
Kardiale manifestasjoner ved Fabrys sykdom

KLINIKK OG FORSKNING

KNUT TORE LAPPEGÅRD

Email: lappegard@nss.nl.no

MEDISINSK AVDELING

Nordland Sentralsykehus
8092 Bodø

HALFDAN AASS

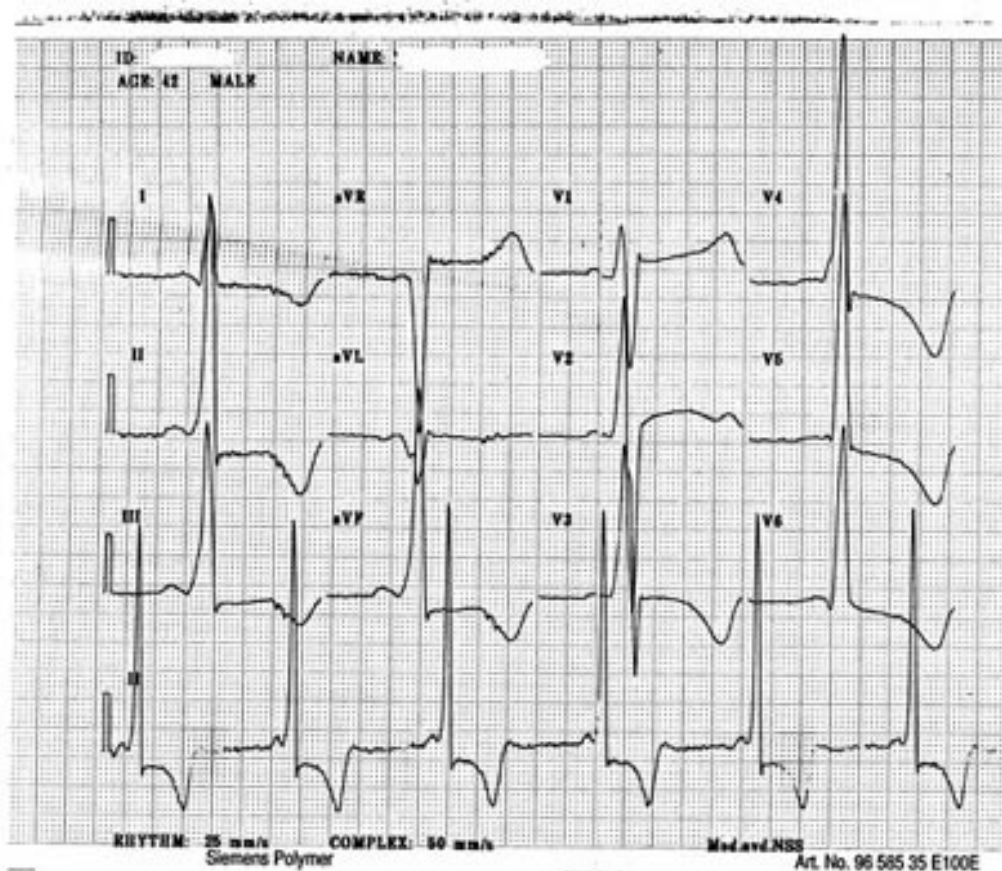
Hjertemedisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Fabrys sykdom er en sjelden X-bundet recessiv lidelse med opphopning av et glykosfingolipid i affiserte organer. Tilstanden medfører ofte terminal nyresvikt i 50-årsalderen hos de aktuelle menn. En lang rekke andre organer kan også være angrepet, inkludert hjertet. Vi beskriver to pasienter med hovedsakelig kardiale manifestasjoner, og relevant litteratur diskuteres.

Fabrys sykdom ble beskrevet første gang for ca. 100 år siden omtrent samtidig av dermatologene Johannes Fabry (1860 – 1930) (Tyskland) (1) og William Anderson (f. 1842) (England) (2) og gikk lenge under navnet angiokeratoma corporis diffusum universale. Tilstanden er to ganger tidligere beskrevet i Tidsskriftet, da med hovedvekt på renale manifestasjoner (3, 4). Sykdommen er X-bundet recessiv og forekommer hos om lag en av 40 000 personer. Lidelsen skyldes mangel på eller redusert funksjon av enzymet alfa-galaktosidase A. Dette medfører akkumulering av substrat, hovedsakelig globotriaosylceramid, og avleiring av dette i lysosomer i vaskulær glatt muskulatur og endotel, samt i en rekke andre celletyper. En lang rekke organer angripes med varierende kliniske manifestasjoner. Variasjonene skyldes antakeligvis til en viss grad ulike mutasjoner med mer eller mindre bevart enzymaktivitet (5, 6).

