

## Koincidence IgA nefropatie a Fabryho choroby

MUDr. Dita Maixnerová, Ph.D., *Klinika nefrologie VFN, Praha*

IgA nefropatie (IgAN) se řadí mezi nejčastější primární glomerulonefritidy. Může být rovněž součástí systémové vaskulitidy typu Henochovy-Schönleinovy purpury, dále komplikuje průběh některých jaterních a střevních zánětlivých onemocnění, tumorů či psoriázy.

V kasuistice představujeme 26letého muže, který byl v únoru 2001 hospitalizován na naší klinice pro bolesti hlavy a nově zjištěnou pokročilou renální insuficienci (S-kreatinin 606  $\mu\text{mol/l}$ , urea 21  $\text{mmol/l}$ , GF 0,29  $\text{ml/s}$ ) se smíšeným močovým nálezem (proteinurie 5,6  $\text{g/d}$ , erytrocyturie – 25/ $\mu\text{l}$  v moči chemicky). V osobní anamnéze pacient neuváděl žádná onemocnění, ve svých 16 letech byl hospitalizován v místě bydliště pro bolesti hlavy a snad „špatný výsledek moči“, ale další vyšetření krve či moči neabsolvoval. Dále již sledován nebyl. Pravidelnou terapii nemocný neužíval, jen v posledních 14 dnech před přijetím do nemocnice „občas“ analgetika při bolestech hlavy (Ibalgín, maximálně 400  $\text{mg/d}$ ). Nemocný byl abstinent, nekuřák, drogy popíral. V rodinné anamnéze byl zajímavý údaj o starším bratrovi, který byl čtyři roky hemodialyzován pro renální selhání zřejmě při abúzu drog (biopstický neověřeno), zemřel ve 29 letech. Dalších pět sourozenců se dle nemocného s ničím neléčilo. Otec pacienta zemřel na karcinom prostaty, matka prodělala infarkt myokardu a byla léčena pro epilepsii.

Ze subjektivních obtíží si pacient kromě bolestí hlavy na nic jiného nestěžoval. Při objektivním vyšetření byla zjištěna dekompenzovaná hypertenze (TK 150/100  $\text{mm Hg}$ , pravidelný puls 70/ $\text{min}$ ), BMI 25, v objektivním nálezu nebyly shledány jiné odchylky.

Aktuální hodnoty renálních parametrů jsou uvedeny výše. Ultrasonografie břicha zobrazila oboustranně menší ledviny v dlouhé ose kolem 98  $\text{mm}$  s naprosto setřelou strukturou. Iontogram ukázal hraniční kalémii 5,3  $\text{mmol/l}$ , zvýšený fosfatémii (2,1  $\text{mmol/l}$ ). Z laboratorních odchylek byla dále zachycena metabolická acidóza (pH 7,2,  $\text{HCO}_3^-$  16,8  $\text{mmol/l}$ , BE –6,8  $\text{mmol/l}$ ), mírná normocytární normochromní anémie (hemoglobin 125  $\text{g/l}$ ), mírná hyperurikémie (kyselina močová 448  $\mu\text{mol/l}$ ), smíšená hyperlipoproteinémie s elevací LDL cholesterolu (celkový cholesterol 7,5  $\text{mmol/l}$ , LDL cholesterol 4,8  $\text{mmol/l}$ , triglyceridy 3,11  $\text{mmol/l}$ ), zánětlivé parametry (CRP) bez patologie, imunologie negativní (IgA, IgM, IgG, C3 a C4 komplement, ANA, ENA, ANCA ELISA testem); parathormon při vstupním vyšetření nebyl odebrán. Elektrokardiogram ukázal známky hypertrofie levé komory, která byla potvrzena při echokardiografii. Vyšetření očního pozadí nebylo za hospitalizace provedeno.

