

Fabry Disease

โรคฟาเบรียคืออะไร เมื่อไหร่จะสงสัยโรคนี้



Thanyachai Sura MD., FRCP

Medical Genetics and Molecular Medicine
Ramathibodi Hospital, Mahidol University

โรคฟาเบรีย (Fabry disease) ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1898 โดย Dr. William Anderson แพทย์ชาวอังกฤษ และ Dr. Johannes Fabry แพทย์ชาวเยอรมัน เดิมโรคนี้ชื่อ Anderson-Fabry disease ต่อมาคนส่วนใหญ่นิยมเรียกว่า Fabry disease โดยวารสารทางการแพทย์ฉบับแรก ๆ ที่ตีพิมพ์โรคฟาเบรีย รายงานผิวหนังมีลักษณะที่เรียกว่า angiokeratoma กระจายที่ลำตัวและต้นขา

โดยภาพรวมทั่วโลกมีอุบัติการณ์ของโรคฟาเบรียประมาณ 1:50,000 จนถึง 1:117,000 และมีโอกาสพบโรคนี้ในเพศชายมากกว่าเพศหญิง เนื่องจากถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked จึงมักมีอาการรุนแรงในเพศชายได้ตั้งแต่วัยเด็ก ในขณะที่เพศหญิงจะมีอาการของโรคที่อายุมากกว่าเพศชายในประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยตั้งแต่ ค.ศ. 1991-2020 จำนวน 15 ราย ถึงแม้ว่าผู้ป่วยมีจำนวนน้อย ปัจจุบันผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการตรวจและมีการพัฒนาเทคโนโลยีการตรวจให้ดียิ่งขึ้น จึงมีแนวโน้มที่จะวินิจฉัยโรคนี้ในประเทศไทยได้มากขึ้น



William Anderson (1842-1900)
THE BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY. APRIL, 1898.

A CASE OF "ANGIOKERATOMA."
BY WILLIAM ANDERSON, M.D.

It is hardly necessary to state that the disease now known as Angiokeratoma was first described by Gullé in the Dr. Gullé's Hospital Reports (1868), but the word has escaped notice. A case was by Gullé in 1868 he mentioned it as being a "Dermatoma of the skin."

In our first case a patient of some years' standing presented with a lesion of the skin of the lower part of the abdomen was described by Gullé, and before could be named Angiokeratoma was added by Gullé in 1898. Since this time many cases have been reported, especially in Germany, Denmark, Austria, Italy, France, Portugal and others.

The case now to be described as a multiple angiokeratoma, which was first described by Fabry in 1898, is the first of this kind reported in this country. It is almost invariably localized in the hands or feet, or both, but occasionally extending other parts of the body. (1)





Johannes Fabry (1860-1930)
Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae).

Dr. med. Joh. Fabry in Dornum.
(Illust. Tafel VII-8.)

Die im Folgenden angeführte Krankheitsform, welche ich in letzter Zeit in hiesigen Gegenden häufiger beobachtet habe, weicht von der Purpura nodularis ab, weil die Färbung des angiokeratoiden, der Epidermis ähnlich, als eine Epidermisveränderung zu betrachten ist, während die sonst pathologisch-anatomisch, zugleich aber lediglich von einer Überlagerung auf die Cutis der Dermis abhängen, während nach der Einleitung der verschiedenen zur Histologie publizierten Krankheitsfälle, nach der pathologischen Anatomie und endlich nach der Ätiologie ein allfälliger Fall bekannt, aber keineswegs ausgebreitet ist.

Es zeigt sich das beginnende schon früh, das schreitet die Lokalisation über Hautveränderungen, auch die inneren, kann einen überaus unangenehmen Standpunkt einnehmen.

Wenn wir nun etwas weiter ausführen, so möchten wir hinsichtlich der Purpura-Erkrankungen an letzteres die Aufzählung Schwann's (1) in folgender Reihenfolge setzen, der 1. Purpura rhomboides, 2. Purpura rhomboides haem., 3. Morbus maculosus Werlhofii und 4. Purpura nodularis unter ein Gattung bringen und als Abarten ein und derselben Erkrankung beschreiben will. Die vier von folgenden Graden sind mit Rücksicht auf die Affectionen gemeint sind die Psoriasisform, das Misch-Charakteristikon, nämlich ein tief dunkelbraun bis brauner Fleck, der auf Fingerdruck etwas abbläut, aber nicht verschwindet, Petechien, Vesiken, Erythemen und Erythematosa sind nicht weiter als Beschreibungen zu betrachten.

