

---

# Fabry ligos manifestacija galvos smegenų infarktais: klinikinis atvejis

---

**G. Motiejūnas\***

**L. Gumbys\*\***

**R. Masaitienė\***

\**Vilniaus universitetas,  
Neurologijos ir neurochirurgijos  
klinika, Neurologijos centras*

\*\**Vilniaus universitetas,  
Radiologijos ir branduolinės  
medicinos centras*

**Santrauka.** Fabry liga – tai reta, genetinė, su X chromosoma susijusi liga. Nors Fabry liga nėra dažna, tačiau kai kurių tyrimų rezultatai rodo, kad genų mutacijos, lemiančios Fabry ligos išsivystymą, gali būti dažnesnės, nei manyta, asmenims, kuriems jauname amžiuje įvyksta kriptogeninis galvos smegenų infarktas. Straipsnyje pristatomas klinikinis Fabry liga sirgusios pacientės, kuriai per kiek daugiau nei 11 m. įvyko 3 galvos smegenų infarktai, atvejis. Fabry ligos diagnozė buvo nustatyta tik įvykus antram galvos smegenų infarktui – praėjus 11 metų po pirmojo. Deja, efektyvaus gydymo, apsaugančio nuo cerebrovaskulinės Fabry ligos išraiškos, šiuo metu nėra.

**Raktažodžiai:** Fabry, Fabry liga, galvos smegenų infarktas, insultas, išeminis insultas, parėzė, plegija, tromboektomija.

Neurologijos seminarai 2017; 21(74): 242–246

---

## IŽANGA

Fabry liga – tai reta, genetinė, su X chromosoma susijusi liga. Fabry liga, kartais dar vadinama *angiokeratoma corporis diffusum*, yra antra pagal dažnumą lizosominė kaupimo liga (po Gošė ligos). Jos metu, dėl įgimto fermento alfa-galaktozidazės A (gaminamo lizosomose) aktyvumo sumažėjimo, įvairiose organizmo ląstelėse pradeda kauptis minėto fermento nesuskaldytos medžiagos – glikosfingolipidai (daugiausia globotriaosilceramidai) [1]. Alfa-galaktozidazės A fermentas yra užkoduotas 12 kilobazių gene (GLA), kuris lokalizuojasi ilgajame X chromosomos petyje (Xq22.1 regione) [2]. Iki šiol nustatyta keli šimtai šio geno mutacijų, kurios gali sukelti sunkesnę ar lengvesnę Fabry ligos eigą. Patologiškai pakitusio fermento nesuskaidomi glikosfingolipidai kaupiasi įvairiose kūno ląstelėse, ypač kraujagyslių endotelyje, epitelyje ir lygiųjų raumenų ląstelėse. Tai sąlygoja kraujagyslių okliuzijas, dėl kurių vystosi išemijos ir infarktai, o ilgai nei įvyksta negrįžtami pažeidimai, pirmiausia inkstų, širdies ir centrinės nervų sistemos [3].

Nors Fabry liga nėra dažna (įvairių autorių duomenimis, jos dažnis baltųjų populiacijoje svyruoja nuo 17 iki 117 sergančiųjų 100 000 asmenų), tačiau kai kurių tyrimų rezultatai rodo, kad genų mutacijos, lemiančios Fabry ligos išsivystymą, gali būti dažnesnės, nei manyta, būtent jauniems asmenims, kuriems įvyksta kriptogeninis galvos smegenų infarktas [1, 4].

Fabry liga labai įvairialypė ir gali pasireikšti įvairiais simptomais (tai sąlygoja glikosfingolipidų kaupimasis įvairiose organizmo ląstelėse). Dažniausia Fabry ligos išraiška (simptomas pasireiškia 79–84 % sergančiųjų Fabry liga) – nespecifinis neuropatinis skausmas, dažniausiai polineuropatinio tipo. Antrą pagal dažnį simptomą – angiokeratomas ant kūno, turi 50–78 % sergančiųjų. 33–44 % ligonių turi inkstų funkcijos sutrikimų. Kardiologinius simptomus, įskaitant širdies aritmijas, patiria 65–69 % pacientų. Cerebrovaskulinę ligos išraišką (galvos smegenų infarktą, praeinantį galvos smegenų išemijos priepuolį) turi 12–27 % Fabry ligonių [5]. Cerebrovaskulinė simptomatika – vienas iš rečiausių Fabry ligos manifestacijos būdų, tačiau aptariamam klinikiniam atvejui Fabry liga pasireiškė būtent pasikartojančiais galvos smegenų infarktais.

