

Fabry ligos paplitimas tarp hemodializuojamų ligonių (vyrų) Lietuvoje (atrankinis tyrimas)

Rima Maslauskienė, Inga Arūnė Bumblytė, Elvyra Šileikienė, Saulius Gražulis, Arvydas Laurinavičius¹, Mindaugas Plečkaitis², Dalia Aleknienė³, Rasa Dobrovolskienė³, Vaclovas Vainauskas⁴, Laima Juodeikienė⁴, Ričardas Steckis⁵, Marija Sakalauskiene⁶, Kazimieras Macius⁷, Jūratė Urbanavičienė⁸, Vilma Labutienė⁸, Eglė Gaupšienė⁹, Genovaitė Žiaukienė¹⁰, Soneta Burbaickaja¹¹, Jonas Gailiūnas¹²

Kauno medicinos universiteto Nefrologijos klinika, ¹Valstybinis patologijos centras, ²Vilniaus greitosios pagalbos universitetinė ligoninė, ³Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nefrologijos centras, ⁴UAB „Gambro Healthcare Lietuva“, ⁵UAB „Nefromeda“, ⁶Panevėžio apskrities ligoninė, ⁷Klaipėdos apskrities ligoninė, ⁸Marijampolės ligoninė, ⁹Šiaulių apskrities ligoninė, ¹⁰Vilniaus miesto universitetinė ligoninė, ¹¹Vilniaus universitetinė Antakalnio ligoninė, ¹²Biržų ligoninė

Raktažodžiai: Fabry-Anderson liga, fermentas α -galaktozidazė A, hemodializė, kraujo lašo testas.

Santrauka. Fabry liga yra recesyvinis Xq22 chromosomoje esančių genų pokytis, sąlygojantis fermento α -galaktozidazės A (α -GAL-A) stygių. Šis defektas lemia laipsnišką progresuojantį glikosfingolipidų kaupimąsi kraujagyslių endotelyje bei kai kurių audinių ląstelių lizosomose. Tai reta liga, kuri sukelia daugelio organų, ypač širdies ir kraujagyslių sistemos, smegenų, inkstų, nervų, odos pažeidimus. Dažniausi simptomai yra vaikystėje pasireiškiančios akroparestezijos ir skausmo krizės, hipohidrozė, vėliau išryškėja angiokeratomos, ragenos distrofija, virškinimo sutrikimai. Inkstų pažeidimas gali progresuoti iki galutinės nepakankamumo stadijos, dažniausiai 30–50 žmogaus gyvenimo metais. Duomenų apie Fabry ligos ypatybes ir paplitimą tarp dializuojamų ligonių yra nedaug. Daugelis autorių pirminiam atrankiniam tyrimui rekomenduoja įvertinti fermento α -GAL-A kiekį atliekant kraujo lašo (angl. blood spot) testą. Tyrimo tikslas. Ištirti Fabry ligos paplitimą tarp hemodializėmis gydomų vyrų Lietuvoje. Rezultatai. 2005 m. balandžio–birželio mėn. iš visų Lietuvoje esančių 42 hemodializės centrų surinkti 536 vyriškosios lyties pacientų kraujo mėginiai. Ištyrus kraujo lašo testus, visuose rastas normalus α -GAL fermento aktyvumas.

Išvada. Atlikus visos Lietuvos hemodializuojamų vyrų Fabry ligos kraujo lašo tyrimą, nerasta nė vieno sergančiojo šia liga.

Įvadas

Fabry ligai (dar vadinama Fabry-Anderson liga, *angiokeratoma corporis universale*) būdingus simptomus odos ligų žurnaluose 1898 m. nepriklausomai vienas nuo kito aprašė Johann Fabry (Vokietija) ir William Anderson (Anglija) (1, 2). Daugiau kaip per šimtą metų atlikta daugybė tyrinėjimų siekiant nustatyti šios ligos patogenezę, eigą ir gydymo galimybes. Fabry ligą sukelia recesyvinis Xq22 chromosomoje esančių genų pokytis, sąlygojantis fermento α -GAL-A stygių (nepakankamumą arba visišką jo nebuvimą). Šis defektas, sutrikdydamas lipidų katabolizmą iki galutinių skilimo produktų, lemia laipsnišką ir progresuojantį glikosfingolipidų (ypač globotriaosylkeramido) kaupimąsi kraujagyslių endotelyje bei kai kurių

