

Postihnutie srdca pri Fabryho chorobe – prvé skúsenosti s enzýmovou liečbou 4. európsky „round table“ o Fabryho chorobe

Mníchov, 17. – 18. október 2003

Ďalšie veľmi dôležité stretnutie odborníkov, ktorí sa zaoberajú Fabryho chorobou, sa konalo v polovici októbra minulého roku v Mníchove.

Na úvod by som chcel pripomenúť, že Fabryho choroba je ďalším lyzozómovým ochorením, kde sa približne pred tromi rokmi začala prakticky aplikovať enzýmová substitučná liečba. Mníchovský míting mal za úlohu zhodnotiť prvé skúsenosti s účinkom tejto liečby na jednotlivé orgánové systémy. Pre kardiológov som vybral niektoré príspevky, ktoré sa zaoberali kardiologickou problematikou. Čitateľom pripomínam, že analýzu kardiálneho postihnutia pri Fabryho chorobe sme už na stránkach časopisu Kardiológia opísali (Cardiol 2000;9:K/C85). V súčasnosti okrem stručných výsledkov niektorých štúdií s enzýmovou liečbou Fabryho choroby (Eur J Hum Genet 2001;9:S92) sa v medicínskej literatúre objavili aj prvé kazuistiky s objektívnym hodnotením vplyvu enzýmovej liečby na priebeh kardiomyopatie pri Fabryho chorobe (Heart Metab 2002;18:39–41).

Sekciu venovanú kardiologickej problematike viedol A. Linhart z Prahy. P. Elliot (Londýn) v úvode charakterizoval kardiálne postihnutie pri Fabryho chorobe. Zdôraznil, že existuje aj kardiálny variant ochorenia s dominujúcimi kardiálnymi príznakmi (hypertrofia ľavej komory, poruchy srdcového rytmu a postihnutie chlopní). Základom postihnutia srdca je akumulácia glykosfingolipidov v rôznych bunkových komponentoch srdca. Nahromadenie patologického substrátu možno dokázať v myocytoch, chlopniach a v vodivom systéme. Jedna zo štúdií ukázala, že len 3 % z celkovej hmoty myokardu tvorí akumulovaný glykosfingolipid. Mnohé práce dokázali, že depozity sfingolipidov, čo je hlavný prejav srdcového postihnutia pri klasickej Fabryho chorobe, chýbajú práve pri kardiálnom variante. Detailné patologické vyšetrenia dokumentovali, že bunková hypertrofia a myokardiálna fibróza sú hlavnými prejavmi, čo poukazuje na to, že deficit alfa-galaktosidázy, respektíve akumulácia glykosfingolipidov spôsobujú sekundárne zmeny vo fyziológii a v štruktúre buniek. Prítomnosť týchto abnormalít môže mať vplyv na čas nastavenia na liečbu a na jej výsledný efekt. F. Weidemann (Würzburg) hodnotil funkciu myokardu po 12-mesačnej liečbe Fabrazymom u 16 pacientov s Fabryho chorobou v dávke 1 mg/kg hmotnosti. Funkcia myokardu bola kvantifikovaná ultrazvukovým „Strain Rate Imaging“ na vyhodnotenie lokálnej deformácie myokardu. Enddiastolické zhrubnutie zadnej steny ľavej komory a hmota myokardu (hodnotená pomocou MRI, n = 10) sa merala pred a po 12-mesačnej liečbe. Údaje sa porovnávali so 16 vekovo primeranými kontrolami. Pred liečbou boli hodnoty „peak systolic strain rate“ a „systolic strain“ významne znížené v porovnaní s kontrolami. „Peak systolic strain rate“ sa významne zvýšil na zadnej stene už po jednoročnej liečbe (pred liečbou = $2,8 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}$, po 12-mesačnej liečbe = $3,7 \pm 0,3 \text{ s}^{-1}$, $p < 0,05$). Okrem toho sa významne zvýšil endsystolický „strain“ zadnej steny (pred liečbou = 34 ± 3