ภาพแสดงประวัติของแพทย์ผู้ค้นพบโรคฟาเบรีย


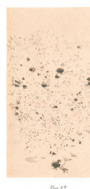
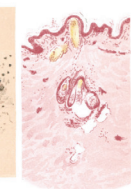
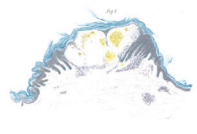
Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae).

Von
Dr. med. Joh. Fabry in Dornum.
(Illust. Tafel VII-8.)

Die im Folgenden angeführte Krankheitsform, welche ich in letzter Zeit in hiesigen Gegenden häufiger beobachtet habe, weicht von der Purpura nodularis ab, weil die Färbung des angiokeratoiden, der Epidermis ähnlich, als eine Epidermisveränderung zu betrachten ist, während die sonst pathologisch-anatomisch, zugleich aber lediglich von einer Überlagerung auf die Cutis der Dermis abhängen, während nach der Einleitung der verschiedenen zur Histologie publizierten Krankheitsfälle, nach der pathologischen Anatomie und endlich nach der Ätiologie ein allfälliger Fall bekannt, aber keineswegs ausgebreitet ist.

Es zeigt sich das beginnende schon früh, das schreitet die Lokalisation über Hautveränderungen, auch die inneren, kann einen überaus unangenehmen Standpunkt einnehmen.

Wenn wir nun etwas weiter ausführen, so möchten wir hinsichtlich der Purpura-Erkrankungen an letzteres die Aufzählung Schwann's (1) in folgender Reihenfolge setzen, der 1. Purpura rhomboides, 2. Purpura rhomboides haem., 3. Morbus maculosus Werlhofii und 4. Purpura nodularis unter ein Gattung bringen und als Abarten ein und derselben Erkrankung beschreiben will. Die vier von folgenden Graden sind mit Rücksicht auf die Affectionen gemeint sind die Psoriasisform, das Misch-Charakteristikon, nämlich ein tief dunkelbraun bis brauner Fleck, der auf Fingerdruck etwas abbläut, aber nicht verschwindet, Petechien, Vesiken, Erythemen und Erythematosa sind nicht weiter als Beschreibungen zu betrachten.

การรายงานผู้ป่วยโรคฟาเบรียครั้งแรก

การตรวจวินิจฉัยโรคอาศัยการตรวจวัดการทำงานของเอนไซม์ alpha-galactosidase A หากพบการทำงานของเอนไซม์ต่ำร่วมกับมีการสะสมของ Lyso-Gb3 จะเป็นตัวช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค โดยต้องอาศัยการตรวจยีน (molecular testing) ในการยืนยันการวินิจฉัยโรคด้วย

พยาธิวิทยาของโรคฟาเบรีย พบว่าเอนไซม์ alpha-galactosidase A ทำงานลดลงทำให้หน้าที่ในการตัดโครงสร้างส่วนปลายของ alpha galactosyl บนพอร์องส่งผลให้เกิดการสะสมของ globotriaosylceramide (Gb3 หรือ GL3) ใน lysosome มากขึ้นทั้งใน endothelial, epithelial, perithelial และ smooth muscle cell การสะสมของ Gb3 ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของเส้นเลือด ทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะที่สำคัญหลายแห่งไม่เพียงพอ

