe dane najprawdopodobniej nie oddają rzeczywistej liczby chorych. W przypadku 366 europejskich pacjentów z chorobą Fabry'ego uczestniczących w badaniu *Fabry Outcome Survey* średni czas od pojawienia się objawów do rozpoznania schorzenia wynosił 13,7 roku u mężczyzn i 16,3 roku u kobiet [12]. W przypadku chorej opisywanej w niniejszej pracy czas do ustalenia rozpoznania był znacznie krótszy.

Jednym z wielu czynników opóźniających rozpoznanie jest zmienność obrazu klinicznego wraz z postępem choroby. W dzieciństwie i okresie dojrzewania dominują napady silnego, palącego bólu w dystalnych częściach kończyn, nasilające się przy zmęczeniu, wysiłku fizycznym czy zmianach temperatury (tzw. akroparestezje). U niektórych chorych mogą być główną przyczyną niesprawności. Podłoże zaburzenia stanowią zmiany w cienkich zmielinizowanych i niezmielinizowanych włóknach nerwowych powstające w wyniku uszkodzenia neuronów zwojów rdzeniowych, niedokrwienia i/lub działania toksycznego Gb3. Istotnym uzupełnieniem obrazu klinicznego są również punktowate, ciemnoczerwone lub sine skupiska spowodowane miejscowym poszerzeniem naczyń krwionośnych w powierzchownych warstwach skóry (*angiokeratoma*). Najczęściej lokalizują się w zakresie podbrzusza, bioder, ud i okolicy krocza, ale można je również

zaobserwować na pograniczu czerwieni wargowej, w zakresie błony śluzowej jamy ustnej i na spojówkach. Istotną wskazówką diagnostyczną są także zmiany oczne dotyczące rogówki, między innymi keratopatia wirowata. W badaniu okulistycznym u około 75% pacjentów z chorobą Fabry'ego widoczna jest jako białawe lub złoto-brązowe smugi i wiry. Podobne zmiany mogą mieć jednak także podłoże polekowe. Ponadto można zaobserwować zmętnienie soczewki (zaćma podtorebkowa) oraz poszerzenie i kręty przebieg naczyń spojówki i siatkówki [13, 14]. Dodatkowo do charakterystycznych cech choroby Fabry'ego pojawiających się od najmłodszych lat, głównie u pacjentów z klasyczną postacią choroby, należą zaburzenia termoregulacji [6, 15]. W późniejszym okresie życia obraz kliniczny uzupełniają mniej swoiste objawy, mające w niektórych przypadkach decydujący wpływ na rokowanie chorego (tab. 1) [16].

W chorobie Fabry'ego mogą wystąpić epizody przemijającego niedokrwienia lub udaru niedokrwiennego mózgu. Odnotowano również przypadki krwotoku śródmózgowego i podpajęczynówkowego, mikrokrwawień, zakrzepicy zatok żylnych mózgowia oraz rozwarstwienia tętnic szyjnych [17, 18]. Analiza obrazów MRI u chorych z rozpoznaniem ostrego niedokrwienia mózgu u większości badanych wskazuje na przebyte wcześniej incydenty bezobjawowe w postaci tak zwanych niemych zawałów mózgu (*SBI, silent brain infarcts*) czy zmian hiperintensywnych istoty białej (*CWMH, cerebral white matter hyperintensities*).

W związku z różnorodnym obrazem klinicznym oraz CWMH stwierdzanymi w MRI choroba Fabry'ego może zostać błędnie rozpoznana jako SM, co potwierdzono w kilku badaniach obserwacyjnych [19–24]. W publikacji Lidove'a i wsp. [20] u 4 spośród 58 osób z chorobą Fabry'ego wysunięto podejrzenie SM. Podobnie w pracy Böttchera i wsp. [21] w kohorcie liczącej 187 pacjentów z chorobą Fabry'ego u 11 osób wstępnie podejrzewano SM. Uważa się, że pomocnym elementem w diagnostyce różnicowej SM może być brak w chorobie Fabry'ego zmian w zakresie rdzenia kręgowego, charakterystycznych dla SM. Jednak opisany w niniejszej pracy przypadek oraz inne doniesienia nie

Tabela 1.

