

# 台灣法布瑞氏症治療現況

洪雋<sup>1</sup> 黃宥芯<sup>2</sup> 林炫沛<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> 馬偕紀念醫院一般醫學科，台北，台灣

<sup>2</sup> 馬偕紀念醫院罕見疾病中心，台北，台灣

<sup>3</sup> 馬偕紀念醫院小兒遺傳科，台北，台灣

## 壹、摘要

法布瑞氏症 (Fabry disease)，又稱為 Anderson-Fabry disease，為一 X-linked 遺傳疾病，與黏多醣症 (Mucopolysaccharidoses)、高雪氏症 (Gaucher's disease) 同屬“溶小體儲積症 (lysosomal storage disorder)”。Fabry disease 的發生率在高加索 (Caucasian populations) 男性約為 1:17,000 to 1:117,000，一項在台灣統計的新生兒篩檢研究統計顯示 Fabry disease 的發生率高達 1/1,250，再者由於 Fabry disease 臨床症狀多樣而不易察覺，使得臨床上發生率及診斷上有被低估的可能。Fabry disease 主要是因溶小體功能缺陷， $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A) 酵素活性不足，使得 globotriaosylceramide (Gb3) 代謝產物堆積於細胞內，而讓受到影響的細胞組織產生病變，因為涉及的器官組織廣泛，造成多臨床上多樣化的症狀，其中又以心臟和腎臟功能受損最為顯著；缺血性中風也是較為嚴重的病變但其發生率相較為低。此類患者幼年時期易出現肢體末端的疼痛，約半數患者在 35 歲前

會出現腎臟相關的症狀，發生率隨年紀明顯上升，而最終成為末期腎病變 (ESRD)，導致患者生活品質下降以及危及生命事件的風險上升。另外 Gb3 堆積於眼睛造成的眼底血管扭曲徵象是具有辨識度，但目前尚無證據顯示其血管病變會影響視力問題，可算是為一個良性的症狀。此疾病若能及早診斷並且給予酵素替代療法 (Enzyme replacement therapy, ERT)，則可以及改善病程的進展。本篇文章將藉由描述一位具有長期不明原因疼痛、心臟衰竭、中風、腎功能減退的成年男性患者，最終於 42 歲時正確診斷為 Fabry Disease，並給予適 ERT 治療，進而認識並探討法布瑞氏症。

## 貳、個案描述

法布瑞氏症 (Fabry disease)，又稱為 Anderson-Fabry disease，為一 X-linked 遺傳疾病，與黏多醣症 (Mucopolysaccharidoses)、高雪氏症 (Gaucher's disease) 同屬“溶小體儲積症 (lysosomal storage disorder)”。Fabry disease 的發生率在高加索 (Caucasian populations) 男性約為 1:17,000 to 1:117,000，

通訊作者：林炫沛 醫師  
電話：886-2-2543-3535  
傳真：886-2-2523-2448  
地址：10449 台北市中山區中山北路二段 92 號  
E-mail：4535lin@gmail.com

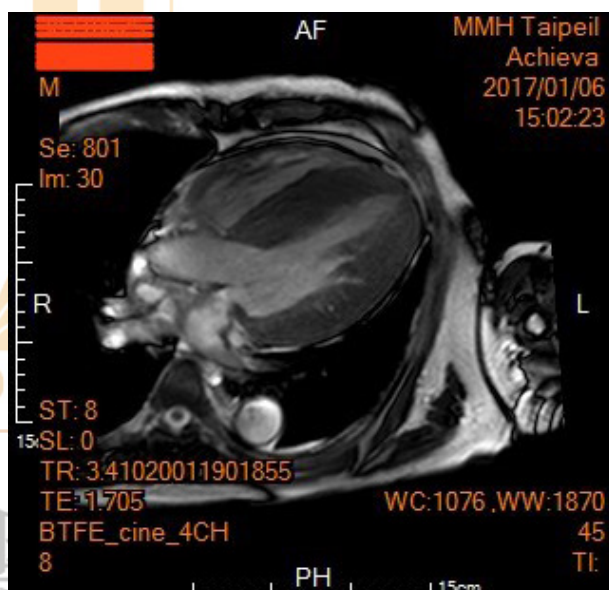
一項在台灣統計的新生兒篩檢研究統計顯示 Fabry disease 的發生率高達 1/1,250，再者由於 Fabry disease 臨床症狀多樣而不易察覺，使得臨床上發生率及診斷上有被低估的可能。Fabry disease 主要是因溶小體功能缺陷， $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A) 酵素活性不足，使得 globotriaosylceramide (Gb3) 代謝產物堆積於細胞內，而讓受到影響的細胞組織產生病變，因為涉及的器官組織廣泛，造成多臨床上多樣化的症狀，其中又以心臟和腎臟功能受損最為顯著；缺血性中風也是較為嚴重的病變但其發生率相較為低。此類患者幼年時期易出現肢體末端的疼痛，約半數患者在 35 歲前會出現腎臟相關的症狀，發生率隨年紀明顯上升，而最終成為末期腎病變 (ESRD)，導致患者生活品質下降以及危及生命事件的風險上升。另外 Gb3 堆積於眼睛造成的眼底血管扭曲徵象是具有辨識度，但目前尚無證據顯示其血管病變會影響視力問題，可算是為一個良性的症



