

Fabry-betegség

Diagnosztikai útmutató

CONSTANTIN TAMÁS DR.¹ ■ RÁKÓCZI ÉVA DR.⁷
 PONYI ANDREA DR.¹ ■ AMBRUS CSABA DR.² ■ KÁDÁR KRISZTINA DR.¹⁰
 VASTAGH ILDIKÓ DR.³ ■ DAJNOKI ANGÉLA DR.¹ ■ TÓTH BEÁTA DR.⁷
 BOKRÉTÁS GERGELY DR.¹ ■ MÜLLER VERONIKA DR.⁴ ■ KATONA MÁRIA DR.⁵
 CSIKÓS MÁRTA DR.⁵ ■ FIEDLER ORSOLYA DR.⁶ ■ SZÉCHEY RITA DR.⁶
 VARGA EDIT DR.^{1,11} ■ RUDAS GÁBOR DR.¹¹ ■ KERTÉSZ ATILA DR.⁸
 MOLNÁR SÁNDOR DR.⁹ ■ KÁRPÁTI SAROLTA DR.⁵ ■ NAGY VIKTOR DR.¹⁰
 MAGYAR PÁL DR.⁴ ■ MOHAMED MAHDI DR.⁷ ■ NÉMETH KRISZTINA DR.¹
 BERECZKI DÁNIEL DR.³ ■ GARAMI MIKLÓS DR.¹ ■ ERDŐS MELINDA DR.⁷
 MARÓDI LÁSZLÓ DR.⁷ ■ FEKETE GYÖRGY DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
¹II. Gyermekgyógyászati Klinika, ²I. Belgyógyászati Klinika, ³Neurológiai Klinika, ⁴Pulmonológiai Klinika,
⁵Bőrgyógyászati Klinika, ⁶Szemészeti Klinika, Budapest
 Debreceni Egyetem, OEC, ⁷Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék,
⁸Kardiológiai Klinika, ⁹Neurológiai Klinika, Debrecen
¹⁰Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest
¹¹Semmelweis Egyetem, Tudásközpont, MR Labor, Budapest

A Fabry-kór a lizoszomális tárolási betegségek csoportjába tartozó, X-kromoszómához kötött, recesszív módon öröklődő betegség, amely a globotriaosylceramid felhalmozódásához vezet a szervezet legkülönbözőbb szöveteiben. A betegség első tünetei többnyire gyermekkorban jelentkeznek, a progresszió során a betegek súlyos szervi károsodásokkal és korai halálzással számolhatnak. Elsősorban fiúk és férfiak érintettek, azonban a betegség tüneteit heterozigóta nők esetében is megfigyelhetjük, de náluk a kórkép súlyossága változó, általában enyhébb lefolyású. Az enzimpótló kezelések megjelenése szükségessé tette, hogy részletes diagnosztikus és terápiás protokollt dolgozzunk ki. A jelen dolgozatban megjelenő ajánlásokat egy, a magyarországi Fabry-betegek kezelésében aktívan részt vevő orvosokból, a diagnosztika területén dolgozó biológusokból és egyéb szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport foglalta össze. A munkacsoport áttekintette a korábbi klinikai tanulmányokat, a publikált vizsgálatokat és a közel-múltban megjelent nemzetközi és nemzeti útmutatókat.

Kulcsszavak: Fabry-betegség, diagnosztika, enzimpótló terápia

Fabry disease diagnostic guideline

Fabry disease is a rare, X-linked lysosomal storage disorder that leads to accumulation of globotriaosylceramide in different tissues of the body. The disease is progressive, first symptoms usually present in childhood. Consequences of the diseases are disability and premature death. The disease in females could be as severe as in males although women may also be asymptomatic. The possibility of enzyme replacement therapy has made it necessary to elaborate a comprehensive guideline for the diagnosis and treatment follow-up. The guideline was established by a Hungarian multi-disciplinary working group, consisting of physicians who are involved in health care of Fabry patients. Previous clinical studies, published materials, and recently established international treatment guidelines were reviewed by the group.

Keywords: Fabry disease, diagnosis, enzyme replacement therapy

(Beérkezett: 2010. január 22.; elfogadva: 2010. január 29.)

Rövidítések

α -GAL = α -galaktozidáz A; DHPLC = denaturing high performance liquid chromatography; ERT = enzyme replacement therapy; GL-3 = globotriaosylceramid; GFR = glomeruláris filtrációs ráta; TIA = transziens ischaemiás attack

Mi a Fabry-betegség? A kórkép jellemzői

A Fabry-betegség első leírása *J. Fabrytől* (Németország) és *W. Andersontól* (Anglia) származik (1898). A Fabry-kór a lizoszomális tárolási betegségek csoportjába tartozó

zik, az X-kromoszómához kötötten, recesszív módon öröklődő betegség. Előfordulási aránya 1:40 000.

