

Wczesne rozpoznanie i leczenie choroby Fabry'ego u dzieci rola opieki pediatrycznej i rodzinnej

Dariusz Rokicki

Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Zjazd Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego
Międzyborów, 27.06.2025



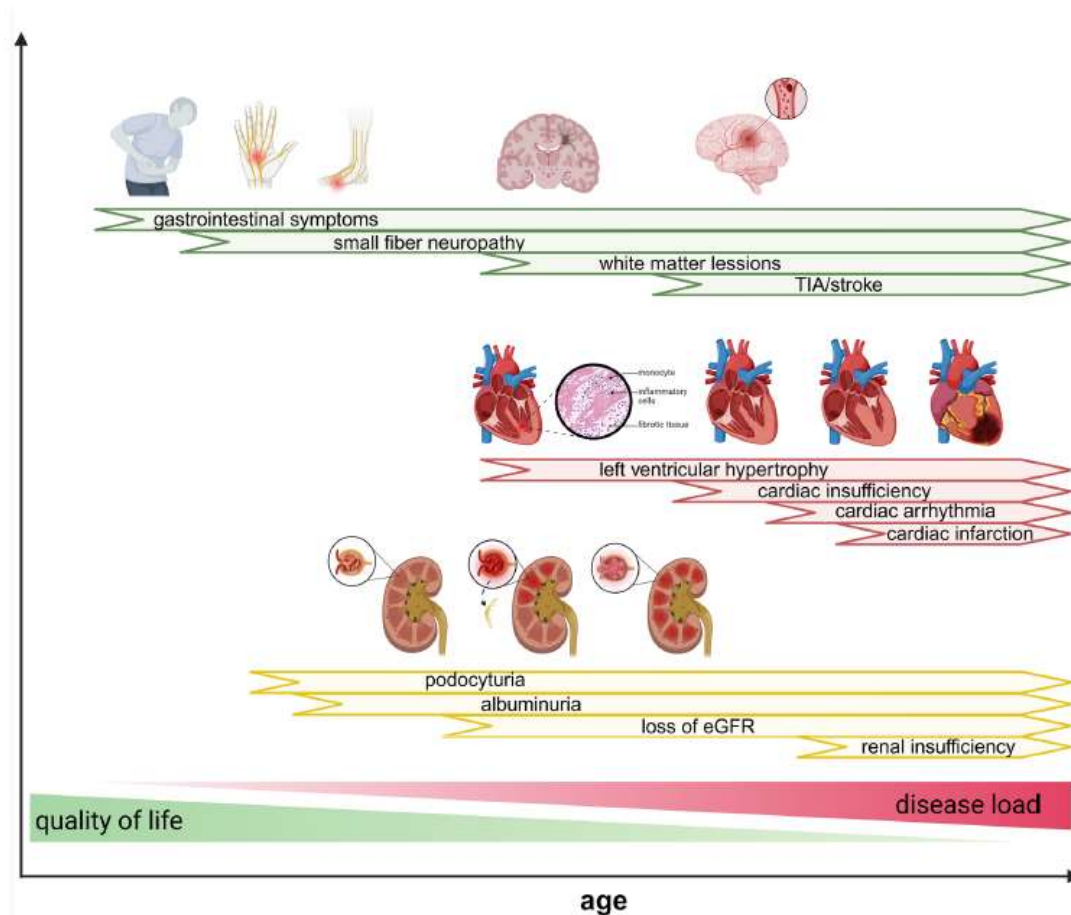
Konflikt interesów

Autor współpracuje z firmą TAKEDA.

Treść prezentacji jest sponsorowana, a odzwierciedla wyłącznie stanowisko autora.

