

# Objawy oczne choroby Fabry'ego

*Ocular manifestations of Fabry disease*

Iwona Szućcik<sup>1</sup>, Stanisława Bazan-Socha<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oko-Laser Kraków

Kierownik: dr n. med. Iwona Szućcik

<sup>2</sup> II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jacek Musiał



## STRESZCZENIE

Choroba Fabry'ego jest sprzężonym z chromosomem X lizosomalnym schorzeniem spichrzeniowym.

**Cel:** Celem pracy jest przedstawienie zmian ocznych w przebiegu choroby Fabry'ego.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 12 chorych w wieku 14–63 lata (średnia wieku 50,2), z czego połowę stanowili mężczyźni. U każdego chorego wykonano pełne badanie okulistyczne.

**Wyniki:** Stwierdzono prawidłowe ciśnienie wewnątrzgałkowe i ostrość wzroku. Zmiany w naczyniach spojówki miało 4 mężczyzn (66,7%) i 2 kobiety (33,3%). Keratopatia wirowata pojawiła się u 10 chorych (83%): u 5 mężczyzn (83%) i u 5 kobiet (83%). U 4 mężczyzn rozpoznano zaćmę podtorebkową tylną. Typowe zmiany naczyń siatkówki stwierdzono u wszystkich mężczyzn i u połowy badanych kobiet.

**Wnioski:** Keratopatia wirowata była najczęstszym objawem ocznym choroby Fabry'ego. Bardziej zaawansowane zmiany występowały u mężczyzn.

**Słowa kluczowe:** choroba Fabry'ego, spojówka, rogówka, zaćma, naczynia siatkówki

## NAJWAŻNIEJSZE

Charakterystyczne zmiany oczne mogą być podstawą wczesnego rozpoznania choroby Fabry'ego.

## HIGHLIGHTS

Characteristic ophthalmologic changes as an early indicator of Fabry disease.

## ABSTRACT

Fabry disease is a X-linked lysosomal storage disorder.

**Aim of the study:** The aim was to document the ophthalmological manifestations of Fabry disease.

**Material and methods:** The study was conducted in a group of 12 patients (50% of male subjects); aged 14–63 years (mean 50.2). All patients underwent complete ophthalmologic examination.

**Results:** All patients reported normal intraocular pressure, and visual acuity. Changes in vessels of the conjunctiva were present in 4 males (66.7%) and 2 females (33.3%). Cornea verticillata appeared in 10 patients (83%): 5 men (83%) and 5 women (83%). Four males were diagnosed with posterior subcapsular cataract. Typical retinal changes were documented in all men and half of women.

**Conclusions:** Cornea verticillata was the most common symptom of ocular manifestation. More severe changes occurred in men.

**Key words:** Fabry disease, conjunctiva, cornea, cataract, retinal vessel

## WSTĘP

Choroba Fabry'ego jest wrodzonym lizosomalnym schorzeniem spichrzeniowym, w którym występuje niedobór lizosomalnej hydrolazy  $\alpha$ -galaktozydazy A. Rezultatem tego defektu jest ogólnoustrojowa akumulacja w lizosomach glikosfingolipidów. Odcinek DNA kodujący  $\alpha$ -galaktozydazę A jest zlokalizowany na chromosomie X w pozycji q 22.11, chorują więc głównie mężczyźni. U heterozygotycznych kobiet mogą występować objawy, których nasilenie zależy od stopnia penetracji genetycznej zaburzonego allelu [1, 2]. Choroba należy do schorzeń rzadkich, występuje z częstością ok. 1 : 100 000 [2].

Do osiowych objawów klinicznych typowej choroby Fabry'ego należą, występujące zwykle w wieku szkolnym, napadowe, silne i piekące bóle stóp i dłoni (najczęściej stanowią one pierwszy objaw), upośledzenie wydzielania potu i związane z tym zaburzenia termoregulacji (rzuty niewyjaśnionych gorączek), które często w pierwszych latach życia pozostają niezauważone. Kilka lat później pojawiają się typowe rogowaciejące naczyńki (angiokeratoma) (fot. 1) zlokalizowane na skórze bioder, ud i krocza, jak również niedosłuch, szczególnie w zakresie wysokich częstotliwości, oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego: nudności, brak apetytu, kurczowe bóle brzucha i biegunki. W wyniku akumulacji lizosomalnej glikosfingolipidów w tkance nerkowej ok. 30. r.ż. dochodzi zwykle do uszkodzenia kłębuszków nerkowych, białkomoczu, a następnie progresji przewlekłej choroby nerek [3].

