

# Choroba Fabry'ego holistycznie: od diagnostyki do terapii – układanka multidyscyplinarna „plus Wasze pytania”

Dr n.med. Katarzyna Muras-Szwedziak

Zakład Genetyki Klinicznej  
Poradnia Chorób Rzadkich  
Centralny Szpital Kliniczny  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

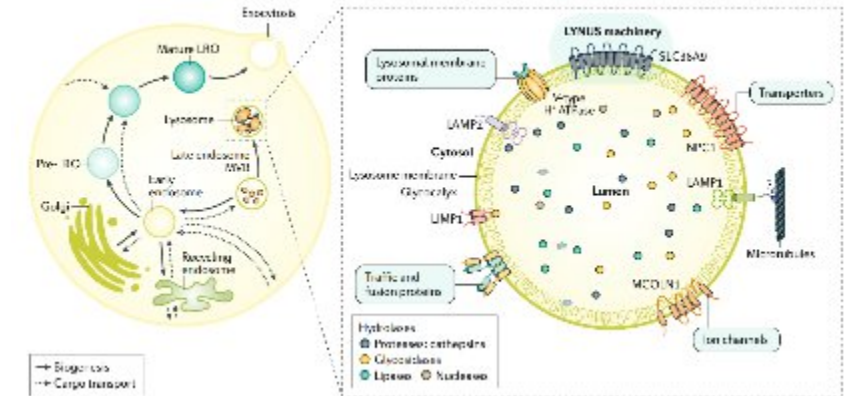
Zjazd Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego  
Międzyborów, 27.06.2025

Wykład na zlecenie firmy Takeda, która pokryła koszty przygotowania i wygłoszenia niniejszej prezentacji.  
Materiał o charakterze edukacyjnym przeznaczony dla pacjentów wyłącznie do prezentacji, nie do dystrybucji.



# Lizosomalne choroby spichrzeniowe (LSD, ang. lysosomal storage diseases)

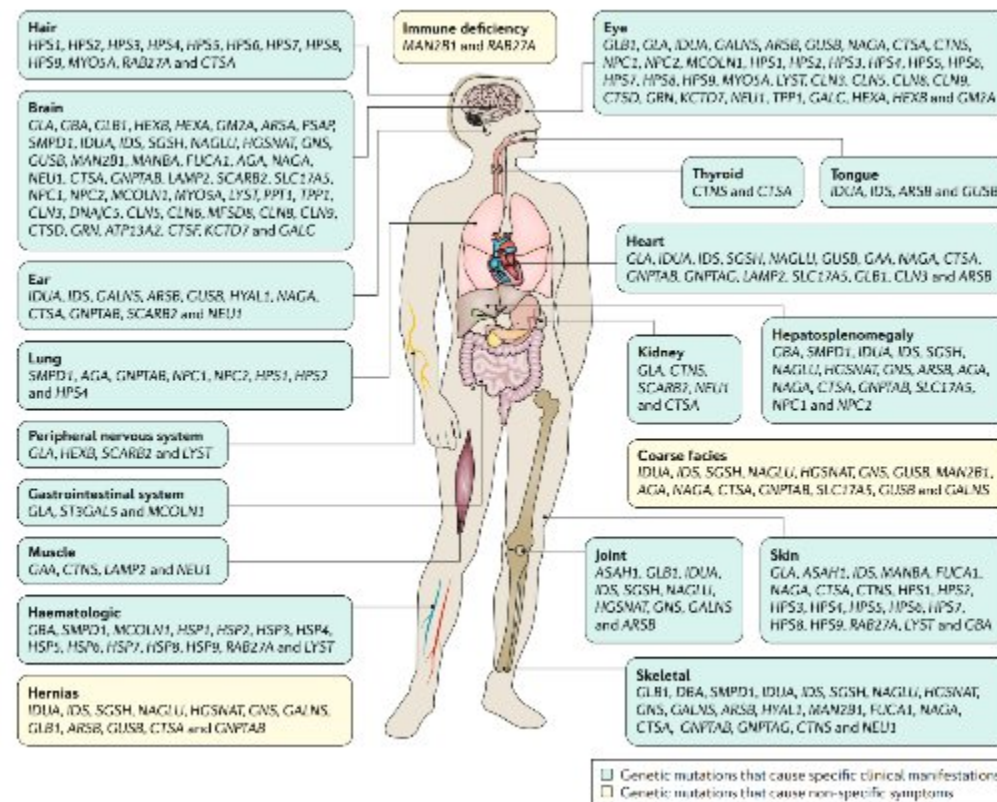
- to grupa około sześćdziesięciu już zdefiniowanych chorób metabolicznych,
- **wynikają z defektu genetycznego skutkującego brakiem lub znacznym niedoborem aktywności białek dpowiadających za prawidłowe funkcjonowanie lizosomów**
- Geny związane z LSD kodują różne białka lizosomalne, w tym enzymy i białka błony lizosomalnej
- glikozydazy lisosomalne,
- proteazy, integralne białka błonowe, transportery,
- modyfikatory lub aktywatory enzymów



Platt, F.M., d'Azzo, A., Davidson, B.L. et al. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 4, 27 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4> dostęp 02/2023

# LSD i choroba Fabry'ego (FD)

- Druga co do częstości a wg niektórych źródeł najczęstsza z LSD
- Mnogość zajętych narządów
- Objawy często bardzo niecharakterystyczne - wciąż sprawiające duże trudności diagnostyczne



# Typy choroby Fabry'ego

---

**TYP KLASYCZNY** - całkowity brak lub istotne zmniejszenie - <1% aktywności alfa-galaktozydazy A i znaczną kumulacją GL-3 w wielu komórkach i narządach.

- Postać ta często manifestuje się ciężkim przebiegiem i obserwowana jest przeważnie w populacji męskiej.
- Objawy tej postaci obserwowane są już często w dzieciństwie lub we wczesnej młodości

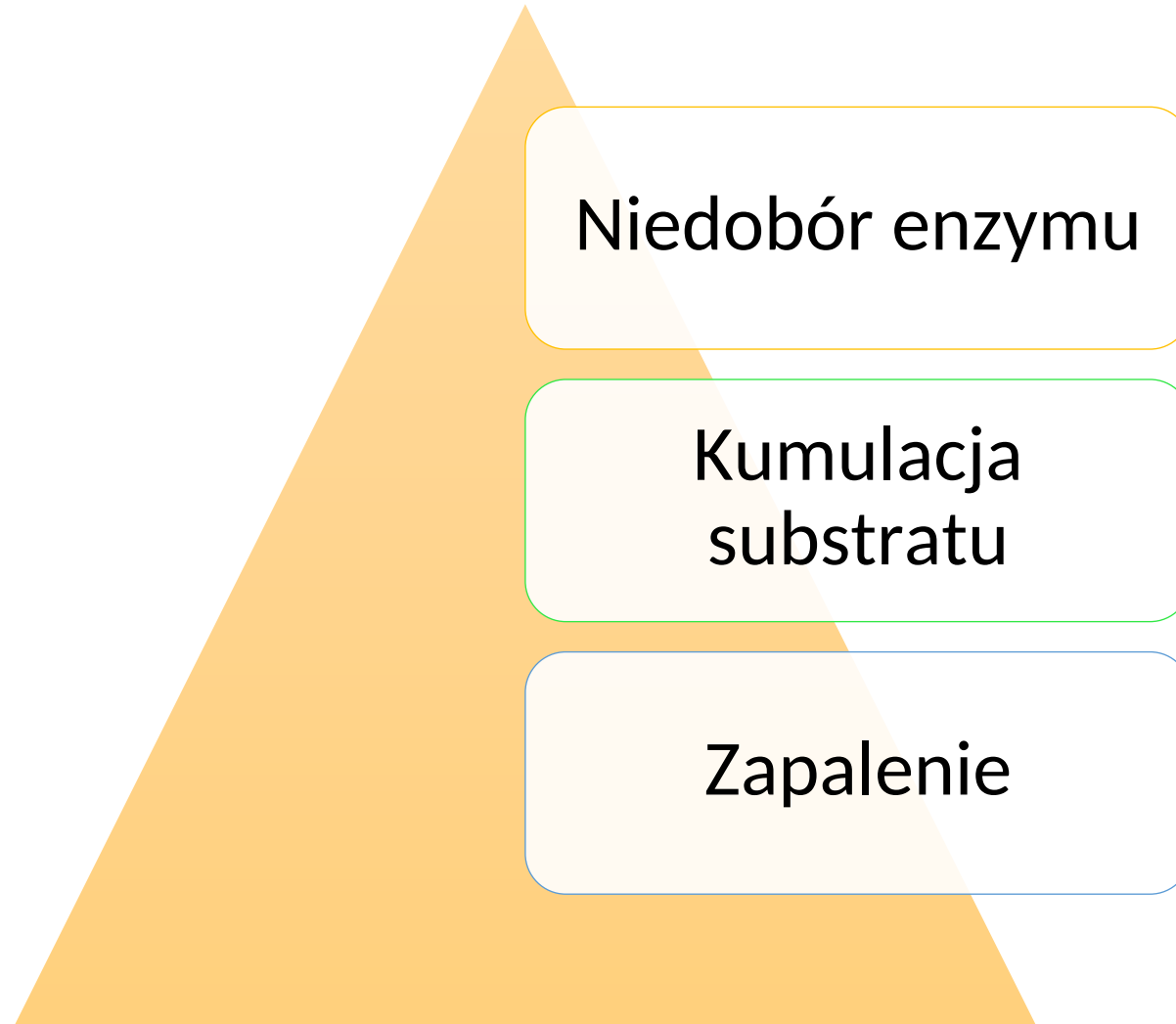
**TYP O PÓŹNYM POCZĄTKU** – zmniejszenie aktywności enzymatycznej alfa-galaktozydazy A, z objawami klinicznymi pojawiającymi się najczęściej już w dorosłym życiu.

- Stopień zajęcia narządów i układów jest zmienny, czasem trudny do przewidzenia - odmienny nawet w obrębie tej samej rodziny i takich samów wariantów w genie GLA.
- Fenotypy nieklasyczne z dominacją objawów ze strony serca i nerek mają zwykle 2–20% aktywności a-galaktozydazy A

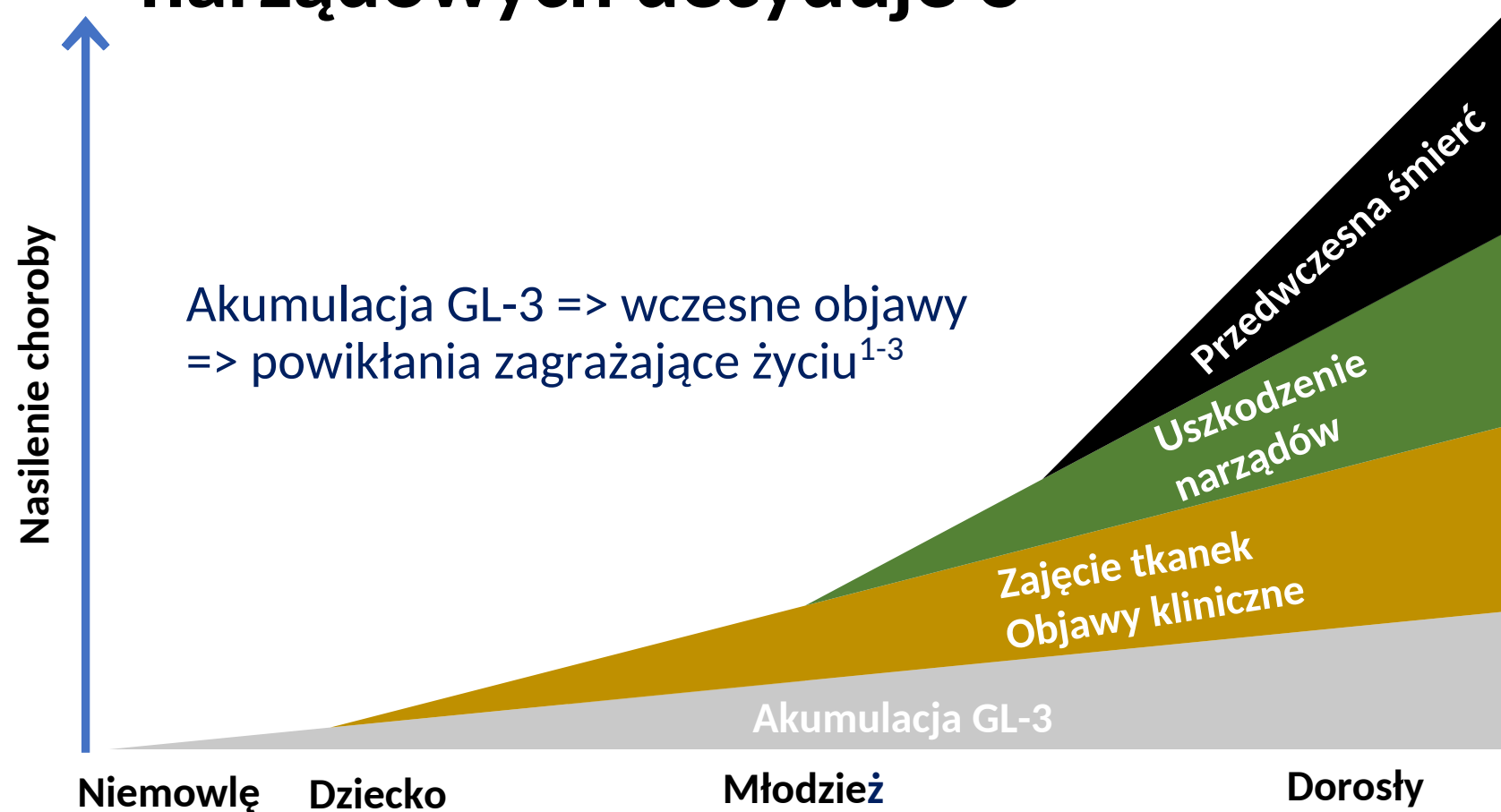
1. Desnick R.J., Ioannou Y.A., Eng C.M. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Childs B., Kinzler K.W., Vogelstein B., editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill; New York, NY, USA: 2001;3733–3774.

2. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *Journal of Medical Genetics* 2009; 46:548-552.

# Patogeneza zmian



# Choroba Fabry'ego – rozwój powikłań narządowych decyduje o



## Powikłania nerkowe:

- Albuminuria, białkomocz
- Postępujące zmniejszenie filtracji (GFR)
- Postępująca niewydolność nerek, do schyłkowej

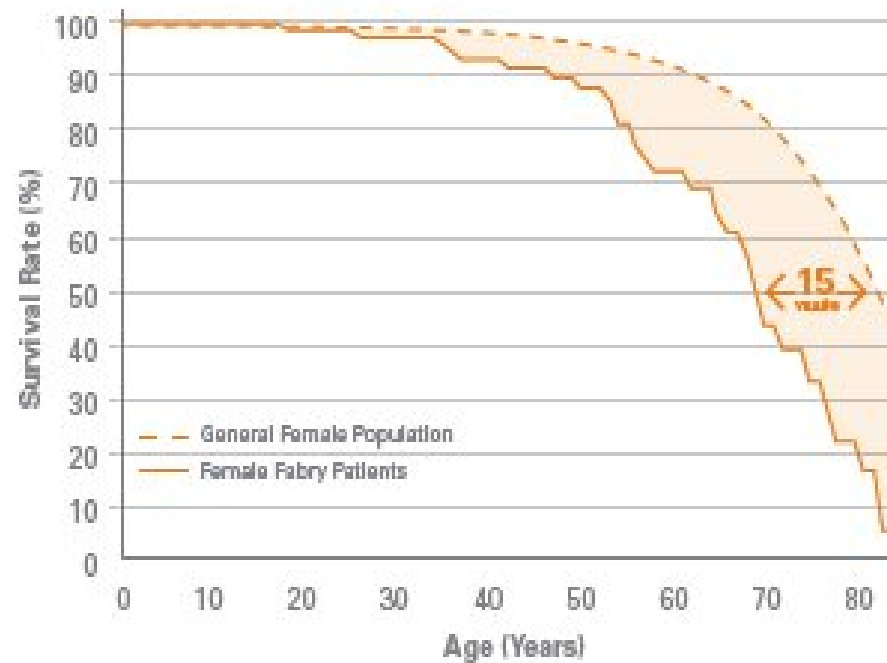
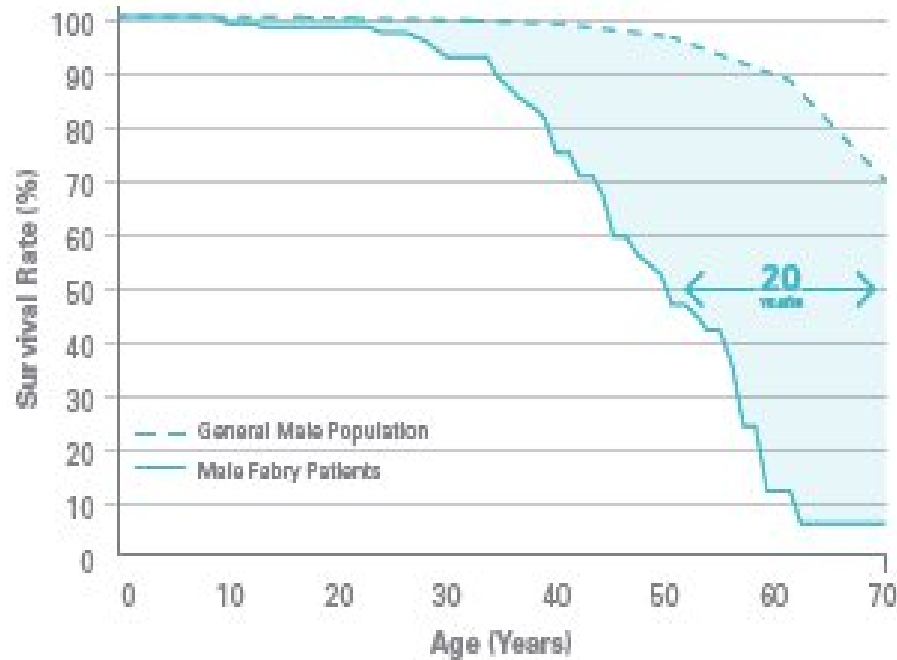
## Powikłania sercowe:

- Przerost lewej komory
- Zaburzenia rytmu
- Niedokrwienie, zawał m. sercowego
- Niewydolność zastawek
- Niewydolność krążenia

## Powikłania neurologiczne:

- Ból (przewlekły, ataki)
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
- Zaburzenie wydzielania potu
- Zaburzenia czucia
- Udar, przemijające epizody niedokrwienia
- Ubytki istoty białej
- Nieprawidłowości naczyń mózgowych

# Choroba Fabry'ego - skrócenie czasu przeżycia

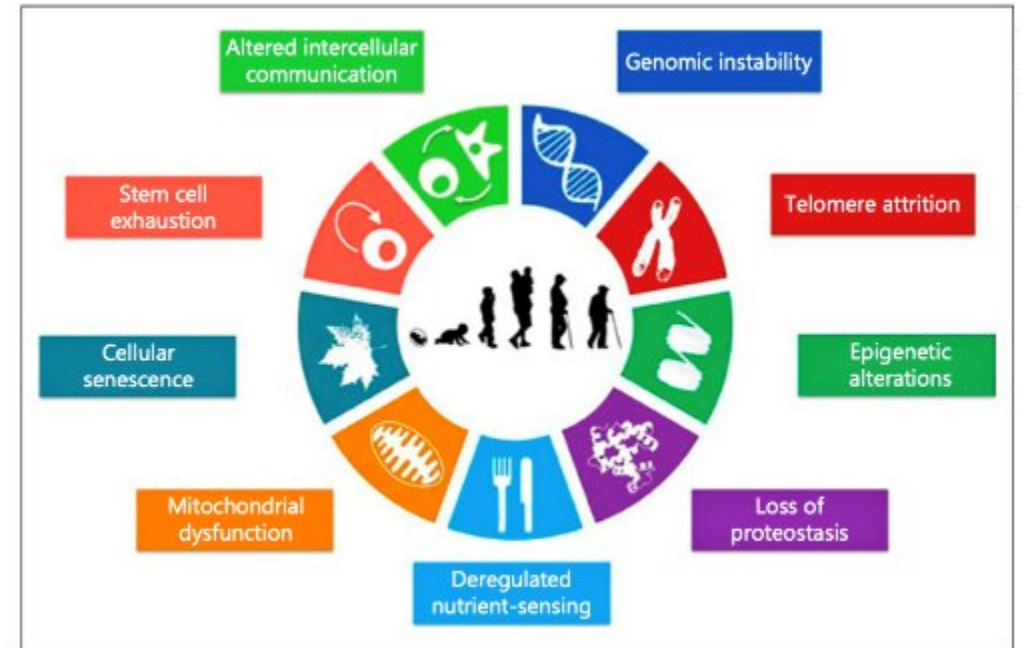


## Szacowany średni (mediana) okres przeżycia pacjentów z Chorobą Fabry'ego

- mężczyźni - 50 lat (- 20 lat w porównaniu z populacją ogólną)
- **kobiety - 70 lat (- 15 lat w porównaniu z populacją ogólną) <sup>1,2</sup>**

# Cechy starzenia się w FD

- Kobiety - kompensacyjnie zwiększona aktywność telomerazy – przez to porównywalna długość telomerów
- Mężczyźni – istotnie skrócona długość telomerów w porównaniu z kobietami chorymi i osobami zdrowymi
- **Zarówno u kobiet jak i mężczyzn z FD każdy z tych elementów jest zaburzony**
- **U mężczyzn jednak bardziej niż u kobiet**
- Istotnie obniżona w porównaniu z populacją osób zdrowych
- Obniżona porównywalnie - bez względu na płeć
- **Przełożenie na praktykę??**
- **Przewlekły stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny – bardziej nasilone w grupie mężczyzn niż kobiet**



# Jednak....

**KOBIETY**

- **CHORUJĄ**
- Wymagają wnikliwej opieki
- Jeśli nie są kwalifikowane do leczenia – regularne badania co 6-12 miesięcy
- Często brak zmian w ECHO serca – a zmiany w EKG i rezonansie serca, czasem tylko rezonansie
- Bezobjawowe kobiety – stanowią wyjątek a NIE są regułą jak kiedyś sądzono

# ZAJĘCIE UKŁADU SERCOWO- NACZYNIOWEGO

---

# Objawy, które może (ale nie musi) zauważyć osoba chora

Uczucie kołatania serca



Zawroty głowy

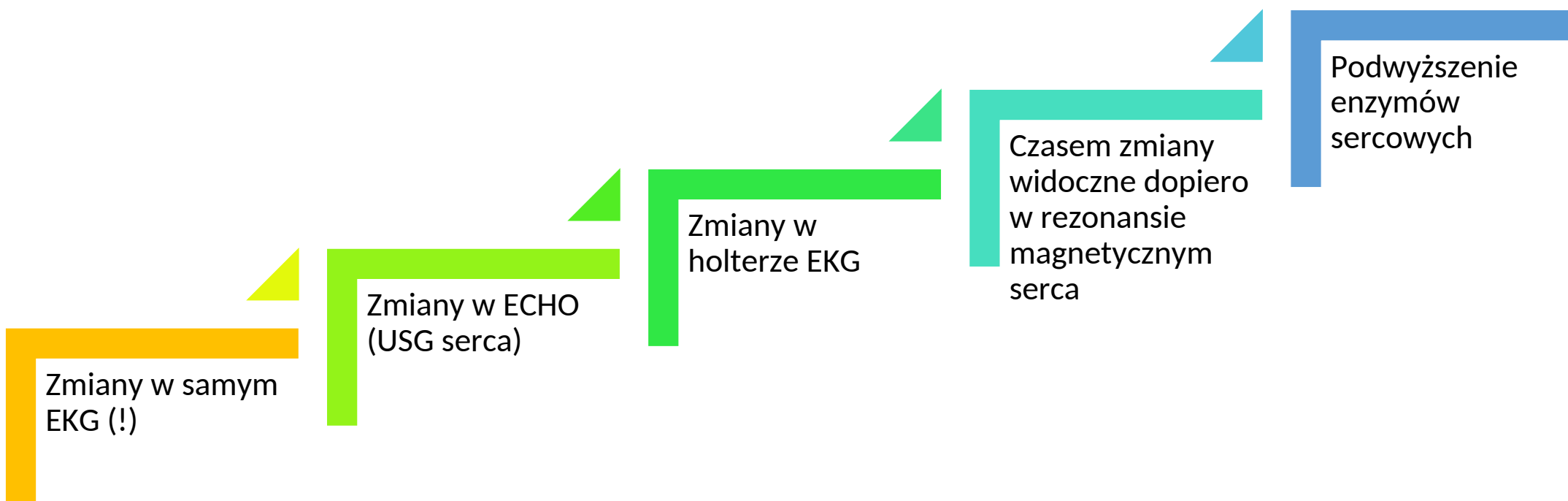


Męczliwość



Zastanów się, na które piętro możesz wejść samodzielnie bez odpoczynku?