Choroba Fabry'ego – objawy

- Zmiany naczyniowe skóry (angiokeratoma)
- Okresowe kryzy bólowe kończyn (akroparestezje)
- Nieprawidłowe pocenie się (niedoczynność potu lub rzadko nadmierna potliwość)
- *Cornea verticillata* (zmętnienie rogówki) i zmętnienia soczewkowe
- Przerost lewej komory i/lub arytmia serca
- Niewyjaśniony udar
- Ból brzucha, nudności i/lub biegunka o nieznannej etiologii u młodych dorosłych, jak w zespole jelita drażliwego
- Niewydolność nerek o nieznannej etiologii, w tym niewyjaśniona białkomocz lub mikroalbuminuria



Mehta A, Ricci R, Widmer U. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest. 2004;34:236-42

Progress and Challenges in the Treatment of Fabry Disease.
BioDrugs (2025) 39:517–535

Dynamika choroby Fabry'ego

	Postać klasyczna	Postacie późne
Wiek początku objawów	4–8 lat	>25 lat
Średni wiek zgonu	41 lat	>60 lat
Objawy skórne (angiokeratoma)	++ (częste)	– (brak)
Akroparestezje (bóle kończyn)	++ (częste)	–/+ (rzadsze lub łagodne)
Hipohydroza/anhydroza	++ (częste)	–/+ (rzadsze lub łagodne)
Zmętnienie rogówki/soczewki	+ (możliwe)	– (brak)
Choroba serca	Przerost LK/niedokrwienie	Przerost LK/kardiomiopatia
Choroba naczyniowo-mózgowa	TIA/udar	– (brak)
Choroba nerek	Schyłkowa niewydolność nerek	Białkomocz lub schyłkowa niewydolność
Aktywność enzymu α -Gal A (resztkowa)	<1%	>1%

	Mężczyźni	Kobiety
Średni wiek rozpoznania	24–29 lat	31–36 lat
Średni wiek wystąpienia pierwszych objawów	4–8 lat	13 lat
Czas od objawów do diagnozy	\pm 10 lat	\pm 13 lat

TIA- Transient Ischaemic Attack, czyli przemijający atak niedokrwienny

Mehta A, Ricci R, Widmer U. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest. 2004;34:236-42

Częstość występowania choroby Fabry'ego

- Postać klasyczna 1:50 000 to 1:117 000 [Meikle et al., 1999]
- Po badaniach pilotażowych skringu
 - Północne Włochy 1:7879 [Graganiello et al., 2021]
 - Austria 1:3 000 – 1:4 000 [Mechtler et al., 2012]
 - Chiny 1:875, płęć męska
1:395, płęć żeńska [Chien et al., 2012]

Częstość występowania choroby Fabry'ego

- Postać klasyczna 1:50 000 to 1:117 000 [Meikle et al., 1999]
- Po badaniach pilotażowych skringu
 - Północne Włochy 1:7879 [Gagnaniello et al., 2021]
 - Austria 1:3 000 – 1:4 000 [Mechtler et al., 2012]
 - Chiny 1:875, płęć męska
1:395, płęć żeńska [Chien et al., 2012]

Czy choroba Fabry'ego jest chorobą rzadką?

Niedorozpoznawalność choroby Fabry'ego

Table 1. Estimates of Undiagnosed Fabry Disease Cases Among Males.

High-risk category	Number with a high-risk condition	Number active and not yet tested	Fabry disease probability estimates	Estimated undiagnosed Fabry disease cases
Ischemic stroke <45 y of age	108	94	0.1%-4.2%	0-4
Idiopathic hypertrophic cardiomyopathy	349	219	0.7%-2.1%	2-5
Kidney failure or proteinuria of unknown cause	204	167	0.2%-0.3%	0-1
Peripheral neuropathy	69	24	0-4.2%	0-1
Total ^a	730	504	—	2-11

^aIndividuals with more than 1 high-risk condition were counted more than once.

