

## Klinický případ: Diseminované červenofialové papuly

Lacina L., Kojanová M., Šlajsová M., Štork J.

Dermatovenerologická klinika I.LF UK a VFN, Praha  
přednosta prof. MUDr. J. Štork, CSc.

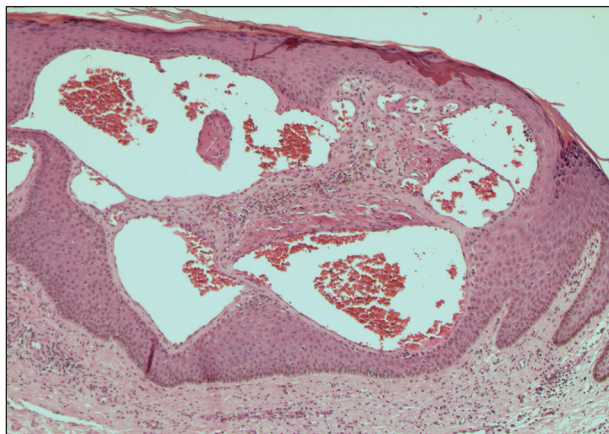
K vyšetření na naši ambulanci byl odeslán internistou 40letý muž. V osobní anamnéze udával plastiku předkožky pro fimózu ve věku 4 let. Od 6 do 18 let trpěl intermitentně i několikrát měsíčně záchvatovitými průjmy s krutými, až kolikovitými bolestmi břicha provázené febrilními stavy. Ve věku 25 let se po úrazu hlavy při autohavárii rozvinula epilepsie. První záchvat typu grand mal prodělal asi 14 dní po zranění, dále se paroxysmy objevovaly i 2krát měsíčně, s postupem věku ubývaly, v posledních letech přicházely asi 3–4krát ročně a vedly k uznání invalidity pacienta. Záchvaty provázela aura, vertigo, nauzea a zvracení. Od věku 38 let pozoroval pacient asi 1x měsíčně bolesti na hrudi bez souvislosti s fyzickou zátěží. Současně pozoroval symetrické otoky v oblasti hlezén. Krátce nato se objevila u pacienta námaňová dušnost hodnocená stupněm NYHA II, korigovaná podáváním bronchodilancií (směs Ipratropii bromidum monohydricum, Fenoteroli hydrobromidum). Při interním vyšetření byla diagnostikována hypertrofická kardiomyopatie a dle EKG i převodní porucha (inkompletní blok raménka Tawarova). V 39letech se u pacienta poprvé objevily výrazné vertiginózní stavy, které pacienta na několik týdnů imobilizovaly, následně byl přeléčen pro serologicky diagnostikovanou borreliózu bez postižení, dle lumbální punkce, centrálního nervového systému. Dále byl tento pacient sledován na očním pro hypermetropii, astigmatismus, presenilní kataraktu a degenera-

tivní změny na rohovce a na ORL pro senzorneurální poruchu sluchu. Oba pacientovi rodiče byli živí, matka se léčila pro vředovou chorobu gastroduodenální, otec se léčil dietoterapií pro diabetes mellitus II. typu. Obě mladší sestry pacienta byly zdravé, pacientovi synové ve věku 1 a 7 let byli rovněž zdraví.

Kožní obtíže představovala od puberty výrazná suchost a fragilita kůže se zpomaleným hojením ran. Při chladové expozici, zejména v akrálních oblastech, udával vznik výrazného zblednutí kůže následovaném vznikem lividních makul s průvodními palčivými až bolestivými pocity. Udával též zhoršené snášenlivosti pobytu v teple, v horkém počasí se málo potil, v minulosti v takových podmínkách i několikrát zkolaboval. Při objektivním vyšetření byly shledány tisíce diseminovaných, drobných červenofialových až černých, plochých i výrazně elevovaných papul velikosti 1–4 mm. Maximum výskytu bylo na hýždích, na břiše v okolí pupku, dále pak byl postižen podbřišek, zevní genitál (obr.1), méně byly postiženy i ostatní partie trupu a končetin, na hlavě byly postiženy rty a sliznice dutiny ústní, postupně jich přibývalo. Na spojivkách byly patrné dilatované, vinuté cévy. Projevy i po malém traumatu výrazně krvácely, což omezovalo některé běžné životní aktivity včetně sexuálního života. Pacient se dožadoval konzultace ohledně možnosti ovlivnění kožního nálezu. Byla provedena probatorní biopsie k histologické verifikaci charakteru papulózních lézí (obr. 2).