A betegség oka a lizoszomális α -galaktozidáz A (α -GAL) enzimet kódoló gén defektusa. Az enzimet kódoló génszakasz az X-kromoszóma hosszú karjára (Xq22) lokalizálódik, és ez idáig több mint 250 különböző mutációját közölték. A mutációk többsége öröklött, csak kisebb hányaduk új mutáció [1]. A legtöbb X-kromoszómához kötött recesszív öröklődésű kórképpel ellentétben a Fabry-betegség esetében a génmutációt heterozigóta formában hordozó leányokban és nőkben is változó súlyosságú betegség jelentkezhet [2, 3, 4, 5]. A csökkent enzimaktivitás miatt egy lipidtermészetű anyag, a globotriaosylceramid (GL-3) felhalmozódása következik be a plazmában, az endothelsejtekben, a simaizom sejtjeiben, a szívizomsejtjeiben, a vese glomerulus- és tubulusepitheljében, a hátsó gyöki és az autonóm idegrendszer ganglionsejtjeiben [6].

A tüneti kezelés mellett Magyarországon is elérhetővé vált a Fabry-kór terápiája, az enzimpótló kezelés (ERT = enzyme replacement therapy). A rekombináns úton előállított humán α -GAL-t adjuk intravénásan a betegeknek, ami a mannóz-6-foszfát-receptor segítségével bejut a sejtekbe és a lizoszómákba. Az ERT segítségével megelőzhető a klinikai tünetek kialakulása, illetve lassítható a már manifeszt szervi érintettség progressziója. Ugyanakkor a csökkent enzimaktivitás következtében, terápia nélkül, irreverzibilis szervi szövődmények is kialakulhatnak, ezért a tünetegyüttes megelőzése érdekében fontos a betegség mielőbbi diagnosztizálása és az enzimpótlás minél korábbi elindítása [7].

Az enzimterápia megjelenése készítette arra munkacsoporthat, hogy a betegellátás biztonságának növelése érdekében egy mindenki számára elérhető, magyar nyelvű diagnosztikus és terápiás ajánlást készítsünk. Célunk a nemzetközi ajánlásokon alapuló [7, 8], de a hazai viszonyokra adaptált útmutató összeállítása volt. A Fabry-betegek ellátásában szerepet vállaló kollégák, közel egy tucat diszciplína képviselői, az irodalom gondos áttanulmányozását követően, szakirányú ismereteikre támaszkodva állították össze az útmutatót.

Diagnosztika

Klinikai tünetek

A Nemzetközi Fabry Regiszter (www.fabryregistry.com) adatai alapján az első tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása között átlagosan 16 év telik el. A következőkben felsoroljuk azokat a tüneteket, amelyek fel kell hogy vessék a Fabry-betegség gyanúját:

- késő gyerekkorban induló bizarr acroparaesthesia vagy fájdalom a végtagokban, amit lázzal járó betegségek, fizikai terhelés, emocionális stressz, hideg- vagy melegexpozíció vált ki;

- ismeretlen eredetű perzisztáló proteinuria, illetve fokozatosan romló vesefunkció;
- hypertrophiás cardiomyopathia;
- cryptogen stroke vagy TIA (különösen fiatal életkorban);
- a családi anamnézisben végstádiumú vesebetegség, fiatalkori hypertrophiás cardiomyopathia, ami az X-hez kötött öröklésmentre jellemzően, elsősorban, de nem kizárólag a férfiakat (fiúgyermeket) érinti;
- bizonytalan, perzisztáló vagy rekurrens hasi fájdalom hányingerrel, hasmenéssel, tenesmussal.

Ezeket kívül fel kell hívni a figyelmet a bőr- (angiokeratoma) és a szemtünetekre (cornea verticillata, vónalas cataracta) [9, 10].

Enzimaktivitás

A plazma vagy a fehérvérsejtek enzimaktivitásának vizsgálatával igazolható a betegekben az alacsony enzimaktivitás (férfi betegek esetében a diagnózis elengedhetetlen feltétele). A mérés alapja az, hogy az α -GAL enzim hasítja a fluoreszcensen jelölt szubsztrátját, így az enzim aktivitásával arányos fluoreszcens jelet detektálunk. Férfi betegek esetében az alacsony enzimaktivitás igazolja a betegséget. Heterozigóta nők esetében a szérum enzimaktivitása a normáltartományban lehet, annak ellenére, hogy a betegség tünetei kialakulnak. Ilyenkor a diagnózist a szervi manifesztációk igazolása mellett a molekuláris genetikai vizsgálat, a génmutáció kimutatása biztosítja.