# Zmiany w badaniach obrazowych i laboratoryjnych



# Wskazania do pogłębienia diagnostyki – doświadczenia własne

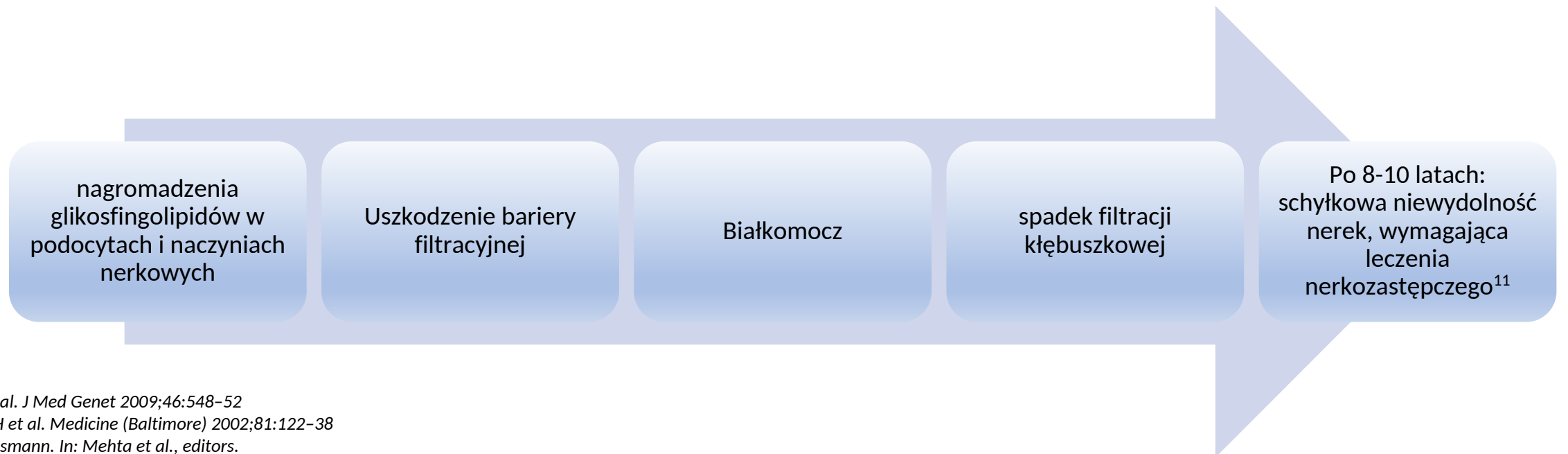
- Dysfunkcja mięśnia sercowego u osoby młodej
- Pogorszenie tolerancji wysiłku
- Trudność w wykonywaniu dotychczasowych czynności – często nagły postęp choroby
- Zaburzenia rytmu serca
- **Powiększenie wymiarów serca stwierdzone przypadkowo**
- **Kardiomiopatia przerostowa opisana w ECHO**
- Wywiad rodzinny

## Objawy towarzyszące:

- Bóle
- Zmiany skórne
- Udary niedokrwienne
- Białkomocz
- Upośledzenie czynności nerek
- Objawy gastryczne bez ewidentnej przyczyny
- Niedosłuch

# Powikłania nefrologiczne

- ❑ Zaburzenia czynności nerek obserwuje się u około 48% pacjentów
- ❑ Czynność nerek zmniejsza się stopniowo wraz z upływem czasu i może ostatecznie doprowadzić do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) u prawie wszystkich mężczyzn i niektórych kobiet
- ❑ Przewlekła choroba nerek ujawnia się najczęściej między 20. a 30. rokiem życia



1. Mehta A et al. *J Med Genet* 2009;46:548-52

2. Branton MH et al. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:122-38

3. Sunder-Plassmann. In: Mehta et al., editors.

4. *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006

# Uwaga – pamiętajmy!

---

Zarówno przeszczepienie nerki jak i serca jest możliwe w tej populacji chorych i sama choroba nie stanowi przeciwwskazania do przeprowadzenia tych procedur a także kontynuacji lub włączenia leczenia – enzymatyczną terapią zastępczą –  
de novo

# Zajęcie układu nerwowego

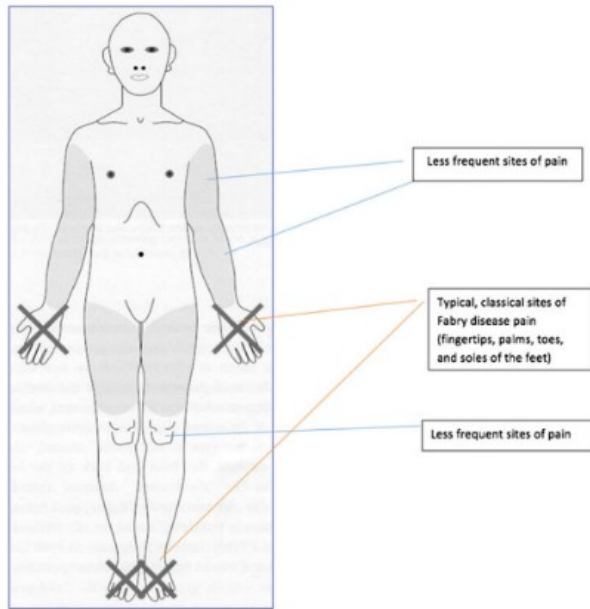
---

## •Ośrodkowy układ nerwowy

- Udar niedokrwienny
- Udar krwotoczny
- Padaczka
- Zaburzenia funkcji poznawczych
- Zaburzenia zachowania

## •Obwodowy układ nerwowy

- Bolesna neuropatia cienkich włókien
- Zaburzenia autonomiczne



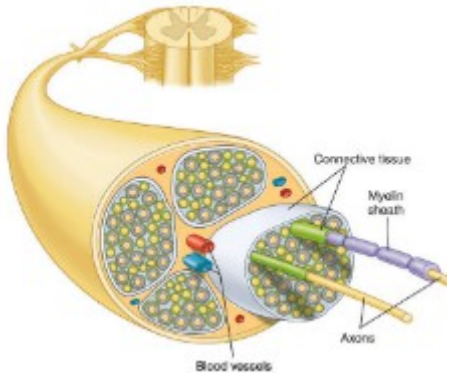
# BÓL

- **Chroniczny ból dłoni i stóp (akroparestezje), zdarza się, że pacjenci mają tzw. przełomy bólowe**
- **Okresy silnego bólu trwającego od kilku dni do kilku tygodni, po czy obserwujemy całkowite ustąpienie objawów, co usypia czujność diagnostyczną lekarza i samego pacjenta**
- **Bardzo często nasilają się w trakcie infekcji z towarzyszącą gorączką, podczas wysiłku, gwałtownych – nagłych zmian temperatury otoczenia, podczas wysiłku**

# Ból neuropatyczny

- U ok 80% jest pierwszą kliniczną manifestacją FD
- Ujawnia się w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym
- Mężczyźni średnio 14.8 r. ż., kobiety 19.8 r. ż.
- Występuje regularnie u 65–81% pacjentów (dominuje zajęcie stóp i rąk)
- Napady bólu: mężczyźni >70%, kobiety 52.6%
- Bóle stawów (mężczyźni 27.2%, kobiety 24.1%), bóle brzucha (mężczyźni 40.9%, kobiety 32.0%)

# Neuropatia cienkich włókien



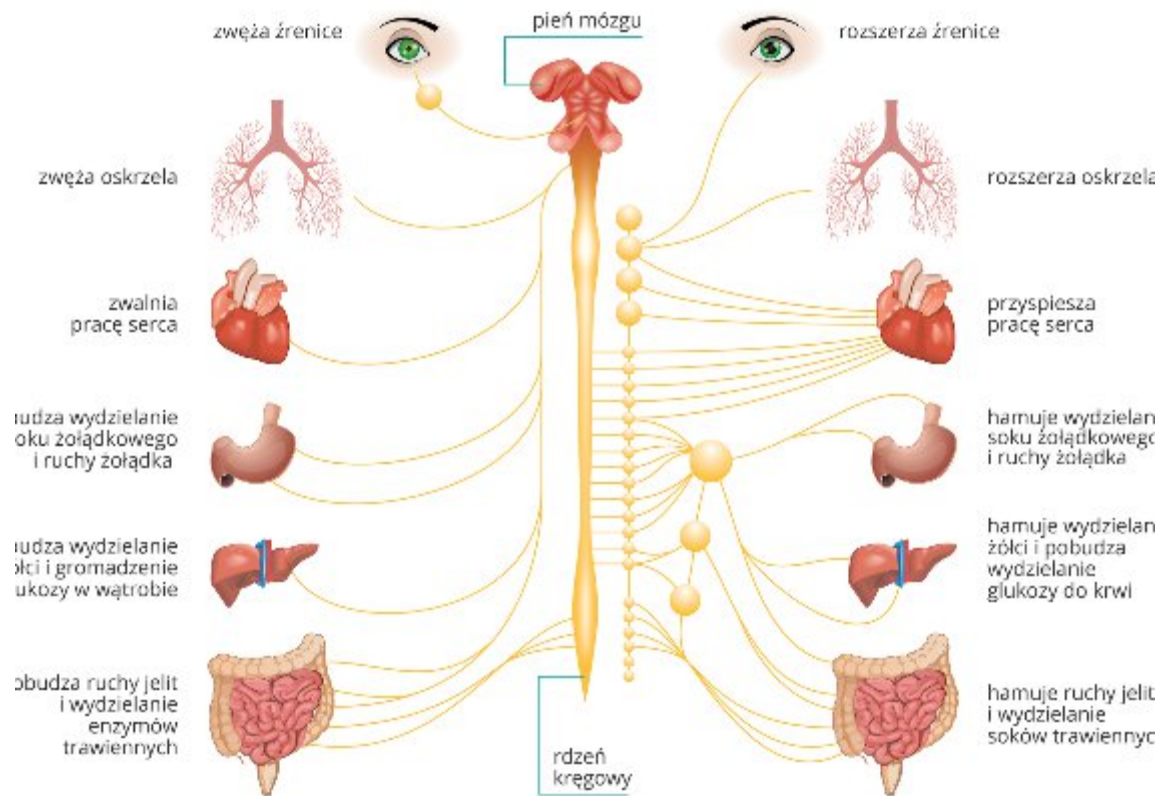
	A $\alpha$ Group I	A $\beta$ II	A $\delta$ III	C IV
Diameter	13-20	6-12	1-5	0.2-1.5
Speed	80-120	35-75	5-30	0.5-2
Sensory Receptors	Proprioceptors /Skeletal muscle	Mechano- receptors	pain temp	pain temp itch

- wczesne uszkodzenie nerwów: cienkich włókien nerwowych oraz układu autonomicznego
- utrata niezmielinizowanych (C) i małych zmielinizowanych włókien (A- $\delta$ )
- W PODSTAWOWYM BADANIU PRZEWODNICTWA

**UWAGA!**

**- OTRZYMACIE PRAWIDŁOWY WYNIK!!!!!!!**

# Zajęcie układu autonomicznego



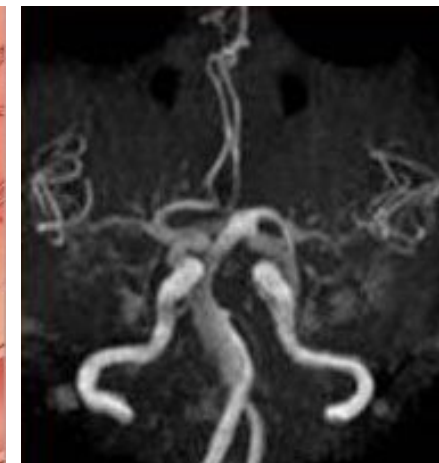
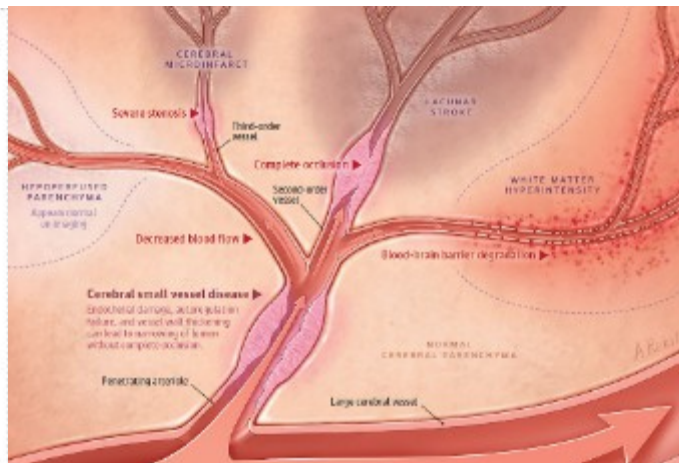
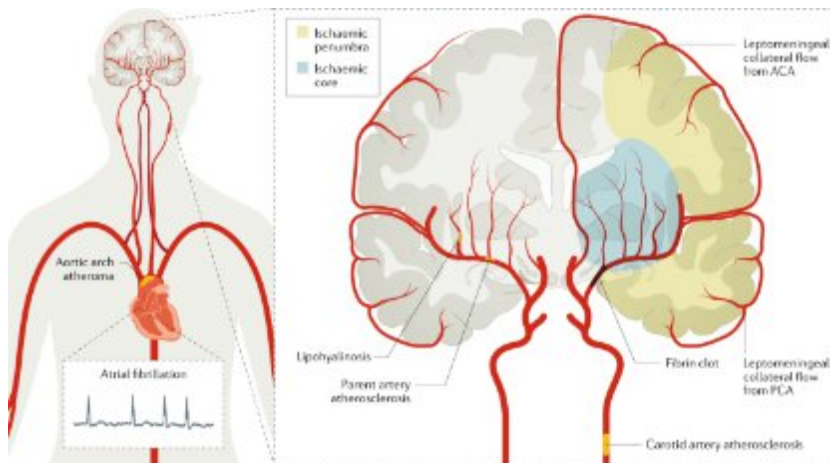
- zmniejszone wydzielanie potu, śliny i łez
- nietolerancja wysokich temperatur
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe z upośledzoną motoryką jelit
- akroparestezje/ból
- rzadko: dysfunkcja seksualna i dysautonomia układu sercowo-naczyniowego