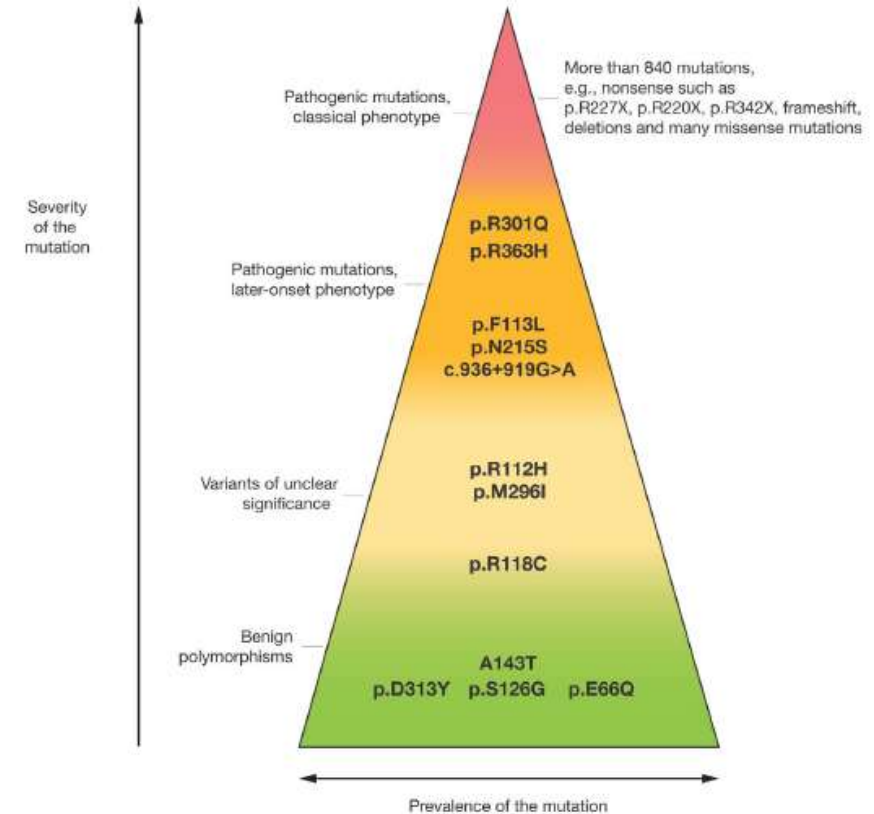
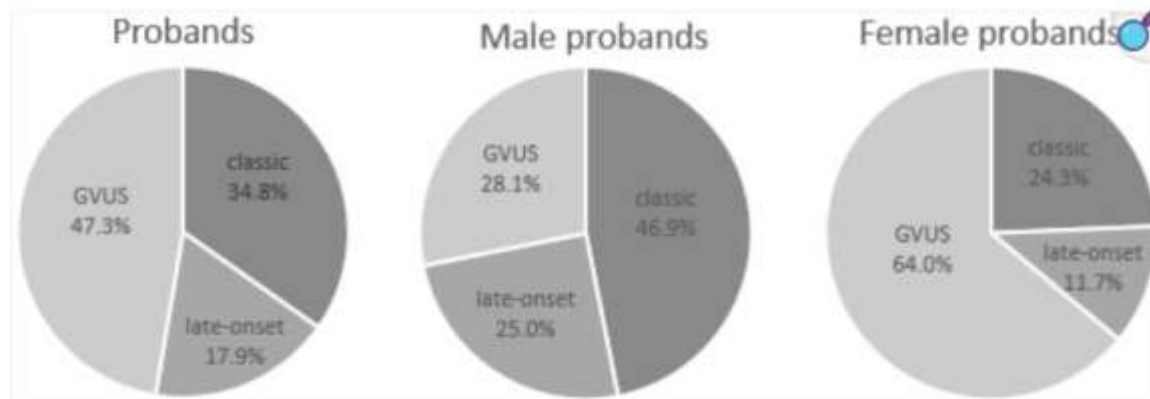
Table 2. Estimates of Undiagnosed Fabry Disease Cases Among Females.

High-risk category	Number with a high-risk condition	Number active and not yet tested	Fabry disease probability estimates	Estimated undiagnosed Fabry disease cases
Ischemic stroke <45 y of age	96	90	0.1%-2.1%	0-2
Idiopathic hypertrophic cardiomyopathy	306	165	0.7%-2.3%	1-4
Kidney failure or proteinuria of unknown cause	187	149	0%-0.2%	0
Peripheral neuropathy	69	25	0-4.2%	0-1
Total ^a	658	429	—	1-7

^aIndividuals with more than 1 high-risk condition were counted more than once.