Molekuláris genetikai

A csökkent enzimaktivitás bizonyítása után történik a mutációanalízis. A szekvenálási reakció eredményeképpen tudjuk meghatározni a betegben előforduló mutáció pontos helyét és típusát, valamint a mutáció következtében létrejövő változás(oka)t a fehérjében. Heterozigóta nők esetében a sokszor normális eredményt adó enzimaktivitás-meghatározást követően elvégzett molekuláris genetikai vizsgálat adja meg a biztos diagnózist, de ezt javasoljuk valamennyi definitív Fabry-betegségben szenvedő fiú/férfi esetében is elvégezni. Az első összefoglalót a magyarországi Fabry-betegek molekuláris genetikai jellegzetességeiről Erdős M. és munkatársai közölték [11].

DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography)

A módszer segítségével nagyobb mennyiségű minta genetikai előszűrése végezhető el, amely nagyban megkönnyítheti, illetve olcsóbbá teheti a heterozigóta betegek szűrését és azonosítását. A mutációt pontosan nem lehet ugyan ezen metodikával meghatározni, azonban

eltérés esetén a pontos mutációelemzés DNS-szekvenálással azonosítható.

Tömegspektrometria

Az α -GAL enzim hibás működésének következtében felszaporodó közti anyagcseretermékek mennyiségét képes ez a módszer mérni. A minták meghatározott mennyiségű α -GAL enzimmel történő inkubációja után extraháljuk a metabolitokat az inkubációs oldatból, majd a tömegspektrométer összeveti a mennyiségüket a belső standard koncentrációjával, és az elemzés után megadja a specifikus metabolit eredeti mennyiségét a mintánkban.

Klinikai tünetek és jelek

A leggyakoribb klinikai tüneteket és jeleket az 1. táblázat foglalja össze.

Bőrtünetek

Az angiokeratomák jellegzetes értágulatok, a betegség korai tünetei közé tartoznak. A bőr felső rétegeiben kialakuló angiectasiák kezdetben pontszerűek, később méretük növekedhet, a bőr szintjéből kiemelkedhetnek, a hyperkeratosis következtében érdes tapintatúvá válnak. Jellegzetes az elhelyezkedésük: kezdetben a köldök és térdízületek között jelennek meg, majd egyre nagyobb területen helyezkednek el, főként a hát, a csípő, a derék, a glutealis táj, a penis és scrotum bőrén. Angiokeratomák a szájnyálkahártyán és a kötőhártyákon is kialakulhatnak. Bár gyakran már gyermekkorban megjelennek az első angiokeratomák, ki kell emelnünk, hogy sokszor ismeretlenek maradnak, mivel ruhával fedett, illetve olyan területen jelentkezhetnek, amely a beteg szégyenérzete miatt marad rejtve az orvos elől. Ezért a Fabry-kór gyanúja esetén mindig a teljesen lemeztelenített beteget vizsgáljuk! Szintén fontos adat, hogy vannak olyan Fabry-kóros betegek, akiken angiokeratoma soha nem alakul ki [12, 13, 14].

Szemtünetek

A szemtünetek szintén típusosak a Fabry-kórra. Legjellegzőbb a halvány, „sugaras”, radiér homály, a cornea verticillata, amely a hordozókban is az esetek 70–90%-ában megfigyelhető. Jellegzetes depozitumok láthatóak az elülső lencsetokon, és kerékküllő-rajzolat figyelhető meg a lencse hátsó pólusán is. Az elülső szegmentumot érintő előbb említett elváltozások azonban látászavart nem okoznak, így szemészeti kezelést nem igényelnek [15, 16, 17].

Súlyosabb, a látást is befolyásoló eltérések a szemfenéki erek károsodása miatt alakulnak ki. A glycosphingolipid depozitumok az érlumen beszűkítésével relatív ér-

elzáródást, keringési elégtelenséget, következményes ischaemiát okoznak, ami az erek kompenzatorikus dilatációját vonja maga után. Szemfenéki érintettség megjelenési formái az értortuositástól („dugóhúzó erek”), retina/papilla oedemán át a cilioretinalis erek (elülső ischaemiás opticusneuropathia) vagy az arteria centralis retinae törzs, illetve ág elzáródásáig, változatosak lehetnek. A leggyakoribb érelváltozások azonban a kötőhártya ereinek tortuositása (97%), amely a hordozók 78%-ában is megfigyelhető.

Vese

A krónikus veseelégtelenség a korai halálozás egyik fő oka. A Fabry-betegség klasszikus fenotípusa esetén a betegek halálát leggyakrabban az uraemia és szövődményei okozzák. Bár a húszéves korcsoportban is kialakulhat veseelégtelenség, többnyire mégis a harmadik–negyedik évtized után jellemző.