%, po 12-mesačnej liečbe $45 \pm 4 \%$, $p < 0,05$). Enddiastolické zhrubnutie zadnej steny sa významne znížilo po 12 mesiacoch liečby (pred liečbou = $13,8 \pm 0,6 \text{ mm}$, po 12 mesiacoch = $11,8 \pm 0,6 \text{ mm}$, $p < 0,05$). Paralelne sa hmota myokardu výrazne zmenšila z $201 \pm 18 \text{ g}$ na $180 \pm 21 \text{ g}$, ($p < 0,05$). Na záver autori zdôraznili, že enzýmová liečba znižuje ľavokomorovú hypertrofiu v spojení so zlepšením funkcie ľavej komory.

Aj niektoré postery sa zameriavali na kardiologickú tematiku. S.K.G. Maier (Würzburg) sa zamerával na hodnotenie EKG zmien u 16 pacientov po ročnej liečbe s rekombinantnou alfa-galaktosidázou s dávkou 1 mg/kg hmotnosti každý druhý týždeň. Autori zisťovali tiež rozličný stupeň hypertrofie srdca pomocou MRI pred liečbou a po nej, pričom u 11/13 pacientov sa výrazne zredukovala hypertrofia po 12 mesiacoch liečby. Pred liečbou bol PR interval kratší ako 140 ms u 8/16 pacientov a dlhší ako 240 ms u 2/16 pacientov. Tieto parametre sa významne nezmenili počas liečby. Redukcia voltážnych parametrov ľavej komory tiež nekorelovala s redukciami hmoty ľavej komory po liečbe. Elektrokardiografické parametre hypertrofie ľavej komory sa ukázali nie úplne spoľahlivé, preto autori zdôraznili, že je dôležitejšie uprednostniť iné metódy kvantitatívneho merania hmoty ľavej komory, ako echokardiografiu, alebo MRI. A. Knoll (Würzburg) analyzoval efekt enzýmovej liečby u dvoch žien s Fabryho chorobou vo veku 39 a 42 rokov. Okrem sledovania iných orgánových prejavov sa autori zamerali aj na srdce. Pomocou echokardiografie, MRI a EKG dokázali hypertrofiu septa, zväčšenie hmoty ľavej komory a poruchy vedenia. Po ročnej liečbe sa zmenšilo zhrubnutie septa z 13 mm na 12 mm a zo 14 mm na 13 mm a zistila sa redukcia hmoty ľavej komory zo 140 g na 120 g a zo 159 g na 155 g. L. Spinelli (Neapol) prezentoval svoje skúsenosti s liečbou siedmich pacientov s Fabryho kardiomyopatiou po 6 a 12 mesiacoch liečby. Pacienti mali zhrubnuté septum a zadnú stenu ľavej komory v porovnaní s kontrolnou skupinou. Enzýmová liečba neovplyvnila frekvenciu srdca a stredný arteriálny tlak. Nezmenil sa ani vnútorný rozmer ľavej komory. Dokázali len miernu, ale nie významnú redukciu hrúbky zadnej steny ľavej komory a interventrikulárneho septa.

Prvé skúsenosti s enzýmovou substitučnou liečbou Fabryho choroby jasne dokázali jej priaznivý efekt na pridruženú kardiomyopatiu v zmysle redukcie srdcovej hmoty a zlepšenia funkcie myokardu. Otvorenou otázkou ostáva reverzibilita sekundárnych zmien, ktoré majú mimoriadne dôležitú úlohu pri udržaní funkčnej zdatnosti myokardu. S tým úzko súvisí stanovenie kritérií na najoptimálnejší čas začatia liečby. Na vyriešenie týchto a ďalších otázok si však musíme ešte istý čas počkať. Na záver by som sa chcel poďakovať firme Genzyme za možnosť zúčastniť sa tohto významného medzinárodného sympózia.

MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.
I. detská klinika DFNSP a LFUK, Bratislava