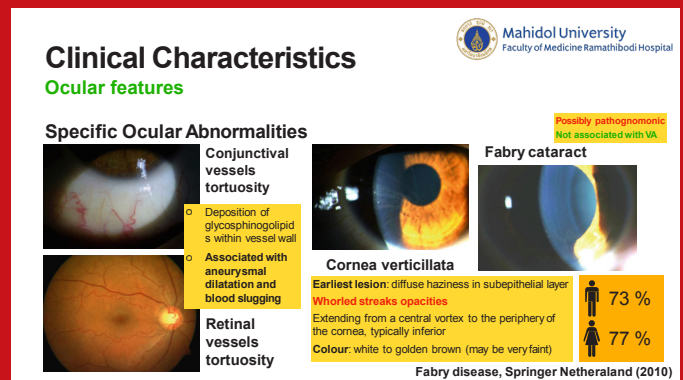
ผลกระทบและอาการของโรค มีดังนี้

- ไต** การสะสมของ Gb3 ที่ podocyte, glomerular endothelium, epithelium ของ Bowman's capsule, loop of Henle, distal tubule, arterial/arteriolar smooth muscle และ interstitial cells เป็นต้น ทำให้เกิดความผิดปกติที่ไตขึ้น ได้แก่ glomerular sclerosis, tubular atrophy หรือ interstitial fibrosis ทำให้ผู้ป่วยมี proteinuria และ/หรือ polyuria ซึ่งเป็นความผิดปกติที่พบบ่อย
- หัวใจ** การสะสมของ Gb3 ที่ cardiomyocyte, conduction system cell, vascular endothelial และ smooth muscle cell รวมถึง valvular fibrocyte ส่งผลให้หัวใจโต left ventricular hypertrophy, heart failure, ischemic heart disease, atherosclerotic plaque รวมถึงทำให้เกิด conduction defect ได้ พบว่าผู้ป่วยในบางประเทศที่มี Factor V Leiden variants เยอะ ส่งผลให้มีโอกาสเกิด thromboembolism มากขึ้น ขณะที่ประเทศไทยพบได้น้อย ดังนั้น thromboembolism จึงมักไม่ค่อยพบในประเทศไทย
- ระบบประสาท** พบการสะสมของ Gb3 ที่ endothelial cell, vasa vasorum, neuron ที่ระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย แต่พบว่าระบบประสาทส่วนปลายจะมีบทบาทมากกว่า เพราะเมื่อเกิด ischemic injury จะส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดการปวดแสบร้อน ซึ่งเป็นอาการเด่นที่อาจพบได้ตั้งแต่วัยเด็กจนถึงวัยรุ่น อาการคงอยู่นานหลายนาที่จนถึงหลายวัน หากอยู่ในที่อากาศร้อนหรือออกกำลังกายจะมีอาการรุนแรงมากขึ้น ส่วนระบบประสาทส่วนกลางอาจเกิด stroke, neuropsychiatric disorders และ depression ได้
- ผิวหนัง** มักพบ angiokeratoma ซึ่งเกิดจากการสะสมของ Gb3 ใน vascular endothelial cells และ smooth muscle cells รวมถึงที่ตา หู ปอด และระบบทางเดินอาหาร ส่งผลให้เกิดความผิดปกติขึ้นเช่นกัน ลักษณะของผื่นผิวหนังเป็น dark red macule, non-blanchable และสามารถพบบริเวณถุงอัณฑะและองคชาติได้เช่นกัน
- ตา** เกิดการสะสมของ Gb3 ใน vessel wall ทำให้มีความผิดปกติของตาที่หลอดเลือดบริเวณ conjunctiva และ retina หรือพบลักษณะ cornea verticillata ดูคล้ายเส้นในกระจกตา

อาการที่มักพบในระยะแรกคือ angiokeratoma, acroparesthesia, corneal/lenticular opacity และเหงื่อออกน้อย/มากผิดปกติ ในขณะที่อาการทางไตและหัวใจมักเกิดขึ้นหลังจากที่มีอาการแสดงของโรคอยู่ยาวนานหลายปี นอกจากนี้ยังพบลักษณะเฉพาะของใบหน้าที่เรียกว่า pseudo-acromegalic facial appearance คือ supraorbital ridge นูน periorbital fullness, large bitemporal width คิ้วค่อนข้างหนา (Bushy eyebrows) ฐานจมูกที่กว้าง (Broad nasal base) ริมฝีปากหนา และคางยื่น



ภาพแสดงความผิดปกติทางผิวหนังของผู้ป่วยโรคฟาเบรีย



ภาพแสดงความผิดปกติทางตาของผู้ป่วยโรคฟาเบรีย

อายุขัยโดยเฉลี่ยของผู้ป่วยในประเทศสหรัฐอเมริกาคือ 58.2 ปีในเพศชาย และ 75.4 ปีในเพศหญิง แสดงให้เห็นว่าความรุนแรงของโรคในเพศหญิงน้อยกว่าเพศชาย สาเหตุของการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจและหลอดเลือด

หากมีอาการเหล่านี้ให้สงสัยโรคฟาเบรียไม่ว่าจะเป็นเส้นเลือดสมองตีบ (stroke) โดยไม่มีสาเหตุ หัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว (left ventricular hypertrophy) หรือไตทำงานผิดปกติโดยไม่ทราบสาเหตุ เจ็บปวดที่ปลายมือปลายเท้าไม่ทราบสาเหตุ (acroparesthesia) เหงื่อออกมากหรือน้อยผิดปกติ กระจกตาผิดปกติ และ angiokeratoma

เรียบเรียงโดย: ผศ.พญ.ทิพย์วิมล ทิมอรุณ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล