



Fābri slimība

Hameleons reto slimību vidū

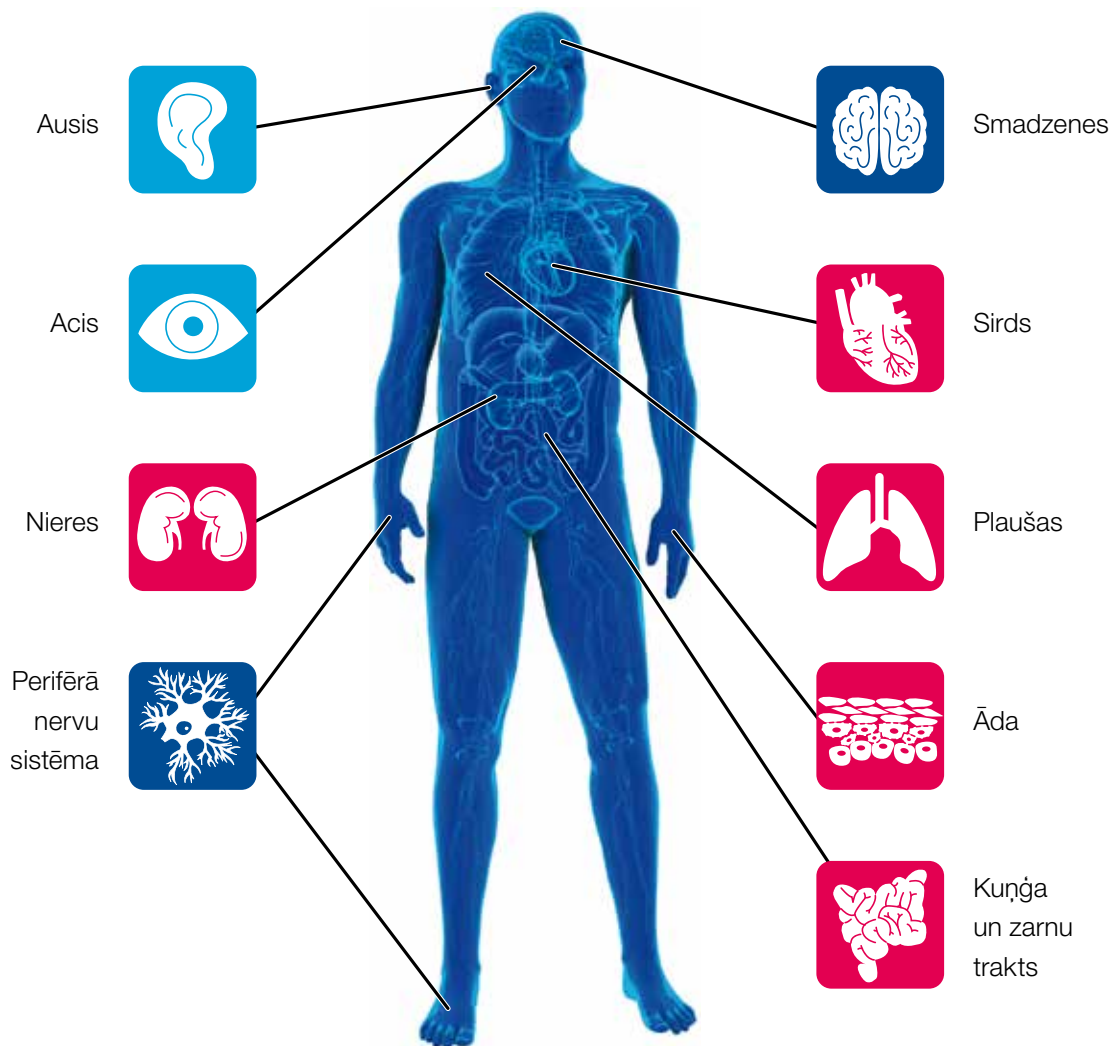
Simptomātika



Fābri slimība – īss pārskats

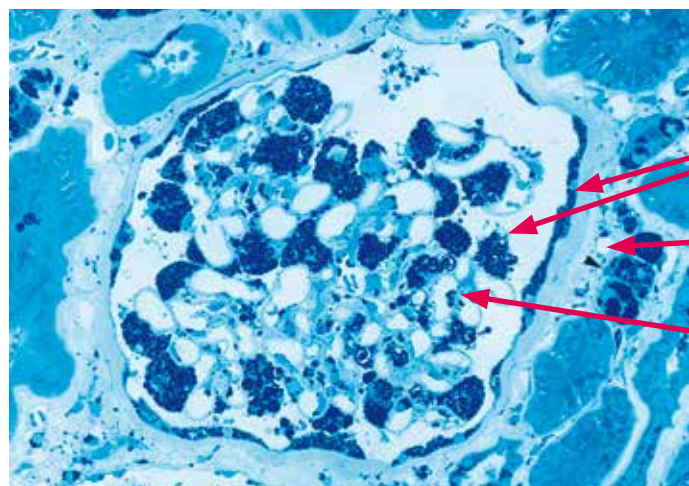
- X-hromosomāli iedzimta lizosomālās uzkrāšanās slimība¹
- A-galaktozidāzes A enzīma nepietiekamība izraisa globotriaozilceramīdu (Gb³) uzkrāšanos dažādu orgānu audos un progresējošus to darbības traucējumus.¹
- Izplatība starp pacientiem, kuriem ir termināla nieru mazspēja 0,2 % - 1,2 %²⁻⁵
- Ziņotā izplatība iedzīvotāju vidū ir stipri mainīga 1 : 117.000 6 - 1 : 3.100 („Late onset“ Form)⁷
- Pašlaik nojaušamā sastopamība vīriešu vidū apm. 1 : 40.000 8 un sieviešu vidū 1 : 20.000⁹
- Pirmie simptomi bieži parādās bērnībā¹⁰
- Daudzveidīgs klīnisko, visbiežāk nespecifisko simptomu spektrs, kas mainās dzīves laikā – neiropātiskas sāpes, angiokeratoma, nieru mazspēja, insulti, kardiomiopātija¹¹
- Ievērojami saīsināts dzīves ilgums (vidējais paredzamais dzīves ilgums vīriešiem: 43 gadi; sievietēm: 55-60 gadi)^{21a,b}
- Kopš 2001. gada ir pieejama enzīmu aizstājterapija (agalzidāze alfa, agalzidāze beta)¹²