**Objawy kliniczne choroby Fabry'ego w zależności od wieku (zmodyfikowano na podstawie [16])**

<b>Okres dzieciństwa i dojrzewania (≤ 16 lat)</b>
Akroparestezie/przełomy bólowe
Angiokeratoma
Nieprawidłowości okulistyczne
Niedosłuch odbiorczy
Hipohydroza/anhydroza
Mikroalbuminuria
Niespecyficzne dolegliwości jelitowe w wywiadzie
Zmęczenie w wywiadzie
<b>Okres wczesnej dorosłości (17–30 lat)</b>
Nasilone zmiany o charakterze <i>angiokeratoma</i>
Albuminuria (> 1 g/24 h)
Obrzęk uogólniony lub obrzęk limfatyczny
Gorączka
Hipohydroza/anhydroza
Limfadenopatia
Zaburzenia termoregulacji
Biegunka, ból brzucha
Skrócenie odstępu PR, przerost lewej komory serca, bradykardia i zaburzenia przewodzenia
<b>Okres średniej i późnej dorosłości (&gt; 30 lat)</b>
Włóknienie mięśnia sercowego, przerost lewej i prawej komory, wady zastawek serca, zaburzenia rytmu serca, nagła śmierć sercowa, dławica piersiowa, rozkurczowa niewydolność serca
Przewlekła choroba nerek, w tym schyłkowa niewydolność nerek wymagająca leczenia nerkozastępczego
Udar mózgu lub przemijające niedokrwienie
Głuchota o nagłym początku lub przewlekłe postępujące zaburzenia słuchu

potwierdziły tej zależności [25]. Z jednej strony niedostateczna identyfikacja zmian w rdzeniu kręgowym może wynikać z faktu, że u opisywanych w literaturze pacjentów rzadko wykonywano badania MRI rdzenia kręgowego. Z drugiej strony do określania typowych zmian chorobowych należy podchodzić z pewną ostrożnością. Dotychczas objawem uznawanym za patognomiczny w chorobie Fabry'ego był tak zwany objaw poduszki (z ang. *pulvinar sign*), natomiast według danych epidemiologicznych występuje on jedynie u 3% przypadków [26] i może występować w przebiegu infekcji ośrodkowego układu nerwowego, fakomatoz oraz chemio- i radioterapii [17]. U opisywanej pacjentki nie uwidoczniło opisanych wyżej zmian. Wielo-

narządowy charakter schorzenia oraz jego zmienny przebieg kliniczny wciąż sprawiają trudności w różnicowaniu z innymi chorobami (tab. 2) [27].

**PODSUMOWANIE**

Podstawowym narzędziem diagnostycznym w chorobie Fabry'ego u mężczyzn jest ocena aktywności  $\alpha$ -Gal A w osoczu (metodą suchej kropli krwi), w leukocytach lub fibroblastach. W przypadku stwierdzenia deficytu enzymatycznego badanie genetyczne może być przydatne do określenia fenotypu choroby, polimorfizmów genu *GLA*, a także może pomóc w ustaleniu diagnozy u innych członków rodziny. U kobiet podstawą potwierdzenia rozpoznania jest przede wszystkim ocena genetyczna, gdyż aktywność enzymu może nie odbiegać od wartości referencyjnych [4].

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem ministra zdrowia od 1 września 2019 roku w Polsce objęto refundacją dwie postaci enzymatycznej terapii zastępczej (EZT) — stosowanie agalzydazy beta oraz agalzydazy alfa [28–30]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach obserwacyjnych wykazano skuteczność rekombinowanej agalzydazy w zmniejszaniu depozytów Gb3, co zapobiega zagrażającym życiu powikłaniom narządowym choroby [4, 13, 31]. W okresie kilkunastu lat stosowania tego leczenia we wszystkich innych krajach Unii Europejskiej nie przeprowadzono randomizowanego badania służącego porównaniu EZT i placebo u dużej liczby pacjentów, natomiast ze względu na korzyści płynące ze stosowanego leczenia przygotowanie takiego badania wiązało by się z wątpliwościami etycznymi [32]. W przedstawionym przez autorów przypadku obecnie nie stwierdza się istotnego klinicznie uszkodzenia narządowego, co daje chorej większe szanse na spowolnienie postępu choroby w przypadku wdrożenia enzymatycznej terapii zastępczej.