A Fabry-kórban szenvedő betegek körülbelül 50%-ában jelenik meg nephropathia a 35. életkorig [18]. A transzplantált betegek körülbelül 0,01%-ában a veseelégtelenség okának a Fabry-betegség bizonyult, de a hemodializált populáció 1%-ában észlelték a betegségre jellemző enzimszintcsökkenést [19, 20]. Igazolták, hogy mind a proteinuria előfordulása, mind pedig a beszűkült vesefunkció megjelenése a betegséget hordozó, heterozigóta nőkben is gyakori [21].

A fénymikroszkóppal észlelhető vakuolizáció a podocytaiban jelenik meg először és itt a legkifejezettebb. Szintén látható vakuolizáltság a distalis tubulushám sejtjeiben, valamint jóval ritkábban a proximális tubulusban, a glomerulus mesangialis és parietalis epithelsejtjeiben, a glomerulus és peritubularis erek endothelsejtjeiben. A betegség progressziója során glomerulosclerosis, tubulointerstitialis fibrosis jelenik meg.

Az elektronmikroszkópos képen jellegzetes GL-3 depozitumok láthatók a szekunder lizoszómákban: myelosid vagy „zebratestek”.

A vizelet üledékében polarizált mikroszkóp alatt látható máltakereszt-mintát mutató zsírcseppek jellegzetes eltérések, de bármely más eredetű nephroticus proteinuria esetén is megtalálhatók.

A klinikai tünetek csak részben magyarázhatók a hisztológiai elváltozásokkal, azok megjelenhetnek szövettani eltérések jelenléte nélkül is [18, 22, 23].

Az egyik legkorábban jelentkező tünet lehet a polyuria, polydipsia, amelyet a distalis tubulusok érintettsége következtében kialakuló csökkent koncentrációképeség okoz. Ritkán, a proximális tubulusok érintettségekor kialakulhat II-es típusú renalis tubularis acidosis, Fanconi-szindróma is [18].

A leggyakrabban észlelhető renalis tünet az albuminuria, proteinuria kialakulása, amely lehet glomerularis vagy tubularis típusú. A hemizigóta férfiak körülbelül 85%-ában van jelen, általában tizenéves korban már

1. táblázat | Klinikai tünetek

Tünet	Jellemző
Általános tünetek	
Fáradtság	A szokásos napi tevékenység során kellemetlen közérzetet okoz, pihenési szakaszok beiktatását teszi szükségessé, pszichoszociális problémákat okozhat.
Bőr	
Angiokeratoma	A jellegzetes értágulatok általában korai tünetei a betegségnek. Leggyakrabban a köldök körül jelennek meg, majd egyre nagyobb területet foglalnak el elsősorban a hát, a csípő, a derék, a glutealis táj, a scrotum és a penis bőrén. Nem obligát tünet!
Hypohidrosis, anhidrosis	Melegintoleranciához, infekció, inflammatio nélküli lázas állapotok kialakulásához vezethet.
Szem	
Szaruhártya-dystrophia és szemlencsehomály	Vonalas Fabry-cataracta Cornea verticillata A cornea jellegzetes spirális homálya. A látást általában nem befolyásolja.
	Occlusio arteriae centralis retinae Hirtelen, fájdalomtalan egyoldali látásvesztés.
Szív	
Cardiovascularis szövődmények	Obliteratív vasculopathia Ritmuszavarok, valvulopathiák, pangásos szívelégtelenség Hypertrophiás obstruktív cardiomyopathia A vese, a szív, az agy ischaemiás károsodásához vezet. A His-kötegekben, a Tawara-szárakban, valamint a myocardium sejtjeiben akkumulálódó GL-3 következtében. Elsősorban felnőttkorban, jellemzően a betegség késői szakaszában alakul ki (késői szövődmény).
Perifériás idegrendszer	
Fájdalom	Acroparaesthesia Fabry-krízis A kéz (tenyér), a láb (talp) területén érzett égető fájdalom, gyakran a betegség első tünete. Kezdetben néhány percig tart, később akár napokon keresztül kínozhatja a beteget. Hirtelen fellépő, elsősorban a végtagokra lokalizálódó, égető, erős, kínzó fájdalom, amely akár depresszióhoz, suicid gondolatokhoz vezethet. Fertőzések, stressz, fizikai aktivitás, időjárás-változás is provokálhatja.
Központi idegrendszer	
Cerebrovascularis betegségek	Fejfájás, vertigo, tinnitus, nausea, vomitus, dysarthria, diplopia, nystagmus, aszeptikus meningitis, kognitív károsodás, pszichiátriai tünetek (elsősorban depresszió), MR-felvételeken fehérállományi laesio. TIA, progresszív és komplett stroke.
Vese	
	Máltai kereszt alakú lipidszemcsék a vizeletüledékben Proteinuria, tubularis diszfunkció, Fanconi-szindróma Krónikus veseelégtelenség Korai tünet, polarizációs mikroszkóppal vizsgálható. A vese endothelialis, mesangialis, interstitialis sejtjeinek és a podocytáknak a destrukciója következtében. Veseelégtelenség kialakulhat 20 éves korban is, ez többnyire mégis a negyedik évtized után jellemző. Dialízis, illetve vesetranszplantáció nélkül a mortalitás egyik fő oka.
Tüdő	
	Terhelési dyspnoe, köhögés, sok esetben obstruktív ventilációs zavar.
Gastrointestinalis rendszer	
	Hasi fájdalom, hasmenés, illetve obstipáció, nausea és vomitus. Oka a mesenterialis erek és az autonóm idegrendszer ganglionsejtjeiben felhalmozódó GL-3.