kitų audinių ląstelių lizosomose. Tai sukelia daugelio organų, ypač širdies ir kraujagyslių sistemos, smegenų, nervų, odos pažeidimus. Progresuojant ligai, dažniausiai 30–50 žmogaus gyvenimo metais daliai ligonių pasireiškia galutinis inkstų nepakankamumas. Aprašyta selektyviai širdį ar inkstus ar kartu širdį ir inkstus pažeidžiančių ligos variantų (1–4). Širdies raumens, vožtuvų ir arterijų, smegenų kraujagyslių pažeidimas, galutinis inkstų nepakankamumas lemia trumpesnį išgyvenimą: vyrai gyvena 20, moterys – apie 15 metų trumpiau lyginant su bendrąja populiacija (5). Kadangi moterims liga susijusi su X chromosoma, dėl pažeistos X chromosomos inaktyvacijos klinika gali būti įvairi: nuo labai nežymių iki labai ryškių simptomų.

Tai reta patologija. Skirtingose šalyse apskaičiuota

nuo 1:40000 iki 1:117000 naujų susirgimo atvejų tarp vyrų per metus (1, 2, 4). Nedaug yra duomenų apie Fabry ligos paplitimą ir ligos kliniką tarp dializuojamų ligonių įvairiose šalyse. Nuo 2001 m. išsivysčiusiose pasaulio šalyse atsirado galimybė taikyti ne tik simptomini, bet ir patogenetini šios ligos gydymą susintetintu žmogaus rekombinantiniu α -GAL-A fermentu: agalsidaze- α ar agalsidaze- β . Pakaitinė fermentų terapija pacientus gali apsaugoti nuo tolesnių grėsmingų širdies, kraujagyslių komplikacijų, sulėtinti arba sustabdyti inkstų funkcijos blogėjimą, prailginti gyvenimo trukmę.

Apie Fabry ligos paplitimą Lietuvoje kol kas tikslių duomenų nėra. 2005 m. nė vienam pacientui dar nebuvo taikomas patogenetinis gydymas fermentu α -GAL-A (agalsidaze- α arba agalsidaze- β). Tyrimo tikslas – atlikti atrankinį hemodializę gydomų Lietuvos vyrų tyrimą dėl galimos Fabry ligos, įvertinti α -GAL-A fermento aktyvumą kraujo lašo mėginyje.

Tyrimo medžiaga ir metodai

2005 m. balandžio–birželio mėn. surinkti visų Lietuvoje esančių 42 hemodializės centrų ir jų padalinių vyriškosios lyties pacientų kraujo mėginiai. Tyrimą organizavo Lietuvos nefrologijos dializės ir transplantacijos asociacija, finansavo „Genzyme“ kompanija. Tyrime dalyvavo 536 ligoniai. Moterų kraujas netirtas, nes šiai su X chromosoma susijusiai fermentopatijai diagnozuoti fermentų aktyvumo nustatymas gali būti netikslus dėl galimos atsitiktinės X chromosomos inaktyvacijos (daliai sergančių moterų fermento α -GAL-A kiekis gali būti normalus). Trys kraujo lašai buvo paimti prieš dializę į specialaus filtrinio popieriaus testus. Mėginiai buvo džiovinami dvi valandas kambario temperatūroje, vėliau laikomi sausoje vėsioje vietoje (2–8°C temperatūroje).