## KLINIKINIS ATVEJIS

2006 m. kovo 7 d. pacientei (tuo metu jai buvo 25 m.) dėl preeklampsijos buvo atlikta Cezario pjūvio operacija (I nėštumas, 32 savaitės). Kovo 17 d. pacientė kėlėsi iš lovos ir staiga susmuko – išsivystė kairė hemiplegija. Pacientė pervežta į VULSK Nervų ligų skyrių. Skubos tvarka atliktas galvos smegenų kompiuterinės tomografijos tyrimas, kuriame rasti pakitimai, būdingi galvos smegenų infarktui dešinėsios vidurinės smegenų arterijos baseine (1 pav.). Atliktuose laboratoriniuose ir instrumentiniuose tyrimuose reikšmingų pokyčių nestebėta. Nervų ligų skyriuje pacientė buvo gydyta 13 dienų. Simptomatika iš dalies regresavo: kairės kojos jėga pagerėjo nuo plegijos iki 3–4 balų, kairės rankos plegija išliko. Toliau pacientė buvo nukreipta reabilitacijai, po kurios pagerėjo ir kairės rankos jėga. Specifinis gydymas nerekomenduotas.

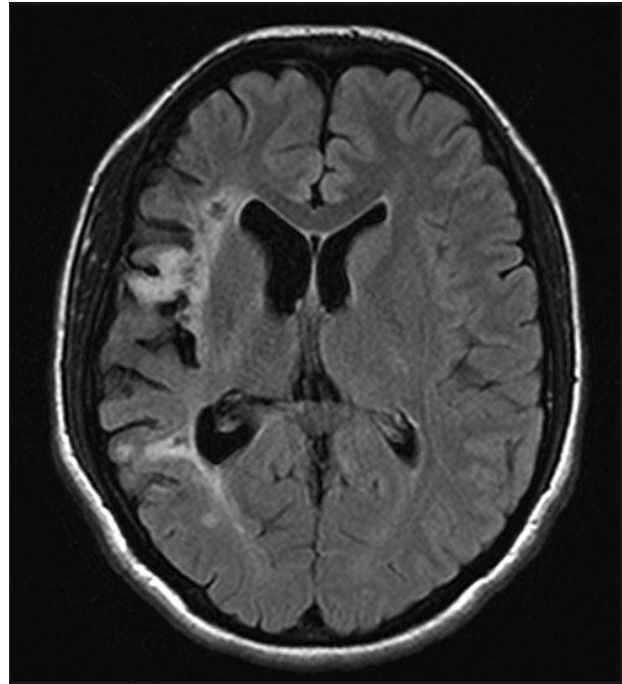
---

### Adresas:

*Gytis Motiejūnas  
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos,  
Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
El. paštas gytis.mot@gmail.com*



1 pav. 2006-03-18. Galvos smegenų KT be k/m.  
„Hiperdensinės VSA“ ženklas dešinėje – trombas arterijos spindyje. Dešinė temporalinė skiltis hipodensinė – ūmios išemijos požymis.



2 pav. 2007-05-20. Galvos smegenų MRT, T2 FLAIR seka.  
Hipointensinės zonos su aplinkine aukšto signalo zona – poišeminės encefalomaliacijos zonos su aplinkine glioze dešinėsios vidurinės smegenų arterijos baseine.