észlelhető, fiatal felnőttkorban mindenképpen jellemző tünet.

A nephroticus proteinuria ritkábban fordul elő, az esetek 15–20%-ában. Megjelenésekor a veseelégtelenség progressziója, a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának rizikója nagy.

A hypertonia az esetek felében önállóan, máskor a veseelégtelenség progressziója során alakul ki. Nephropathiás betegeknél a beszűkült vesefunkció megjelenésének ideje és progressziója függ az enzimaktivitástól és a proteinuria mértékétől. Terápia nélkül a GFR átlagos, éves csökkenése 12 ml/min/1,73m² [9, 18].

Szív- és érrendszer

A kardiológiai vizsgálómódszerek fejlődése, valamint az alapkutatásban nyert adatok alapján a korai halálozás másik jelentős részéért felelős szív- és érrendszeri eltérések háttere egyre világosabb [24]. A betegségben szenvedő férfiak 60%-ban, a nők 45%-ban mutatnak valamilyen kardiológiai tünetet [7, 25]. Hasonlóan egyéb szervekhez, a szívben is megfigyelhető a glycosphingolipid depozitumok megjelenése. Érintettek a szívizomsejtek, az endocardium, az ingerületvezetésért felelős sejtek, valamint a koszorúér-endothel [25, 26].

Az ingerképző és -vezető rendszer érintettségét a korai szakban rövid PR, majd az AV-csomó destruktív folyamatai előrehaladtával AV-blokkok, a kamrai ingervezető rendszer érintettsége kapcsán akár potenciálisan halálos arrhythmiai kialakulása jellemzi [27]. A középkorú betegek között az átlagpopulációhoz viszonyítva 4-szer, 50 év felett 12-szer gyakoribb a pitvarfibrilláció előfordulása, amelyet a pitvarszövet involúciójára, a diasztolés diszfunkció és az emelkedett bal pitvari nyomás együttes következménye magyarázhat [25, 28, 29]. Nyugalmi EKG-n gyakran figyelhető meg kóros PR-idő, balkamra-hypertrophia, illetve nem specifikus ST-T eltérés.

Genetikailag igazolt Fabry-betegek szívultrahangos és MR-vizsgálata alapján a szívizom érintettségének több, egymást követő és egymásra épülő stádiumát különböztethetjük meg: 1. szubklinikus kardiális érintettség, 2. balkamra-hypertrophia, 3. fibrosis kialakulása. Később a balkamra-hypertrophia mellett MR-vizsgálattal kimutatható (late enhancement), elsősorban az inferolateralis régiót érintő myocardialis fibrosis jelentkezik. Szöveti Doppler alkalmazásával a klasszikus ultrahangos paraméterek alapján „normálisnak tűnő” szíven is észlelhetők eltérések az egészséges kontrollokhoz képest. Alacsony sebességek (anulus szisztolés és kora diasztolés sebesség <10 cm/s) és csökkent „strain rate” mérhető, amelynek hátterében a myofilamentumok részlegesen reverzibilis kontraktilitása állhat. A degeneratív folyamatok előrehaladásával balkamra-hypertrophia jelentkezik. Jellemző a bal kamrai hypertrophia, amely lehet koncentrikus vagy excentrikus, és okozhat bal kamrai kiáramlási akadályt is, ami azt tovább súlyos-

bítja. Előrehaladott betegségben bal kamrai tágulatot és csökkent ejekciós frakciót lehet találni, ami a pangásos szívelégtelenség klinikai tüneteit okozza. A hypertrophia kialakulásának mechanizmusa nem teljesen tisztázott, mivel a lerakódott GL-3 csupán a szív tömegének kevesebb mint egy százalékát teszi ki, valószínűsíthető, hogy inflammatorikus és neurohormonális okok állnak a hypertrophia hátterében. Fiatalon kialakuló „ismeretlen etiológiájú”, „idiopathiás” hypertrophiás cardiomyopathia hátterében férfiak esetében 6%-ban, nők esetében akár 12%-ban igazolható a Fabry-kór [4, 26, 30, 31, 32].

A gyakori mitralis és aortainsufficiencia hátterében a billentyűk megvastagodása és a papillaris izomzat csökkent funkciója áll [33, 34].