Heterozygote kvinner (mødre/døtre/ søstre av affiserte menn) kan også ha varierende grad av klinisk signifikant sykdom. Dette skyldes antakeligvis at det ene X-kromosomet inaktiveres i fosterlivet (Lyon-prinsippet). Da denne inaktivering er tilfeldig, kan enkelte cellelinjer/organsystemer være uten tilstrekkelig enzymaktivitet, mens enzymaktiviteten er bevart i andre. Hos kvinner er det beskrevet forandringer typiske for Fabrys sykdom ved biopsi med ganske velbevart enzymaktivitet i blod (7, 8) som et mulig uttrykk for dette.

Det karakteristiske utslettet opptrer gjerne i barnealderen, spesielt i området mellom umbilicus og knær. Barn kan også være plaget av anfallsvis brennende smerter i ekstremitetene (akroparestesier). Gastrointestinale symptomer inkluderer diaré, kvalme og oppkast. Varicer og hemoroider forekommer ikke sjelden. Proteinuri er med årene nærmest obligat og er ofte årsaken til at diagnosen stilles. Terminal nyresvikt er hyppigste dødsårsak, cerebrovaskulære katastrofer nest hyppigst. Kardiale symptomer inkluderer angina, hjerteinfarkt, arytmier og kardiomyopati. Vi beskriver her to pasienter med betydelige funn fra det kardiovaskulære system.



Figur 1 EKG fra pasient 1. Legg merke til kort PQ-tid og tegn til venstre ventrikelhypertrofi med sekundære repolarisasjonsforstyrrelser

Diskusjon

Det finnes i dag ingen kurativ behandling av Fabrys sykdom. Det pågår forsøk med tilførsel av rekombinant enzym, men det hersker usikkerhet vedrørende doser, administrasjonsform og langtidseffekter selv om man har kunnet påvise reduksjon i sirkulerende substrat (18). Koronarsykdom hos pasientene har vært vellykket behandlet

med bypasskirurgi og nyresvikt med transplantasjon. Det er beskrevet residiv av uremi 11 år etter transplantasjon (19), men også normal nyrefunksjon hos en enkelt pasient ti år etter transplantasjon (20). Det finnes én rapport om vellykket hjertetransplantasjon på bakgrunn av hjertesvikt hos en pasient med Fabrys sykdom, men observasjonstiden er kort (15). Hjertesvikt har også vært forsøkt behandlet med synkronisert atrioventrikulær pacing (21), men denne pasienten hadde også syk sinusknute, og behandlingseffekten kan muligens tilskrives frekvensøkningen. Proteinuri har vært forsøkt behandlet med ACE-hemmere uten dokumentert effekt. Smerter i ekstremitetene (akroparestesier), som særlig barn er plaget av, kan forsøkes behandlet med karbamazepin og/eller difenylhydantoin (18).

En rekke symptomer og funn relatert til det kardiovaskulære system er tidligere beskrevet ved Fabrys sykdom. Angina pectoris både med (9) og uten (6, 10) angiografisk signifikante koronarstenoser er rapportert. Restriktiv kardiomyopati er et vanlig funn (7, 11). Tidlig i forløpet gir sykdommen regelmessig forkortning av PQ-tiden, sannsynligvis fordi sfingolipidavleiringer i AV-knuten fasiliterer impulstransport (12), senere kan imidlertid forlenget PQ-tid forekomme (13). Nagao og medarbeidere beskriver to menn med hypertrofisk kardiomyopati diagnostisert etter passerte 50 år (5). Vår pasient 2 hadde vært fulgt ved hjertemedisinsk poliklinikk pga. venstre ventrikkel-hypertrofi i et rutine-EKG samt kardiomyopati bedømt ekkokardiografisk. Hos pasient 1 var systemisk sykdom mistenkt før innleggelse, men det var ikke på forhånd gjort bemerkninger eller undersøkelser vedrørende hans kardiale status. Dette illustrerer at kardiale symptomer og/eller funn hos voksne godt kan skyldes medfødte stoffskiftesykdommer, og at man hos menn med kort PQ-tid og venstre ventrikkel-hypertrofi uten annen årsak bør tenke på Fabrys sykdom. I ett materiale ledet rutinemessig undersøkelse av alfagalaktosidase A-aktivitet hos alle menn med venstre ventrikkel-hypertrofi til funn av sju tilfeller av Fabrys sykdom blant 230 undersøkte pasienter (14). Hjertereffeksjon kan også forekomme hos heterozygote kvinner (12, 15). Fabrys sykdom er også en av differensialdiagnosene ved utredning av proteinuri. I tillegg til komplikasjoner fra hjerte og nyrer forekommer både trombotiske episoder generelt og cerebrovaskulære sykdommer spesielt hyppigere hos pasienter med Fabrys sykdom sammenliknet med normalbefolkningen (16, 17). Cerebrovaskulære sykdommer er faktisk en av de hyppigste dødsårsakene hos disse pasientene.