### Fotografia 1

Typowe zmiany o typie angiokeratoma u mężczyzny z chorobą Fabry'ego.



Do 2002 r. leczenie tej choroby miało jedynie charakter objawowy. Obecnie możliwe jest podawanie u tych pacjentów rekombinowanej ludzkiej  $\alpha$ -galaktozydazy A: agalzydazy alfa (Replagal, Shire, USA) i agalzydazy beta (Fabrazyme, Genzyme Corporation, Sanofi Company, USA), w ramach enzymatycznej terapii zastępczej. Wyniki badań wielośrodkowych wskazują, że terapia substytucyjna jest bezpieczna i skuteczna – zmniejsza się ilość złogów glikosfingolipidów w komórkach śródbłonna naczyń włosowatych nerek, serca i skóry, stabilizują się objawy kliniczne oraz poprawia jakość życia pacjentów [4, 5].

W manifestacji okulistycznej tej choroby typowe są: zmiany w naczyniach spojówki gałkowej, keratopatia wirowata w rogówce, zaćma podtorebkowa oraz zmiany w naczyniach siatkówki [6–9].

## CEL

Celem pracy jest przedstawienie nieprawidłowości w obszarze gałki ocznej u chorych z rozpoznąną chorobą Fabry'ego.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 12 chorych z potwierdzoną w badaniach enzymatycznych i/lub molekularnych chorobą Fabry'ego; połowę stanowili mężczyźni. Wiek badanych kobiet mieścił się w przedziale 39–63 lata (średnio 50,2 roku), a mężczyzn 14–53 lata (średnio 30 lat). U wszystkich chorych wykonano pełne badanie okulistyczne, które obejmowało: wywiad, ocenę ostrości wzroku w dali i z bliska w najlepszej korekcji, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, ocenę przedniego odcinka i dna oka. Dodatkowo u wszystkich pacjentów wykonano badanie optycznej koherentnej tomografii (OCT) płamki obu oczu i tarcz nerwu wzrokowego z użyciem aparatu Cirrus firmy Zeiss.

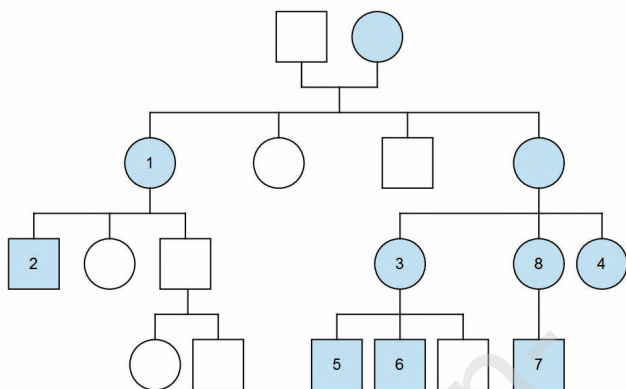
## WYNIKI

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę kliniczną i wynik badania okulistycznego kolejno analizowanych osób. Uwzględniono ewentualny okres stosowania enzymatycznej terapii zastępczej – 8 chorych obecnie otrzymywało to leczenie, a u 1 osoby stosowano je w latach 2010–2012. 7 przebadanych osób należało do jednej rodziny – jej uproszczone drzewo genealogiczne rozrysowano na rycinie 1 i zaznaczono na niebiesko potwierdzone przypadki choroby Fabry'ego, a numerami przypadki z tabeli 1. Nikt z badanych chorych nie zgłaszał dolegliwości ze strony oczu.

U wszystkich osób stwierdzono prawidłowe ciśnienie wewnątrzgałkowe, a także ostrość wzroku w dali i z bliska z najlepszą możliwą korekcją.

RYCINA 1

Uproszczone drzewo genealogiczne badanej rodziny. Przypadki z potwierdzoną chorobą Fabry'ego zaznaczono na niebiesko. Numery odpowiadają przypadkom z tabeli 1.