Iespējamie skartie orgāni



Nefroloģiskie simptomi

- Sastopami apm. 40% sieviešu dzimuma un apm. 60% vīriešu dzimuma Fābri slimības pacientiem¹³
- Proteīnūrija, mikrohematūrija (līdz 30% pacientu vecumā starp 30 un 40 gadiem)¹³
- Progresējoša nieru mazspēja līdz terminālai stadijai: sastopamība nieru slimības beigu stadijā 0,2-1,2 %²⁻⁵
- Sastopamība to vīriešu vidū, kuriem veikta nieru transplantācija: 0,36-0,37 %^{14, 15}
- Bieži sastopamas multiplās nieru cistas (līdz 50% pacientu)¹³



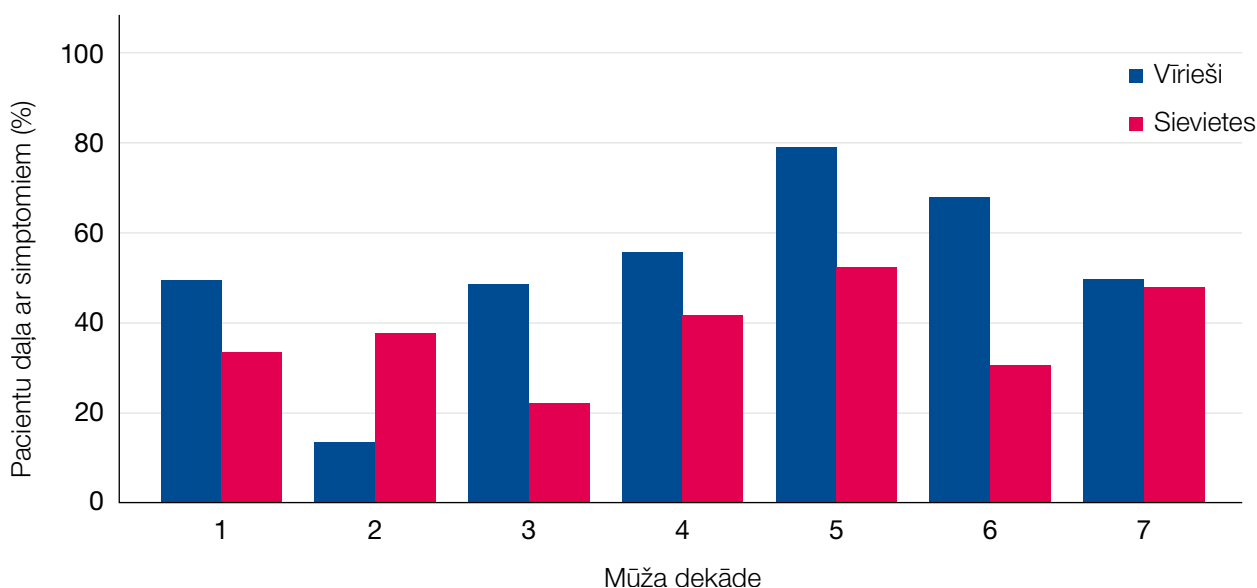
Gb³ – uzkrāšanās glomerulārajā epitēlijā

Distālais tubuls

Neliela vaskulārā endotēlija skaršana

Toluidīnzils iekrāsojums pēc Breidija un Šifmana (Brady & Schiffmann)¹⁶

Nefroloģisko simptomu sastopamība attiecībā uz vecumu pēc iestāšanās FOS reģistrā (Fabry Outcome Survey)

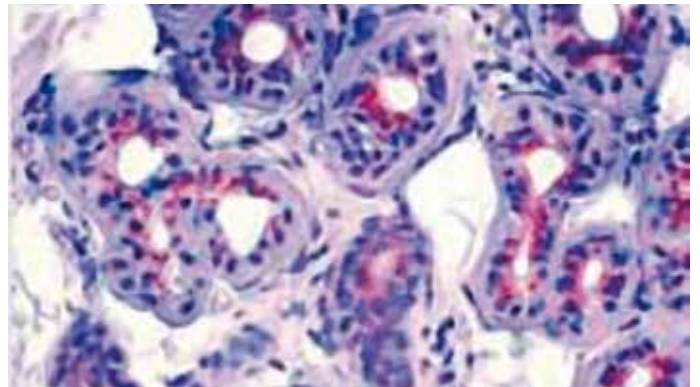


Pēc Mehta et al.¹¹

Dermatoloģiskie simptomi

- Angeokeratoma līdz 80% pacientu: sporādiskas vai daudzas mazas, sārti violetas papulas, visbiežāk sastopamas vidukļa apvidū, bet arī pie lūpām, mutes gļotādā vai pirkstu galos¹⁷
- Roku un kāju tūska¹⁸
- Samazināta vai neesoša svīšana (hipo-vai anhidroze)¹⁷
- Karstuma un aukstuma nepanesība

Angiokeratomas



Visus attēlus apstiprina Dr. Tomass Jansens (Dr. Thomas Jansen), Esene

Neiroloģiskie simptomi (perifērā nervu sistēma)