Světelná mikroskopie a imunofluorescenční vyšetření renální biopsie prokázaly pokročilou formu mesangioproliferativní IgAN s výraznou sklerotizací a epitelovými srpkami (ve dvou glomerulech z 12), s těžkými hypertenzními změnami na cévách. Pomocí anti-hypertenzní terapie (inhibitory ACE, beta-blokátory, diuretika) se

podarilo hodnoty krevního tlaku upravit. Vzhledem k mladému věku pacienta a určitým známkám aktivity onemocnění v renální biopsii byla zahájena terapie kortikoidy (prednison 0,5  $\text{mg/kg/den}$ ), i když s vědomím možného podílu dekompenzované hypertenze na vzniku epitelových srpků v renální biopsii. V průběhu následujících dvou měsíců nebyl účinek kortikoterapie patrný a z důvodu dalšího progresu renální funkce byla u nemocného v srpnu 2001 zahájena pravidelná hemodialýza, kortikoidy byly postupně vysazeny.

V rámci screeningového programu vyhledávání nemocných s Fabryho chorobou pomocí testování z tzv. krevní kapky (Merta, 2007), který probíhal na našich dialyzačních střediscích v roce 2003, byl vyšetřen i náš pacient a bylo u něj vysloveno podezření na Fabryho chorobu. Enzymatické vyšetření prokázalo nízkou koncentraci  $\alpha$ -galaktosidázy (v leukocytech 0,23  $\text{nmol/ml/h}$ ) a genetická analýza potvrdila diagnózu Fabryho nemoci (mutace v exonu 6 způsobila záměnu aminokyseliny isoleucinu za threonin v pozici I317T). Na základě těchto nálezů byla v červenci 2004 u nemocného zahájena náhradní enzymatická terapie, která trvá doposud. V listopadu 2005 podstoupil nemocný transplantaci ledviny s aktuální sérovou koncentrací kreatininu 250  $\mu\text{mol/l}$  bez nutnosti dialýzy.

Při cíleném pátrání v anamnestických údajích pacienta bylo zjištěno nejasné pálení dlaní a plosek nohou, intermitentní bolesti dolních končetin a nejasné horečky v dětství. Renální biopsie nemocného byla podrobena druhému čtení a doplnění elektronové mikroskopie, kde se potvrdila přítomnost rysů typických pro Fabryho chorobu spolu s přítomností IgAN. Do kompletního obrazu Fabryho choroby chyběly u nemocného angiokeratomy a oční změny typu cornea verticillata (dva nejčastější znaky). Nicméně ostatní charakteristiky (algické a febrilní krize, polyneuropatie, hypertrofická kardiomyopatie a Fabryho nefropatie) do obrazu Fabryho nemoci jednoznačně patřily. Při enzymatické terapii se hypertrofie myokardu stabilizovala a rovněž další subjektivní obtíže vymizely. U rodinných příslušníků bylo genetickou analýzou zjištěno dalších osm postižených jedinců!

### ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Fabryho choroba (někdy také označovaná jako Andersonova-Fabryho) je recesivně dědičné onemocnění vázané na chromosom X, při němž se v důsledku nedostatečné aktivity lysosomálního enzymu  $\alpha$ -galaktosidázy A hromadí v organismu glykosfingolipidy, zejména pak globotriaosylceramid. Ten se ukládá ve tkáních a způsobuje jejich poškození. Onemocnění se většinou manifestuje přítomností angiokeratomů na kůži, očním postižením (opacit v rohovce), akroparesteziemi, hypohydrózou, renálním postižením a hypertrofií myokardu. Onemocnění lze*

diagnostikovat podle průkazu snížené aktivity  $\alpha$ -galaktosidázy A v plazmě či periferních leukocytech (stanovení v leukocytech se využívá právě u screeningových metod v široké populaci). Diagnózu je pak potřeba potvrdit genetickým vyšetřením s průkazem příslušné mutace na chromosomu X (většinou jde o nonsense či missense mutace), jichž bylo popsáno více než 200.