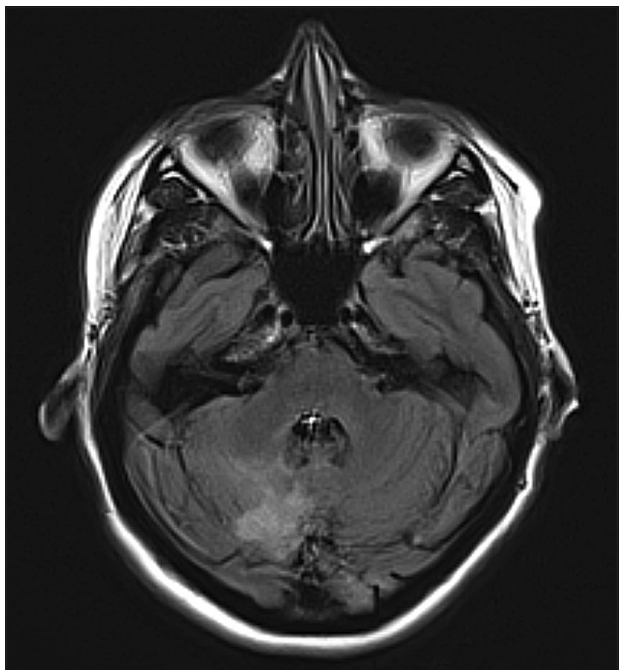
2007 m. gegužės mėnesį pacientė atvežta į VULSK Priėmimo ir skubios pagalbos skyrių dėl įvykusio traukulių priepuolio. Priepuolį artimieji apibūdino kaip kairės rankos užsitęsusių trūkčiojimą, kuris perėjo į viso kūno traukulius (panašus epizodas buvo stebėtas prieš mėnesį). Naujos neurologinės simptomatikos nestebėta. Pakartotinai atliktoje galvos smegenų kompiuterinėje tomografijoje ūmių pakitimų tuo metu nerasta. Atliktoje elektroencefalografijoje hiperventiliacijos metu išryškėjo epilepsiforminis aktyvumas dešinėje smilkininėje srityje. Atlikta galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrime matytos poišeminės encefalomaliacijos zonos (2 pav.). Pacientei nustatyta diagnozė – struktūrinė epilepsija: židininiai kloniniai traukuliai su išplitimu į bilateralinius toninius-kloninius traukulius. Paskirtas prieštraukulinis gydymas, pacientė toliau gydytis išleista į namus.

Po 10 metų, 2017 m. kovo 1 d. pacientė (36 m.) atvežta į VULSK Priėmimo ir skubios pagalbos skyrių po to, kai buvo rasta darbe suklypusi, be sąmonės, tačiau traukulių nebuvo stebėta. Neurologinės apžiūros metu pacientė buvo nerami, blaškėsi, nurodė galvos skausmą, kalba buvo dizartriška, pasikeitęs balsas. Kairės kojos ir rankos jėga – 4 balai. Buvo atlikta galvos smegenų kompiuterinė tomografija – rasta plati poišeminė encefalomaliacijos zona dešinės vidurinės smegenų arterijos baseine, ūminių pakitimų nematyta. Hospitalizuota į Nervų ligų skyrių, kur pacientės būklė vertinta kaip po epilepsijos priepuolio. Skyriuje gydyta 2 dienas ir, koregavus prieštraukulinį gydymą, išleista gydytis į namus, rekomenduota planinė ambulatorinė neurologo konsultacija. 2017 m. kovo 15 d. pacientė atvyko planinei neurologo konsultacijai, kurios metu nustatyta pa-

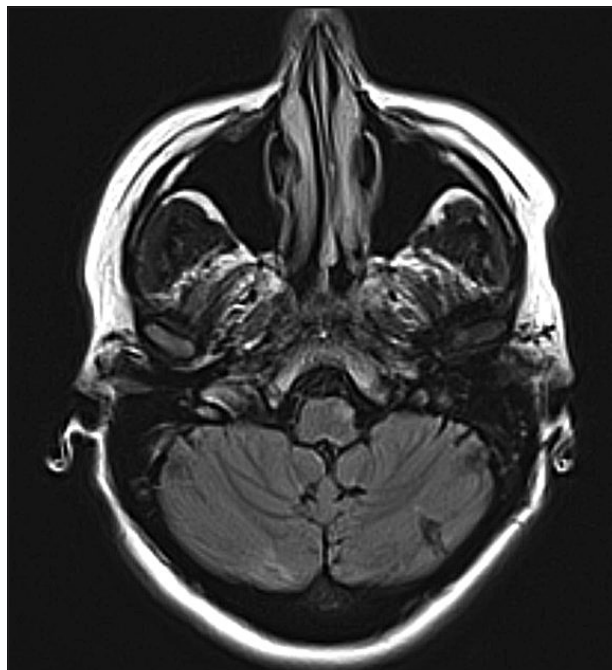
blogėjusi pacientės neurologinė būklė. Paryškėjo dizartrijsa – kalba buvo sunkiai suprantama, atsirado rijimo sutrikimas, dešiniųjų galūnių ataksija, pablogėjo eisena. Dėl to 2017 m. kovo 27 d. paskirtas planinis galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas, kuriame rasta poišeminių pakitimų dešiniajame smegenėlių pusrutulyje ir smegenų kamieno (3, 4 pav.).