Obr. 1.



Obr. 2.



Obr. 3.



Obr. 4.

## HISTOLOGICKÝ NÁLEZ

Epidermis vykazovala mírnou hyperkeratózu, superficiálně v papilární části kória byly zastiženy ektatické tenkostěnné cévní struktury vyplněné erytrocyty charakteru angiokeratomu.

## ZÁVĚR

**Angiokeratoma corporis diffusum (morbus Anderson – Fabry)**

## DISKUSE

Fabryho choroba je vzácné metabolické onemocnění, jehož incidence se odhaduje na 1:40000 novorozenců. Patří do skupiny desítek známých střádavých lysozomálních chorob. Jde o chorobu dědičnou, dědičnost je recesivního charakteru. Gen zodpovědný za tuto nemoc je lokalizován v oblasti Xq22.1, jeho proteinovým produktem je enzym a-galaktozidáza. Do současnosti je v tomto lokusu známo více než 160 mutací, proto může být obraz postižení v závislosti na konkrétní mutaci do jisté míry heterogenní. Kromě familiárního výskytu jsou známy i mutace *de novo*. Choroba se tedy projevuje zejména u mužů, které považujeme při postižení jejich jediného X chromozómu za hemizygoty. U žen s postiženým jedním chromozomem (heterozygocie) nemusí být postižení patrné vůbec, druhá (tj. funkční) kopie genu zaručí dostatečné množství enzymu. Při inaktivaci této funkční alely ale může dojít i u heterozygotek k určitým projevům choroby, aktivita enzymu u heterozygotů bývá normální, či snižovaná. Heterozygotní ženy tedy ale běžně mohou fungovat jako zdánlivě nepostižené přenašečky. Homozygocie, stejně jako hemizygie u mužů, je sdružená s patologickými změnami plynoucími ze střádání

ceramid trihexosidu (neutrální sfingolipid) v dysfunkčních lysozomech. Nejvíce bývá střádání patrné v endotelových buňkách.

Podobně jako u jiných střádavých chorob může být fenotyp pacientů dosti typický, rysy obličeje jsou hrubé, nebývá však porucha intelektu. Kožní projevy jsou u pacientů velmi běžné, zahrnují zejména angiokeratomy, dále pak hypohidrózu, či anhidrózu, jejich nepřítomnost ale onemocnění nevylučuje. Angiokeratomy bývají lokalizovány v dolní části trupu, v pupku a jeho okolí, na hýždích, genitálu a na vnitřní partii stehen. Difúzně pak bývají přítomny i jinde na těle, postiženy bývají i sliznice dutiny ústní, běžné je postižení rtů, zbytek obličeje bývá povětšinou ušetřen (obr. 3, 4.). Objevit se mohou již v mladém věku či dokonce v dětství, od puberty jich postupně přibývá a zvětšují se. Ochlupení bývá řídké a jemné. Udávány jsou i případy, kdy kromě běžných otoků kardiální etiologie je přítomen lymfedém. Sudorimotorická dysfunkce (včetně raritně se vyskytující hyperhidrózy) bývala vysvětlována dysfunkcí vegetativních nervů, popisovány jsou i strukturní odchylky v ekrinních potních žlázách. Velmi typická bývá bolest, často začínající v končetinách a manifestující se jako akutní ataka („krize“), která může být spuštěna chladem, teplem, fyzickou námahou, stresem. Tyto až zdrcující bolesti trvají od pár minut až po mnoho hodin, či dnů. V případě postižení trupu může být zaměněna za orgánovou koliku, či chirurgickou náhlou příhodu. S postupem věku tyto příhody mohou vymizet. Kromě akutních záchvatů trpívají pacienti chronickou či intermitentní zejména končetinovou pálivou bolestí. Společně s bolestí se často objevuje horečka, zaznamenávána je současně vysoká sedimentace, což nejednou vede k mylné diagnóze juvenilního revmatického onemocnění. Neurologické komplikace centrálního typu jsou časté, ale převážně pozdní. Pacienti jsou náchylní především k ischemickým cévním mozkovým příhodám, v důsledku hypertenze se mohou dostavit i hemoragické příhody.