Sāpes

- Sāpes ir agrīns simptoms! (jau bērnībā un jaunības gados)¹⁰
- Izjūt apm. 80% Fābri slimības pacientu¹³
- Pacienti cieš no akroparestēzijām un no krīzēm ar dedzinošām vai dzelošām sāpēm – hroniski vai epizodiski¹⁹
- Sāpes izraisa^{15, 17}
 - Temperatūras svārstības
 - Slodze ķermenim
 - Stress
 - Alkohols
 - Drudzis
- Slimībai progresējot, sāpju lēkmes var kļūt retākas un vājākas^{20, 21a}
- Iespējamais iemesls: nervu šķiedru deģenerēšanās spinālajā ganglijā un sāpju kanālos^{21a}

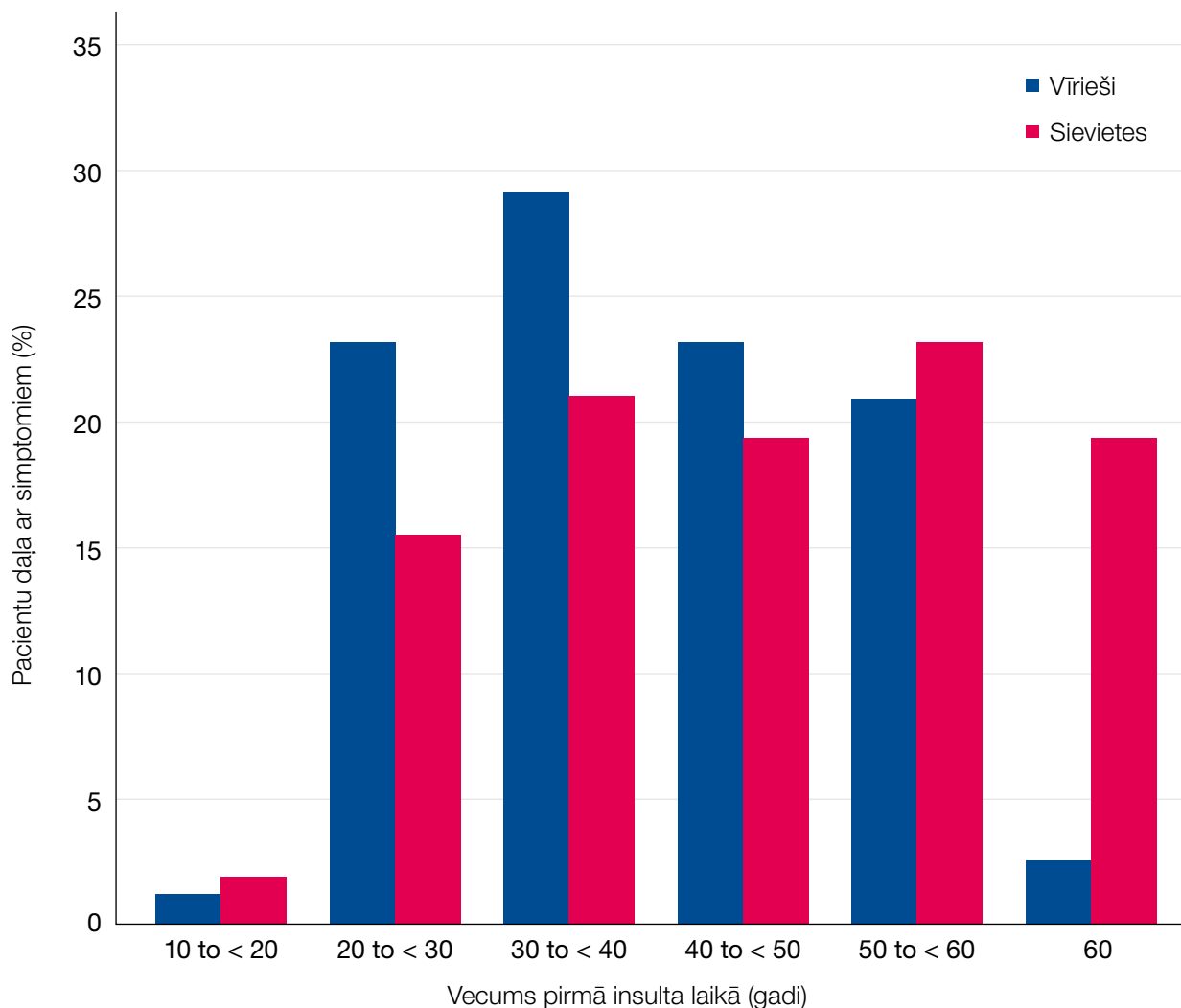
Iespējamais iemesls: nervu šķiedru deģenerēšanās spinālajā ganglijā un sāpju kanālos



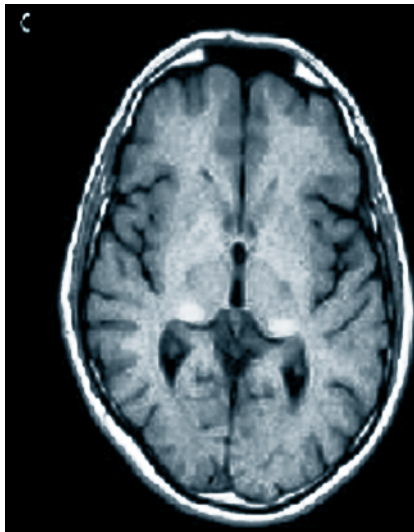
Neiroloģiskie simptomi (centrālā nervu sistēma)

- Novērojami apm. 20% Fābri slimības pacientu¹³
- Anomālijas magnētiskās rezonanses uzņēmumos (asinsvadu savijumi, infarkti, multipli vispirms baltās, vēlāk pelēkās vielas bojājumi smadzeņu puslodēs)²²
- Tranzitoras išēmijas lēkmes un insulti bieži sastopami jaunībā!²³
- Galvassāpes⁴
- Biežas psihiatriskās saslimšanas (depresijas, vaskulārā demence)¹⁹