Cable W.J. et al. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982;32:498–502.;

Macdermot K.D. et al. Anderson -Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750–60.; Low P.A.,

Opfer-Gehrking T.L. The autonomic laboratory. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 1999;39:65–76. Yamamoto K et al. Possible mechanism of anhydrosis in a symptomatic female carrier of Fabry disease: an assessment by skin sympathetic nerve activity and sympathetic skin response. *Clin Auton Res* 1996;6:107–10.; <https://epodreczniki.pl/a/uklad-nerwowy/D10MW9iVy> data dostępu 06/2025

# Dlaczego w chorobie Fabry'ego mogą powstawać udary w młodym wieku?



## **zatorowość, udar kardiogeny**

(zawał mięśnia sercowego, arytmia, choroby zastawek, kardiomiopatia przerostowa i rozszerzenie waskulopatia (akumulacja Gb3)

## **niedrożność, zakrzepica naczyń**

(przebudowa, dysfunkcja śródbłonna, zmieniony skład krwi)

## **poszerzenie naczyń**

**kęgowo-podstawnych** (↑ lub ↓ CBF → dysfunkcja śródbłonna nadkrzepliwość → zatorowość, zakrzepica)

Gb3 – globotriaosyloceramid;

Campbell, B.C.V. et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers* 5, 70 (2019); Kolodny E.H. & Pastores G.M. Anderson-Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S3-150.; Kallikokki R.J. et al. Structural and functional changes in peripheral vasculature of Fabry patients. *J Inher Metab Dis* 2006;29:660-6.; Germain P. fabry Disease; Germain Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:30

# Narząd wzroku i narząd słuchu

---

## Układ ślimakowo - przedsionkowy

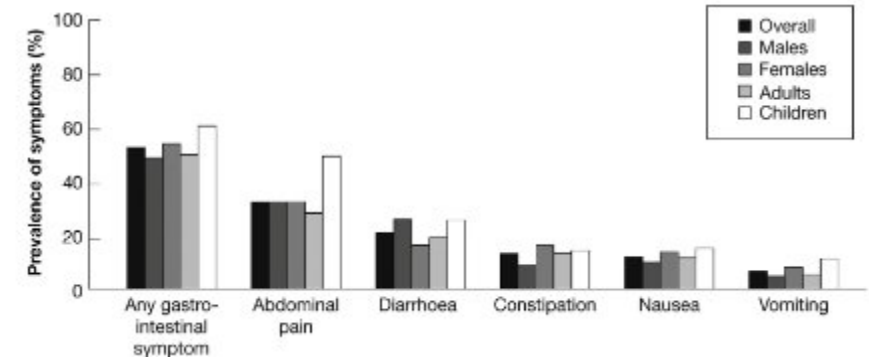
- Utrata słuchu nagle i postępująca
- Zawroty głowy
- Szumy uszne

## Narząd wzroku

- Cornea verticillata (⚡ 70% pacjentów)
- Zaćma przednia i tylna podtorebkowa
- Krętość naczyń spojówki i siatkówki

# Zajęcie przewodu pokarmowego

M.J. Hilz et al. / Digestive and Liver Disease 50 (2018) 429–437



Są obok bólu pierwszymi, a czasem jedynymi objawami choroby w jej początkowych stadiach

Najczęściej:

Popożytkowe bóle brzucha

Biegunki

Zaparcia

Nudności

Wymioty

M.J. Hilz et al. / Digestive and Liver Disease 50 (2018) 429–437

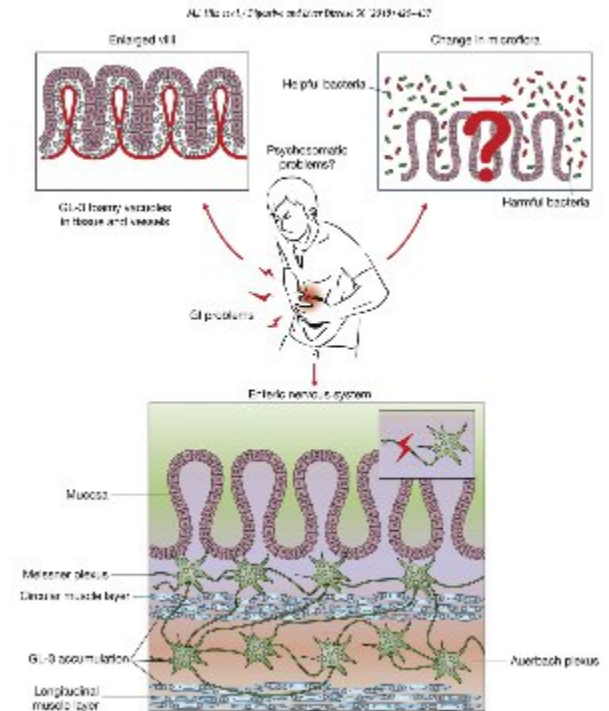
# Objawy

- Bóle brzucha: **najczęściej poposiłkowe, kurczowe, napadowe**
- **Okresowo bez żadnych dolegliwości – usypia czujność lekarzy**
- BIEGUNKA - Pojawia się u nawet 20% chorych
- Naglące parcie
- Zaburzenia kontroli oddawania stolca
- Nawet do 15 razy w ciągu doby!
- Nawet do 60% **dzieci** z chorobą Fabry'ego
- **Objawy nawet u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia**
- **Bardzo często pojawiają się zaraz po objawach bólowych kończyn lub równocześnie – co może sugerować inne podłoże bólu brzucha**

# Patofizjologia

Objawy wynikają z:

- Kumulacji złogów GI-3 w komórkach i naczyniach
- Zmiany mikroflory
- Zmniejszona ruchomość kosmków jelitowych
- Kumulacji złogów w splotach nerwowych – dysregulacja
- Kumulacja wewnątrzkomórkowa glikolipidów prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i ma działanie prozakrzepowe



# Co warto suplementować – najnowsze doniesienia

## 1. Witaminy z grupy B (zwłaszcza B6, B12, kwas foliowy)

- **Dlaczego:** pacjenci z chorobą Fabry'ego mogą mieć podwyższone stężenie homocysteiny, co zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe.
- **Cel suplementacji:** obniżenie poziomu homocysteiny i wsparcie funkcji neurologicznych.
- **Uwaga:** przed suplementacją warto oznaczyć poziom homocysteiny, B12 i kwasu foliowego.

## 2. Witamina D3 + wapń

- **Dlaczego:** chorzy często mają ograniczoną aktywność fizyczną z powodu bólu neuropatycznego, co może wpływać na gęstość kości.
- **Dodatkowo:** u kobiet z chorobą Fabry'ego osteopenia/osteoporoza może występować częściej.
- **Dawkowanie:** zgodnie z poziomem 25(OH)D; zwykle 2000–4000 IU dziennie, z wapniem tylko przy niedoborach dietetycznych.

## 3. Koenzym Q10

- **Dlaczego:** pomocny przy zmęczeniu, osłabieniu mięśni i wsparciu funkcji mitochondrialnych.
- **Dane naukowe:** ograniczone, ale niektórzy pacjenci zgłaszają poprawę energii przy jego stosowaniu.

## • ♦ 4. Kwasy tłuszczowe omega-3

- **Dlaczego:** działanie przeciwzapalne i potencjalnie ochronne dla układu sercowo-naczyniowego i nerek.
- **Dawkowanie:** 1-2 g dziennie kwasów EPA/DHA (z ryb lub suplementów).

## • ♦ 5. Magnez

- **Dlaczego:** może łagodzić skurcze mięśni, które u niektórych pacjentów są objawem choroby.
- **Uwaga:** należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością nerek.

## 6. Karnityna

- **Dlaczego:** potencjalnie pomocna w przypadku zmęczenia mięśniowego; niedobory bywają wtórne do dysfunkcji mitochondrialnej.
- **Uwaga:** brak jednoznacznych zaleceń, ale bywa stosowana indywidualnie.

- **hydroksymaślan sodu (!)**

# ZMIANY SKÓRNE



# Objawy skórne – na co zwrócić uwagę?

- ❑ Wynikają z miejscowego poszerzenia naczyń krwionośnych w powierzchownych warstwach skóry
- ❑ Stwierdza się je u około 2/3 mężczyzn i 1/3 kobiet
- ❑ Skupiska punkcikowatych, ciemnoczerwonych lub sinych, niekiedy lekko się łuszczących zmian

## Zajęty obszar:

- szczególnie w okolicy pępka i narządów moczowo-płciowych
  - ale również na skórze klatki piersiowej
  - pogranicze czerwieni wargowej,
  - błona śluzowa jamy ustnej
  - Spojówki
- ❑ Na ogół są symetryczne i nie bledną po uciśnięciu

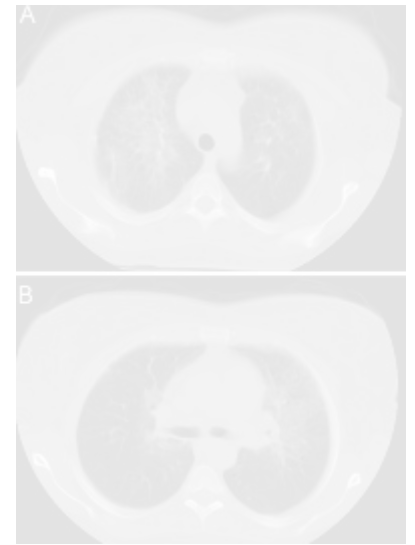


# OBJAWY NIETYPOWE



# Zajęcie układu oddechowego

- Zajęcie płuc, szczególnie małych dróg oddechowych



## OBJAWY:

- Duszność, kaszel, świszczący oddech, zmęczenie
- Nietolerancja wysiłku fizycznego
- Restrykcyjna choroba płuc (zredukowana TLC i VC) oraz upośledzona wymiana gazowa (zmniejszona DLCO)



REVIEW ARTICLE

## Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation – a systematic review

Camilla Kara Svensson<sup>1\*</sup>, Ulla Feldt-Rasmussen<sup>2</sup> and Vibeke Backer<sup>1</sup>

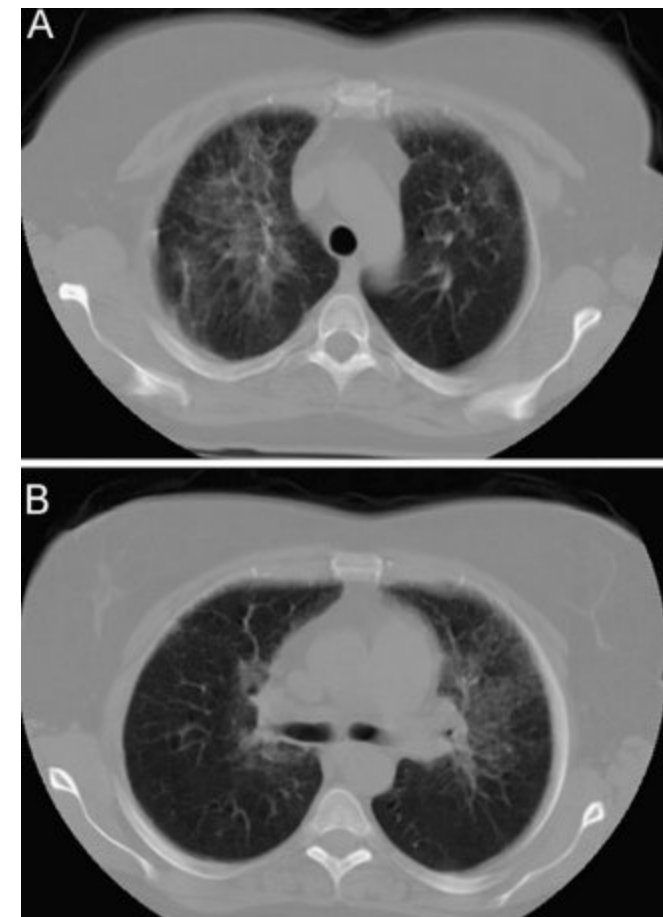
<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Kumulacja złogów : prowadzi do chorób małych i średnich dróg oddechowych poprzez dwa mechanizmy: magazynowanie Gb3 i hiperplazja dróg oddechowych

### *Clinical Report*

## Pulmonary Manifestations of Fabry Disease and Positive Response to Enzyme Replacement Therapy

Woojin Kim,<sup>1\*</sup> Reed E. Pyeritz,<sup>2,3</sup> Barbara A. Bernhardt,<sup>2</sup> Michael Casey,<sup>4</sup> and Harold I. Litt<sup>1</sup>



# Zaburzenia psychiczne a choroba Fabry'ego

Eur Child Adolesc Psychiatry (2017)  
DOI 10.1007/s00787-016-0908-4

REVIEW

Can psychiatric cl  
of metabolism?