Ze smyslových orgánů bývá často postiženo oko, charakteristické jsou vinuté dilatované cévy, dále pak korne-

ální opacity (cornea verticillata) viditelné ve šterbinové lampě. V závažných případech dochází až k časné kataraktě. Běžně se vyskytují i senzomotorické poruchy sluchu a tinitus.

Plicní projevy jsou představovány zejména obstrukcí, která plyne ze střádání patologického materiálu. Gastrointestinální postižení se často manifestuje záchvatovitými průjmy, provázené někdy nauzeou, zvracením a úbytkem hmotnosti. Postižení ledvin vede často (i v mladém věku) k chronické renální insuficienci, transplantace ledvin může život pacienta prodloužit. V moči i adolescentních pacientů zaznamenáváme proteinurii, lipidurii, hematurii, v močovém sedimentu jsou dosti typické dvojlomné struktury označované jako maltézské kříže. Postižení srdce může nabývat různé závažnosti, objevuje se koronární ischemická nemoc, hypertrofie komor, valvulární insuficience a poruchy převodního systému. Tyto změny mohou vést často i k časnému srdečnímu selhání. U některých mutací  $\alpha$ -galaktozidázy může být klinický obraz velmi chudý, nejsou přítomny ani kožní změny, ani bolesti, dominuje jen kardiální postižení.

Diagnóza je stanovována molekulárně biologickými metodami, je možno stanovovat i enzymovou aktivitu v tělesných tekutinách (sérum, slzy), či buňkách (leukocyty, fibroblasty).

Při histologickém vyšetření mohou být zastiženy intracytoplazmatické vakuoly vyplněné střádaným ceramid trihexosidem. Histologicky však nebývá možno angiokeratomy u Fabryho choroby spolehlivě odlišit od jiných angiokeratomů, hyperkeratóza nemusí být na některých projevech vůbec přítomna. Diferenciálně diagnosticky je tedy třeba zvažovat například angiokeratoma scrotalis (Fordyce), angiokeratoma acroasphycticum (Mibelli), angiokeratoma circumscriptum, angiokeratomy u fukosidózy, betagalaktozidázy, sialidózy, aspartylglukosaminourie, senilní hemangiomy, Morbus Rendu-Osler či jen prosté petechie.

Péče o pacienty s Fabryho chorobou musí být interdisciplinární. Důležité je i genetické poradenství. Léčba většiny obtíží je převážně symptomatická, jedinou kauzální léčebnou možností je substituce chybějícího enzymu, preparáty podávanými infuzně. Tato strategie umožňuje

příznivě ovlivňovat některé typy postižení, podle našich zkušeností se zlepšují i sudorimotorické funkce, angiokeratomy ani při této léčbě zcela neregredují, spíše zaznamenáváme stagnaci jejich rozvoje. Protože je prognóza pacientů závažná a enzymová substituční terapie může značně zpomalit rozvoj orgánového selhávání, je potřebné aktivně v postižených rodinách vyhledávat jedince s málo rozvinutým obrazem a změnám spíše předcházet. Dermatologická péče o tyto pacienty spočívá v odstranění lézí na exponovaných místech, svou úlohu může splnit i elektrokoagulace, či kryoterapie angiokeratomů. Nověji se setkáváme v této indikaci s využitím nejrůznějších laserů. Je třeba ale počítat s vysokou mírou recidivy projevů. Z ostatních úkolů jde zejména o udržení integrity kůže při glandulární dysfunkci, tedy o pravidelnou péči o pokožku, stejně tak i hojení vzniklých defektů. V rámci diagnostického týmu může dermatolog přispět i provedením kapilaroskopie na proximálních nehtových valech, změny této mikrovaskulatury mohou dát určitou představu o postižení i cév jinde v těle.

## LITERATURA

1. MACDERMOT, KD., HOLMES, A., MINERS, AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*, 2001, 38, p. 750–760.
2. MÖHRENSCHLAGER, M., BRAUN-FALCO, M., JOHANNES RING, J., ABECK, D. Fabry disease, recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol*, 2003, 4(3), p.189-196.
3. ZARATE, YA., HOPKIN, RJ. Fabry's disease. *Lancet*, 2008, 372, p. 1427-35.

Došlo do redakce: 9.1.2009

MUDr. L. Lacina, PhD.  
Dermatovenerologická klinika I. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2  
128 00 Praha 2  
E-mail: lukaslacina@yahoo.com