2017 m. kovo 28 d. pacientė planine tvarka paguldyta į Nervų ligų skyrių dėl ryškėjančios židininės neurologinės simptomatikos ir didesnių poišeminių pakitimų galvos MRT tyrime. Nustatyta diagnozė – galvos smegenų infarktas kairiajame vertebro baziliniame baseine: dizartrijsa, disfagija, ataksinis, diplopinis sindromai: dešinės akies VI ir IV galvinių nervų pažeidimai. Pradėtas ištyrimas pagal jauno žmogaus galvos smegenų infarkto protokolą, į laboratoriją Vokietijoje išsiųstas sausas kraujo lašas dėl Fabry ligos. Atlikus širdies transtorakalinę echoskopiją, kaip vieną iš jauno žmogaus galvos smegenų infarkto ištyrimo protokolo dalių, pacientei nustatytas neaiškios kilmės papildomas darinys ant priekinės mitralinio vožtuvo burės. Patikslinimui atlikus širdies MRT, kardiochirurgų nuspręsta darinį pašalinti.

Balandžio 5 d. pacientei pašalintas darinys nuo MV priekinės burės (histologinis atsakymas: nebakterinis trombinis endokarditas). Toliau pacientė buvo gydyta Reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje, kur pooperacinės eigos metu išsivystė kairė pneumonija, kvėpavimo nepakankamumas, prieširdžių virpėjimo paroksizmas (atstatytas elektroimpulsine terapija). Dėl kvėpavimo nepakankamumo taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija, dėl pneumonijos skirtas antibakterinis gydymas. Būklei pagerėjus,



3 pav. 2017-03-27. Galvos smegenų MRT, T2 FLAIR seka. Sustiprėjusio signalo zona dešiniojo smegenėlių pusrutulio viršutinėje medialinėje dalyje – poišeminiai pakitimai.



4 pav. 2017-03-27. Galvos smegenų MRT, T2 FLAIR seka. Hiperintensinis židinytis pailgųjų smegenų kairėje priekinėje dalyje – poišeminiai pakitimai.

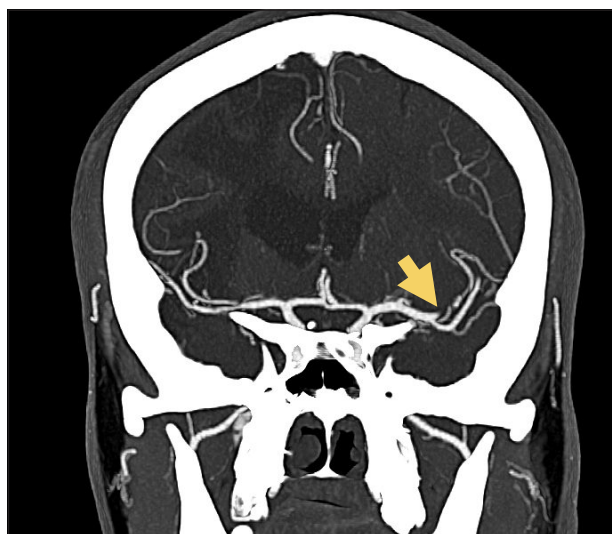
perkelta į Širdies chirurgijos skyrių. Skyriuje pacientei po operacijos ir dėl pasikartojusių ritmo sutrikimų pradėtas skirti antikoaguliacinis gydymas varfarinu, kuris vėliau buvo pakeistas į dabigatraną. Tolimesniam gydymui perkelta į Stacionarinės reabilitacijos skyrių.

2017 m. gegužės mėnesį iš laboratorijos Vokietijoje gautas atsakymas: patvirtinta, kad pacientė turi geno, lemiančio Fabry ligos išsivystymą (GLA geno patogeninis variantas C.376A>G (p.Ser126Gly) heterozigotinėje būklėje), mutaciją. Inicijuotas ambulatorinis daugiaprofilinis pacientės ištyrimas dėl galimų kitų Fabry ligos pasireiškimų, taip pat pacientės sūnaus genetinis ištyrimas dėl Fabry ligos.