Rozpoznanie choroby Fabry'ego

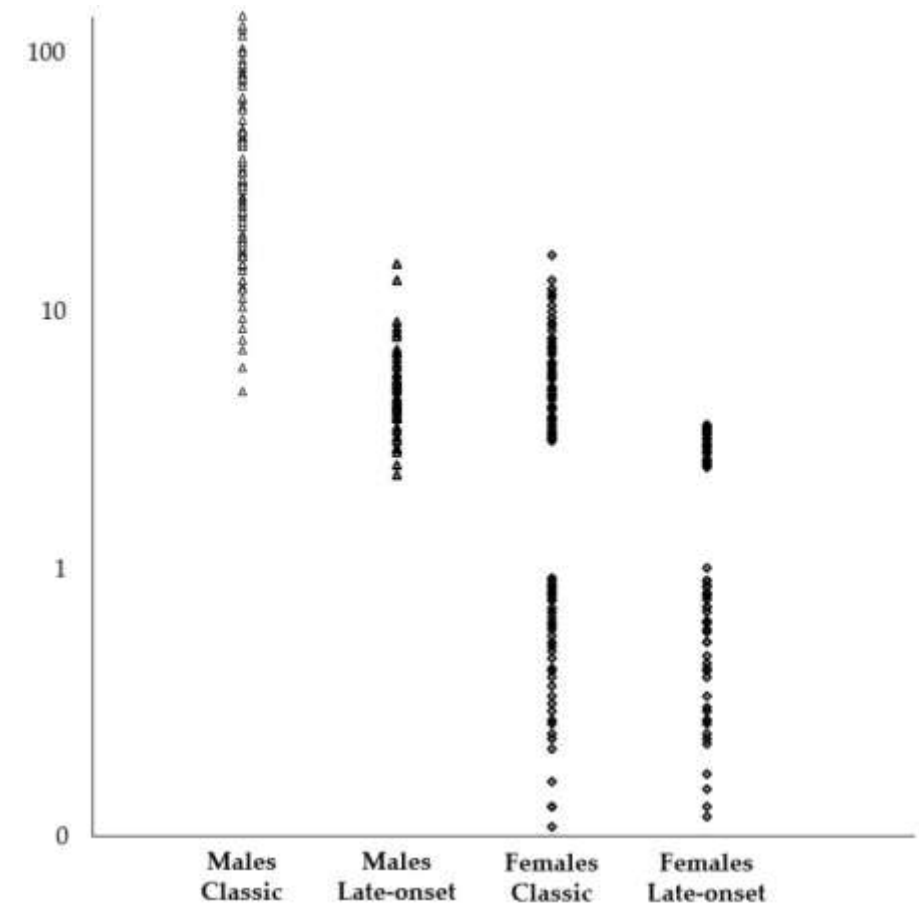
- Objawy lub analiza drzewa rodowodowego
- Identyfikacja niedoboru aktywności enzymu alfa-galaktozydazy A (α -Gal A) w osoczu, izolowanych leukocytach i/lub hodowanych komórkach.
 - Mężczyźni z klasyczną chorobą Fabry'ego mają $<1\%$ aktywności enzymu α -Gal A.
 - Mężczyźni z atypową chorobą Fabry'ego mają $>1\%$ aktywności enzymu α -Gal A.
 - Kobiety – aktywność enzymu nie jest wiarygodna
- Badania molekularne (genetyczne)



Molecular Genetics and Metabolism 123 (2018) 416–427

Biomarkery choroby Fabry'ego

- Globotriaosyllosfingozyna: lyso-Gb3
- Stężenie koreluje z ciężkością choroby
 - >2,7 ng/mL u chorych z patogenną mutacją i zajęciem narządowym
 - <2,7 ng/mL – nowe warianty w *GLA*, bez zajęcia narządowego
- Większe stężenia u mężczyzn
- Zmiana stężenia odzwierciedla odpowiedź na leczenie
- Kumulatywne narażenie na lyso-Gb3 w trakcie okresu bez leczenia wydaje się predysponować do gorszych wyników leczenia



Niemann M, Rolfs A, Störk S, Bijmans B, Breunig F, Beer M, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines **Fabry** disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7:8-16.