20160907 顯示 cardiomegaly，同時雙側浸潤增加，配合臨床症狀懷疑肺炎。



患者於 2016 年 12 月的心臟超音波顯示左心室壁增厚。



患者於 2016 年 11 月做的 MRI，心臟在 end diastolic phase 時顯示左心室壁明顯增厚。為一 concentric hypertrophy

狀。此疾病若能及早診斷並且給予酵素替代療法 (Enzym replacement therapy, ERT)，則可以及改善病程的進展。本篇文章將藉由描述一位具有長期不明原因疼痛、心臟衰竭、中風、腎功能減退的成年男性患者，最終於 42 歲時正確診斷為 Fabry Disease，並給予適 ERT 治療，進而認識並探討法布瑞氏症。

## 參、認識法布瑞氏症 (Fabry disease)

### 一、法布瑞氏症 (Fabry disease)

法布瑞氏症又稱為 Anderson-Fabry disease，為一溶小體儲積症 (lysosomal storage disorder)，Fabry disease 的發生率在高加索 (Caucasian populations) 男性約為 1:17,000 to 1:117,000，一項在台灣統計的新生兒篩檢研究統計顯示 Fabry disease 的發生率高達 1/1,250。因 globotriaosylceramide (Gb3) 代謝產物堆積於溶小體內無法被代謝而產生疾病，依據不同的細胞組織受到影響而有不同的疾病表現。另外也有研究顯示，Fabry disease 的臨床症狀表現，也不一定全然是 Gb3 的沉積所造成的。Fabry Disease 是一種 X-linked 遺傳疾病，X 染色體為性染色體，其遺傳模式如下：

父 / 母	X <sup>f</sup>	X
X	X <sup>f</sup> X	XX
Y	X <sup>f</sup> Y	XY

父 / 母	X	X
X <sup>f</sup>	X <sup>f</sup> X	X <sup>f</sup> X
Y	XY	XY

圖 \*f 表示帶有法布瑞氏症基因

男性的性染色體為 XY，女性的性染色體為 XX，帶有 Fabry Disease 的 X 染色體以 X<sup>f</sup> 表示，若母親有一 X<sup>f</sup> 帶原，則女性有 50% 成為帶原者，兒子有 50% 帶原並且發病；若父親帶有 X<sup>f</sup>，那麼女兒將全為帶原者，兒子則不會帶原。男性因為只有一條 X 染色體，此 X 染色體將會全部表現，因此男性的 X 染色體若為

Fabry Disease 的帶原基因，那麼此男性患者將會發病，女性則常為帶原者或是不典型的表現，取決於 X 染色體去活化 X (chromosome inactive) 的機轉相關，一般女性擁有兩條 X 染色體，但在胚胎時期細胞分裂過程中，隨機地其中一條會失去活性形成巴爾小體 (Barr body)，只有另一條會表現出來，目前認為體染色體上有可以製造出阻礙因子 (blocking factor) 的基因，在胚胎階段即以隨機的方式與其中一條 X 染色體結合，此 X 染色體將會保有活性，另一條 X 染色體則將失去活性且基因鮮少被表現，因此女性帶原者其帶有 Fabry disease 的染色體有可能是被抑制或是活化的狀態，也就造成有些女性帶原者表現出來的症狀比較輕微，有些則較明顯。

### 二、Fabry disease 對於腎功能影響的表現：

Fabry disease 患者多會發生腎臟功能衰退的現象，約半數患者在 35 歲時有症狀，而最終造成末期腎病變。遠曲小管 (distal tubules) 受影響相較顯著，影響腎臟濃縮尿液的功能，使得多尿 (polyuria) 以及口渴 (polydipsia) 為常見的 Fabry renal disease 臨床表現。目前傾向認為 Gb3 累積造成的腎病變是從兒童即開始，雖然沒有足夠的證據支持，但還是認為提早使用 ERT 在腎功能未有明顯病變之前的患者，仍可能帶來臨床上的好處，使其延緩病程的進展，另一方面當腎功能明顯衰退後才開始使用 ERT，腎功能雖仍會持續衰退到末期腎病變的程度，不過即使病人進展到 ESRD 後使用 ERT，對於心臟及腦血管事件的發生仍可帶來益處。

