

ไตวายจากโรคฟาเบรี พบบ่อยไหม เมื่อไรควรจะนึกถึงโรคนี้

Suramath Isaranuwatjai, M.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Chulabhorn Hospital, Chulabhorn Royal Academy



Fabry disease เป็นโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ยีน *GLA* อยู่ในโครโมโซม X ซึ่งมีหน้าที่สร้างโปรตีนที่เป็นเอนไซม์ในไลโซโซม ที่มีชื่อว่า alpha-galactosidase A ดังนั้น เมื่อเอนไซม์ alpha-galactosidase A ไม่เพียงพอจะทำให้มีการสะสมของ glycosphingolipids ที่มีชื่อว่า globotriaosylceramide (GL3) และ metabolite ที่มีชื่อว่า globotriaosylsphingosine (LysoGL3) สำหรับพยาธิสภาพของ Fabry nephropathy เกิดจาก GL3 และ LysoGL3 สะสมอยู่ในเซลล์ทุกชนิดภายในไต โดยเซลล์ที่ก่อให้เกิดปัญหาคือ podocyte โดยจะทำให้เกิด

inflammation, fibrosis และ proteinuria จนทำให้เกิด renal dysfunction (Fig. 1) และเกิดไตวายจนต้องฟอกไตในที่สุด อาการทางไตเกิดได้ทั้งเพศชายและเพศหญิง

อาการและอาการแสดงของโรคฟาเบรีพบได้หลายอวัยวะ โดยอาการทางไตจัดเป็นอาการที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนและเป็นสาเหตุหนึ่งของการเสียชีวิตก่อนวัย อาการทางไตในโรคฟาเบรีอาจไม่สามารถแยกจากโรคอื่นได้ชัดเจน ทำให้ผู้ป่วยอาจได้รับการวินิจฉัยล่าช้าหรือไม่ได้รับการวินิจฉัย ระยะแรกผู้ป่วยมักมาด้วยอาการ microalbuminuria และ proteinuria หากตรวจปัสสาวะอาจพบ podocyturia, maltese cross และ urine mulberry cells (Fig. 2) หรือหากตรวจชิ้นเนื้อไตด้วย electron microscopy อาจพบ myelin bodies หรือ zebra bodies แต่อย่างไรก็ตาม zebra bodies อาจพบในสาเหตุอื่น ๆ ได้ เช่น จากยา hydroxychloroquine หรือ nail-patella syndrome

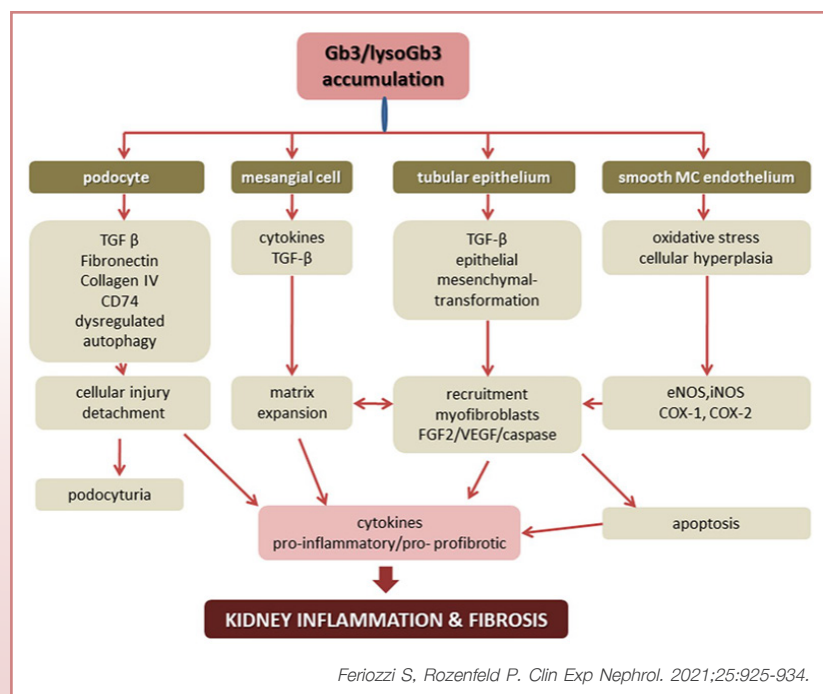


Fig. 1 พยาธิสภาพการเกิด Fabry nephropathy

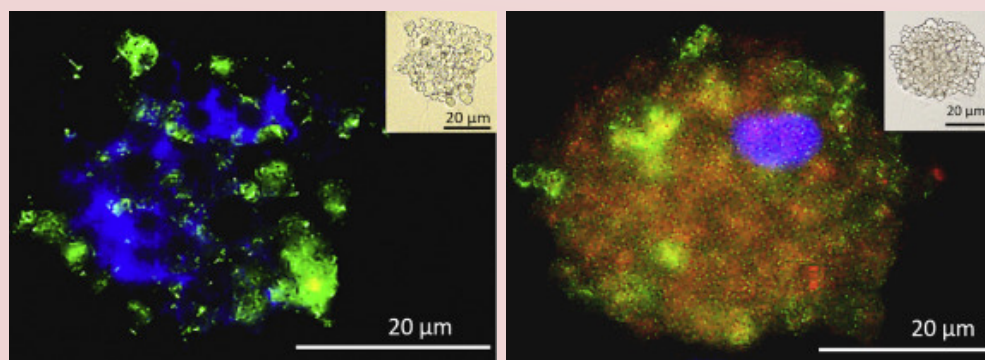


Fig. 2

Yokoyama T, et al. Kidney Int. 2021;99:1246.

M. Sugarman, et al. Mol. Genet. Metab. Rep. 2018;15:43-45.

อุบัติการณ์ของโรคฟาเบรีพบ 1:40,000 ถึง 1:117,000 โดยในผู้ป่วยโรคไต โรคหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมองจะพบอุบัติการณ์สูงขึ้น โดยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1 ในผู้ป่วย hypertrophic cardiomyopathy ร้อยละ 0.2 ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกไต (hemodialysis) และร้อยละ 0.1 ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ผู้ป่วยโรคฟาเบรีชนิด classic ในเพศชายพบว่าร้อยละ 50 จะพบการทำงานของไตผิดปกติ (azothemia) ในช่วงอายุ 30-50 ปี และร้อยละ 90 ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาอาการทางไตจนเป็น end stage renal disease พบว่าค่าเฉลี่ยอายุที่เสียชีวิตคือ 41 ปี

หากพบว่าผู้ป่วยโรคฟาเบรีมีอาการทางไตควรให้ยา angiotensin-converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin receptor blockers เพื่อช่วยลด proteinuria อีกทั้งควรได้รับการรักษาภาวะความดันโลหิตสูง และทำการฟอกไตหากมีข้อบ่งชี้ ส่วนการให้ enzyme replacement therapy (ERT) เป็นการรักษาเฉพาะเจาะจงที่ช่วยชะลอการทำงานของไตผิดปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่งหากได้รับ ERT ก่อนที่จะมีอาการแสดงทางไต

Case study

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 60 ปี มาด้วย asymptomatic persistent proteinuria โรคประจำตัวคือ ความดันโลหิตสูง atrial fibrillation, dyslipidemia และมีประวัติเคยเป็น cerebrovascular attack (CVA) ผลการตรวจร่างกายอื่น ๆ ปกติ และการตรวจเลือดทางชีวเคมีเบื้องต้นผิดปกติ แต่ผลตรวจปัสสาวะพบ proteinuria 3+ แพทย์พิจารณาส่งตรวจ kidney biopsy จากผล electron microscopy พบการสะสมของ inclusion bodies ในเซลล์ podocyte (myelin bodies/zebra bodies) ดังแสดงใน Fig. 3

ผลการส่งตรวจ alpha-galactosidase A enzyme และ LysoGL3 พบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่เนื่องจากผู้ป่วยเป็นเพศหญิง

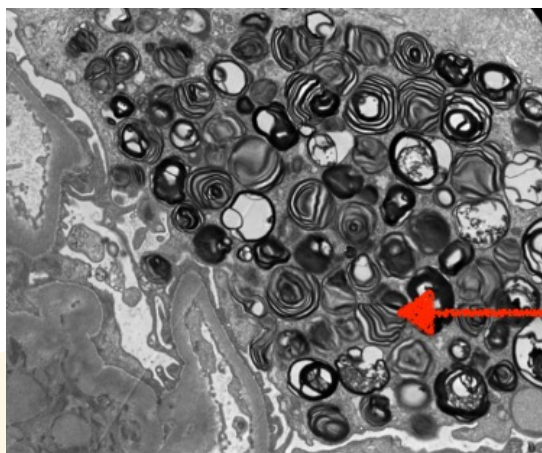


Fig. 3 แสดงผลชิ้นเนื้อไตผ่าน electron microscope (ลูกศรแสดง zebra body)

เรียบเรียงโดย: ผศ.พญ.ทิพย์วิมล ทิมอรุณ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

แพทย์จึงพิจารณาส่งตรวจยีน GLA ซึ่งพบการกลายพันธุ์ known pathogenic variant ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Fabry disease

จากแผนภูมิตระกูลใน Fig. 4 สมาชิกในครอบครัวที่มีโอกาสเป็นโรคฟาเบรีควรได้รับการส่งตรวจยีน GLA หาตำแหน่งการกลายพันธุ์ก่อโรคเหมือนของผู้ป่วย และในครอบครัวนี้พบว่าลูกชายของผู้ป่วยมียืนกลายพันธุ์ด้วยเช่นกัน โดยปกติแล้วเพศชายจะเกิดอาการรุนแรงมากกว่าเพศหญิง ดังนั้น ลูกชายของผู้ป่วยควรได้รับพิจารณาการตรวจจากการร่วมของโรคฟาเบรีและรับการรักษาโดยผู้ป่วยโรคฟาเบรีในครอบครัวนี้ได้รับเอนไซม์ทดแทน (enzyme replacement therapy, ERT) ซึ่งเป็นการรักษาจำเพาะ

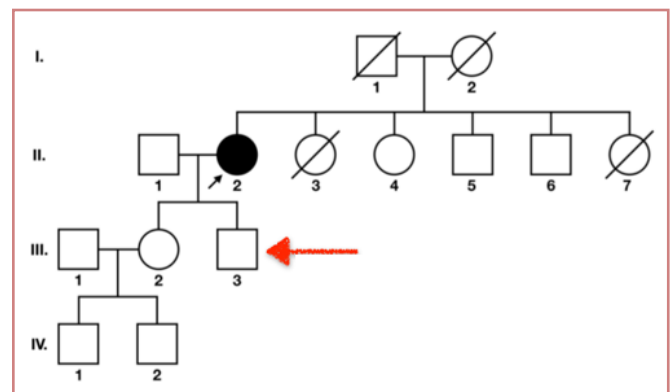


Fig. 4 แผนภูมิตระกูลของผู้ป่วยโรคฟาเบรี

กล่าวโดยสรุป หากผู้ป่วยตรวจพบ proteinuria, albuminuria หรือไตวาย โดยไม่ทราบสาเหตุชัดเจน แพทย์ควรนึกถึง Fabry nephropathy นอกจากนั้นการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ การตรวจปัสสาวะ และตรวจชิ้นเนื้อไต โดยพบความผิดปกติตามที่กล่าวมาข้างต้นเป็นตัวช่วยสนับสนุนให้สงสัยโรคฟาเบรี ส่วนการตรวจเอนไซม์ alpha-galactosidase A มีความจำเพาะเจาะจงกับโรคแต่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยเฉพาะในเพศชายเท่านั้น ดังนั้น หากต้องการยืนยันการวินิจฉัยโรคฟาเบรีทั้งเพศหญิงและเพศชายควรตรวจหาการกลายพันธุ์ในยีน GLA ด้วยเสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. Feriozzi S, Rozenfeld P. Pathology and pathogenic pathways in fabry nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2021 Sep;25(9):925-934.
2. Silva CAB, Moura-Neto JA, Dos Reis MA, Vieira Neto OM, Barreto FC. Renal Manifestations of Fabry Disease: A Narrative Review. Can J Kidney Health Dis. 2021 Jan 19;8:2054358120985627.
3. Yokoyama T, Manabe S, Horita S, Kataoka H, Mochizuki T, Nitta K. The origin of urinary mulberry cells in Fabry disease. Kidney Int. 2021 May;99(5):1246.
4. Sugarman M, Choudhury J, Jovanovic A. An atypical p.N215S variant of Fabry disease with end-stage renal failure. Mol Genet Metab Rep. 2018 Feb 6;15:43-45.
5. Shimohata H, Miyake Y, Yoshida Y, Usui J, Mori T, Sohara E, Uchida S, Hirayama K, Kobayashi M. LMX1B-associated nephropathy that showed myelin figures on electron microscopy. CEN Case Rep. 2021 Nov;10(4):588-591.
6. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet. 2018 Apr;55(4):261-268.