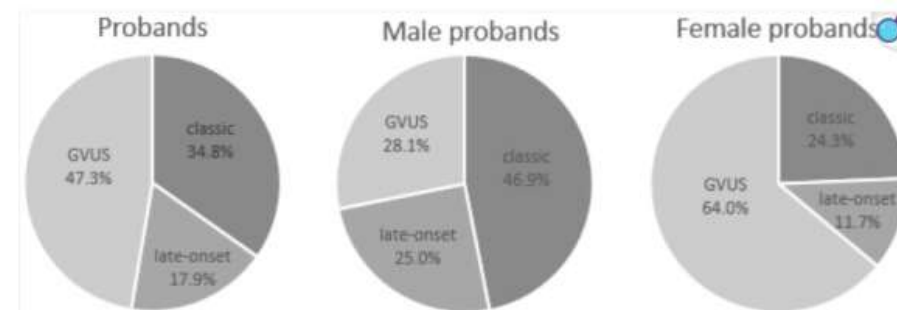
Maruyama H et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. *Genet Med.* 2019;21:44-52.

Stężenie LysoGb3 we krwi pacjentów. LysoGb3 mierzy się w nmol/l; wartości prawidłowe 0,08–1,13 nmol/l. Skala logarytmiczna. *Int J Mol Sci* 2018 Nov 23;19(12):3726.

Wczesne rozpoznawanie choroby Fabry'ego

Badanie przesiewowe noworodków

- Pomiar aktywności α -galaktozydazy A (α -Gal A)
 - Materiał: kropla krwi z pięty (DBS – *dried blood spot*).
 - Metody:
 - fluorometryczne lub kolorymetryczne testy enzymatyczne,
 - testy tandemowej spektrometrii mas (MS/MS) – bardziej czułe i specyficzne.
 - Zawodny u noworodków płci żeńskiej
- Analiza genetyczna – sekwencjonowanie genu GLA
 - Stosowana głównie jako test potwierdzający, ale może być częścią przesiewu.
 - Pozwala wykryć:
 - mutacje patogenne,
 - warianty o niepewnym znaczeniu (VUS),
 - łagodne warianty lub pseudodeficyty
- Pomiar biomarkerów (opcjonalny, uzupełniający)
 - Lyso-Gb3
 - Może pomóc odróżnić formy klasyczne i późne choroby oraz fałszywie dodatnie wyniki przesiewu.



Przesiew – badania pilotażowe

- Włochy, Tajwan, Japonia, USA, Austria
 - Badania populacyjne objęły setki tysięcy noworodków.
 - Wykazały skuteczność MS/MS i enzymatycznego testowania DBS.
 - Wykazano też, że częstość klasycznej choroby Fabry’ego może być większa niż wcześniej sądzono (nawet 1:3,000 – 1:8,000 u chłopców).
- Badania wskazały na potrzebę identyfikacji wariantów łagodnych lub o późnym początku
- Kluczowa interpretacja wyników w kontekście genotypu i biomarkerów.

Vincenza Gragnaniello et al. Newborn Screening for Fabry Disease: Current Status of Knowledge. Int. J. Neonatal Screen. 2023, 9, 31.

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/180/ORP/U_292_20241028_o_174_novorodki_przesiew_MZ_PPZ_zacz_REOPTR.pdf?utm_source=chatgpt.com dostęp 06/2025

Proponowany algorytm postępowania w Polsce

- **Test przesiewowy (DBS):**
 - Oznaczenie aktywności α -Gal A (np. metodą MS/MS).
 - Jeśli aktywność poniżej progu:
 - powtórzenie testu z tej samej próbki.
 - Jeśli nadal poniżej progu → nowa próbka DBS.
- **Potwierdzenie pozytywnego wyniku:**
 - Analiza genetyczna genu *GLA* (dziecko i rodzice) – identyfikacja mutacji patogenicznej lub VUS.
 - Pomiar lysoGb3 w osoczu (może pomóc rozróżnić klasyczną i późną postać).
 - Aktywność enzymu w leukocytach lub osoczu (szczególnie u chłopców).
- **Ocena kliniczna i badania podstawowe (baseline):**
 - EKG, echo serca.
 - Badania nerek (eGFR, mikroalbuminuria).
 - Ocena neurologiczna, okulistyczna.
 - Badanie LysoGb3 w osoczu/moczu.
- **Monitorowanie (w zależności od typu mutacji):**
 - Klasyczna postać: co 6 miesięcy.
 - Postać późno ujawniająca się: co 12 miesięcy.
 - Zakres monitoringu:
 - objawy kliniczne (np. ból kończyn, zmiany skórne),
 - funkcje nerek i serca,
 - LysoGb3,
 - badania obrazowe i funkcjonalne (np. Holter, echokardiogram).