### 三、Fabry disease 對於心臟的表現：

Fabry disease 常見有左心室肥大 (left ventricular hypertrophy, LVH)，主動脈及三尖瓣逆流 (aortic and mitral regurgitation)，傳導異常，冠狀動脈疾病 (coronary artery disease)，高血壓 (hypertension) 以及主動脈根擴張 (aortic root dilation)。雖然有 LVH，但極少的患者會因此有心臟衰竭 (Heart failure, HF) 且多數都有正常的左心室輸出分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。不明原因的 LVH 算是 Fabry disease 在心臟方面的特點，而在男性患者又更為嚴重。LVH 多由心電圖檢查以及心臟超音波做診斷。Fabry disease 可見的心臟問題包括心肌纖維化 (myocardial fibrosis)，瓣膜性疾病 (valve disease)，冠狀動脈疾病 (coronary artery disease)，心律不整及傳導異常 (arrhythmias and conduction abnormalities)，主動脈擴張 (aortic dilation)，高血壓 (hypertension)，心臟衰竭 (heart failure) 等。

#### 四、Fabry disease 在神經系統方面的表現：

Fabry disease 在患者兒童到青少年時期最常見的症狀即是不明原因嚴重肢體燒灼感般的疼痛 (acroparesthesias)，起因於小纖維周邊神經變病 (small-fiber peripheral neuropathy)，造成持續性的手掌與腳掌疼痛，多數患者會形容手掌及腳掌為如火燒灼般的疼，且容易被發燒、壓力、疲倦和運動所誘發，高於 75% 的患者會有此症狀，平均約在 10 歲左右開始有此症狀。腦血管病變部分，則是因為 Fabry disease 造成的血管病變 (vasculopathy) 以及 dilative arteriopathy 所引起 transient ischemic

attack(TIA) 甚至 ischemic stroke。

#### 五、Fabry disease 在中風的表現：

代謝產物 Gb3 累積在血管內皮細胞 (vascular endothelium)、血管平滑肌細胞 (vascular smooth muscle cell) 以及外被細胞 (pericyte)，這些可能造成血管阻塞 (occlusion)、缺血 (ischemia)、梗塞 (infarction)。ERT 可以清除成人血管裡的 Gb3，但無法降低中風的發生。

#### 六、其他患者臨床上常見的表徵：

廣泛性的毛細管擴張和血管角質瘤 (Telangiectasias and angiokeratomas)：血管角質瘤 (angiokeratomas) 多發生在鼠蹊部 (groin)、髖部 (hip)、肚臍周圍 (periumbilical areas)。超過 70% 的患者有皮膚病灶，發病平均年齡約為 17 歲。不典型症狀如對於冷熱的耐受性下降，無汗或多汗 (hypohidrosis or hyperhidrosis)，淋巴結病變，腸胃道症狀如腹痛或腹瀉。

## 肆、法布瑞氏症 (Fabry disease) 的治療：

針對法布瑞氏症酵素缺乏或不足所造成的臨床症狀，目前可分為酵素替代療法補充酵素及症狀治療，說明如下：

一、酵素替代療法可有效地減緩此症的疾病進展，2001 年開始，Fabrazyme 與 Replagal 兩種藥物已分別應用於酵素替代療法中：

Agalsidase alfa(Replagal®)(力甫蓋素濃縮注射

液)：由人體細胞株中產生，劑量 0.2mg/kg，每兩週一次，靜脈滴注至少 40 分鐘，於 3 小時內注射完畢。

Algalsidase beta(Fabrazyme®)(法布瑞凍晶注射劑)：由中國倉鼠卵巢細胞株中產生，劑量 1 mg/kg，每兩週一次，靜脈滴注輸注時間不可少於 2 小時。

## 二、症狀治療：

1. 腎臟病變：腎功能異常所造成高血壓的患者，特別建議使用 ACEI 或 ARB 類藥物做血壓控制；腎臟移植對 Fabry Disease with ESRD 患者效果比血液透析來得好，就如同其他 ESRD 患者一樣，因此腎移植在 Fabry Disease 的患者是值得考慮的。其他降血壓藥物在 Fabry Disease 患者身上尚未有足夠的研究，而所控制的目標血壓如同其他患有慢性腎病變的病人一樣。