V naší kasuistice je ukázána neobvyklá koincidence Fabryho nemoci s IgAN, která je v literatuře popisována velice vzácně. Nejnověji ji zachycuje kasuistika z Japonska z loňského roku (Kakita, 2010), další je staršího data opět z Japonska a nejstarší popisuje koincenci těchto dvou onemocnění u dvou adolescentních sester v Německu, které byly heterozygotky pro Fabryho nemoc a u nichž se objevovaly ataky makroskopické hematurie spolu s rychle narůstající proteinurií (Whybra, 2006). I u nich byla ve světelné mikroskopii a imunofluorescenci jasně prokázána IgAN, zatímco elektronová mikroskopie prokázala změny typické pro Fabryho nemoc. Pro předpoklad, že souběh těchto onemocnění bude asi častější, než se popisuje v literatuře, svědčí i skutečnost, že koincenci těchto dvou onemocnění jsme prokázali v loňském roce i u další naší nemocné. Tentokrát šlo o třicetiletou nemocnou, která se k nám dostala pro smíšený močový nález s proteinurií v rozmezí 2,5–5 g/den. V rodinné anamnéze měla nemocná ze strany otce několik jedinců s patologickým močovým nálezem, kteří ale nebyli biotováni. V provedené renální biopsii byl jasný nález svědčící pro IgAN, nicméně pro přítomnost většího počtu pěníných makrofágů (typicky bývá přítomno u hereditárních nefropatií) a okrouhlých tělísek v podocytech (depozita globotriaosylceramidu) patoložka již ze světelné mikroskopie vyslovila podezření, že by mohlo jít o koincenci s Fabryho nemocí. To pak bylo potvrzeno elektronovou mikroskopii. Na základě tohoto nálezu se nemocná podrobila vyšetření na aktivitu enzymu  $\alpha$ -galaktosidázy A, která byla jen lehce snížena, ale genetické vyšetření potvrdilo diagnózu Fabryho nemoci. Po dokončení všech vyšetření bude u nemocné nejspíše zahájena enzymoterapie. V plánu je přešetření i rodinných příslušníků pacientky.

Koincidence dvou nefropatií u jednoho jedince není až tak neobvyklý jev. Spojení IgAN s Fabryho nemocí je vzácné, spojení IgAN s jinými nefropatiemi, zejména minimálními změnami glomerulů, je naopak poměrně časté. Fabryho nemoc se kromě IgAN může asociovat s některými autoimunitami, jako je SLE či revmatoidní artritida. V jedné argentinské studii autoři monitorovali výskyt různých autoprotilátek u nemocných s Fabryho chorobou a překvapivě zjistili, že 57 % z nich mělo pozitivní nějakou autoprotilátku, nejčastěji šlo o antifosfolipidové protilátky (APLA); to by do určité míry mohlo vysvětlovat zvýšenou incidenci trombotických stavů u nemocných s Fabryho chorobou (Martinez, 2007).

Výsledky našich pozorování zdůrazňují nutnost komplexního přístupu k vyhodnocování renálních biopsií. Nezbytná jsou pečlivě odebraná anamnestická data, důkladné klinické vyšetření a laboratorní vyloučení sekundárních příčin renálních onemocnění (hepatitidy, autoimunity, nádory, léky, přítomnost paraproteinu). Nedílnou součástí dnešního histologického vyšetření ledvinné tkáně představuje elektronová mikroskopie, která může pozměnit, či doplnit diagnózu až ve 40 % případů (Wagrowska-Danilewicz, 2007). Naprosto klíčovou roli zde ale sehrává zkušenost patologa, který dle obrazu ve světelné mikroskopii doplní i další vyšetření (včetně elektronové mikroskopie), jež ho pak dovedou k cílové diagnóze. Její stanovení je pro osud nemocného kauzální, jelikož může dramatickým způsobem pozměnit podávanou léčbu.

#### Literatura

- Kakita T, Nagatoya K, Mori T, et al. Coincidental finding of Fabry's disease in a patient with IgA nephropathy. *NDT Plus* 2010;3:443–446.
- Martinez P, Aggio M, Rozenfeld P. High incidence of autoantibodies in Fabry disease patients. *J Inher Metabol Dis* 2007;30:365, --369.
- Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, et al. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:179–186.
- Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Current position of electron microscopy in the diagnosis of glomerular disease. *Pol J Patol* 2007;58:87–92.
- Whybra C, Schwarting A, Kriegsmann J et al. IgA nephropathy in two adolescent sisters heterozygous for Fabry disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1251–1256.