Išdžiovinto kraujo lašo (angl. *blood spot*) testai fluorescencijos metodu buvo ištirti Gento metabolinių sutrikimų laboratorijoje (Belgija). Įvertintas α -GAL-A aktyvumas, kurio norma yra 1,37–7,66 $\mu\text{mol/l/val.}$). Planuota, jog pacientams, kuriems atrankinio tyrimo metu bus rastas sumažėjęs α -GAL-A aktyvumas, dar kartą atlikti antrąjį analogišką kraujo testą. Neabejotinai teigiamas Fabry ligos tyrimo rezultatas būtų buvęs traktuojamas tik tiems pacientams, kurių abiejuose kraujo mėginiuose būtų nustatytas α -GAL-A aktyvumo stygius. Šie ligoniai būtų kviečiami nefrologų nuodugniai tyrimui: tikslinami laboratoriniai duomenys, ieškoma organų-taikinių pažeidimo. Tokie ligoniai turi būti ištirti, ar neserga šia liga. Planuota pakviesti ir „teigiamų“ pacientų kraujo gimines ir ištirti, ar jie neserga šia liga.

Rezultatai ir jų aptarimas

Ištirti visų Lietuvos 42 hemodializės centrų 536 vyriškosios lyties 9–91 metų (vidurkis – $57 \pm 14,7$ metų) pacientų kraujo lašo testai. Visuose rastas normalus α -GAL-A fermento aktyvumas. Rodmenys svyravo nuo 1,41 iki 22,9 $\mu\text{mol/l/val.}$, vidurkis – $4,66 \pm 0,07$ $\mu\text{mol/l/val.}$ Pirmojo tyrimo metu gauti penkių testų duomenys kėlė abejonių, todėl pakartotinai buvo ištirti tie patys kraujo mėginiai. Nustatytas normalus arba padidėjęs fermento α -GAL-A aktyvumas. Fabry liga iš kraujo lašo tyrimo nenustatyta nė vienam pacientui.

Literatūroje duomenų apie Fabry ligos ypatybes ir paplitimą tarp dializuojamų ligonių yra nedaug ir jie skirtingi. Europos inkstų asociacijos – Europos dializės ir transplantacijos asociacijos (EIA-EDTA) registro duomenimis, 1993 m. tarp 440 665 dializuojamų ligonių Fabry liga sirgo 83 (0,0188 proc.) pacientai (6). Vėlesniais metais, kai kuriose šalyse atlikus epidemiologinius tyrimus, nustatytas didesnis Fabry liga sergančiųjų skaičius. Japonijoje atlikti du tyrimai: vieno jų duomenimis, tarp dializuojamų vyriškosios lyties ligonių Fabry ligos paplitimas – 0,45 proc. (ištirta 440 vyrų, rasti 2 sergantys šia liga (7), kito tyrimo duomenimis, 1,2 proc. ligonių (ištirti 514, rasti 6 sergantys šia liga) (8). Olandijoje rastas šios patologijos paplitimas – 0,22 proc. (iš 508 – tik 1 sirgo šia liga, be to, apie jį buvo žinoma dar iki tyrimo) (9). Viename Prancūzijos hemodializės centre ištirti 106 ligoniai, vienam iš jų diagnozuota Fabry liga (0,94 proc.) (10). Italijoje nustatytas šios patologijos paplitimas – 0,23 proc. (4 iš 1765) (11), JAV – 0,47 proc. (iš 1903 randomizuotai atrinktų vyrų 9 diagnozuota Fabry liga) (12). Austrijoje apskaičiuotas bendrasis paplitimas tarp abiejų lyčių dializuojamų ligonių – 0,161 proc. (iš 2480 dalyvavusių pacientų 4 nustatyta Fabry liga, visi vyrai) (13), o neseniai Čekijoje atlikto tyrimo duomenimis, paplitimas tarp abiejų lyčių ligonių – 0,18 proc. (iš 3370 ligonių 5 vyrams ir vienai moteriai diagnozuota Fabry liga, vienam vyrui Fabry liga jau buvo diagnozuota iki tyrimo) (14).

Mes neturėjome tiriamųjų klinikinių duomenų, nebuvome informuoti, ar pacientus gydantys hemodializės centrų gydytojai Lietuvoje įtaria Fabry ligą. Gavę „neigiamus“ mėginių rezultatus, papildomai pacientų netyrėme.