2017 m. liepos 23 d. vakare pacientė nukrito namuose – artimieji stebėjo kairiųjų galūnių traukulius, po kurių pacientė nebekalbėjo, buvo stipriai prislopinta. Tokios būklės atvežta į VULSK Priėmimo ir skubios pagalbos skyrių. Pacientės neurologinė apžiūra: sąmoninga, nešneka, paliepiamų nevykdo, objektų akimis neseka, palyginta kairioji nazolabialinė raukšlė, kairiųjų galūnių plegija, gili dešiniųjų parėzė (1 balas), refleksai kairėje aukštesni nei dešinėje, patologinis Babinskio refleksas kairėje. Dėl ūmiai atsiradusios naujos židininės simptomatikos, pradėtas vykdyti trombolizės protokolas. Atlikta galvos smegenų kompiuterinės tomografijos angiografija su perfuzija, kurioje nustatyta kairiosios vidurinės smegenų arterijos M2 šakos okliuzija (5 pav.). Perfuzijos vaizduose stebėta superūmios išemijos zona (be išemijos širdies). Kadangi buvo žinoma, kad pacientė ryte buvo išgėrusi dabigatrano tabletę, nuo trombolizės buvo susilaikyta, tačiau, aptarus su intervenciniu radiologu, priimtas sprendimas atlikti trombektomiją. Trombektomija atlikta be komplikacijų, tačiau

efektas buvo dalinis – neurologinė būklė, praėjus 24 valandoms po trombektomijos: nerami, blaškosi, paliepiamų nevykdo, nekalba, galva ir akys nukreiptos į kairę pusę. Dešinės kojos ir rankos jėga pagerėjo nuo 1 iki 3 balų. Galvos smegenų kompiuterinėje tomografijoje, atliktoje praėjus 24 valandoms po trombektomijos, buvo matoma susiformavusi išemijos zona kairiosios vidurinės smegenų arterijos baseine (6 pav.).

5 dienas pacientė gydyta Reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje, kur dėl negalėjimo nuryti pradėta enteri-



5 pav. 2017-07-23. Galvos smegenų KT angiografija, MIP, vainikinė plokštuma.

Kairiosios vidurinės smegenų arterijos M2 viršutinės šakos okliuzija.





6 pav. 2017-07-24. 24 valandos po trombektomijos. Galvos smegenų KT be k/m.

Hipodensinė ūmios išemijos zona kairiosios vidurinės smegenų arterijos baseine. Dešiniajame galvos smegenų pusrutulyje matomi seni poišeminiai pakitimai.

nė mityba. Išsivystė kvėpavimo nepakankamumas, dėl to intubuota, pradėta dirbtinė plaučių ventiliacija, vėliau atlikta tracheostomijos operacija, numatant ilgalaikę ventiliaciją. Būklei pagerėjus, išnykus kvėpavimo nepakankamumui, atjungta nuo dirbtinės plaučių ventiliacijos ir perkelta į Nervų ligų skyrių. Pacientei Nervų ligų skyriuje rugpjūčio 5 d. atnaujintas dabigatranas. Rugpjūčio 7 d. diagnozuota kairės klubinės išorinės venos ir kairės pusės bendrosios šlauninės venos poūmė trombozė. Rugpjūčio 8 d. naktį pacientė dėl ūmaus kardialinio nepakankamumo (širdies ritmo sutrikimo) mirė, gaivinimas buvo neefektyvus.

## APTARIMAS

Galvos smegenų infarktas nėra pati dažniausia Fabry ligos išraiška. Tyrimo, analizavusio Fabry ligos registro duomenis, išvados – tik 4 % moterų ir 6 % vyrų, sergančių šia liga, patiria galvos smegenų infarktą jauname amžiuje. Vidutinis sergančiųjų šia liga galvos smegenų infarkto išsivystymo amžius yra 39–45,7 metų. Taigi, šioje amžiaus grupėje žmonėms, sergantiems Fabry liga, išeminio insulto tikimybė padidėja 10 kartų [6].

Viena iš dažniausių ir ankstyviausių Fabry ligos išraiškų yra inkstų funkcijos sutrikimas, išsivystantis apie 26 % jaunų suaugusiųjų, sergančių šia liga, kitų tyrimų duomenimis – apie 50 % pacientų, sulaukusių 35 metų, o vienos studijos duomenimis – net 100 % sulaukusių 55 m. [7, 8].

Dažniausiai Fabry ligos diagnozė nustatoma atsiradus neišskios kilmės inkstų funkcijos nepakankamumui, tačiau net 70,9 % vyrų ir 76,9 % moterų patiria išeminį insultą, nulemtą Fabry ligos, nesant fiksuotų inkstų funkcijos paki-timų. Būtent dėl šios priežasties 50 % vyrų ir 38,3 % moterų patiria pirmąjį savo galvos smegenų infarktą anksčiau, negu jiems nustatoma Fabry ligos diagnozė [6]. Dėl to pacientams nepradedamas skirti ankstyvas profilaktinis gydymas.