Skuteczne leczenie enzymatyczne tego schorzenia ma jednak pewne ograniczenia wynikające między innymi ze zbyt późnego rozpoczęcia terapii lub powstawania przeciwciał przeciwko agalzydazie, co skłania badaczy do poszukiwania innych, doskonalszych metod postępowania [13].

Tabela 2.

## Diagnostyka różnicowa choroby Fabry'ego (zmodyfikowano na podstawie [27])

Objawy choroby		
Dermatologiczne	Angiokeratoma	Wybroczyny w meningokokowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (w przebiegu przełomu Fabry'ego) Choroba Rendu-Oslera-Webera (wrodzona naczyniakowatość krwotoczna) Toczeń rumieniowaty układowy Plamki Fordyce'a Choroby metaboliczne (choroba Schindlera, fukozydoza, sialidoza)
	Hipohydroza/anhydroza	Zespół Hornera Powikłanie leczenia topiramatem Zespół cholinergiczny Hipohydrotyczna dysplazja ektodermalna
	Hiperhydroza	Nadpotliwość pierwotna
	Obrzęk limfatyczny	Przewlekła niewydolność żylna Choroby układowe tkanki łącznej
Neurologiczne: • związane z uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego	Ból neuropatyczny	Fibromialgia Choroby układowe tkanki łącznej Zespoły gorączek nawrotowych (np.: zespół TRAPS) Porfiria Zespół Guillaina-Barrégo Polineuropatia mocznicowa Polineuropatia cukrzycowa Polineuropatie dziedziczne
• związane z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego	Objawy ogniskowe uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego	Udar mózgu/przemijające niedokrwienie mózgu Choroby demielinizacyjne (stwardnienie rozsiane, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia [ADEM]) Choroby mitochondrialne CADASIL
Gastroenterologiczne	Ból brzucha, biegunka, zaparcia, wydłużenie czasu pasażu jelitowego	Zapalenie błony śluzowej żołądka Wrzód dwunastnicy Zapalenie wyrostka robaczkowego Przewlekłe zapalenie trzustki Krwawienie z przewodu pokarmowego Celiakia Choroba Leśniowskiego-Crohna Wrzodziejące zapalenie jelita grubego Zapalenie uchyłków Dyspepsja czynnościowa Zespół jelita drażliwego Rodzinna gorączka śródziemnomorska
Okulistyczne	Keratopatia wirowata	Polekowa (amiodaron, flekainid, tamoksyfen) Fukozydoza
	Zmiany w naczyniach siatkówki	Cukrzyca Nadciśnienie tętnicze Zespół nerczycowy Nerwiakowłókniakowatość typu 1 Dysplazja włóknisto-mięśniowa Choroba Rendu-Oslera-Webera Zespół DiGeorge'a
	Zapalenie błony naczyniowej oka	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zespół cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek i zapalenia błony naczyniowej oka (TINU) Choroba Behçeta Sarkoidoza Choroba Leśniowskiego-Crohna



Tabela 2. (cd).

## Diagnostyka różnicowa choroby Fabry'ego (zmodyfikowano na podstawie [27])

Objawy choroby		
	Zmiany w naczyniach spojówki	Cukrzyca Choroba Kawasaki
Laryngologiczne	Niedosłuch odbiorczy	Uszkodzenie naczyniopochodne Choroba Ménière'a Stwardnienie rozsiane Zespół Leopard
	Szum uszny	Otoskleroza Nagła głuchota Choroba Ménière'a Nerwiak nerwu słuchowego Borelioza
	Zawroty głowy	Łagodne położeniowe zawroty głowy Choroba Ménière'a Zapalenie nerwu przedsionkowego Udar pnia mózgu i mózdzku
Kardiologiczne	Zaburzenia rytmu serca	Migotanie przedsionków Zespół Wolfa-Parkinsona-White'a Nadczynność tarczycy Polekowe Wypadanie płatków zastawki mitralnej Zespół Sjögrena Zespół MELAS Obturacyjny bezdech senny
	Wady zastawkowe	Zapalenie wsierdzia Choroby układowe tkanki łącznej Mukopolisacharydozy
	Kardiomiopatia	Choroby mitochondrialne Zespół wydłużonego odstępu QT Zapalenie mięśnia sercowego Choroba Pompego Choroba Niemann-Picka Hemochromatoza Dystrofia mięśniowa Duchenne'a/Beckera Nerwiakowłóknikowość typu 1 Toczeń rumieniowaty układowy Reumatoidalne zapalenie stawów Zapalenie skórno-mięśniowe
Nefrologiczne	Albuminuria/objawy przewlekłej choroby nerek	Cukrzyca Nadciśnienie tętnicze Kłębuszkowe zapalenie nerek Toczeń rumieniowaty układowy Zespół hemolityczno-mocznicowy Dna moczanowa Amyloidoza Plamica Schönleina-Henocha