Rogówka

Zmiany o charakterze keratopatii wirowatej (fot. 2) stwierdzono u 10 chorych (83%): u 5 mężczyzn (83%) i u 5 kobiet (83%). Zauważono różnice w zaawansowaniu zmian, od niewielkich złogów do intensywne rozproszonych wirów w rogówce, które udokumentowano jedynie u 3 mężczyzn. Ciekawy był przypadek 45-letniej kobiety, u której keratopatię stwierdzono jedynie w oku prawym i była ona mało zaawansowana. U wszystkich chorych zmiany umiejscowione były w dolnej połowie rogówki.

Soczewka

Zmiany w soczewce w postaci podtorebkowych zmętnień „szprychowatych” stwierdzono u 4 chorych, byli to tylko mężczyźni. Zaćmienia te, określane jako zaćma Fabry'ego (fot. 3), badano w lampie szczelinowej w retroiluminacji.

TABELA 1

Charakterystyka kliniczna i wyniki badania okulistycznego 12 chorych.

	Płeć	Spojówka	Rogówka	Soczewka	Dno	Inne	Wiek	Terapia enzymatyczna
1	K	-	-	-	+		63	2010–2013
2	M	-	++	-	+		39	2010
3	K	+	PO+ LO-	-	+++		45	od 2010
4	K	-	+	-	-		39	nie
5	M	+	++	+	+++	OCT	23	od 2003
6	M	+	+	+	+++	OCT	20	od 2003
7	M	-	-	+	+		14	od 2010
8	K	+	+	-	-		54	od 2010
9	K	-	+	-	+		51	od 2010
10	M	+	++	+	+++		53	od 2010
11	K	-	+	-	-		49	nie
12	M	+	+	-	+		31	nie

M – mężczyzna; K – kobieta; OCT – zmiany wykryte w tomografii siatkówki; (-) – brak zmian; (+) – obecne zmiany o różnym nasileniu.

Spojówka

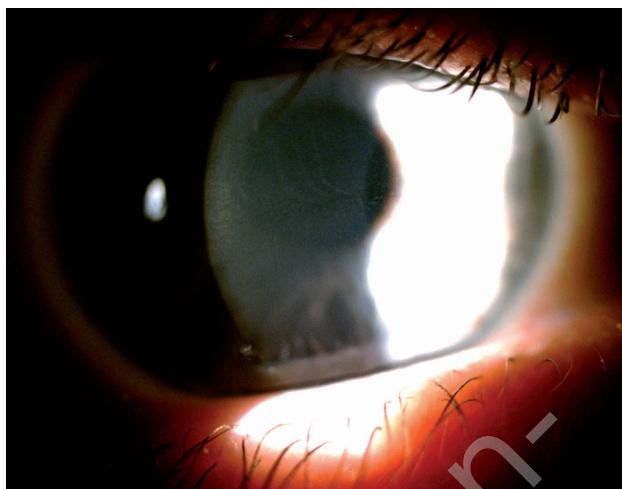
Nieprawidłowości naczyń spojówki w postaci ich krętości, odcinkowych poszerzeń, mikrotętniaków stwierdzono u 6 chorych (50%), 4 hemizygotycznych mężczyzn (66,7%) i 2 heterozygotycznych kobiet (33,3%).

Dno oka

W dnie oka u 9 chorych (75%), z których 6 było płci męskiej (wszyscy badani mężczyźni), 3 zaś – żeńskiej (połowa kobiet), stwierdzono typowe zmiany w naczyniach siatkówki (głównie wzmożoną ich krętość i „korkociągowaty”

FOTOGRAFIA 2

Zmiany w rogówce o charakterze keratopatii wirowatej u mężczyzny z chorobą Fabry'ego.



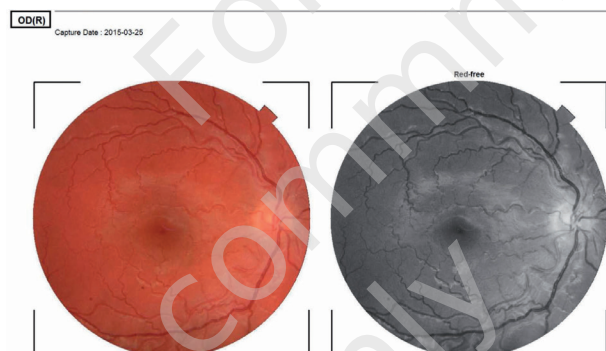
FOTOGRAFIA 3

Zaćma podtorebkowa tylna „szprychowata” określana jako zaćma Fabry'ego.