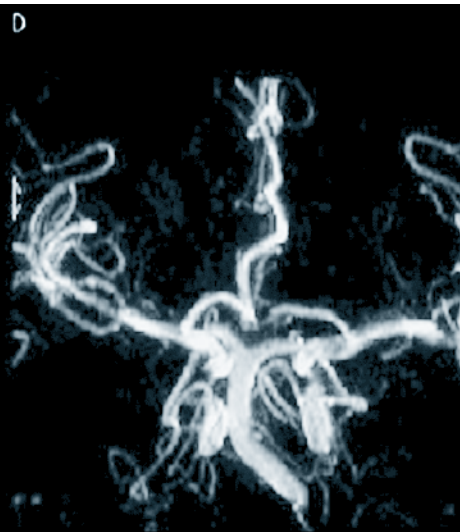
Procentuāls sadalījums atkarībā no vecuma un dzimtes pēc pirmā insulta (bez enzīmu aizstājterapijas)



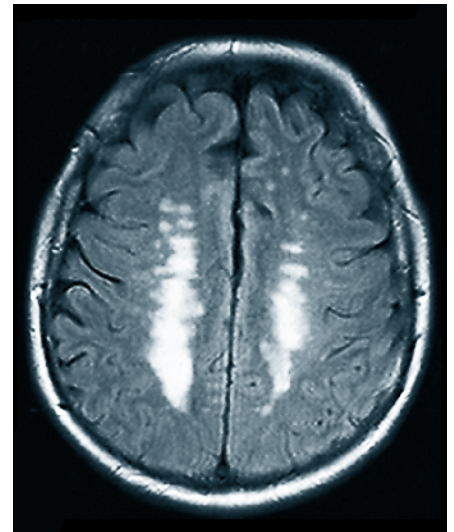
Pēc Sims et al.²⁴



T1 – uzsvērtā MRI
signāla pastiprināšanās
aizmugurējā talāmā



TOF MRA
vaskulārās izmaiņas
(asinsvadu savijumi)

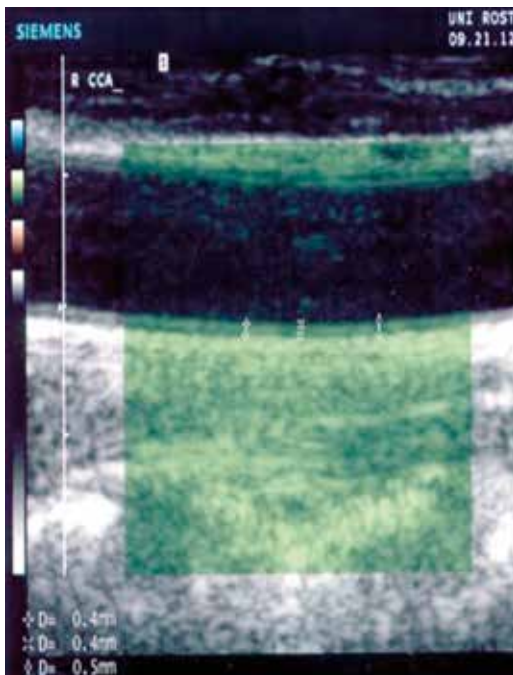


FLAIR-uzvērtā MRI
"baltās vielas bojājumi"

Apstiprina prof. Felgībels (Prof. Fellgiebel), Mainca

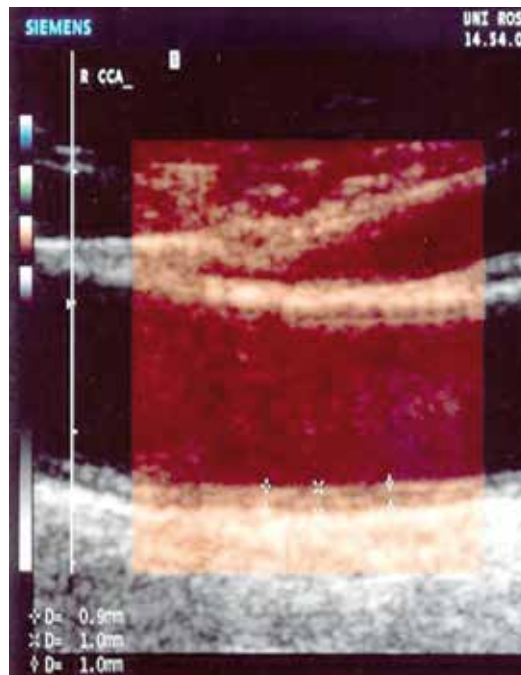
Karotīdās artērijas

Normāli



Normāls intima-media
komplekss (IMK) 0,5mm

Vienāds intima un media sabiezinājums

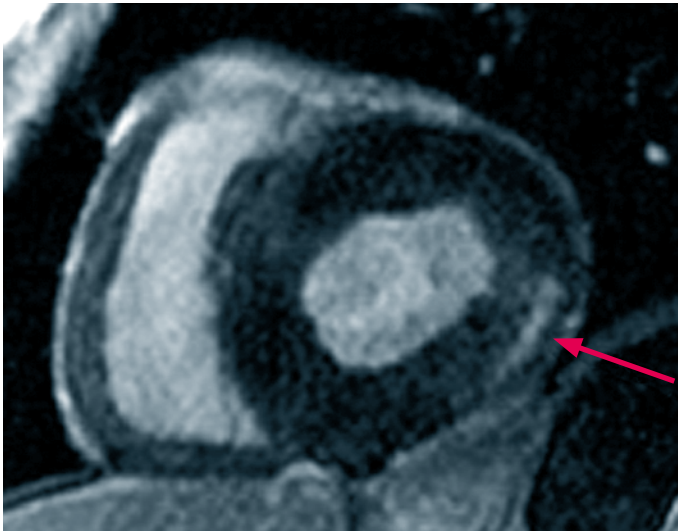


Fābri slimība ar patoloģisku IMK: 1,0 mm

Apstiprina prof. A. Rolfs (Prof. A. Rolfs), Rostoka

Kardiālie simptomi

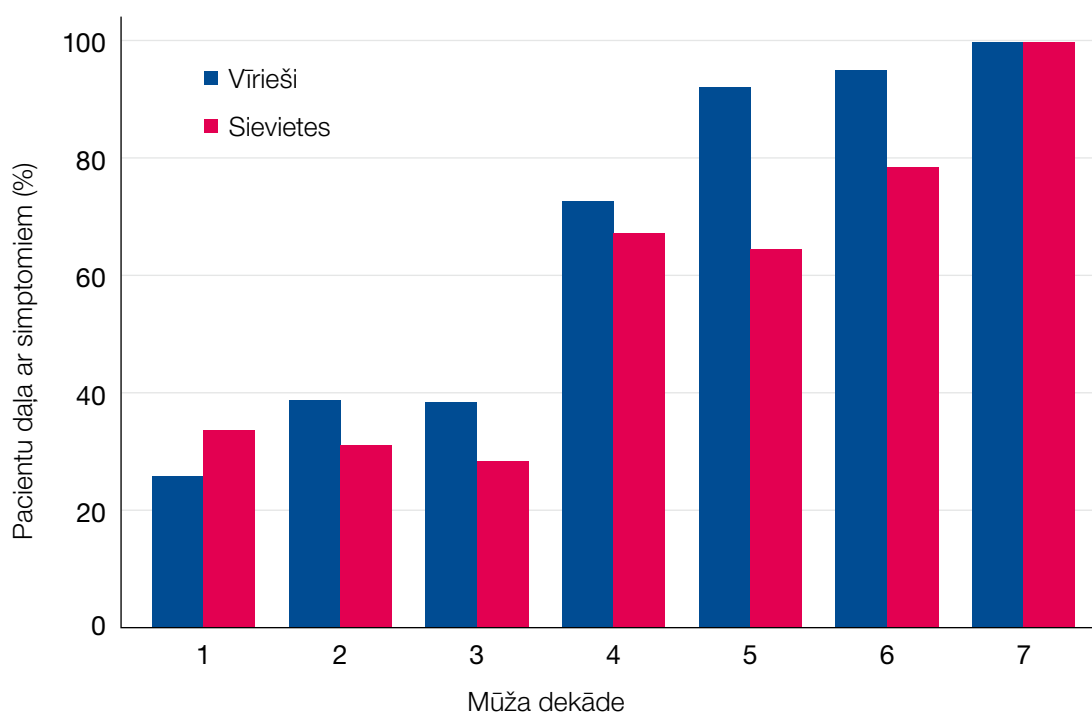
- Novērojami līdz 60% Fābri slimības pacientu¹³
- Traucēta sirdsdarbības ritma mainība („Robotsirds”)²⁵
- Biežas izmaiņas EKG (ekstrasistoles, saīsināts PR intervāls, izplatīts QRS komplekss), aritmijas, palpitācijas, tahikardija²⁶
- Kreisā kambara hipertrofija (galvenokārt koncentriska), kardiomiopātija²⁶
- Kreisā kambara disfunkcija (sistoliska un diastoliska)²⁶
- Sirdsdarbības traucējumi (mitrālā vārstuļa nepietiekamība)²⁶
- Muskuļu tekstūras zudumi un pastiprināta vakuolizācija (fibroze)²⁶
- Sirds mazspēja²⁶



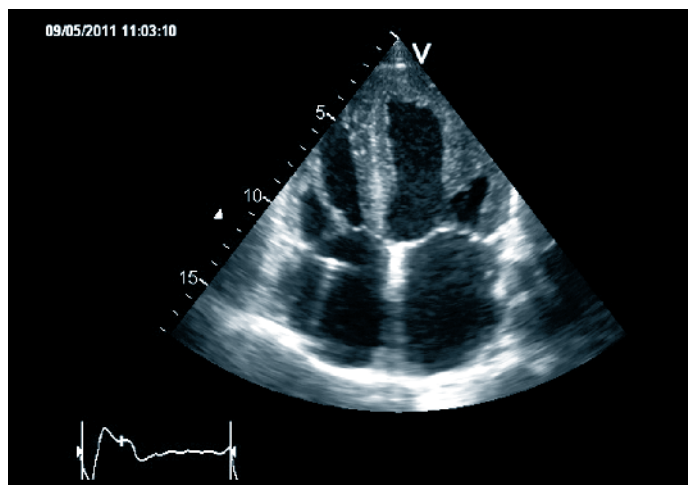
Magnētiskās rezonanses tomogrāfija ar Late Enhancement tehnoloģiju, lai attēlotu miokardiālu „aizvietotājfibrozi”

Tipiska lokalizēta fibroze aizmugurējā laterālajā sienā

Apstiprina prof. Veidemans (Prof. Weidemann)
Virburga

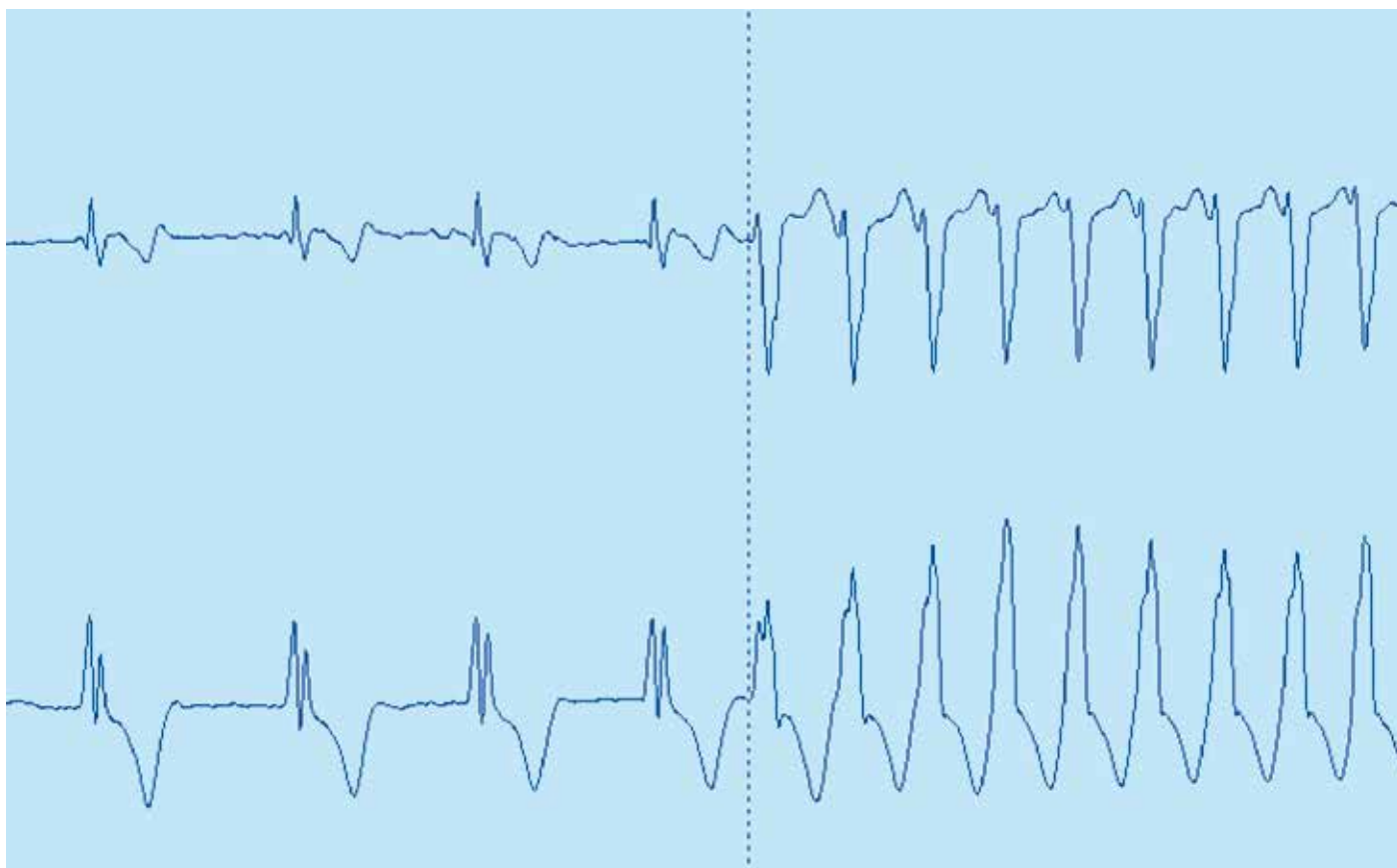


Pēc Mehta et al.¹¹



Ehokardiogrāfisks četrus kambaru attēls
ar koncentrisku kreisā kambara hipertrofiju.
Var redzēt lielu papildāro muskuli

Apstiprina prof. Veidemans (Prof. Weidemann), Vircburga



Izgriezums no 24 stundu EKG

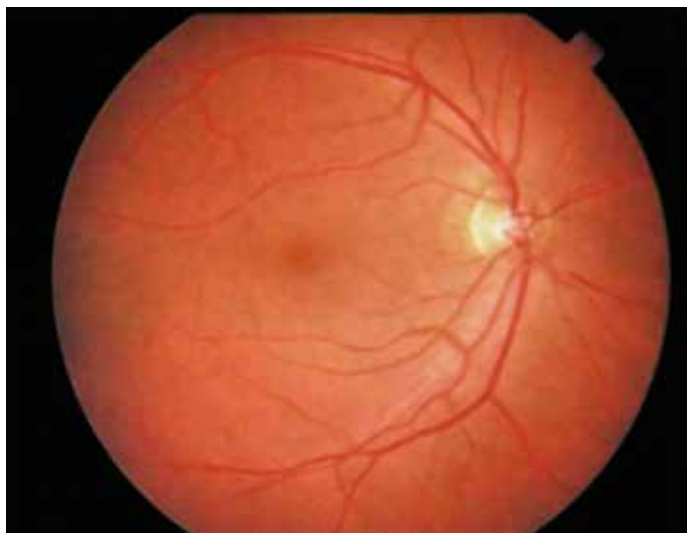
Ventrikulārā tahikardija kā pazīme „vēlas stadijas kardiomiopātijai”

Apstiprina prof. Veidemans (Prof. Weidemann), Vircburga

Oftalmoloģiskie simptomi

- Novērojami 50-60% Fābri slimības pacientu¹³
- Ļoti raksturīga ir Cornea verticillata: iekrāsota, lokveida radzenes apduļķošanās²⁷
- Abpusēja, aizmugurējā acs lēcas apduļķošanās (Fābri katarakta)²⁷
- Retinālas un konjunktivālas asinsvadu anomālijas (savīti vai paplašināti asinsvadi)²⁷
- Plakstiņu tūska²⁷
- Samazināta acu asarošana²⁷

Tīklenes asinsvadi



Normāli



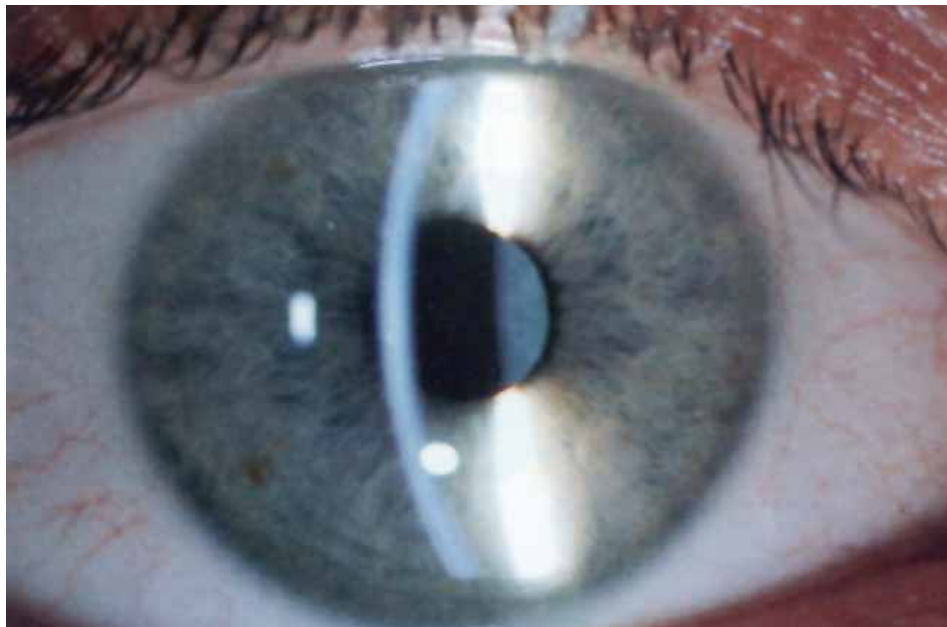
Fābri slimība: savīti

Konjunktivālie asinsvadi



Fābri slimība: paplašināti

Cornea verticillata



Normāli



Fābri slimība: radzenes apduļķošanās

Apstiprina Prof. Dr. R. Guthofs (Prof. Dr. R. R. Guthoff), Rostoka

Gastrointestinālie simptomi

■ Vairāk kā 50% Fābri slimības pacientu ir novērojami gastrointestinālie simptomi (jau bērnībā)²⁸