2. 疼痛控制：Fabry Disease 影響到神經造成的慢性神經痛在治療上仍無有效的方法，有許多可以嘗試的用藥，但避免使用 NSAID(non-steroid anti-inflammatory agents)，因其有潛在的腎毒性。

Anticonvulsants(抗痙攣劑):Gabapentin(>12 歲，10-15mg/kg/day，divided to 3 doses，最高 50mg/kg/day)是最常用以止痛的 anticonvulsant，期相較於其他 anticonvulsants 的優勢在於，其有較低的毒性、較少藥物交互作用、無肝臟代謝。另外 Carbamazepine 也常使用在 Fabry Disease 疼痛控制方面，唯其在華人族群常造成 Steven Johnson Syndrome (SJS)，故可使用基因檢測 HLA-B\*1502 篩檢以降低 SJS 發生機率。

Amitriptyline：在治療慢性疼痛方面，使用低於治療憂鬱症的劑量即可有不錯的效果。劑量：0.1 mg/kg at night，四週內可緩慢調高至 0.5 to 2 mg/kg nightly。

3. 中風預防：Fabry Disease 患者比一般人較容易中風，就目前所知，使用 aspirin 的人並無明顯改善中風發生率，因此建議 Clopidogrel 70mg/day。

## 伍、討論與結論

Fabry Disease 在治療方面目前尚無黃金標準則可供依循，也尚未有治癒的方式，雖然有上述提到針對 Fabry Disease 所缺乏 alpha-galactosidase A ( $\alpha$ -GLA) 的酵素替代療法，ERT(Enzym replacement therapy)，可延緩病程惡化，並且給出治療建議，但仍然存在許多不同治療時間的說法，例如是否在臨床上有症狀後再開始治療，或是在 alphaGal A 酵素低於正常值在開始給予治療，都尚未有明確的答案，但目前認為及早開始給予治療似乎是有意義的，因 Fabry Disease 所造成的腎功能衰退，起因於 Globotriaosylceramide (Gb3) 在腎臟 podocytes 的累積，而且是從小時就開始，隨著年齡的增長而增加，最終造成蛋白尿、降低腎絲球過濾率，常常進展到末期腎病變 (ESRD)。雖然開始使用 ERT 之後，其腎功能仍會持續衰退至 ESRD，但如上述所說，因為 ERT 能降低臨床較嚴重的狀況 (如心衰竭、腎衰竭、中風)，仍建議提早使用並持續使用。

雖然如此，篩檢出 Fabry disease 並給予治療具有臨床上的益處，於是仍有對於幾種狀況建議篩檢：間歇性的肢體

疼痛 (acroparesthesias)、皮膚血管病灶 (angiokeratomas)、排汗減少 (hypohidrosis)、年輕不明原因的左心肥大、年輕不明原因的中風、年輕不明原因的 CKD、意外發現的 multiple renal sinus cysts，另外，新診斷患者基因相關的家屬也值得檢測。若能提早檢測出異常並提早用藥，也是有臨床上的效益。

## 陸、參考文獻

1. Branton, M.H., et al., Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*, 2002. 81(2): p. 122-38.
2. Meikle, P.J., et al., Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*, 1999. 281(3): p. 249-54.
3. Houge, G. and A.J. Skarbovik, [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2005. 125(8): p. 1004-6.
4. Hwu, W.L., et al., Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat*, 2009. 30(10): p. 1397-405.
5. Gupta, S., et al., The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine (Baltimore)*, 2005. 84(5): p. 261-8.
6. Wu, J.C., et al., Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. *Eur Heart J*, 2010. 31(9): p. 1088-97.
7. Kampmann, C., et al., Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 2008. 130(3): p. 367-73.
8. Toyooka, K., Fabry disease. *Curr Opin Neurol*, 2011. 24(5): p. 463-8.
9. Moore, D.F., et al., Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation*, 2001. 104(13): p. 1506-12.
10. Thurberg, B.L., et al., Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int*, 2002. 62(6): p. 1933-46.
11. Biegstraaten, M., et al., Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab*, 2012. 106(2): p. 135-41.
12. Desnick, R.J. and R.O. Brady, Fabry disease in childhood. *J Pediatr*, 2004. 144(5 Suppl): p. S20-6.
13. Wolfe, R.A., et al., Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 1999. 341(23): p. 1725-30.
14. Chang, C.C., et al., Association of HLA-B\*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *Int J Dermatol*, 2011. 50(2): p. 221-4.
15. Saarto, T. and P.J. Wiffen, Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD005454.
16. Najafian, B., et al., Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int*, 2011. 79(6): p. 663-70.
17. Ortiz, A., et al., Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase beta: data from the Fabry Registry. *J Med Genet*, 2016. 53(7): p. 495-502.