FOTOGRAFIA 4

Dno oka z charakterystycznymi dla choroby Fabry'ego zmianami naczyniowymi.



wygląd) (fot. 4). Nie stwierdzono zmian świadczących o przebytych lub świeżych niedrożnościach naczyń siatkówki.

Badanie OCT struktur okolicy plamkowej siatkówki nie wykazało istotnych zmian. U 2 młodych mężczyzn zaobserwowano natomiast w badaniu OCT tarczy zmniejszenie liczby włókien nerwowych w kwadrantach górnym i dolnym.

Nie stwierdzono zależności nasilenia zmian ocznych od wieku pacjenta, bardziej zaawansowane zmiany obecne były natomiast u mężczyzn.

## OMÓWIENIE

W piśmiennictwie w chorobie Fabry'ego nie stwierdzono wpływu zmian w ośrodkach optycznych oka na ostrość

wzroku [8, 10]. W naszych badaniach także wszyscy chorzy mieli prawidłową ostrość wzroku w najlepszej możliwej korekcji. Nie udokumentowano również nieprawidłowości w ocenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, które u wszystkich pacjentów było prawidłowe.

Najczęstszym i najbardziej charakterystycznym objawem ocznym w tej chorobie jest keratopatia wirowata, czyli złogi w rogówce układające się w linijny wzór zgodny z przemieszczaniem się komórek nabłonka [6–9]. Są one wynikiem nagromadzenia sfingolipidów. W badaniach Hirano i wsp. potwierdzili typową dla choroby Fabry'ego lokalizację złogów pomiędzy nabłonkiem a błoną Bowmana rogówki [11]. Keratopatię wirowatą stwierdzono u 83% badanych przez nas osób: u 5 kobiet i 5 mężczyzn. Stopień zajęcia rogówki był jednak różny, a najbardziej zaawansowane zmiany były obecne u mężczyzn. We wszystkich przypadkach złogi umiejscowione były poniżej centrum rogówki w kwadrantach dolnych, tak jak w materiale innych autorów [8, 9]. Podobne wyniki częstości występowania keratopatii wirowatej podają Sodi i wsp. oraz Nguyen i wsp. – odpowiednio 76,9% u kobiet i 73,1% u mężczyzn, 71,9% u kobiet i 94,1% u mężczyzn, a tylko Orssaud i wsp. mówią o 53,1% chorych mężczyzn.

Niektóre leki, m.in. amiodaron i chlorochina, mogą być także odkładane w rogówce [7, 8]. W badaniu w lampie szczelinowej ocena pochodzenia złogów rogówki jest niemożliwa. Wasielica-Poslednik i wsp. zauważyli, że chociaż keratopatii wirowatej indukowanej amiodaronem i tej w chorobie Fabry'ego nie można zróżnicować w konwencjonalnym badaniu w lampie szczelinowej, jest to możliwe w większości przypadków w mikroskopie konfokalnym skaningowym. Autorzy uważają ponadto, że badanie w mikroskopie konfokalnym pozwala ujawnić

zmiany rogówkowe typowe dla choroby Fabry'ego, zanim są one widoczne w lampie szczelinowej, a zatem mogą być pomocne we wczesnym rozpoznaniu tego schorzenia [12]. W naszym materiale u 6 chorych, u 66,7% mężczyzn i u 33,3% kobiet, stwierdzono zmiany w naczyniach spojówki opisywane przez wielu autorów [6–10]. Najważniejsze z nich to krętość naczyń oraz występowanie mikrotętniaków i odcinkowych poszerzeń. Podobne wyniki podaje Orssaud i wsp. (68% hemizygotycznych mężczyzn), natomiast w badaniach Nguyen i wsp. jest to najczęstszy objaw oczny rozpoznany u 97,1% mężczyzn i 78,1% kobiet [8, 10]. Nie jest on jednak specyficzny dla tej choroby, podobne obserwujemy także u pacjentów z cukrzycą [8, 10].