TRAPS (*TNF [tumor necrosis factor]-receptor-associated periodic fever*) — zespół nawracającej gorączki związany z receptorem czynnika martwicy nowotworów; ADEM — *acute disseminated encephalomyelitis*; CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) — arteriopatya z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią dziedziczącą się autosomalnie dominująco; TINU — *tubulointerstitial nephritis and uveitis*; MELAS (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like symptoms*) — mitochondrialna encefalomiopatia z kwasicą mleczanową oraz podwyższeniem stężenia kwasu mlekowego w płynie mózgowo-rdzeniowym

## PIŚMIENNICTWO

- Anderson W. A case of "angiokeratoma". Br J Dermatol. 1898; 10(4): 113–117, doi: [10.1111/j.1365-2133.1898.tb16317.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1898.tb16317.x).
- Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1898; 43(1): 187–200, doi: [10.1007/bf01986897](https://doi.org/10.1007/bf01986897).

3. Lavalle L, Thomas AS, Beaton B, et al. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0193550, doi: [10.1371/journal.pone.0193550](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193550), indexed in Pubmed: [29621274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621274/).
4. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018; 123(4): 416–427, doi: [10.1016/j.ymgme.2018.02.014](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014), indexed in Pubmed: [29530533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530533/).
5. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet*. 2018; 55(4): 261–268, doi: [10.1136/jmed-genet-2017-105080](https://doi.org/10.1136/jmed-genet-2017-105080), indexed in Pubmed: [29330335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330335/).
6. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(5): 1631–1641, doi: [10.1681/ASN.2016090964](https://doi.org/10.1681/ASN.2016090964), indexed in Pubmed: [27979989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979989/).
7. Zyśk R, Nowak S. Sytuacja chorych na chorobę Fabry'ego w Polsce. Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego. [http://www.fabry.org.pl/images/pdf/Raport\\_Sytuacja\\_chorych\\_na\\_chorobe\\_Fabryego\\_w\\_Polsce.pdf](http://www.fabry.org.pl/images/pdf/Raport_Sytuacja_chorych_na_chorobe_Fabryego_w_Polsce.pdf) (30.05.2018).
8. Wasserstein MP, Caggana M, Bailey SM, et al. The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: report of the first 65,000 infants. *Genet Med*. 2019; 21(3): 631–640, doi: [10.1038/s41436-018-0129-y](https://doi.org/10.1038/s41436-018-0129-y), indexed in Pubmed: [30093709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093709/).
9. 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, doi: [10.1086/504601](https://doi.org/10.1086/504601), indexed in Pubmed: [16773563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16773563/).
10. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat*. 2009; 30(10): 1397–1405, doi: [10.1002/humu.21074](https://doi.org/10.1002/humu.21074), indexed in Pubmed: [19621417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19621417/).
11. Chien YH, Lee NC, Chiang SC, et al. Fabry disease: incidence of the common later-onset  $\alpha$ -galactosidase A IVS4+919G→A mutation in Taiwanese newborns — superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations. *Mol Med*. 2012; 18: 780–784, doi: [10.2119/molmed.2012.00002](https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00002), indexed in Pubmed: [22437327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22437327/).
12. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34(3): 236–242, doi: [10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x), indexed in Pubmed: [15025684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15025684/).
13. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Conference Participants. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017; 91(2): 284–293, doi: [10.1016/j.kint.2016.10.004](https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004), indexed in Pubmed: [27998644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998644/).
14. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*. 2003; 138(4): 338–346, doi: [10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014](https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014), indexed in Pubmed: [12585833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12585833/).
15. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. A-galactosidase  $\alpha$  deficiency: Fabry disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al. ed. *The online metabolic and molecular bases of inherited diseases*. McGraw-Hill, New York 2014. <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=225546984&bookid=2709&ResultClick=2> (24.11.2016).
