

Kada posumnjati na Anderson-Fabryjevu bolest u svakodnevnoj ehokardiografskoj ambulanti?

izv.prof.dr.sc. Kristina Selthofer-Relatić, kardiolog

Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Osijek

Medicinski fakultet Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Anderson-Fabryjeva bolest pripada u skupinu rijetkih nasljednih, X-vezanih bolesti. Uzrokovana je ili defektom ili potpunim nedostatkom enzima alfa galaktozidaze, s posljedičnim organskim i/ili sustavnim nakupljanjem međuprodukta globotriaosilceramida u lizosomima. Bolest se manifestira kao 1) klasični ili 2) late onset - fenotip. Postoje još i benigni polimorfizmi te mutacije nepoznatog značenja.

Klasični fenotip Anderson-Fabryjeve bolesti karakterizira nedostatak enzima i povišene vrijednosti biomarkera lyso-GL-3, s tipičnom kliničkom slikom hipertrofijske kardiomiopatije, poremećajima ritma u uznapređovalim oblicima bolesti, oštećenjem bubrežne funkcije i proteinurijom, cerebrovaskularnim smetnjama koje se prezentiraju moždanim udarom u mlađoj odrasloj dobi, te drugim pratećim simptomima kao što su hipohidroza do anhidroze, senzorna neuropatija, gastroenteropatija, promjene kože po tipu angikeratoma, poremećaji oka i sluha. Klasični oblik se zbog način nasljeđivanja uvijek javlja u muškog spola s već prvim simptomima u ranoj mladenačkoj dobi. Late onset fenotip karakterizira dominantno zahvaćanje jednog organskog sustava, često kardiovaskularnog, sa sporijom progresijom i kasnijom prezentacijom bolesti, a uobičajeno se javlja kod žena heterozigota (1-4).

Manifestacija Anderson Fabryjeve bolesti na kardiovaskularnom sustavu primarno se prezentira recidivirajućim simptomima zaduhe i anginoznim smetnjama. Ehokardiografski se u klasičnom obliku bolesti nalazi neopstruktivna koncentrična hipertrofija stijenke lijeve (i desne) klijetke, uobičajeno u odsutnosti drugih uzroka hipertrofije. U uznapređovalim oblicima bolesti s progresijom udijela fibroze u miokardu, ehokardiografski nalaz može se prezentirati i restriktivnom kardiomiopatijom. Zahvaćenost provodnog sustava rezultira varijabilnom srčanom frekvencijom, benignim poremećajima ritma u početnoj fazi pa sve do atrijskih i ventrikularnih aritmija, kod nekih bolesnika s potrebom implantacije trajnog elektrostimulatora, resinkronizacijskog uređaja i kardioverter-defibrilatora. Promijene zalistaka po tipu zadebljanja mnogu rezultirati određenim stupnjem regurgitacije i/ili stenoze (5-7).

Glavni uzroci smrtnog ishoda u osoba oboljelih od Anderson-Fabryjeve bolesti upravo su kardiovaskularni poremećaji. Iz tog razloga važno je pravodobno posumnjati na bolest i testirati pacijente. Testiranje se provodi uzimanjem uzorka nekoliko kapi krvi na karticu za testiranje. Iz suhe kapi krvi može se odrediti vrijednost enzima alfa galaktozidaze, biomarkera lyso-GL-3 i genetska analiza. Kod muškaraca snižena vrijednost enzima potvrđuje postavljenu sumnju na Anderson-Fabryjevu bolest, dok se finalna dijagnoza postavlja genetskim testiranjem. Kod žena je potrebno uz enzimatsku vrijednost odrediti i biomarker lyso-GL-3. Ukoliko su nalazi enzima i biomarkeri kod žena negativni, a ipak postoji značajna klinička sumnja, potrebno je za definitivnu dijagnozu učiniti i genetsko testiranje.

Testirati treba sve pacijente s ehokardiografskima nalazom hipertrofije stijenke LK (i DK) nepoznate etiologije, osobito u odsutnosti arterijske hipertenzije, aortne stenoze ili nekog drugog uzroka hipertrofijske kardiomiopatije. Dodatni alat za postavljanje sumnje je elektrokardiogram, te povišene vrijednosti markera srčanog zatajivanja NTproBNP uz ehokardiografski nalaz hipertrofijske kardiomiopatije. U slučaju pozitivnog nalaza neophodno je provesti obiteljski probir za sve krvne srodnike (9).

Literatura:

1. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease, Lancet 2008;372:1427-1435.
2. Yousef Z, Elliot PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, MOnserratt L et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. Eur Heart J 2013;34(11):802-808.
3. Hsu TR, Hung SC, Chang FP, Yu WC, Sung SH, Hsu CL et al. Later onset fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. J Am Coll Cardiol 2016;68(23):2554-2563.
4. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30
5. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019;21(5):553-576. doi: 10.1002/ehf.1461.
6. Namdar M. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. Front Cardiovasc Med 2016;3:7. doi: 10.3389/fcvm.2016.00007
7. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J 2007;28(10):1228-35.
8. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, Sunder-Plassmann G; FOS Investigators. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. J Med Genetic 2009;46(8):548-52. doi:10.1136/jmg.2008.065904
9. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtara MM, Anastasakis A, Huges D et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. Eur J Heart Fail 2020. 22: 1076-1096.