Vincenza Gragnaniello et al. Newborn Screening for Fabry Disease: Current Status of Knowledge. Int. J. Neonatal Screen. 2023, 9, 31.

https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/180/ORP/U_292_20241028_o_174_novorodki_przesiew_MZ_PPZ_zacz_REOPTR.pdf?utm_source=chatgpt.com dostęp 06/2025

Skrining – problemy

Fabry Disease: Incidence of the Common Later-Onset α -Galactosidase A IVS4+919G→A Mutation in Taiwanese Newborns—Superiority of DNA-Based to Enzyme-Based Newborn Screening for Common Mutations

Yin-Hsiu Chien,¹ Ni-Chung Lee,¹ Shu-Chuan Chiang,¹ Robert J Desnick,² and Wuh-Liang Hwu¹

Molmed. 18:780-784, 20,12

Spośród 10 499 mężczyzn, 12 (1/875) i 24 z 9564 kobiet (1/399) miało mutację. Na podstawie tych częstości, poprzednie badanie przesiewowe noworodków oparte na enzymach DBS (próg: <30% normalnej średniej) zidentyfikowało odpowiednio tylko 67% i 17% mężczyzn i kobiet z obecną mutacją.

Wniosek: metoda genetyczna lepsza od enzymatycznej

Genetic epidemiological study doesn't support *GLA* IVS4 + 919G>A variant is a significant mutation in Fabry disease



Hung-Lun Chiang ^{a,b}, Nana Hsiang-Hua Wang ^b, I-Wen Song ^b, Chun-Ping Chang ^b, Ming-Shien Wen ^c, Yin-Hsiu Chien ^d, Wuh-Liang Hwu ^d, Fuu-Jen Tsai ^{e,g}, Yuan-Tsong Chen ^{a,b,f,g}, Jer-Yuarn Wu ^{b,h,g}

Molecular Genetics and Metabolism 121 (2017) 22–27

Większość osób z *GLA* IVS4+919A nie wykazywała nieprawidłowych fenotypów serca. Prawie całkowity brak *GLA* IVS4+919A w kohorcie chorób serca sugerował, że ten wariant nie jest częstą przyczyną jawnych chorób serca na Tajwanie i że korelacja genotyp-fenotyp i naturalny przebieg choroby wymagają dalszych badań.

Wniosek: co z tego, że lepsza, jak ta mutacja nie ma znaczenia klinicznego

Skrining – tak czy nie?

Zalety

- **Wczesna diagnoza i leczenie** – umożliwia rozpoczęcie terapii zanim pojawi się nieodwracalne uszkodzenie narządów.
- **Skuteczne metody przesiewowe** – dostępne i dobrze opracowane enzymatyczne testy (np. MS/MS, DMF) na suchej kropli krwi (DBS).
- **Dostępność terapii** – enzymatyczna terapia zastępcza (ERT) i chaperony farmakologiczne są zatwierdzone i dostępne.
- **Wiedza o naturalnym przebiegu choroby** – NBS przyczynia się do lepszego poznania spektrum objawów i przebiegu choroby.
- **Poradnictwo genetyczne i screening rodzinny** – umożliwia identyfikację niezdiagnozowanych członków rodziny.
- **Wysoka częstość występowania** – badania pokazują, że choroba Fabry’ego (szczególnie postać późno ujawniająca się) występuje częściej niż sądzono wcześniej

Wady

- Testy enzymatyczne **nie wykrywają wielu heterozygotycznych dziewczynek**.
- **Wysoka liczba przypadków późno ujawniających się** – trudności w przewidywaniu przebiegu klinicznego i decyzji terapeutycznych.
- **Brak jednoznacznych wytycznych** dotyczących momentu rozpoczęcia leczenia w przypadkach o późnym początku.
- Częste wykrycie **wariantów o nieokreślonym znaczeniu (VUS)** – utrudnia interpretację wyniku i może prowadzić do niepotrzebnego niepokoju rodziców.
- **Brak biomarkera** o wysokiej czułości i swoistości – np. lysoGb3 nie zawsze pozwala jednoznacznie przewidzieć postać choroby.
- **Ryzyko nadmedykalizacji** – dzieci z VUS lub późnymi wariantami mogą zostać niepotrzebnie zakwalifikowane jako „pacjenci w oczekiwaniu” lub wręcz do leczenia