16. Mehta A. Fabry disease: a review of current enzyme replacement strategies. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015; 3(11): 1319–1330, doi: [10.1517/21678707.2015.1086335](https://doi.org/10.1517/21678707.2015.1086335).
17. Kolodny E, Fellgiebel A, Hiltz MJ, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke*. 2015; 46(1): 302–313, doi: [10.1161/STROKEAHA.114.006283](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006283), indexed in Pubmed: [25492902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25492902/).
18. Bodzioch M, Łapicka-Bodzioch K. Choroba Fabry'ego. *Med Prakt — Neurol*. 2014; 5: 55–61.
19. Colomba P, Zizzo C, Alessandro R, et al. Fabry disease and multiple sclerosis misdiagnosis: the role of family history and neurological signs. *Oncotarget*. 2018; 9(8): 7758–7762, doi: [10.18632/oncotarget.23970](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23970), indexed in Pubmed: [29487688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487688/).
20. Lidove O, Kaminsky P, Hachulla E, et al. FIMeD investigators. Fabry disease ‘The New Great Imposter’: results of the French Observatoire in Internal Medicine Departments (FIMeD). *Clin Genet*. 2012; 81(6): 571–577, doi: [10.1111/j.1399-0004.2011.01718.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01718.x), indexed in Pubmed: [21623772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21623772/).
21. Böttcher T, Rolfs A, Tanislav C, et al. Fabry disease — underestimated in the differential diagnosis of multiple sclerosis? *PLoS One*. 2013; 8(8): e71894, doi: [10.1371/journal.pone.0071894](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071894), indexed in Pubmed: [24015197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24015197/).
22. Shribman SE, Shah ARF, Werring DJ, et al. Fabry disease mimicking multiple sclerosis: lessons from two case reports. *Mult Scler Relat Disord*. 2015; 4(2): 170–175, doi: [10.1016/j.msard.2015.01.001](https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.01.001), indexed in Pubmed: [25787193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25787193/).
23. Saip S, Uluduz D, Erkol G. Fabry disease mimicking multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007; 109(4): 361–363, doi: [10.1016/j.clineuro.2006.12.006](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.12.006), indexed in Pubmed: [17234336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17234336/).
24. Callegaro D, Kaimen-Maciel DR. Fabry's disease as a differential diagnosis of MS. *Int MS J*. 2006; 13(1): 27–30, indexed in Pubmed: [16420782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16420782/).
25. Invernizzi P, Bonometti MA, Turri E, et al. A case of Fabry disease with central nervous system (CNS) demyelinating lesions: a double trouble? *Mult Scler*. 2008; 14(7): 1003–1006, doi: [10.1177/1352458508092355](https://doi.org/10.1177/1352458508092355), indexed in Pubmed: [18632784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18632784/).
26. Moore DF, Ye F, Schiffmann R, et al. Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24(6): 1096–1101, indexed in Pubmed: [12812932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12812932/).
27. Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry disease—often seen, rarely diagnosed. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106(26): 440–447, doi: [10.3238/arztebl.2009.0440](https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0440), indexed in Pubmed: [19623315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19623315/).
28. Obwieszczenie ministra zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, 999, 1096 i 1590).
29. Fabrazyme — Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/27/2712239752/anx\\_139752\\_pl](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/27/2712239752/anx_139752_pl). (18.01.2019).
30. Replagal — Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161006136213/anx\\_136213\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161006136213/anx_136213_pl.pdf) (18.01.2019).
31. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2018; 124(3): 189–203, doi: [10.1016/j.ymgme.2018.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.004), indexed in Pubmed: [30017653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017653/).
32. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146(2): 77–86, doi: [10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00148](https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00148), indexed in Pubmed: [17179052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17179052/).