Pasient 1. 42 år gammel mann som i barneårene var plaget av episoder med smerter i hender og føtter, ledsaget av feber. Fra tenårene hadde han teleangiektasiliknende utslett spesielt på truncus. Han ble henvist til en universitetsklinikk 17 år gammel og fikk diagnosen sannsynlig angiokeratoma Mibelli. I voksen alder utviklet han varicer, og han ble operert for dette 35 år gammel. Fra 34 års alder hadde han lett proteinuri (påvist ved strimmel, ikke kvantifisert), periodevis deklive ødemer og lett avtakende nyrefunksjon (bedømt ut fra serum-kreatininverdi). I mange år hadde han perioder med diaré og imperiøs avføringstrang. Han ble henvist til medisinsk poliklinikk med spørsmål om sammenheng mellom utslett og nyresykdom. Før han ble tilbudt time, ble han innlagt tiltrengende øyeblikkelig hjelp pga. erysipelas som ikke hadde vist bedring ved behandling med penicillin peroralt. Ved innleggelsen hadde han et utslett karakteristisk for Fabrys sykdom, hypoalbuminemi og et patologisk EKG med kort PQ-tid (94 ms) og tegn til venstre ventrikkel-hypertrofi med repolarisasjonsforstyrrelser (fig 1). Under oppholdet ble det påvist proteinuri på 0,7g/døgn. Ekkokardiografisk var det venstre ventrikkel-hypertrofi med obstruksjon av venstre ventrikkels utløpstractus (intrakavitær gradient 25 mm Hg), systolisk anterior bevegelse av mitralklaffen og en

liten mitralinsuffisiens. Blodprøve viste betydelig redusert alfagalaktosidase-aktivitet ($3,37 \mu \text{ kat/kg protein}$ i leukocytter, referanseområde $17,7 - 26,4 \mu \text{ kat/kg}$) (Mølnadal sykehus, Sverige) og tynntarmsbiopsi avslørte lipidavleiringer submukøst; det første diagnostisk for, det andre vel forenlig med Fabrys sykdom. Pasientens nyrefunksjon var i nedre normalområde med en kreatininclearance på $1,2 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ (referanseområde $1,2 - 2,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$). I løpet av tre års poliklinisk oppfølging har de kardiale funn vært uendret og nyrefunksjonen bedømt ut fra kreatininclearance stabil. Proteinutskilling i urinen har økt noe – til $4,0 \text{ g/døgn}$ ved siste kontroll. Oftalmologisk undersøkelse har avdekket forandringer klassisk for Fabrys sykdom med cornea verticillata og linsefortetning i bakre skål.

Pasient 2. Bror av pasient 1. 35 år gammel fikk han tilfeldig påvist betydelige elektrokardiografiske tegn til venstre ventrikkel-hypertrofi. PQ-tid var normal (120 ms). Ekkokardiografi viste en generell hypertrofi av venstre ventrikkel, mest uttalt i apex cordis og laterale vegg. Det var god systolisk funksjon og ingen intraventrikulær gradient. Pasienten har hatt anfall med kortvarige palpitasjoner fra sekunder til opptil ett minuts varighet. Båndspiller-EKG har påvist korte løp med atrieflimmer. For øvrig har han ikke hatt kardiale symptomer. Blodtrykket har vært normalt. Han ble fulgt ekkokardiografisk i 2 – 3 år under diagnosen hypertrofisk kardiomyopati av ukjent genese inntil hans bror fikk diagnostisert Fabrys sykdom. Det ble da påvist betydelig redusert alfagalaktosidaseaktivitet i isolerte leukocytter fra blod ($1,68 \mu \text{ kat/kg protein}$, referanseområde $17,7 - 26,4 \mu \text{ kat/kg}$) og betydelig økt urinutskilling av globotriaosylceramid ($140 \mu \text{ mol/mol kreatinin}$, referanseområde $<10 \mu \text{ mol/mol}$) og diheksosid ($135 \mu \text{ mol/mol kreatinin}$, normalt bare spormengder) – de substansene som ikke metaboliseres ved Fabrys sykdom. Pasienten har normal nyrefunksjon. Det kom etter hvert frem at han alltid har vært plaget med kalde hender og føtter og at han lett blir irritert i øynene. Oftalmologisk undersøkelse har vist lette epiteliale avleiringer i cornea samt bilateral lett bakre kortikal katarakt, forandringer typiske for Fabrys sykdom. Etter at diagnosen ble stilt, har han vært fulgt i ca. tre år med uendrede kardiale funn.