Japonijoje, Olandijoje tyrėjai pirminę Fabry liga sergančiųjų atranką darė tirdami fermento α -GAL-A aktyvumą plazmoje ar leukocituose. Italijoje, Čekijoje, Austrijoje tiriant šią patologiją, pirmiausiai atliktas kraujo lašo testas. Daugelis tyrėjų šį metodą rekomenduoja kaip pirminį Fabry ligos tyrimą. Literatūroje aprašomi atvejai, kai, atliekant tokius tyrimus, buvo

randama ir klaidingai teigiamų rezultatų, todėl galutinei diagnozei patvirtinti reikia išsamesnių tyrimų (13, 14). Fabry liga diagnozuojama įvertinus klinikinę išraišką, radus specifinių pokyčių, atlikus histologinį tyrimą, ištyrus α -GAL-A aktyvumą plazmoje arba serume, leukocituose, ašarose ar odos fibroblastuose. Genotipas patikslinamas atlikus genetinę analizę (2). Atliekami ir kiti atrankiniai tyrimai Fabry ligai nustatyti. Pavyzdžiui, Vienoje oftalmologai atliko tokį tyrimą, ieškodami specifinių pokyčių akyse (bendrojoje populiacijoje). Atlikus statistinę analizę, apskaičiuotas vienas atvejis 1 mln. gyventojų (15).

Dėl ligos retumo, klinikinių simptomų pasireiškimo įvairovės, Fabry liga dažnai pavėluotai ir sunkiai atpažįstama. FOS (angl. *Fabry Outcome Survey*) registro, apimančio 11 Europos valstybių, duomenimis, nuo simptomų pradžios iki teisingos diagnozės nustatymo praeina vidutiniškai 13,7 metų vyrams ir 16,3 metų moterims (4). Uždelsta diagnostika lemia blogesnę ligos baigtį, trumpesnę išgyvenimą. Dėl ligos retumo, klinikinės išraiškos įvairovės didelė tikimybė, kad Lietuvoje, kaip ir kitose šalyse, Fabry ligos diagnozė bus nustatyta pavėluotai, vėlyvosios ligos stadijos. Be to, galimas tik inkstus pažeidžiantis ligos variantas.

Kraujo lašo testo metodas yra nesudėtingas, bet pacientui bei jo artimiesiems gali būti naudingas. Laiku nustatčius diagnozę ir skyrus tinkamą gydymą, galima apsaugoti nuo tolesnio progresuojančio organų-taikinių pažeidimo. Daugelio tyrimų metu nustatytas teigiamas poveikis gydant rekombinantine algasidaze- α ar algasidaze- β jau dializuojamus pacientus: pagerėja gyvenimo kokybė, randasi mažiau širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų, sumažėja mirtinumas (16–18). Fabry liga sergantys pacientai dėl tam tikrų simptomų gali kreiptis į įvairių sričių specialistus: pediatrus, reumatologus, oftalmologus, dermatologus, gastroenterologus, kardiologus, nefrologus, urologus, šeimos gydytojus ir kt. Todėl reikia neprarasti klinikinio budrumo, nepamiršti, kad pacientas gali sirgti ir reta patologija – Fabry liga, kurią būtina pradėti gydyti kuo anksčiau.

Išvada

2005 m. balandžio–birželio mėn. atlikus visų Lietuvos hemodializuojamų vyrų kraujo lašo testo tyrimą dėl Fabry ligos, nė vienam tiriamajam nerasta šiai ligai būdingo fermento α -GAL-A aktyvumo sumažėjimo. Remiantis šio tyrimo duomenimis, nė vienam pacientui neįtarta Fabry liga.

The prevalence of Fabry's disease among male patients on hemodialysis in Lithuania (A screening study)

Rima Maslauskienė, Inga Arunė Bumblytė, Elvyra Šileikienė, Saulius Gražulis, Arvydas Laurinavičius¹, Mindaugas Plečkaitis², Dalia Aleknienė³, Rasa Dobrovolskienė³, Vaclovas Vainauskas⁴, Laima Juodeikienė⁴, Ričardas Steckis⁵, Marija Sakalauskiene⁶, Kazimieras Macius⁷, Jūratė Urbanavičienė⁸, Vilma Labutienė⁸, Eglė Gaupšienė⁹, Genovaitė Žiaukienė¹⁰, Soneta Burbaickaja¹¹, Jonas Gailiūnas¹²