A. Simons<sup>1,2,4</sup> · F. Eyskens<sup>1</sup> ·

ADHD

Autyzm

Zaburzenia przyjmowania  
pokarmów

Trudności w nauce

Psychoza

	of abstracts viewed	Numbers of articles included for review
Autism	559	101
Eating disorders	1513	18
Learning disorders	726	49
Psychosis	1327	47
Total (including review)	4441	249

# Maski choroby Fabry'ego

- **zmiany demielinizacyjne** w oun, po wykluczenie stwardnienia rozsianego – zasadne jest przeprowadzenie diagnostyki w kierunku FD
- **choroby reumatologiczne** – jak toczeń, choroby zapalne, rodzinna gorączka śródziemnomorska.
- niektóre z kłębuszkowych zapaleń nerek – np. ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (z ang. **FSGS**)

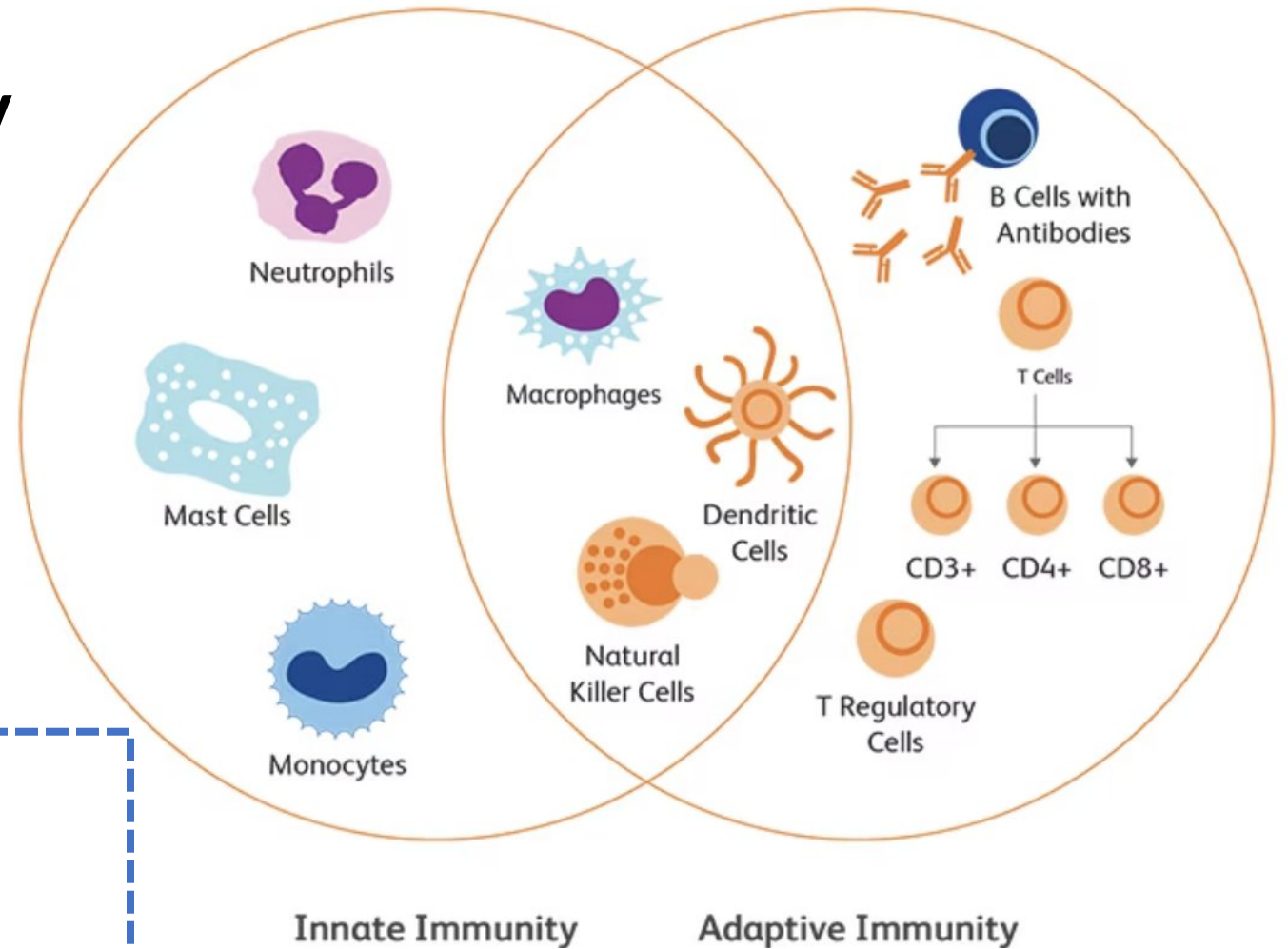
## UWAGA!

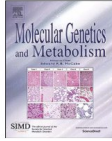
Według doniesień pacjenci z chorobą Fabry'ego bardzo często trafiają w trakcie swojej drogi diagnostycznej właśnie na oddziały reumatologiczne i to między innymi właśnie tam powinniśmy częściej wykonywać badania przesiewowe.

# Objawy reumatologiczne w chorobie Fabry'ego

# Układ immunologiczny

Zarówno wrodzony jak i nabyty bierze udział w rozwoju zmian w FD



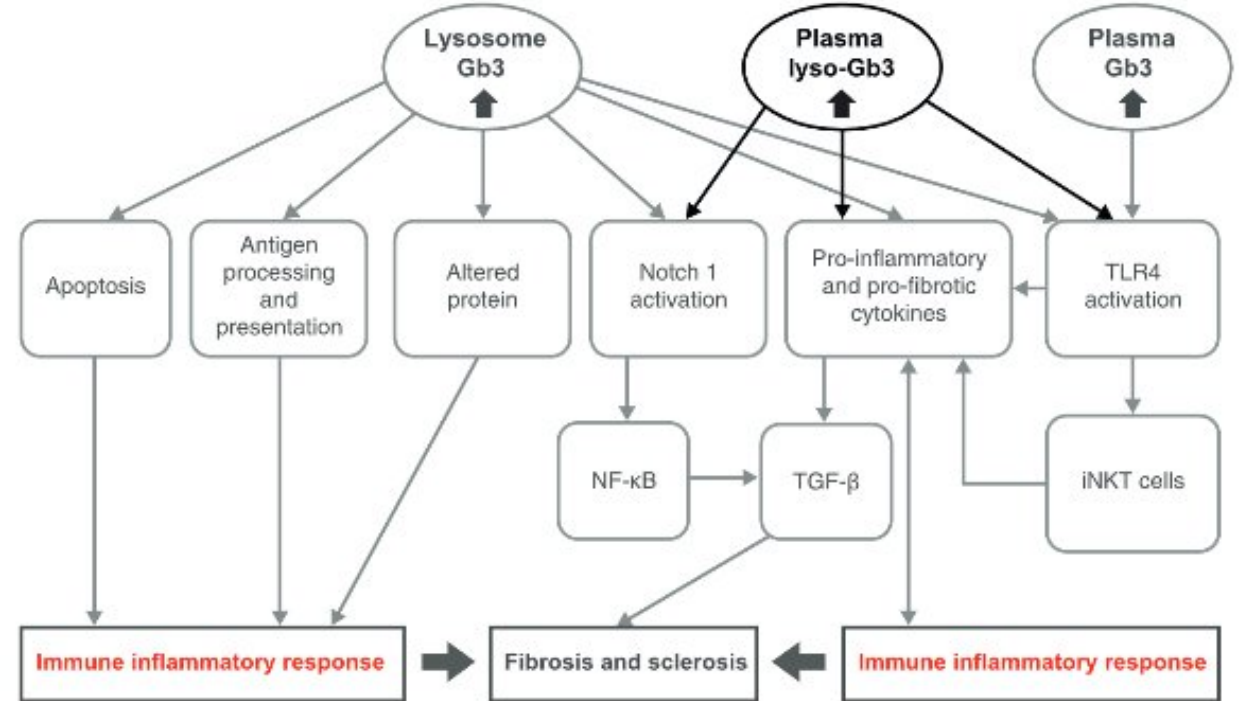


Minireview

### Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis

Paula Rozenfeld<sup>a,\*</sup>, Sandro Feriozzi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> IIFP (Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos) UNLP, CONICET, Facultad de Ciencias Exactas, Buenos Aires, Argentina  
<sup>b</sup> Nephrology and Dialysis Unit, Belcolle Hospital, Viterbo, Italy



**Sama obecność glikosfingolipidów  
– stymuluje układ immunologiczny**

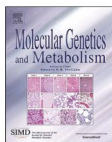


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ymgme](http://www.elsevier.com/locate/ymgme)



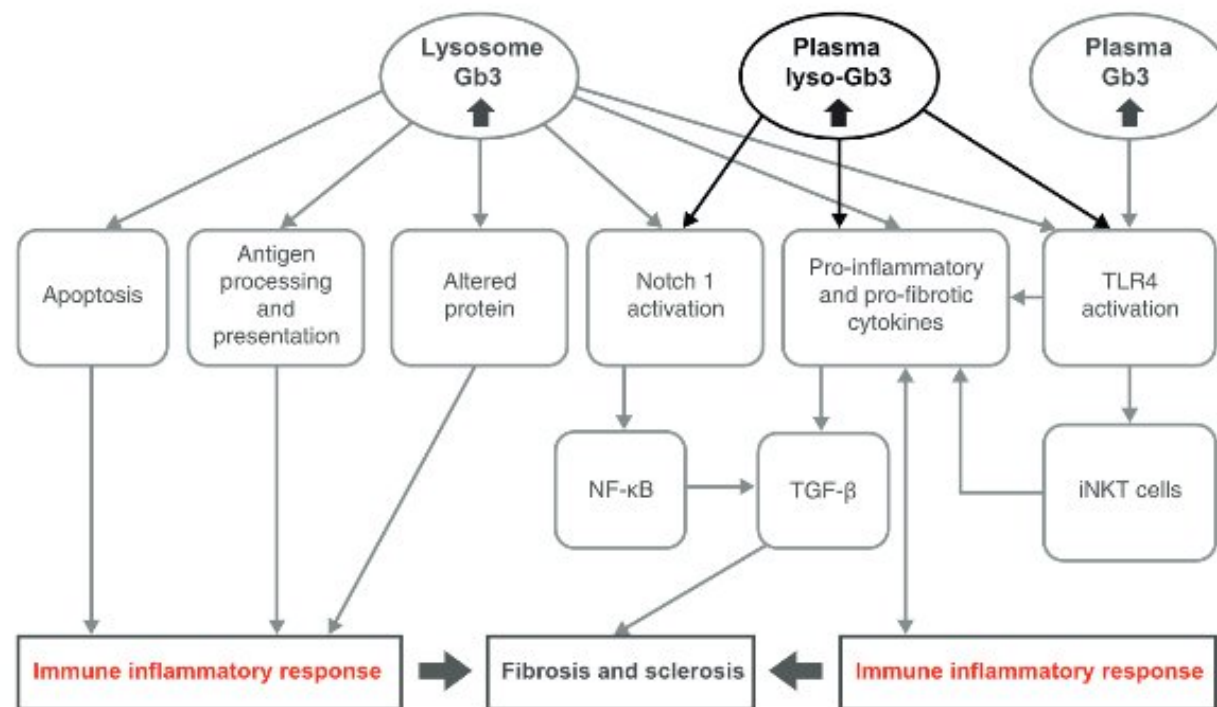
Minireview

### Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis

Paula Rozenfeld<sup>a,\*</sup>, Sandro Feriozzi<sup>b</sup>

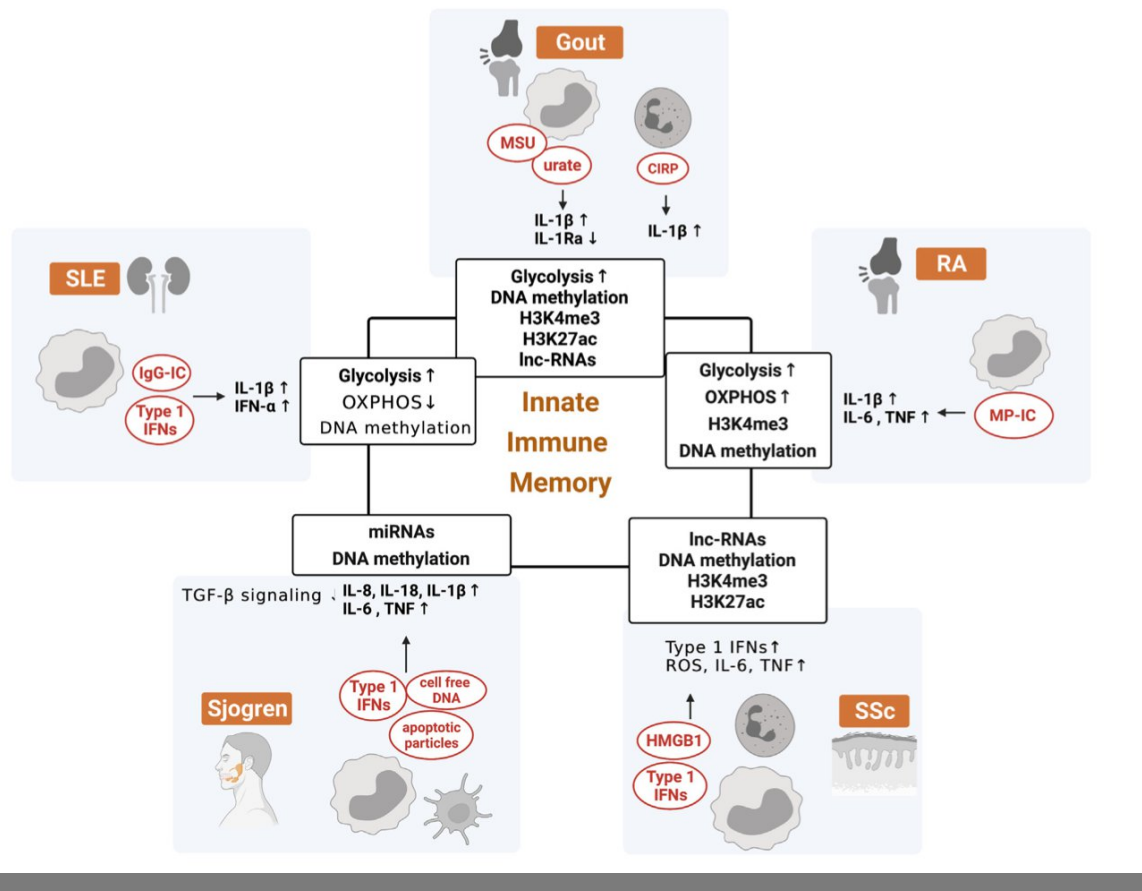
<sup>a</sup> IIFP (Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos) UNLP, CONICET, Facultad de Ciencias Exactas, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Nephrology and Dialysis Unit, Belcolle Hospital, Viterbo, Italy



**Sama obecność glikosfingolipidów  
– stymuluje układ immunologiczny**

# FD a objawy kierujące do reumatologa?



Wykazano wiele punktów wspólnych dla choroby Fabry'ego i:

- Tocznia układowego,
- Reumatoidalnego zapalenia stawów,
- Zespołu Sjogrena
- Twardziny układowej

<sup>1</sup>M. Badii, O. Gaal, R.A. Popp et al. *Joint Bone Spine* 89 (2022) 105364

<sup>2</sup>Martinez P, Aggio M, Rozenfeld P. High incidence of autoantibodies in Fabry disease patients. *J Inherit Metab Dis*. 2007 Jun;30(3):365-9.

<sup>3</sup>Medeea Badii, Orsolya Gaal, Radu A. Popp, Tania O. Crişan, Leo A.B. Joosten, *Trained immunity and inflammation in rheumatic diseases, Joint Bone Spine, Volume 89, Issue 4, 2022*

# Wyniki badań pacjentów z objawami reumatologicznymi

- W badaniu Vordenbäumen i wsp. przeprowadzili sekwencjonowanie GLA u 798 dorosłych pacjentów z **wczesnym niezróżnicowanym zapaleniem stawów** (zdefiniowali jako kliniczne zapalenie stawów trwające  $\leq 26$  tygodni w  $\geq 2$  stawach lub 1 staw ze sztywnością poranną  $> 30$  min)
- Ponadto przeanalizowali retrospektywnie dokumentację medyczną 107 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem FD, w tym 70 mężczyzn i 37 kobiet w wieku od 18 do 69 lat (mediana 37 lat)
- **96 ze 107 pacjentów (89,7%) miało historię klasycznego fenotypu FD z dzieciństwa lub okresu dojrzewania**
- **Wystąpiło jednak znaczne opóźnienie w rozpoznaniu, sięgające 51 lat (mediana 18 lat)**

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215516>

# Wyniki badań c.d.

- W momencie rozpoznania pacjenci zwykle prezentowali obraz kliniczny choroby ogólnoustrojowej z łagodnym do umiarkowanego białkomoczem z zaburzeniami czynności nerek lub bez (86%), przerostem lewej komory (54,2%), zmianami w istocie białej w badaniu MRI mózgu (48,6% ) i/lub udar w wywiadzie (16,8%)
- **nawet 25% prezentowało objawy choroby reumatycznej i tak było leczonych**
- **Częstymi przyczynami skierowań do reumatologa były wysypka skórna i ból neuropatyczny, ból stawów, objaw Raynauda**

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-024-01908-9> dostep 06/2025



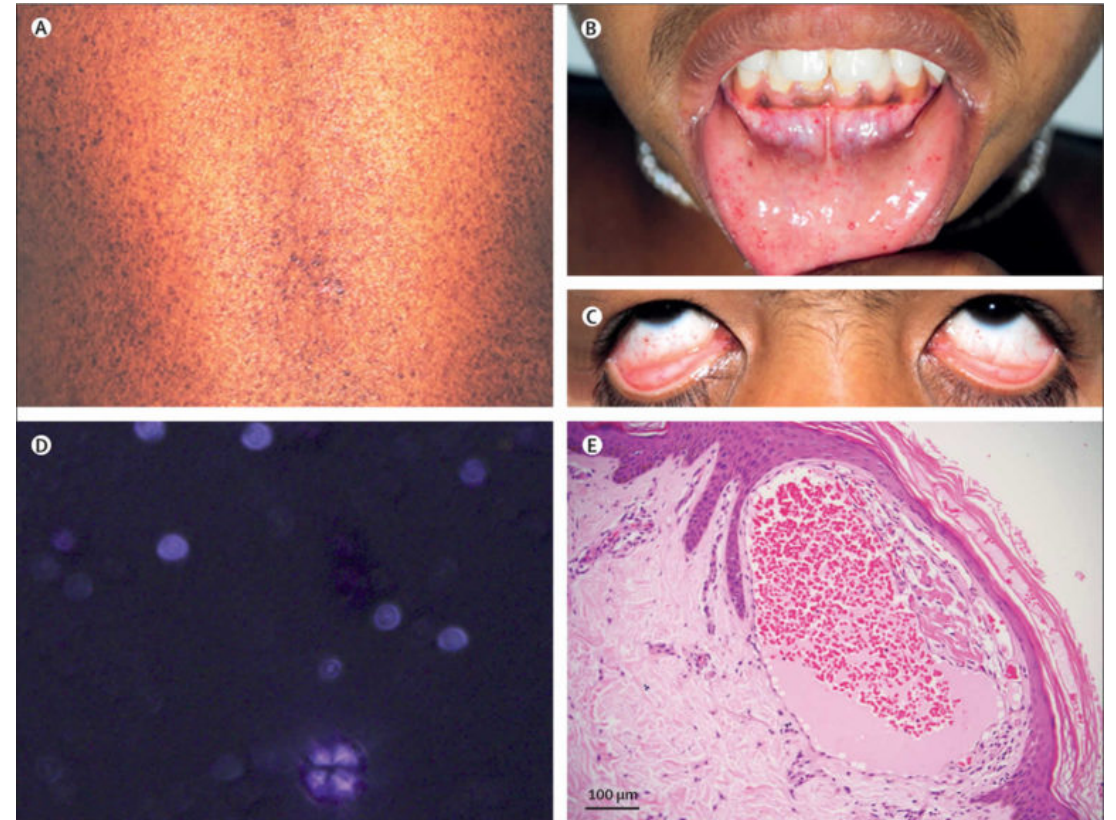
# Inne maski choroby Fabry'ego

- **Aseptyczne zapalenia szyjki głowy kości udowej** (w FD dochodzi do niedokrwienia na skutek dysfunkcji w ścianie naczyń i wtórnego niedokrwienia ---- > pacjent często diagnozowany reumatologicznie
- **Osteopenia, osteoporoza** – wtórna:  
do zaburzeń wchłaniania w FD, do przyjmowania karbamazepiny z powodu bólu neuropatycznego, przewlekłej choroby nerek, niskiej masy ciała, niskiej aktywności fizycznej, ale również z powodu kumulacji Gb3 w kościach
- **Zaburzenia wzrastania i dojrzewania** – poszukiwanie min. przyczyn kostnych

# Objawy stomatologiczne

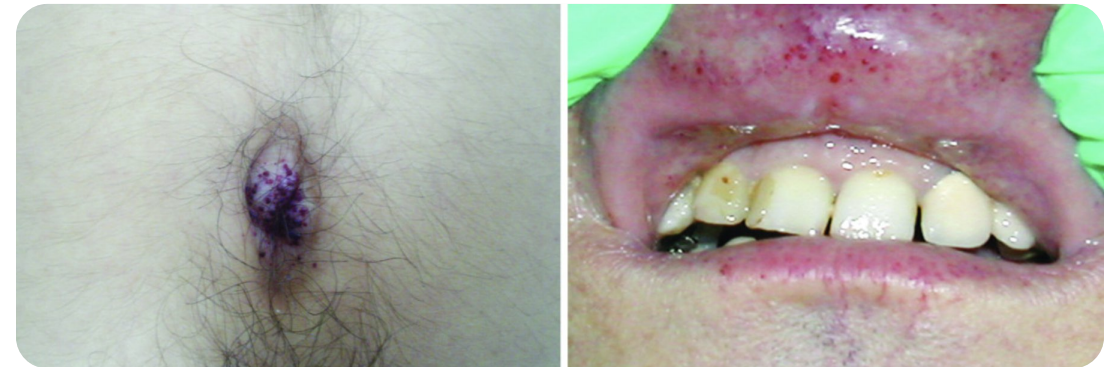
# Zmiany w Jamie ustnej

- 1. Hipohydrozja i kserostomia (suchość w ustach)** – uszkodzenie gruczołów ślinowych prowadzi do zmniejszonego wydzielania śliny, co zwiększa ryzyko próchnicy i infekcji jamy ustnej.
- 2. Angiokeratomy w jamie ustnej** – drobne, czerwono-fioletowe zmiany naczyniowe mogą występować na błonie śluzowej jamy ustnej, wargach i języku.
- 3. Parodontoza i zwiększona podatność na infekcje dziąseł** – ze względu na osłabioną funkcję odpornościową i niedostateczne nawilżenie jamy ustnej.



# c.d.

- 1. Nieprawidłowości w budowie zębów** – np. zmniejszona mineralizacja szkliwa, co może prowadzić do nadwrażliwości zębów i zwiększonego ryzyka próchnicy.
- 2. Dysestezja (ból neuropatyczny w jamie ustnej)** – pacjenci mogą odczuwać pieczenie, mrowienie lub ból w jamie ustnej i języku, niezwiązane z typowymi problemami stomatologicznymi.
- 3. Zaburzenia smaku** – wynikające z uszkodzenia nerwów czuciowych.
- 4. Problemy z gojeniem ran** – np. po ekstrakcjach zębów lub innych zabiegach stomatologicznych.



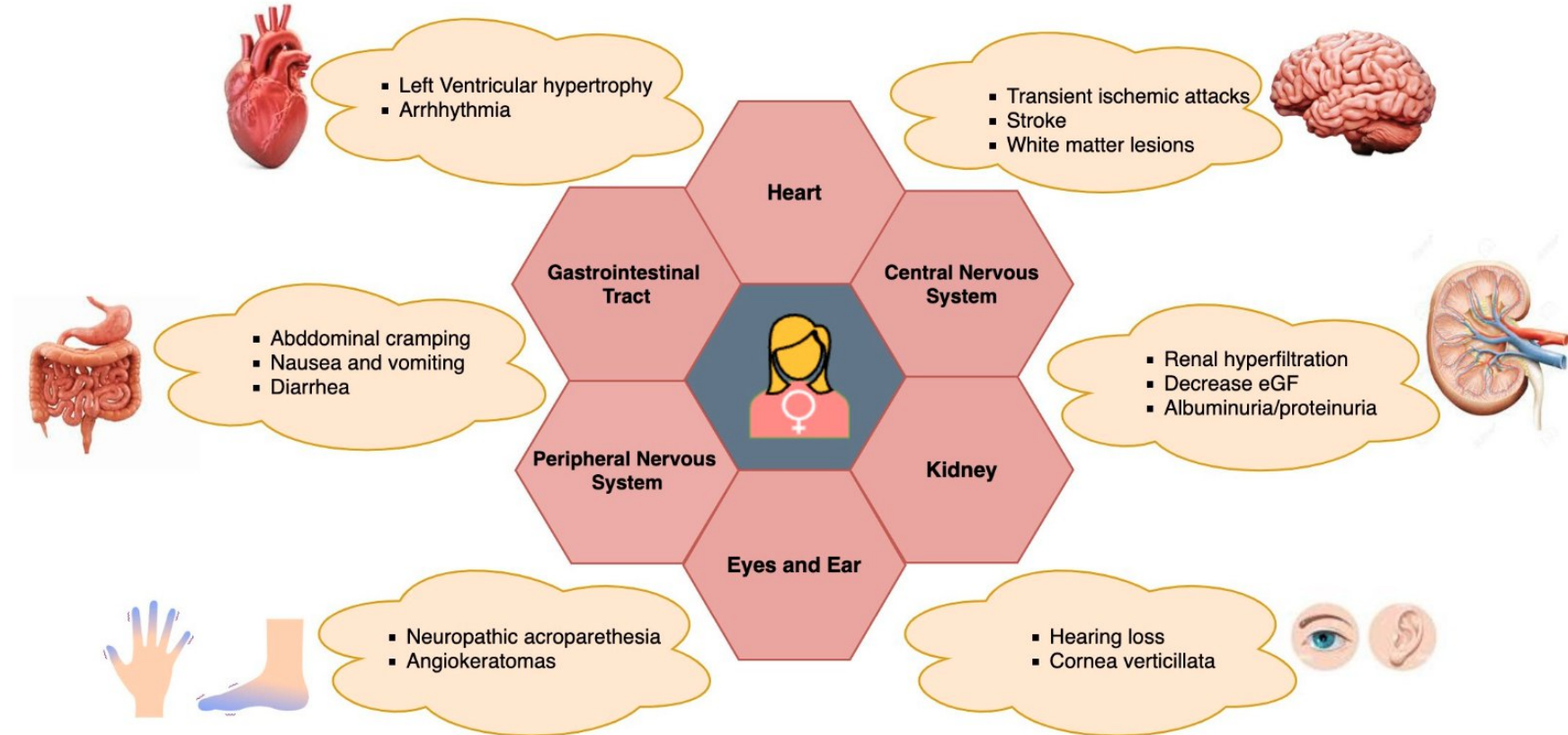
# Kobiety z chorobą Fabry'ego



# Przypomnienie – kobiety chorują z całym spektrum objawów FD

## Objawy:

- kardiologiczne
- neurologiczne
- nefrologiczne
- gastrologiczne
- okulistyczne
- laryngologiczne