Mūsų pacientės atvejis nebuvo išskirtinis – pacientės tyrimų duomenys rodė, kad ji neturėjo inkstų funkcijos sutrikimo ar kitų neurologinių simptomų, būdingų Fabry ligai. Liga manifestavo galvos smegenų infarktu ypač jauname amžiuje (jaunas amžius net tarp Fabry liga sergančių asmenų). Kadangi pacientei pirmasis galvos smegenų infarktas įvyko 26 m. amžiaus, perinataliniu laikotarpiu, taip pat po Cezario pjūvio operacijos, buvo manyta, kad galvos smegenų infarktą lėmė laikina hiperkoaguliacinė būklė, susijusi su nėštumu. Dėl šios priežasties, po pirmojo išeminio insulto, pacientei nebuvo skirtas profilaktinis antiagregacinis gydymas. Deja, tikroji galvos smegenų infarkto priežastis nustatyta tik po 11 metų, t. y. įvykus antrajam išeminiam įvykiui.

Didelės apimties gydymo, esant neurologinėms Fabry ligos komplikacijoms, tyrimų nėra atlikta. Pagrindinis ir svarbiausias akcentas, siekiant išvengti galvos smegenų infarkto, – antiagregacija. Pavieniai tyrimai rodo, kad klopidogrelis arba aspirino ir dipiridamolio derinys yra efektyvesnis už antiagregaciją vien aspirinu [9].

Pakaitinė fermentų terapija galvos smegenų infarkto rizikos, sergant Fabry liga, nesumažina, o kai kurios studijos netgi teigia, kad padidina. Verta paminėti, kad pakaitinė fermentų terapija sumažina kitos neurologinės Fabry ligos komplikacijos – neuropatinio skausmo – dažnį [10–13].

Aptartas klinikinis atvejis mus pamoko, kad, jaunam žmogui patyrus galvos smegenų infarktą ir tam nesant aki-vaizdžių priežasčių, reikėtų nepamiršti atlikti tyrimo dėl Fabry ligos. Taip pat, net ir įtariant tikėtiną rizikos faktorių (aptartu atveju įtarta hiperkoaguliacinė būklė perinataliniame periode), reikėtų nedvejoti ir išsiųsti genetinį tyrimą dėl ligos. Anksčiau diagnozavus ligą, galima pradėti antrinę galvos smegenų infarkto profilaktiką.

## Literatūra

1. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276(21): 1163–7.
2. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(11): 3903–7.
3. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 2): S134–8.
4. Altarescu G, Moore DF, Schiffmann R. Effect of genetic modifiers on cerebral lesions in Fabry disease. *Neurology* 2005; 64(12): 2148–51.

5. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia De Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(3): 236–42.
6. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the fabry registry. *Stroke* 2009; 40(3): 788–94.
7. Clinical features and diagnosis of Fabry disease. UpToDate. [cited 2017 Nov 8]; Available from: [www.uptodate.com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-fabry-disease?source=search\\_result&search=fabry+disease&selectedTitle=1~52](http://www.uptodate.com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-fabry-disease?source=search_result&search=fabry+disease&selectedTitle=1~52)
8. Sunder-Plassmann G. Renal manifestations of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford PharmaGenesis, 2006 [cited 2017 Nov 8]. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21290670](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21290670)
9. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci* 2007; 257(1–2): 258–63.
10. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015; 52(5): 353–8.
11. Anderson LJ, Wyatt KM, Henley W, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(6): 969–78.
12. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(2): 345–54.
13. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, Lemoine K, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab* 2014; 111(4): 499–506.

G. Motiejūnas, L. Gumbys, R. Masaitienė

### RECURRENT ISCHAEMIC STROKES AS A MANIFESTATION OF FABRY DISEASE: A CLINICAL CASE

#### Summary

Fabry disease is a rare genetic disorder associated with X chromosome. Research studies show that young patients who have suffered from ischaemic stroke have Fabry disease more often than previously thought. We present a clinical case of a female patient with Fabry disease who has suffered 3 ischaemic strokes in 11 years. Correct diagnosis was confirmed only 11 years after the first stroke. Unfortunately, currently there is no effective treatment to protect against cerebrovascular events in Fabry disease.

**Keywords:** Fabry, Fabry disease, ischaemic stroke, paresis, plegia, trombectomy.

Gauta:  
2017 11 11

Primta spaudai:  
2017 11 17