Opieka podstawowa w chorobie Fabry'ego

Układ/Problem	Ocena	Częstotliwość
Ogólny	<ul style="list-style-type: none"> Ocena pod kątem angiokeratomów, akroparestezji, zaburzeń pocenia i objawów ze strony przewodu pokarmowego. 	<ul style="list-style-type: none"> Corocznie od ok. 7. roku życia lub wcześniej, jeśli występują objawy.
	<ul style="list-style-type: none"> Ocena pod kątem objawów płucnych i naczyniowych. 	<ul style="list-style-type: none"> Corocznie od 18. roku życia lub wcześniej, jeśli występują objawy.
Sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> Ocena kardiologiczna • EKG • Echokardiogram 	<ul style="list-style-type: none"> Corocznie u mężczyzn od 18. roku życia • Co 2 lata u kobiet w wieku 18–35 lat
Neurologiczny	<ul style="list-style-type: none"> Ocena neurologiczna 	<ul style="list-style-type: none"> Corocznie
	<ul style="list-style-type: none"> Rezonans magnetyczny mózgu (MRI/MRA) 	<ul style="list-style-type: none"> Co 2–3 lata od 18. roku życia (częściej w przypadku objawów)
Nerkowy	<ul style="list-style-type: none"> Ocena funkcji nerek, w tym oznaczenie BUN, kreatyniny i badanie ogólne moczu 	<ul style="list-style-type: none"> Corocznie od 18. roku życia lub częściej w razie potrzeby
Słuch	<ul style="list-style-type: none"> Ocena audiologiczna 	<ul style="list-style-type: none"> Corocznie u mężczyzn od 18. roku życia • 2 razy w roku u kobiet w wieku 18–35 lat (częściej w przypadku objawów)
Psychiczny	<ul style="list-style-type: none"> Ocena psychologiczna 	<ul style="list-style-type: none"> Corocznie od 18. roku życia (lub częściej w razie potrzeby)

Efekty leczenia enzymatyczną terapią zastępczą (ERT)

Parametr	Chorzy leczeni	Bez leczenia (przebieg naturalny)
eGFR	-1,68 do -2,40 mL/min/1,73 m ² /rok	-3 do -5 mL/min/1,73 m ² /rok
LVMI (po 12 mies.)	-16 g/m ²	Brak leczenia: stała lub wzrost
LVMI (po 10 latach)	-13,6 g/m ²	—
Poprawa NYHA/CCS	52% / 98% pacjentów	—
Redukcja Gb3/lyso-Gb3	Wyraźna po 12 miesiącach	—
Korzyści u dzieci (>7 lat)	Poprawa HRV i stabilna LVMI	—

https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/67/NCT04840667/Prot_SAP_000.pdf dostęp 06/2025

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120217116729/anx_116729_en.pdf?utm_source=chatgpt.com dostęp 06/2025

PLoS One. 2007 Jul 11;2(7):e598. doi: 10.1371/journal.pone.0000598.

LVMI-Left Ventricular Mass Index, czyli wskaźnik masy lewej komory serca.

HRV- Heart Rate Variability – zmienność rytmu serca

NYHA (New York Heart Association) i CCS (Canadian Cardiovascular Society) -klasyfikacje używane do oceny nasilania objawów chorób sercowo-naczyniowych

Wnioski

- Badanie przesiewowe noworodków w kierunku choroby Fabry'ego poprawia wczesną rozpoznawalność choroby
- Kryteria rozpoznawania i optymalny algorytm postępowania wymaga dalszych obserwacji i szerokich badań pilotażowych
- ERT istotnie spowalnia degenerację funkcji nerek, ogranicza przerost serca, poprawia objawy kliniczne i jakość życia.
- Największe korzyści obserwuje się we wczesnym stadium choroby i przy początkowym leczeniu.