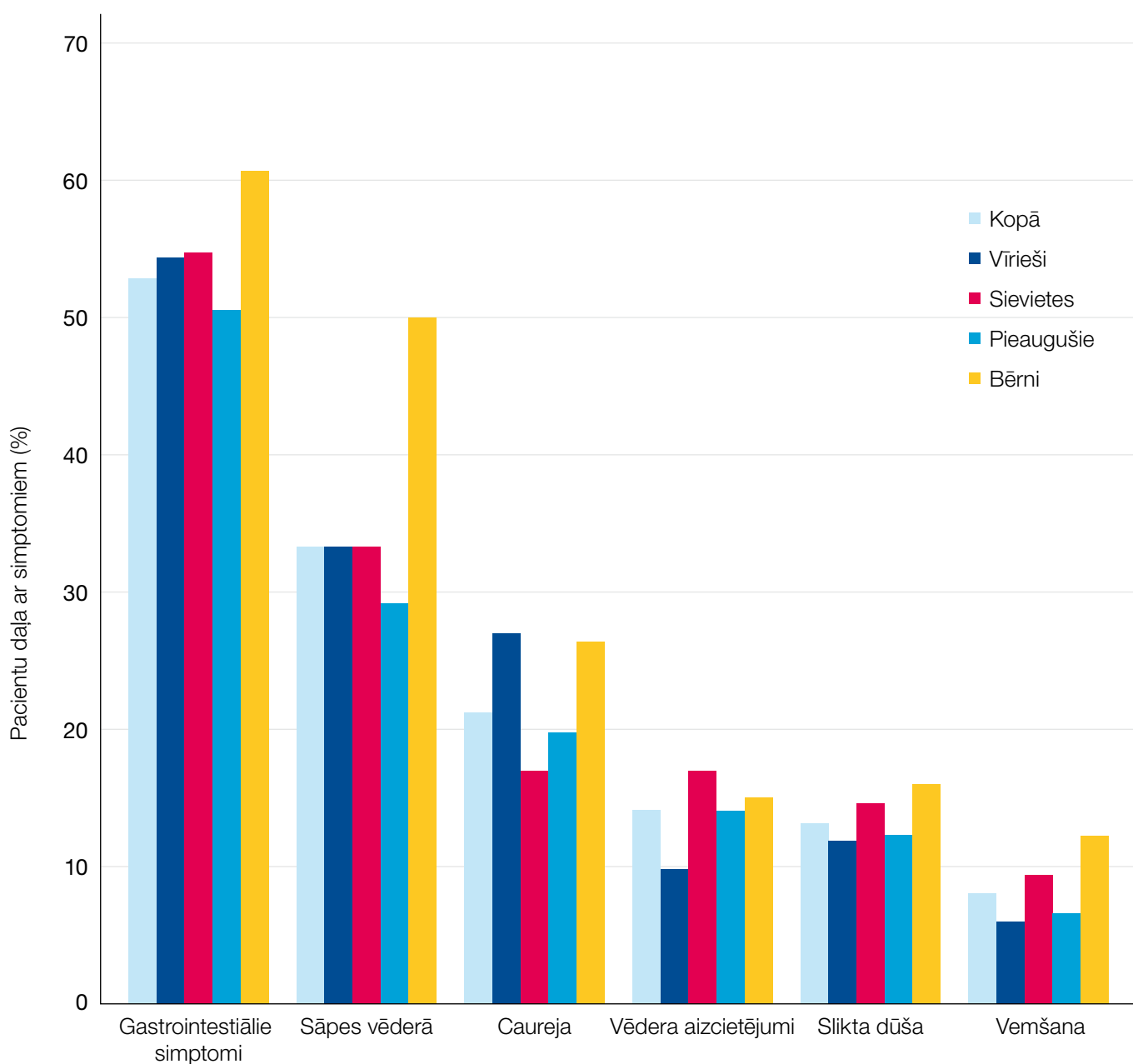
■ Sāpes vēderā²⁹

■ Caureja²⁹

■ Slikta dūša un vemšana²⁹

■ Pāragra sāta sajūta²⁹

■ Bieži svara zudumi²⁹



Pēc Hoffmann et al.²⁸

Citi iespējamie Fābri slimības simptomi

- Pulmonālas komplikācijas (elpošanas ceļu aizsprostojumi)³⁰
- Dzirdes traucējumi, trokšņi ausīs³¹
- Reibonis¹
- Akromegālijai līdzīgi (raupji) sejas vaibsti¹⁰
- Makroglosija¹⁰
- Norādes uz muskuļu un skeleta bojājumiem³²
- Anēmija³³
- Hipotireoze³⁴



Fābri slimības progresija

- Līdz diagnozes noteikšanai pacientiem bieži ir jāiziet garš un mokošs ceļš: pāiet vidēji 12 gadi.
- Bez ārstēšanas ievērojami samazinās dzīves kvalitāte un ilgums.

Tipiskais simptomu parādīšanās laiks	Tipiskie simptomi un pazīmes (var būt atsevišķi)
Bērnība un pusaudžu gadi (≤ 16 gadi)	■ Neiropātiskas sāpes ■ Cornea verticillata, retinālo asinsvadu savijumi ■ Dzirdes traucējumi ■ Dishidroze ■ Pārāk liels jutīgums pret aukstumu un karstumu ■ Gastrointestināli traucējumi un sāpes ■ Letarģija un nogurums ■ Angiokeratoma ■ Renālo un kardiālo simptomu parādīšanās (mikroalbuminūrija, proteīnūrija, anormāla sirds ritma mainība)
Agrīni pieauguša cilvēka gadi (17 - 30 gadi)	■ Augstāk minēto simptomu pasliktināšanās ■ Proteīnūrija un progresējoša nieru mazspēja ■ Kardiomiopātija ■ Tranzitoras išēmijas lēkmes, insults ■ Akromegālijai līdzīgas izmaiņas sejas vaibstos
Vēlāki pieauguša cilvēka gadi (> 30 gadi)	■ Iepriekš minēto simptomu pasliktināšanās ■ Sirds saslimšanas, tādas kā kreisā sirds kambara hipertrofija, angina pectoris, aritmija, dispnoja ■ Tranzitoras išēmijas lēkmes, insults ■ Osteopēnija un osteoporoze

Literatūras saraksts

- 1** Barbey et al. Curr Med Chem Cardiovasc Haematol Agents 2004;2:277-86
- 2** Nakao et al. Kidney Int 2003;64:801-7
- 3** Kotanko et al. J Am Soc Nephrol 2004;15:1323-9
- 4** Tanaka et al. Clin Nephrol 2005;64:281-7
- 5** Gaspar et al. BMC Med Genet 2010 Feb 1;11:19
- 6** Meikle et al. JAMA 1999;281:249-54
- 7** Spada et al. Am J Hum Genet 2006;79:31-40
- 8** Garman et al. J Mol Biol 2004; 337:319-35
- 9** Laney et al. J Genet Counsel 2008;17:79-83
- 10** Ries et al. Genet Med 2006;8:96-101
- 11** Mehta et al. Eur J Clin Invest 2004;34:236-42
- 12** Lidove et al. Genet Med 2010;12:668-79
- 13** Beck In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. Fabry Disease: Perspectives from 5 years of FOS; 1. Aufl. 2006, Kapitel 16:155-161
- 14** Kleinert et al. Transplant Int 2009;22:287-92
- 15** De Schoenmakere et al. Nephrol Dial Transplant 2008;23:4044-8
- 16** Brady & Schiffmann JAMA 2000;284:2771-5
- 17** Lidove et al. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. Fabry Disease: Perspectives from 5 years of FOS; 1. Aufl.2006, Kapitel 24: 233-239
- 18** Orteu et al. Br J Dermatol 2007;157:331-7
- 19** Germain. Orphanet J Rare Dis 2010;5:2-49
- 20** Mehta et al. Q J Med 2010; 103:641-9
- 21a** MacDermot et al. J Med Genet 2001;38:750-60
- 21b** MacDermot et al. J Med Genet 2001;38:769-75
- 22** Fellgiebel et al. Lancet Neurol 2006;5:791-5
- 23** Schiffmann et al. Nephrol Dial Transplant 2009;24:2102-11
- 24** Sims et al. Stroke 2009;40:788-94
- 25** Kampmann et al. Acta Paediatr 2008;97:463-9
- 26** Linhart In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. Fabry Disease: Perspectives from 5 years of FOS; 1. Aufl. 2006, Kapitel 20: 189-201
- 27** Sodi et al. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. Fabry Disease: Perspectives from 5 years of FOS; 1. Aufl. 2006, Kapitel 26: 249-261
- 28** Hoffmann et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1447-53
- 29** Keshav. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. Fabry Disease: Perspectives from 5 years of FOS; 1. Aufl. 2006, Kapitel 28: 271-280
- 30** Rosenberg et al. Am J Med.1980;68:898-905
- 31** Keilmann et al. In Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. Fabry Disease: Perspectives from 5 years of FOS; 1. Aufl. 2006, Kapitel 25: 241-8
- 32** Horiuchi et al. Arthritis Rheumatism 2002; 46:1922-25
- 33** Kleinert et al. Kidney Int 2005;67:1955-1960
- 34** Hauser et al. J Inherit Metab 2005;28:715-22

LV/C-APROM/REPI 17/0006 Sagatavošanas datums: 2017. gada marts



www.shire.com