Department of Nephrology, Kaunas University of Medicine, ¹National Center of Pathology, ²Vilnius University Emergency Hospital, ³Center of Nephrology, "Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital", ⁴Gambro Healthcare Lietuva, ⁵Panevėžys Dialysis Center "Nefromeda," ⁶Panevėžys Regional Hospital, ⁷Klaipėda Regional Hospital, ⁸Marijampolė Hospital, ⁹Šiauliai Regional Hospital, ¹⁰Vilnius City University Hospital, ¹¹Vilnius University Antakalnis Hospital, ¹²Biržai Hospital, Lithuania

Key words: Fabry-Anderson disease; α -galactosidase A; hemodialysis; blood spot test.

Summary. Fabry's disease is an X-linked inborn error of glycosphingolipid metabolism caused by a deficiency of the lysosomal hydrolase α -galactosidase A. Due to deficiency of this enzyme activity, a progressive lysosomal accumulation of glycosphingolipids, in particular globotriaosylceramide, takes place within endothelial cells and cells of the vascular and nervous systems, myocardial cells, endothelial, and mesangial and epithelial cells of the kidney, eventually leading to organ dysfunction. The degree of renal involvement generally correlates with the progression of glycosphingolipid accumulation and may lead to renal insufficiency and failure. Renal dysfunction can progress to end-stage renal failure, which usually occurs in the third to fifth decade of life. The prevalence of this disease among males on chronic hemodialysis is different in various countries. Screening for α -galactosidase A deficiency by blood spot tests was performed among 536 male

dialysis patients in all 42 hemodialysis centers in Lithuania in the period of April–June, 2005. All tests, showed normal galactosidase A enzymatic activity.

Conclusion. No patient with suspicion of Fabry's disease was found by this screening method.

Correspondence to R. Maslauskienė, Department of Nephrology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: nefrologijos.klinika@kmuk.lt

Literatūra

- Pastores G, Thadhani R. Fabry disease – new therapies. 2006 April 18. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic3032.htm>
- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. Metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
- Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology. New York: Mosby; 2000. p. 51.7-8.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281:249-549.
- Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004;34(3):236-42.
- Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, Briggs JD, Elinder CG, Mendel S, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. Nephrol Dial Transplant 1996;11 Suppl 7:4-20.
- Utsumi K, Kase R, Takata T, Sakuraba H, Matsui N, Saito H, et al. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. Clin Exp Nephrol 2000;4:49-51.
- Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. Kidney Int 2003;64(3):801-7.
- Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC, Van Manen JG, Aerts JM, Boeschoten EW. Alpha-galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. Nephrol Dial Transplant 2003;18(8):1581-4.
- Bekri S, Enica A, Ghafari T, Plaza G, Champenois I, Choukroun G, et al. Fabry disease in patients with end-stage renal failure: the potential benefits of screening. Nephron Clin Pract 2005;101:c33-8.
- Spada M, Pagliardini S. Screening for Fabry disease in end-stage nephropathies. J Inher Metab Dis 2002;25(1):113.
- Walters BAJ, Prichard M, McCardle H, Richards SM, Bosch JP. Prevalence of reduced plasma α -galactosidase activity in a cohort of male patients on hemodialysis in the United States. Abstract, Annual clinical Genetics Meeting of the American College of Medical Genetics. New Orleans; 2002.
- Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtlander T, Auinger M, et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2004;15:1323-9.
- Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, Poupetova H, Dobrovolny R, Rysava R, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. Nephrol Dial Transplant 2007;22(1):179-86.
- Hauser AC, Lorenz M, Voigtlander T. Results of an ophthalmologic screening programme for identification of cases with Anderson-Fabry disease. Ophthalmologica 2004;218(3):207-9.
- Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, Procaccini D, Abbaterusso C, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. Am J Kidney Dis 2005;46(1):120-7.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, 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.
- Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multi-systemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med 2003;138:338-46.

Straipsnis gautas 2007 03 14, priimtas 2007 05 08

Received 14 March 2007, accepted 8 May 2007