LITTERATUR

1. Fabry J. Ein Beitrag Zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Arch Dermatol Syph 1898; 43: 187.
2. Anderson W. A case of angiokeratoma. Br J Dermatol 1898; 10: 113.
3. Skare S, Gjøsund H, Skarbøvik AJ, Hovig T, Øystese B. Fabrys sykdom (angiokeratom corporis diffusum). Tidsskr Nor Lægeforen 1979; 99: 159 – 62.
4. Skjørten F, Bakken J, Halvorsen S, Børresen AL. Fabrys sykdom oppdaget ved nyrebiopsi. Tidsskr Nor Lægeforen 1987; 107: 848.
5. Nagao Y, Nakashima H, Fukuhara Y, Shimmoto M, Oshima A, Ikari Y et al. Hypertrophic cardiomyopathy in late-onset variant of Fabry disease with high residual activity of alpha-galactosidase A. Clin Genet 1991; 39: 233 – 7.
6. von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EGJ et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. N Engl J Med 1991; 324: 395 – 9.

7. Hillsley R, Hernandez E, Steenbergen C, Bashore TM, Harrison JK. Inherited restrictive cardiomyopathy in a 74-year-old woman: a case of Fabry's disease. *Am Heart J* 1995; 129: 199 – 202.
8. Koitabashi N, Utsugi T, Seki R, Okamoto E, Sando Y, Kaneko Y et al. Biopsy-proven cardiomyopathy in heterozygous Fabry's disease. *Jpn Circ J* 1999; 63: 572 – 5.
9. Fisher EA, Desnick RJ, Gordon RE, Eng CM, Griep R, Goldman ME. Fabry disease: an unusual cause of severe coronary disease in a young man. *Ann Intern Med* 1992; 117: 221 – 3.
10. Ogawa T, Kawai M, Matsui T, Seo A, Aizawa O, Hongo K et al. Vasospastic angina in a patient with Fabry's disease who showed normal coronary angiographic findings. *Jpn Circ J* 1996; 60: 315 – 8.
11. Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, Liu P. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation* 1998; 98: 1457 – 9.
12. Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994; 74: 203 – 4.
13. Murata R, Takatsu H, Noda T, Nishigaki K, Tsuchiya K, Takemura G et al. Fifteen-year follow-up of a heterozygous Fabry's disease patient associated with preexcitation syndrome. *Intern Med* 1999; 38: 476 – 81.
14. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288 – 93.
15. Cantor WJ, Daly P, Iwanochko M, Clarke JTR, Cusimano RJ, Butany J. Cardiac transplantation for Fabry's disease. *Can J Cardiol* 1998; 40: 81 – 4.
16. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 8 – 17.
17. Utsumi K, Yamamoto N, Kase R, Takata T, Okumiya T, Saito H et al. High incidence of thrombosis in Fabry's disease. *Intern Med* 1997; 36: 327 – 9.
18. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase. A deficiency: Fabry disease. I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, red. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7. utg. New York: McGraw Hill, 1995: 2741 – 84.
19. Mosnier JF, Degott C, Bedrossian J, Molas G, Degos F, Pruna A et al. Recurrence of Fabry's disease in a renal allograft eleven years after successful renal transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 759 – 62.
20. Erten Y, Özdemir FN, Demirhan B, Karakayali H, Demirag A, Akkoü H. A case of Fabry's disease with normal kidney function at 10 years after successful renal transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 842 – 3.

21. Nakayama Y, Tsumura K, Yamashita N, Yoshimaru K. Dynamic left ventricular arterial pressure gradient and sick sinus syndrome with heterozygous Fabry's disease improved following implantation of a dual chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1114 – 5.

Publisert: 30. august 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 14. juli 2026.