A koszorúerekben megfigyelhető lipidlerakódás angina pectoris, myocardialis infarctus kialakulásához vezethet. A vascularis károsodás mellett a bal kamra hypertrophiája tovább csökkenti a coronariaáramlás rezervkapacitását. A hemi- és heterozigóta betegek körülbelül 50%-a számol be anginás panaszokról [26, 27, 33, 34]. A GL-3-akkumuláció a coronariákon kívül természetesen a szervezet gyakorlatilag valamennyi érét érintheti, ami az adott szövet, szerv ischaemiás károsodását okozhatja [7].

Idegrendszer

A központi idegrendszer különböző magcsoportjaiban, neuronjaiban, az autonóm magokban, a hátsó kötél ganglionjaiban, valamint a perifériás vékony rostokban felhalmozódó GL-3 metabolikus zavart okoz. A különböző struktúrák érintettsége miatt a tünetek is szerteágazóak lehetnek [35, 36].

Gyermekkorban az acroparaesthesia lehet a betegség első tünete. A betegek egy része hirtelen fellépő, éles, neuropathiás fájdalomról számol be. Bármilyen fizikai és lelki terhelés, hirtelen környezeti hőmérséklet-változás kiválthatja és fokozhatja ezeket a kríziseket, rohamokat [21, 37]. Az autonóm idegrendszer károsodása következtében hypo- vagy anhidrosis (szintén korai tünet), csökkent melegítő képesség, vérnyomás-szabályozási és emésztőrendszeri zavarok alakulhatnak ki [7, 38].

A központi idegrendszer érintettségének hátterében leggyakrabban a többi szervet is károsító vasculopathia áll [39, 40, 41, 42, 43]. A 18 és 55 év közötti férfiaknál kialakult cryptogen stroke hátterében 5%-ban igazolható Fabry-kór, míg nőknél ugyanez az arány 3% [41, 44]. A Fabry-kórban szenvedők között gyakori a stroke és a TIA kialakulása, amely férfiakban fiatalabb életkorban jelentkezhet, mint nőkben [36].

A Fabry-kóros betegek stroke-kockázata 12-szer nagyobb az átlagpopulációnál. Különböző tanulmányokban a stroke-ban szenvedő Fabry-kóros férfiak jelentős hányada (50–75%-a) 40–45 évnél fiatalabb volt. A stroke típusára jellemző a kiséreredetű (lacunaris) és a posterior (vertebrobasilaris) területi keringészavarok szokásosnál

nagyobb (>2) aránya. Gyakran figyelték meg a vertebralis és a basilaris arteriák dolichoectasiáját is [45]. Mind a kiserek, mind a nagyerek érintettsége tetten érhető tehát a stroke-ok hátterében, de a betegség által okozott kardiális elváltozásokra visszavezethető embolizáció szerepe is jelentős lehet, és a nephropathia talaján kialakult hypertonia sem elhanyagolható.

A tünetmentes központi idegrendszeri érintettség koponya-MR-vizsgálattal kimutatható a 25 év fölötti betegek 50–60%-ában, az 55 év felettiek 100%-ában, de már gyermekkorban is megjelenhetnek. T2- és FLAIR-szekvenciákkal jellegzetes, de nem specifikus, magas jelű fehérállományi foltos laesiók láthatók elsősorban a perforáló, kisartériák által ellátott területeken (periventricularis fehérállomány, agytörzs, cerebellum). Ezek száma és mérete az életkorral fokozatosan nő. Az úgynevezett „pulvinar jel” T1-súlyozott MR-képeken hiperintenzitásként jelentkezik mindkét thalamus hátsó részében, időnként kalcifikációhoz hasonló formában CT-n is látható hiperdenzitásként, Fabry-kórra specifikus, különösen, ha a fehérállományi laesiókkal együtt fordul elő [36, 46, 47].

Fül-orr-gégészeti és otoneurológia

A hallásromlás, a tinnitus, a vertigo és hányinger oka lehet a betegség fül-orr-gégészeti manifesztációja, de fontos, hogy a differenciáldiagnosztika során a központi idegrendszeri érintettség lehetőségét is fontoljuk meg. Kialakulhat hirtelen siketség is, amely gyakran aszimmetrikus [7, 36, 48, 49, 50]. Halláscsökkenés majdnem minden betegben kialakul, a Fabry Outcome Survey adatai alapján azonban nem gyakori tünet a súlyos hallásromlás; a legtöbb enyhébb hallásromlást a 25–40 dB közötti tartományban észlelték [51].

Pulmonalis tünetek

A tüdőben a kóros mértékű lipidlerakódás obstruktív elváltozásokhoz vezet. A betegek több mint egyharmadában észlelt obstrukció részlegesen reverzibilis, gyakran társul légúti gyulladással. Fizikális vizsgálat során e betegeknél megnyúlt kilégzés, sípolás észlelhető. Az obstruktív tünetek fiatal felnőttkorra alakulnak ki. Nemcsak a hemizigóta betegeknél, hanem a heterozigóta hordozókban is észlelhetők a pulmonalis érintettség tünetei. Súlyos, előrehaladott esetekben légzési elégtelenség alakul ki [52, 53].

Gastrointestinalis tünetek

A betegek mintegy harmadában az emésztőrendszer rendellenességei (időnkénti hasi fájdalmak, hányinger, hányás, hasmenés) is jelentkeznek. E panaszok a végtáji fájdalomhoz hasonlóan rohamokban is felléphetnek. A panaszok hátterében a mesenterialis erekben és az

autonóm idegrendszer ganglionsejtjeiben a GL-3 felhalmozódása áll [10, 54, 55].

Irodalom

- [1] Eng, C. M., Desnick, R. J.: Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum. Mutat.*, 1994, 3, 103–111.
- [2] Spada, M., Pagliardini, S., Yasuda, M. és mtsai: High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am. J. Hum. Genet.*, 2006, 79, 31–40.
- [3] Wang, R. Y., Lelis, A., Mirocha, J. és mtsai: Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet. Med.*, 2007, 9, 34–45.
- [4] Chimenti, C., Pieroni, M., Morgante, E. és mtsai: Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2004, 110, 1047–1053.
- [5] Wilcox, W. R., Oliveira, J. P., Hopkin, R. J. és mtsai: Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Mol. Genet. Metab.*, 2008, 93, 112–128.
- [6] Askari, H., Kanetski, C. R., Semino-Mora, C. és mtsai: Cellular and tissue localization of globotriaosylceramide in Fabry disease. *Virchows Arch.*, 2007, 451, 823–834.
- [7] Eng, C. M., Germain, D. P., Banikazemi, M. és mtsai: Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet. Med.*, 2006, 8, 539–548.
- [8] Schaefer, R. M., Tylki-Szymanska, A., Hilz, M. J.: Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. *Drugs*, 2009, 69, 2179–2205.
- [9] Cho, M. E., Kopp, J. B.: Clinical features and diagnosis of Fabry disease. In: Rose, B. D., Rush, J. M. (eds.): UpToDate online. [Wellesley, Mass.]: UpToDate, 2007.
- [10] Mehta, A., Ricci, R., Widmer, U. és mtsai: Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2004, 34, 236–242.
- [11] Erdos, M., Nemeth, K., Toth, B. és mtsai: Novel sequence variants of the alpha-galactosidase A gene in patients with Fabry disease. *Mol. Genet. Metab.*, 2008, 95, 224–228.
- [12] Orteu, C. H., Jansen, T., Lidove, O. és mtsai: Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br. J. Dermatol.*, 2007, 157, 331–337.
- [13] Eng, C. M., Fletcher, J., Wilcox, W. R. és mtsai: Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J. Inher. Metab. Dis.*, 2007, 30, 184–192.
- [14] Mohrenschlager, M., Braun-Falco, M., Ring, J. és mtsai: Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2003, 4, 189–196.
- [15] Sodi, A., Ioannidis, A. S., Mehta, A. és mtsai: Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br. J. Ophthalmol.*, 2007, 91, 210–214.
- [16] Nguyen, T. T., Gin, T., Nicholls, K. és mtsai: Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, 2005, 33, 164–168.
- [17] Orssaud, C., Dufier, J., Germain, D.: Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic. Genet.*, 2003, 24, 129–139.
- [18] Branton, M. H., Schiffmann, R., Sabnis, S. G. és mtsai: Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine*, 2002, 81, 122–138.
- [19] Thadhani, R., Wolf, M., West, M. L. és mtsai: Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int.*, 2002, 61, 249–255.

- [20] Kotanko, P., Kramar, R., Devrnja, D. és mtsai: Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, 15, 1323–1329.
- [21] Ortiz, A., Oliveira, J. P., Waldek, S. és mtsai: Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008, 23, 1600–1607.
- [22] Alroy, J., Sabnis, S., Kopp, J. B.: Renal pathology in Fabry disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 13, S134–S138.
- [23] Kashtan, C. E.: Hereditary and congenital diseases of the kidney, alport and other familiar glomerular syndromes. In: Johnson, R. J., Feehally, J. (eds.): *Comprehensive clinical nephrology*. Edinburgh, New York, Mosby, 2003, XVII, 1229.
- [24] Strotmann, J., Weidemann, F., Breunig, F. és mtsai: Morbus Fabry of the heart. Why should cardiologists care? *Z. Kardiol.*, 2005, 94, 557–563.
- [25] Shab, J. S., Elliott, P. M.: Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr.*, 2005, 94, 11–14. discussion 9–10.
- [26] Linhart, A., Elliott, P. M.: The heart in Anderson–Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*, 2007, 93, 528–535.
- [27] Linhart, A., Kampmann, C., Zamorano, J. L. és mtsai: Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur. Heart J.*, 2007, 28, 1228–1235.
- [28] Sadick, N., Thomas, L.: Cardiovascular manifestations in Fabry disease: a clinical and echocardiographic study. *Heart Lung Circ.*, 2007, 16, 200–206.
- [29] Shab, J. S., Hughes, D. A., Sachdev, B. és mtsai: Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson–Fabry disease. *Am. J. Cardiol.*, 2005, 96, 842–846.
- [30] Nicholls, K.: Cardiac involvement in Fabry’s disease. *Heart Lung Circ.*, 2005, 14, S18–S20.
- [31] Deegan, P. B., Baebner, A. F., Barba Romero, M. A. és mtsai: Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J. Med. Genet.*, 2006, 43, 347–352.
- [32] Sachdev, B., Takenaka, T., Teraguchi, H. és mtsai: Prevalence of Anderson–Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2002, 105, 1407–1411.
- [33] Kampmann, C., Baebner, F. A., Whybra, C. és mtsai: The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr.*, 2005, 94, 15–18. discussion 9–10.
- [34] Kampmann, C., Wiethoff, C. M., Perrot, A. és mtsai: The heart in Anderson Fabry disease. *Z. Kardiol.*, 2002, 91, 786–795.
- [35] Jardim, L., Vedolin, L., Schwartz, I. V. D. és mtsai: CNS involvement in Fabry disease: Clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2004, 27, 229–240.
- [36] Low, M., Nicholls, K., Tubridy, N. és mtsai: Neurology of Fabry disease. *Intern. Med. J.*, 2007, 37, 436–447.
- [37] Hoffmann, B., Beck, M., Sunder-Plassmann, G. és mtsai: Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy – A retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin. J. Pain*, 2007, 23, 535–542.
- [38] Schiffmann, R.: Neuropathy and Fabry disease: pathogenesis and enzyme replacement therapy. *Acta Neurol. Belg.*, 2006, 106, 61–65.
- [39] Mehta, A., Ginsberg, L.: Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr.*, 2005, 94, 24–27. discussion 9–10.
- [40] Moller, A. T., Jensen, T. S.: Neurological manifestations in Fabry’s disease. *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 2007, 3, 95–106.
- [41] Moore, D. F., Kanetski, C. R., Askari, H. és mtsai: The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J. Neurol. Sci.*, 2007, 257, 258–263.
- [42] Lidove, O., Klein, I., Lelievre, J. D. és mtsai: Imaging features of Fabry disease. *Am. J. Roentgenol.*, 2006, 186, 1184–1191.
- [43] Barbey, F., Brackeb, N., Linhart, A. és mtsai: Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, 26, 839–844.
- [44] Rolfs, A., Bottcher, T., Zschiesche, M. és mtsai: Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*, 2005, 366, 1794–1796.
- [45] Garzuly F., Marodi L., Erdos M. és mtsai: Megadolichobasilar anomaly with thrombosis in a family with Fabry’s disease and a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *Brain*, 2005, 128, 2078–2083.
- [46] Ginsberg, L., Manara, R., Valentine, A. R. és mtsai: Magnetic resonance imaging changes in Fabry disease. *Acta Paediatr.* 2006, 95, 57–62.
- [47] Moore, D. F., Ye, F., Schiffmann, R. és mtsai: Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *Am. J. Neuroradiol.*, 2003, 24, 1096–1101.
- [48] Germain, D. P., Avan, P., Chassaing, A. és mtsai: Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet.*, 2002, 3, 10.
- [49] Sergi, B., Conti, G.: Hearing loss in a family affected by Fabry disease. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2007, 30, 370–374.
- [50] Ries, M., Kim, H. J., Zaleski, C. K. és mtsai: Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain*, 2007, 130, 143–150.
- [51] Hegemann, S., Hajioff, D., Conti, G. és mtsai: Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2006, 36, 654–662.
- [52] Kim, W., Pyeritz, R. E., Bernhardt, B. A. és mtsai: Pulmonary manifestations of Fabry disease and positive response to enzyme replacement therapy. *Am. J. Med. Genet.* 2007, 143A, 377–381.
- [53] Brown, L. K., Miller, A., Bhuptani, A. és mtsai: Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 1004–1010.
- [54] Hoffmann, B., Keshav, S.: Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment. *Acta Paediatr. Suppl.* 2007, 96, 84–86.
- [55] Hoffmann, B., Schwarz, M., Mehta, A. és mtsai: Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 5, 1447–1453.

(Fekete György dr.,
Budapest, Tüzoltó u. 7–9., 1094
e-mail: feketegyorgy@gyer2.sote.hu)