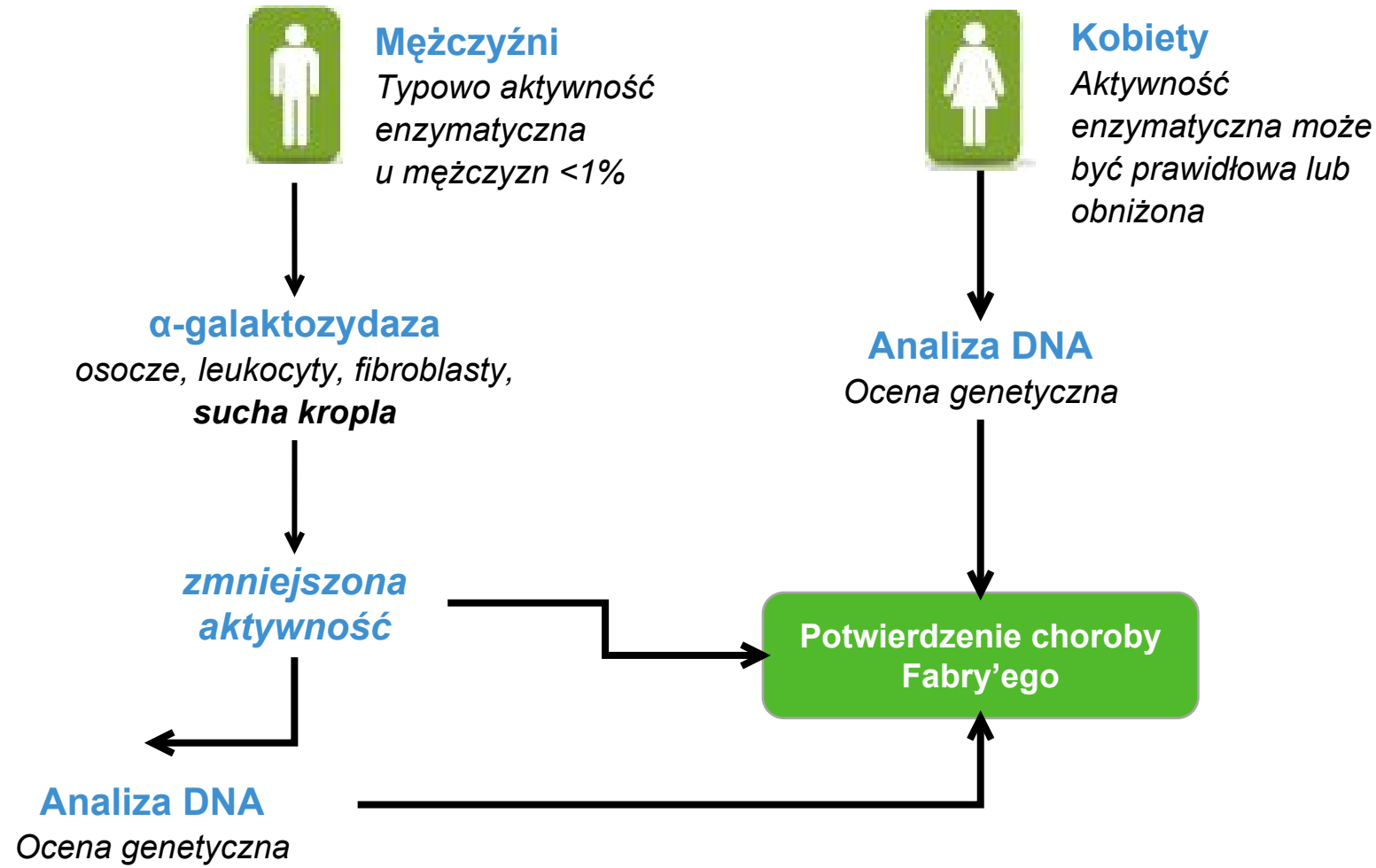


# Diagnostyka FD

---

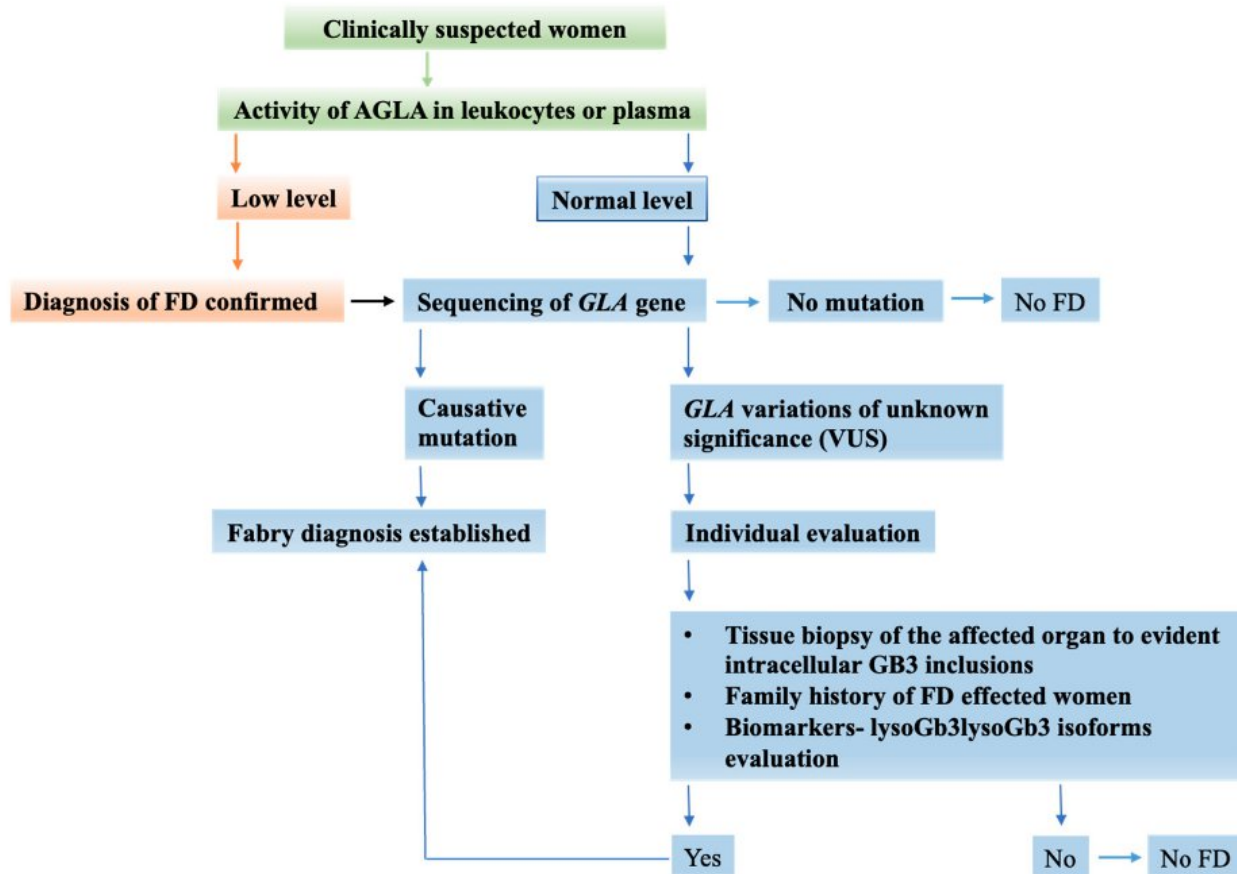
- Wciąż średni czas od wystąpienia objawów do rozpoznania choroby Fabry'ego **to około 12 - a według niektórych źródeł - nawet 15 lat**
- Choroba Fabry'ego potwierdzana jest u mężczyzn poprzez ocenę aktywności  $\alpha$  galaktozydazy A w osoczu (metodą suchej kropli krwi), w leukocytach lub fibroblastach lub w przypadku stwierdzenia deficytu enzymatycznego w badaniu genetycznym.
- U kobiet, potwierdzenie rozpoznania opiera się na ocenie genetycznej mutacji w genie GLA, gdyż aktywność enzymu może pozostawać w zakresie wartości prawidłowych

# Ścieżka diagnostyczna w chorobie Fabry'ego – pamiętajmy, że inna u kobiet i mężczyzn!!



1. Gal et al. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:509-14;
2. Oqvist et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1736-43;
3. Reuser et al. *Mol Genet Metab* 2011;104:144-8.; A. Ortiz et al *MGM* 2018

# Algorytm diagnostyczny u kobiety z FD



- **UWAGA!**

pacjentki objawowe, z wynikiem – wariantu o niejasnej patogenności – wskazanie do ponownej oceny i indywidualnej konsultacji (!)

potwierdzenie narządowych nacieków lyso-gb3  
- może wystarczyć do kwalifikacji do terapii

# Duże rozbieżności w wynikach enzymatycznych - płeć żeńska - wybrane wyniki

	<b>Result</b>	<b>Unit</b>	<b>Cut-off value</b>
alpha-Galactosidase	1.2	µmol/L/h	> 2.8
lyso-GL-3	9.0	ng/mL	< 3.5
	<b>Result</b>	<b>Unit</b>	<b>Cut-off value</b>
alpha-Galactosidase	1.6	µmol/L/h	> 2.8
lyso-GL-3	5.2	ng/mL	< 3.5
	<b>Result</b>	<b>Unit</b>	<b>Cut-off value</b>
alpha-Galactosidase	0.4	µmol/L/h	> 2.8
lyso-GL-3	22.7	ng/mL	< 3.5
	<b>Result</b>	<b>Unit</b>	<b>Cut-off value</b>
alpha-Galactosidase	1.2	µmol/L/h	> 2.8
lyso-GL-3	9.0	ng/mL	< 3.5

*Materiały własne Autora.*

# Podstawowe informacje

REVIEW

Open Access

## Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry



Michael Beck<sup>1</sup>, Uma Ramaswami<sup>2\*</sup>, Elizabeth Hernberg-Ståhl<sup>3</sup>, Derralynn A. Hughes<sup>2</sup>, Christoph Kampmann<sup>4</sup>, Atul B. Mehta<sup>5</sup>, Kathleen Nicholls<sup>6</sup>, Dau-Ming Niu<sup>7</sup>, Guillem Pintos-Morell<sup>8</sup>, Ricardo Reisin<sup>9</sup>, Michael L. West<sup>10</sup>, Jörn Schenk<sup>11</sup>, Christina Anagnostopoulou<sup>11</sup>, Jaco Botha<sup>11</sup> and Roberto Giugliani<sup>12</sup>

- **Według danych z Fabry Outcome Survey (FOS):**
- **56,6% nieleczonych kobiet spełniało kryteria do rozpoczęcia leczenia, mimo że nie otrzymywały terapii**
- **59% kobiet** miało zajęcie serca w wieku średnio 33,5 lat
- **14% kobiet** doświadczyło poważnych zdarzeń sercowych w wieku średnio 54 lat

# W innej ocenie

Females with Fabry disease:  
an expert opinion on diagnosis,  
clinical management, current  
challenges and unmet needs

Antonino Tuttolomondo<sup>1\*</sup>, Cristina Chimenti<sup>2</sup>, Vittoria Cianci<sup>3</sup>,  
Maurizio Gallieni<sup>4</sup>, Chiara Lanzillo<sup>5</sup>, Antonella La Russa<sup>6</sup>,  
Giuseppe Limongelli<sup>7</sup>, Renzo Mignani<sup>8,9</sup>, Iacopo Olivetto<sup>10</sup>,  
Federico Pieruzzi<sup>11,12</sup> and Antonio Pisani<sup>13</sup>

- W wieloośrodkowym badaniu w Niemczech - **34% kobiet (224) nie otrzymywało ERT - mimo ewidentnych wskazań do leczenia**
- **42% z leczonych** miało już na wstępie minimum **dwie lub trzy różne poważne manifestacje choroby**
- W Hiszpanii - **57% kobiet z FD nie otrzymało leczenia - POMIMO POWAŻNEGO zajęcia narządowego**