Zaćmę podtorebkową tylną w postaci szprychowatych zmętnień rozpoznano u 66,6% mężczyzn. W materiale Nguyen i wsp. oraz Orssaud i wsp. stwierdzano również zaćmę podtorebkową tylną tylko u hemizygotycznych mężczyzn, odpowiednio u 11,8% i u 37,5% [8, 10]. Sodi i wsp. raportowali występowanie tej anomalii u 23,1% mężczyzn, ale również u 9,8% kobiet z chorobą Fabry'ego [9].

Według piśmiennictwa na obraz dna oka charakterystyczny dla choroby Fabry'ego składają się: kręty przebieg naczyń, odcinkowe ich poszerzenia, tętnice korkociągowe, mikrotętniaki, zespolenia tętniczo-żylnie, a nawet zamknięcie tętnicy centralnej siatkówki [8, 9, 13].

W naszym materiale typowe dla choroby Fabry'ego zmiany naczyń siatkówki rozpoznaliśmy u wszystkich mężczyzn i u 50% kobiet. Podobnie częstsze występowanie tych zmian u mężczyzn potwierdzili Nguyen i wsp. (76,5% hemizygotycznych mężczyzn i 18,8% heterozygotycznych kobiet), a także Sodi i wsp. (odpowiednio 48,7% i 21,9%) [8, 9, 13]. Zmiany naczyniowe mogą się zaostrić z powodu współistniejącego nadciśnienia ogólnoustrojowego i uszkodzenia nerek [8].

Objawy oczne charakterystyczne dla choroby Fabry'ego to jedno z najwcześniejszych manifestacji tego schorzenia

i zwykle pojawiają się w 2. dekadzie życia [8]. Według niektórych badaczy, m.in. Nguyen i wsp., mogą być prostym sposobem rozpoznania tej choroby [8]. Jest to szczególnie ważne, ponieważ opóźnienie w diagnozie tych chorych sięga zwykle od kilku do kilkunastu lat od momentu wystąpienia pierwszych objawów klinicznych [1–3]. Wydaje się więc, że diagnostyczna rola okulisty w rozpoznawaniu tego schorzenia może być bardzo ważna. Musi on jednak pamiętać, aby przy stwierdzeniu typowych zmian ocznych pomyśleć o tej rzadkiej chorobie. Pomocna może być znajomość typowych objawów klinicznych. Należą do nich piekące bóle rąk i nóg, rzuty niewyjaśnionych gorączek, bóle brzucha z okresowo towarzyszącymi biegunkami, a także charakterystyczne naczyniaki skóry (fot. 1). Stwierdzenie tych objawów wraz z opisywanymi zmianami ocznymi czyni rozpoznanie choroby Fabry'ego niemalże pewnym.

## WNIOSKI

U wszystkich badanych stwierdzono zmiany oczne charakterystyczne dla choroby Fabry'ego. Keratopatia wirowata była najczęstszym objawem ocznym udokumentowanym u badanych przez nas chorych. Zmiany liczniejsze oraz o większym zaawansowaniu występowały u mężczyzn, co ma związek z dziedziczeniem schorzenia przez chromosom X.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

Dr n. med. Iwona Szuścik

Oko-Laser Kraków

30-395 Kraków, ul. Kamieńskiego 47

tel.: (12) 357-84-71

e-mail: iszuscik@mp.pl

## Piśmiennictwo

1. Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 2000; 284: 2771-2775.
2. Rodriguez-Mari A, Coll MJ, Chabas A. Molecular analysis in Fabry disease in Spain fifteen novel GLA mutations and identification of a homozygous female. *Hum Mutat* 2003; 22: 258.
3. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygotous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750-760.
4. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16.
5. Bazan-Socha S, Miszalski-Jamka T, Petkow-Dimitrow P, et al. Stabilizacja kliniczna choroby Fabry'ego w toku 54-miesięcznej enzymatycznej terapii zastępczej – ciąg dalszy obserwacji. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 260-265.
6. Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103: 641-659.
7. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 22: 5-30.

8. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; 33: 164-168.
9. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry outcome survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 210-214.
10. Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003; 24: 129-139.
11. Hirano K, Murata K, Miyagawa A, et al. Histopathologic findings of cornea verticillata in a woman heterozygous for Fabry's disease. *Cornea* 2001; 20: 233-236.
12. Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Reinke J, et al. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 1689-1696.
13. Sodi A, Guarducci M, Vauthier L, et al. Computer assisted evaluation of retinal vessels tortuosity in Fabry disease. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 113-119.

For non-commercial use only