

Objawy oczne choroby Fabry'ego

Ocular manifestations of Fabry disease

Iwona Szućcik¹, Stanisława Bazan-Socha²

¹ Oko-Laser Kraków

Kierownik: dr n. med. Iwona Szućcik

² 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 α -galaktozydazy A. Rezultatem tego defektu jest ogólnoustrojowa akumulacja w lizosomach glikosfingolipidów. Odcinek DNA kodujący α -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 α -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 rozpozną 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.

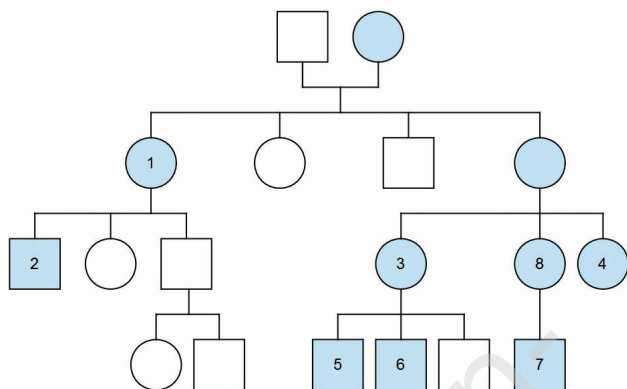
WYNIKI

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

Uprozczone 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

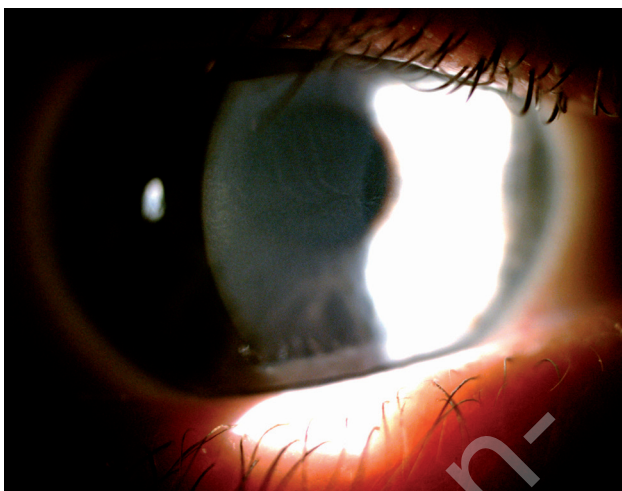
Nieprawidłowości naczyń spojówki w postaci ich krętości, odcinkowych poszerzeń, mikrotętniaków stwierdzono u 6 chorych (50%), 4 hemizygotycznych mężczyzn (66,7%) i 2 heterozygotycznych kobiet (33,3%).

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”

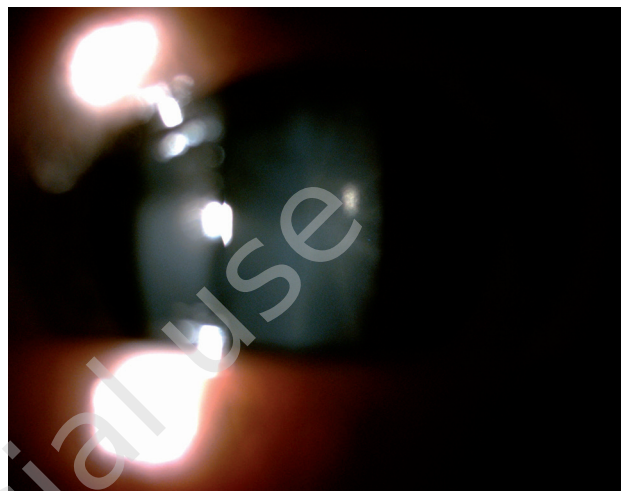
FOTOGRAFIA 2

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



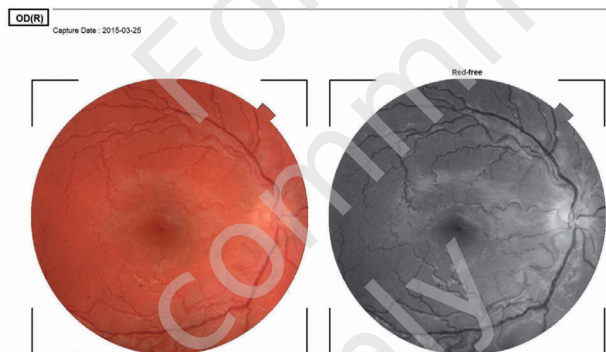
FOTOGRAFIA 3

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-żylny, 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 zaostreć 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 hemizygous 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