# Rozpoznanie i co dalej?



# Kogo leczyć?

***Ale nie tylko***

Leczenie

Wariant patogeny w genie GLA, zajęcie narządowe: nerki, serce, mózg

Ból,  
Akroparastezie,  
neuropatia

Podwyższone lyso-Gb3

# Stopniowe odstępowanie od odmiennego kwalifikowania kobiet

OBJAWY narządowe –  
markery stosowane w  
praktyce

Brak przeciwwskazań

Leczenie



## Clinical work-up findings

**Urine:** Albuminuria (albumin-creatinine-ratio in spontaneous urine; A1-A3) /proteinuria (protein-creatinine ratio in spontaneous urine)

**Blood:** hyperfiltration or decreased glomerular filtration rate determined by eGFR (G1-G5)

**Kidney ultrasound:** parapelvic cysts only in men with classic FD

**Cardiac imaging** (ECHO, CMR): hypertrophic cardiomyopathy; low longitudinal myocardial function; low longitudinal strain (mainly at basal inferolateral wall level); cardiac fibrosis (LGE mainly at basal inferolateral wall level on cardiac MRI); low T1 values at native MRI T1 mapping

**ECG:** short PR, LVH, ST-T changes, bradycardia, chronotropic incompetence, cardiac arrhythmia (atrial fibrillation, non-sustained ventricular tachycardia)

**Biomarkers:** high BNP/NT-proBNP, high-sensitivity troponin  
High pulse-wave velocity

EMG: sensation neuropathy  
Sudoscan

Cerebral imaging: white matter lesions, TIA, ischemic stroke, and (less frequently) hemorrhagic stroke  
Microbleeds  
Stroke

# Zmiana podejścia - nawet bez typowych objawów

- Czekanie na pełnoobjawowe uszkodzenie narządów **nie powinno mieć miejsca**
- U nieleczonych kobiet **ryzyko powikłań i zgonu jest podwyższone**
- U kobiet z późno ujawniającą się („late-onset”) odmianą choroby Fabry’ego zaleca się wdrożenie ERT **przy dowolnych dowodach uszkodzenia nerek, serca lub OUN związanych z chorobą** – nawet jeśli brak typowych objawów klinicznych, o ile zmiany te można przypisać Fabry’emu
- **Odejście od sztywnej zasady „tylko przy objawach klinicznych”** w kierunku wcześniejszej interwencji u pacjentek najbardziej zagrożonych

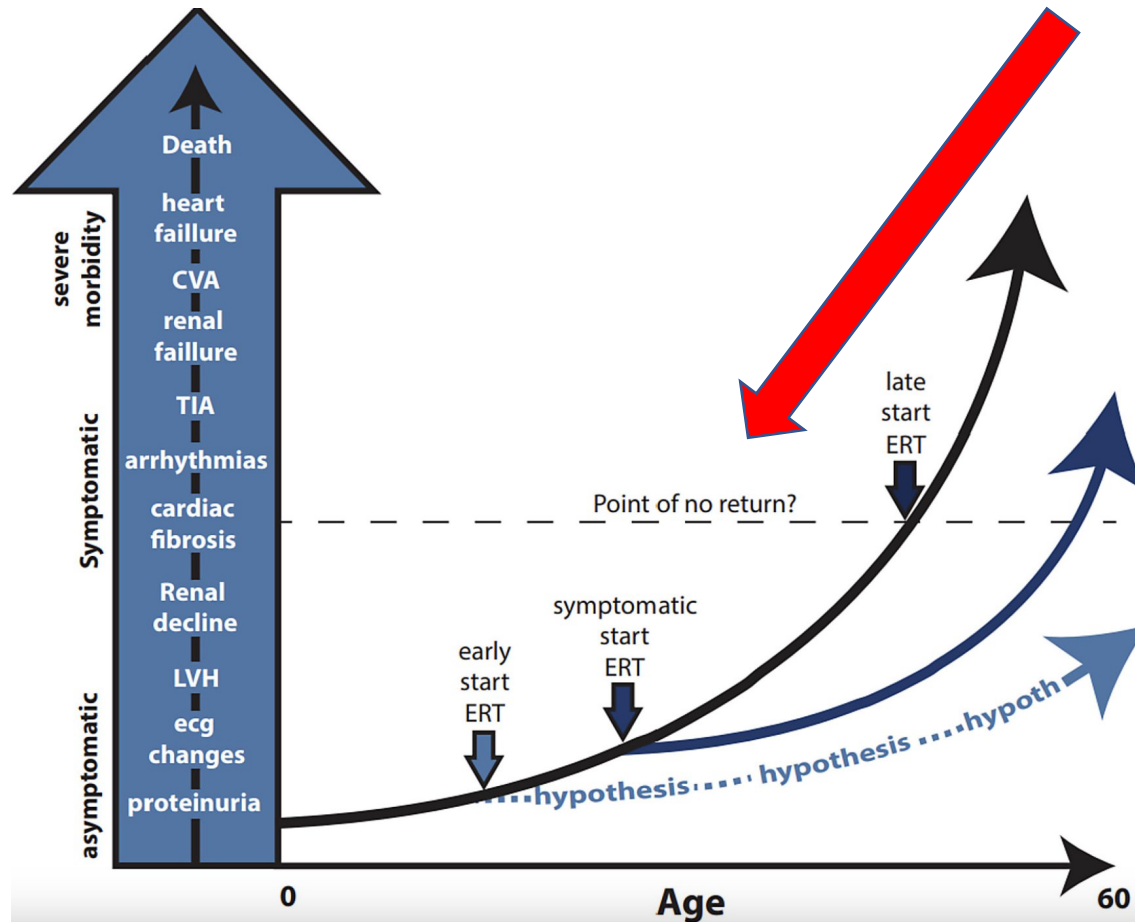
*Front. Cardiovasc. Med.*, 12 March 2025

*Sec. Hypertension*

Volume 12 - 2025 | <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1536114>

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

# Wpływ momentu rozpoczęcia terapii na rozwój powikłań w FD



Punkt „bez powrotu”

# A jak to wyglądało słowami Pacjentelek?

- „powiedziano mi, że kobiety nie chorują, więc na lata przestałam się kontrolować, nie zbadałam też córki, bo nie wiedziałam, że muszę”
- „powiedziano mi, że jak planuje dziecko nie powinnam rozpoczynać leczenia”
- „chciałam przebadać swoje dziecko, usłyszałam, że skoro to dziewczynka to powinnam poczekać do 18 roku życia”
- „chciałabym wysłać, kiedyś do psychiatry tych wszystkich lekarzy, którzy przez lata wysyłali mnie”

# Ocena jakości życia i objawów psychicznych:

- Wypełnienie **kwestionariuszy QoL** (między innymi nasilenie bólu, ocena samopoczucia, możliwość pracy, codziennego funkcjonowania psychospołecznego)
- **WAŻNE!** Odpowiednio sformułowane, bezpośrednio zadane pytania ujawniają np. postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku, epizody bólu, których pacjentka może nie zgłosić samoistnie
- Wsparcie psychologiczne powinno stanowić integralną część opieki nad chora
- W razie konieczności możliwość leczenia psychiatrycznego

*Brand, E., Linhart, A., Deegan, P. et al. Clinical management of female patients with Fabry disease based on expert consensus. Orphanet J Rare Dis 20, 7 (2025).  
<https://doi.org/10.1186/s13023-024-03500-7>*

# Objawy gastrologiczne – również u kobiet – wskazanie do leczenia – przede wszystkim do ERT



## **Understanding the gastrointestinal manifestations of Fabry disease: promoting prompt diagnosis**

*Ther Adv Gastroenterol*

2016, Vol. 9(4) 626–634

DOI: 10.1177/  
1756283X16642936

© The Author(s), 2016.  
Reprints and permissions:

of dysmotility that are encountered in many other disorders. The gastrointestinal symptoms can often be one of the presenting signs of the disease in childhood, but can be misdiagnosed by gastroenterologists for many years due to their nonspecific presentation. As the chief treatment for Fabry is enzyme-replacement therapy that has been shown to stabilize and possibly reverse disease course, recognition of these symptoms and early diagnosis in an attempt to prevent progression with treatment, is critical.

by gastroenterologists for many years due to their nonspecific presentation. As the chief treatment for Fabry is enzyme-replacement therapy that has been shown to stabilize and possibly reverse disease course, recognition of these symptoms and early diagnosis in an attempt to prevent progression with treatment, is critical.

# Czy kobiety w ciąży mogą kontynuować ERT?

- **Tak** – w wybranych przypadkach ERT może być kontynuowana w ciąży, ale decyzja musi być **indywidualna** i zależy od:
  - aktywności choroby
  - ryzyka progresji w czasie ciąży
  - dobrostanu płodu i matki
- **ERT nie jest formalnie przeciwwskazana w ciąży**
- **ERT w niewielkim stopniu przenikają przez łożysko**
- ERT nie ma działania teratogennego
- dostępne są opisy przypadków kobiet, które **bezpiecznie kontynuowały ERT w ciąży** – przy aktywnej chorobie (białkomocz, ból neuropatyczny, zajęcie serca)
- **Migalastat – przeciwwskazany w ciąży i należy go odstawić przed planowaną ciążą (kat. X – brak danych bezpieczeństwa), konieczna antykoncepcja w trakcie leczenia**

# A czy kobiety podczas ERT powinny stosować antykoncepcję?

- **Formalnie – NIE**
- **ERT nie ma przeciwwskazań do stosowania w ciąży, jednak:**
  - dlatego większość wytycznych i charakterystyk produktu leczniczego (ChPL) **zaleca unikanie ciąży w trakcie leczenia ERT, o ile nie ma pilnych wskazań do jego kontynuowania w tym okresie**
- **Zalecenie praktyczne: kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące ERT powinny stosować skuteczną antykoncepcję, jeśli nie planują ciąży**

# Zalecane metody antykoncepcji u kobiet z FD

Gold et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2022) 17:41  
<https://doi.org/10.1186/s13023-022-02188-x>

Orphanet Journal of  
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access


## Contraceptive use in women with inherited metabolic disorders: a retrospective study and literature review




Jessica I. Gold<sup>1\*</sup>, Nina B. Gold<sup>2</sup>, Diva D. DeLeon<sup>3,4</sup> and Rebecca Ganetzky<sup>4,5</sup>

Metoda	Rekomendacja	UWAGI
Wkładka wewnątrzmaciczna	TAK	Wysoka skuteczność, brak interakcji
Antykoncepcja barierowa + spermicydy	TAK	Mniejsza skuteczność – zalecane łączenie metod
Tabletki hormonalne (dwu lub jednoskładnikowe)	Ocena ryzyka	Ryzyko sercowo naczyniowe i powikłania zakrzepowe
Implant, plastry, krążek dopochwowy	Tylko u wybranych pacjentek	Jeśli nie ma p/wskazań kardiologicznych
Sterylizacja	TAK, jeśli kobieta nie planuje ciąży	W sytuacji, gdy nie ma planów prokreacyjnych

# Zabiegi medycyny estetycznej w FD

-  **1. Laseroterapia**
- **Potencjalne zagrożenia:**
  - U pacjentów z chorobą Fabry'ego występują zaburzenia mikrokrażenia i zmiany skórne (angiokeratoma), które mogą wpływać na gojenie i reakcję na zabiegi termiczne.
  - Ryzyko opóźnionego gojenia, przebarwień lub nadmiernego stanu zapalnego.
- **Zalecenia:**
  - Unikać agresywnych zabiegów frakcyjnych lub głębokich peelingów laserowych.
  - Preferować delikatne tryby (np. lasery niskiej mocy, IPL) po wcześniejszej konsultacji dermatologicznej.
  - Nie stosować w miejscach z angiokeratoma lub gdzie skóra jest zmieniona chorobowo.

# Zabiegi c.d.

-  **2. Toksyna botulinowa (botoks)**
- **Potencjalne zagrożenia:**
- Brak danych wskazujących na bezpośrednie interakcje z patofizjologią choroby Fabry'ego.
- U pacjentów z polineuropatią czuciową (częsta w Fabrym) – teoretycznie większa wrażliwość na toksynę botulinową.
- **Zalecenia:**
- Może być stosowany, ale ostrożnie – rozpocząć od minimalnych dawek.
- Należy poinformować lekarza wykonującego zabieg o neuropatii i innych objawach Fabry'ego.

# C.d.

- **3. Kwas hialuronowy**
- **Potencjalne zagrożenia:**
- Ryzyko obrzęków i przedłużonego stanu zapalnego może być nieco zwiększone przy zaburzeniach limfatycznych i naczyniowych.
- Wypełniacze mogą być gorzej metabolizowane, ale nie ma twardych danych o zwiększonym ryzyku powikłań u pacjentów z Fabrym.
- **Zalecenia:**
- Wybierać produkty z udokumentowanym profilem bezpieczeństwa.
- Unikać dużych objętości i głębokich iniekcji u pacjentek z objawami obrzękowymi, np. w kończynach.

# BARDZO WIELE ZALEŻY OD NAS



Darmowe źródło Google

[katarzyna.muras-szwedziak@umed.lodz.pl](mailto:katarzyna.muras-szwedziak@umed.lodz.pl)

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii  
i Transplantologii Nerek  
Pracownia Chorób Rzadkich  
Ośrodek Terapii Jednodniowej  
Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi