

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

PEDAGOGICKÁ FAKULTA

Katedra biologie

# Bakalářská práce

Markéta Kožuchová

## Vzácné srdeční vady

Olomouc 2019

Vedoucí práce: Mgr. Kateřina Sklenářová, Ph.D.

Prohlašuji, že předložená práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerou literaturu a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, v práci řádně cituji a jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

V Olomouci dne .....

.....

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala své vedoucí Mgr. Kateřině Sklenářové, Ph.D. za ochotu, vstřícnost, odbornou pomoc a konzultaci při vytváření této bakalářské práce.

# OBSAH

<b>ÚVOD .....</b>	<b>5</b>
<b>CÍLE PRÁCE .....</b>	<b>6</b>
<b>1 SRDCE .....</b>	<b>7</b>
1.1 Srdeční vady .....	7
1.2 Vyšetřovací metody.....	8
<b>2 FABRYHO CHOROBA .....</b>	<b>11</b>
2.1 Diagnostika .....	11
2.2 Genetické aspekty .....	13
2.3 Projevy.....	14
2.4 Léčba .....	20
2.4.1 Enzymová substituční terapie .....	20
2.4.2 Léčba chaperony .....	22
2.4.3 Genová terapie a substrát-redukující terapie .....	22
2.4.4 Nespecifická léčba .....	23
<b>3 EISENMENGERŮV SYNDROM.....</b>	<b>24</b>
3.1 Historie a prevalence .....	24
3.2 Patofyziologie .....	25
3.3 Projevy.....	26
3.4 Léčba .....	28
<b>4 EKTOPIE SRDCE .....</b>	<b>30</b>
4.1 Historie a prevalence .....	30
4.2 Projevy.....	31
4.3 Léčba .....	33
<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>36</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A PRAMENŮ .....</b>	<b>37</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....</b>	<b>43</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ A GRAFŮ .....</b>	<b>44</b>
<b>SEZNAM TABULEK .....</b>	<b>45</b>

## ÚVOD

Srdce je náš nejdůležitější orgán. Je-li ohroženo, je ohrožen i náš život. Navzdory své malé velikosti zastává v lidském organismu velmi důležitou a nepostradatelnou funkci. Dle údajů Světové zdravotnické organizace jsou právě choroby srdce a cév nejčastější příčinou úmrtí. Srdeční vady se v dnešní době vyskytují velmi často a postihují jak muže, tak ženy všech věkových skupin. Některé mohou zůstat po dlouhou dobu skryté a objevit se až později, jiné máme už od narození. Bakalářská práce je zaměřena na vzácné srdeční vady, zejména se zabývá charakteristikou Fabryho choroby, Eisenmengerova syndromu a ektopie srdce. Mimo jiné obsahuje také stručný přehled nejčastějších vrozených srdečních vad a metody jejich vyšetřování.

K výběru tématu mé bakalářské práce mne vedl výskyt vrozené srdeční vady. Již od narození mám srdeční vadu - defekt komorového septa a docházím na kardiologii na pravidelné prohlídky. Jednou za čas také absolvuji vyšetření ve specializovaném kardiologicko – kardiochirurgickém centru ve Fakultní nemocnici v Motole v Praze. Postupem času narůstal můj zájem o kardiologii a snažila jsem se získat co nejvíce informací o srdci a jeho nemocech. Proto jsem si vybrala bakalářskou práci zaměřenou na problematiku vzácných srdečních chorob.

Pro správné zpracování tématu je zapotřebí dobře porozumět stavbě a funkci lidského srdce, mít přehled v patofyziologii srdeční činnosti, a to včetně příslušné odborné terminologie. Práce je postavena na základě informací z odborné literatury, odborných článků a lékařských kazuistik.

## **CÍLE PRÁCE**

Hlavním cílem předložené bakalářské práce je vypracovat literární rešerši zaměřenou na problematiku vzácných srdečních vad. Při vypracování práce byly stanoveny následující dílčí cíle:

1. Charakterizovat vybrané vzácné srdeční vady (Fabryho choroba, Eisenmengerův syndrom, ektopie srdce) včetně příčin vzniku a projevů u pacientů
2. Zaměřit se na vývoj poznatků, léčebných postupů a prognózy

# 1 SRDCE

Srdce je svalový orgán uložen v dutině hrudní. Přestože se jedná o malý orgán přibližně velikosti dlaně, jež váží okolo 300 g, pracuje nepřetržitě ve dne v noci a jeho role v životě člověka je nepostradatelná. Hlavní funkcí srdce je zabezpečit stabilní přísun důležitých živin do celého těla a také odvod zbytkových metabolitů z orgánů. To vše se děje prostřednictvím krve, kterou pumpuje. Je-li srdce ohroženo, je ohrožen i náš život (Ošťádal et al., 2003).

## 1.1 Srdeční vady

Srdeční vady se v dnešní době vyskytují velmi často a postihují jak muže, tak ženy všech věkových skupin. Mohou zůstat po dlouhou dobu skryté a objevit se až později, jiné máme už od narození. Šípek et al. (2010) uvádí, že v České republice představují vrozené vady oběhové soustavy více než 40 % všech vrozených vad, přičemž právě choroby srdce a cév jsou celosvětově nejčastější příčinou úmrtí.

Jako vrozené srdeční vady označujeme morfologické anomálie srdce a velkých cév, které jsou přítomny již při narození dítěte. Tyto vady mění průtok krve srdcem a jejich následkem je postižení nejen srdečních přepážek, ale také chlopní, tepen a žil vystupujících ze srdce nebo do něj vstupujících (Münke et al., 2015). Klinicky se mohou vrozené srdeční vady projevit kdykoli v průběhu života a jejich zjišťováním se zabývá zejména perinatální kardiologie. Včasně odhalení této skutečnosti umožňuje brzy po porodu řešit situaci a provést případnou operaci. Ta mívá zpravidla daleko lepší výsledky než uskutečněná operace novorozence, u něhož se již příznaky vrozené srdeční vady plně vyvinuly (Caldá et al., 2010).

Procházka et al. (2016) uvádějí prevalenci srdečních vad s výskytem u přibližně 0,5 až 1 % plodů. K nejčastějším vrozeným srdečním vadám řadíme defekt septa síní nebo komor, koarktaci aorty, bikuspidální aortální chlopeň a valvulární stenózu plicnice. U novorozenců se může vyskytovat také otevřená Botallova dučej, Lutembacherův syndrom nebo aortální stenóza (Spáčil et al., 2001). Další skupinu tvoří komplexní a cyanotické vrozené srdeční vady, jejichž výskyt je již vzácnější. Jedná se o Marfanův syndrom, Fallotovu tetralogii, Ebsteinovu anomálii, hypoplastické levé srdce a Eisenmengerův syndrom. Můžeme se také setkat s poruchami srdečního rytmu. Patří sem například flutter síní nebo síňokomorový blok. Srdeční vady se mohou vyskytnout také až později v průběhu

života. Mezi získané srdeční vady řadíme vady mitrálního nebo aortálního ústí (Hájek et al., 2014).

Existují také další syndromy, jež jsou velmi často doprovázeny vrozenou vadou srdce. Z genetického hlediska se jedná o genomové mutace, tzv. aneuploidie. Důsledkem těchto mutací je změna počtu celých jednotlivých chromozómů. K této změně dochází vlivem translokace celého chromozómu na jiný nebo kvůli nerozdělení chromozómu během dělení. Patří sem Downův syndrom ( $2n = 47, 21+$ ), Edwardsův syndrom ( $2n = 47, 18+$ ), Patauův syndrom ( $2n = 47, 13+$ ) a Turnerův syndrom ( $2n = 45, XO$ ) (Pilka et al., 2016).

V současnosti patří k nejčastějším příčinám úmrtí nemoci oběhové soustavy. Jedná se hlavně o ischemickou chorobu srdeční a cévní mozkovou příhodu. Mezi rizikové faktory patří kouření cigaret, cukrovka a psychosociální stres. Se sedavým způsobem života, nedostatkem pohybu a špatnou životosprávou se dnes můžeme setkat u mnoho lidí. Velká část populace pak trpí obezitou, vysokým krevním tlakem a mají zvýšenou hladinu cholesterolu. To vše přispívá ke zvýšení výskytu těchto onemocnění. Naopak se ale můžeme setkat také s vzácnými srdečními vadami. Patří k nim například ektopie srdce, Pompeho nemoc, Tuberózní skleróza, Fabryho choroba, srdeční myxomy a jiné. Pro svou bakalářskou práci jsem si vybrala tři vzácné srdeční vady, jejichž problematikou se budu v následujících kapitolách podrobněji zabývat (Ošťádal et al., 2003).

## 1.2 Vyšetřovací metody

Některé srdeční vady mohou zůstat dlouhou dobu bez povšimnutí, jiné na sebe upozorní už krátce po narození. Aby léčba byla co nejefektivnější, je důležité nemoc odhalit správně a včas. Pro diagnostiku srdečních vad se používají tyto metody: oboustranná srdeční katetrizace, rentgenový snímek plic (RTG), zátěžový test, angiografie, plicní biopsie, echokardiografie (ECHO), magnetická rezonance, elektrokardiografie (EKG), radionuklidová ventrikulografie, počítačová tomografie. K nejčastějším vyšetřovacím metodám v kardiologii však patří echokardiografie a elektrokardiografie, které jsou podrobně popsány v následujícím textu (Braunwald, 2015).



Elektrokardiografie patří mezi základní neinvazivní vyšetřovací metody v kardiologii. Tato metoda je velmi rychlá, jednoduchá a pro pacienta nebolestivá. Jedná se o vyšetření, které citlivě snímá elektrickou aktivitu srdce v čase. Pomocí vodičů připevněných na několika částech těla, vyhodnocuje elektrické změny na srdci na více místech zároveň. Během šíření akčního potenciálu myokardem vznikají v oblastech rozhraní rozdílného potenciálu místní elektrické proudy. Tento jev vede ke vzniku elektromagnetického pole. Tělesné tekutiny zastávají funkci vodičů, pomocí nichž lze snímat změny srdečních potenciálů i z povrchu těla. Dráha šíření potenciálu v srdci má určitý charakter a vytváří vlny a kmity, jež jsou charakteristické pro určitou fázi srdečního cyklu. Elektrody se pacientovi připevňují na hrudník, kotníky a zápěstí (obr. 1). Výsledek je zaznamenáván na speciální papír jako tzv. EKG křivka, kterou lékař poté zhodnotí a posoudí srdeční funkci. EKG umožňuje odhalovat srdeční arytmie, poruchy distribuce elektrolytů, především ale posuzuje srdeční aktivitu a pomáhá diagnostikovat poškození myokardu (Braunwald, 2015).



**Obrázek 1: Vyšetření pomocí EKG (www.kard.fnplzen.cz)**

Další klíčovou neinvazivní vyšetřovací metodou v kardiologii je echokardiografie. Základem této metody je ultrazvukové zobrazení stavby srdce a jeho funkce. Vyšetření probíhá pomocí ultrazvukové sondy. Ta se přikládá přes tenkou vrstvu vodivého gelu na hrudník pacienta (obr. 2). Pacient může v místě přiložení sondy pociťovat mírný tlak, který je důležitý pro zabezpečení dobrého kontaktu se stěnou. Jinak je tato metoda zcela bezbolestná. Echokardiografie umožňuje zobrazit zejména jednotlivé srdeční oddíly, jejich strukturu, velikost a funkci. Výsledky vyšetření lékař vidí ihned na monitoru přístroje. Může tak okamžitě diagnostikovat například zvětšení srdce nebo některých oddílů, nedomykavost chlopní, zúžení velkých cév, odhadnout tlak v plicnici a popřípadě odhalit různé další srdeční vady (Braunwald, 2015).



**Obrázek 2: Echokardiografické vyšetření ([www.cs.medixa.org](http://www.cs.medixa.org))**

## **2 FABRYHO CHOROBA**

Fabryho choroba je vzácná metabolická porucha. Řadí se do skupiny onemocnění lysozomálních, jejichž příčinou je strádání. Onemocnění se vyznačuje gonozomálně recesivní dědičností a postihuje zejména mužské pohlaví. Není však výjimkou, že nemocí mohou trpět také ženy (Desnick et al., 2003). U člověka s tímto onemocněním dochází k mutaci genu pro enzym alfa-galaktosidázu A. Tento gen je lokalizován na chromozomu X a je nezbytný pro odbourávání glykosfingolipidů. Nemoc má progresivní charakter a postupně vede k poškození tkání i orgánů. Vlivem mutace dochází k hromadění globotriaosylceramidu (GL-3) v buňkách a následně k hypertrofické kardiomyopatii. Postiženo nemusí být pouze srdce, nemoc může zasáhnout také centrální nervový systém, ledviny nebo smyslové orgány. Proto je Fabryho choroba označována jako onemocnění s multiorgánovým postižením (Aerts et al., 2008).

První poznatky o Fabryho nemoci byly zaznamenány přibližně před 120 lety, kdy byly nezávisle na sobě popsány kožní projevy této nemoci. Na manifestaci se podílel německý dermatolog Johannes Fabry společně s britským chirurgem Williamem Andersonem. Z toho důvodu můžeme onemocnění v literatuře najít také pod názvem Fabryho-Andersonova nemoc (Mehta et al., 2006). Jedná se o vzácnou poruchu, která postihuje přibližně 1 případ na 100 000 obyvatel. Choroba však nebývá vždy správně diagnostikována a často je považována za onemocnění odlišné. Proto se odhaduje, že pravděpodobnost výskytu nemoci bude vyšší, a to přibližně s prevalencí choroby 1 případ na 40 000 obyvatel (Meikle et al., 1999). Za poslední roky se úspěšně projevila léčba pomocí enzymové substituční terapie. Nově se zavádí také terapie malými molekulami, tzv. chaperony. Pro úspěšnost léčby je však velmi důležité pacienty správně a včas diagnostikovat. V budoucnu se také očekává zavedení terapie genetické a substrát redukující terapie (Mehta et al., 2009).

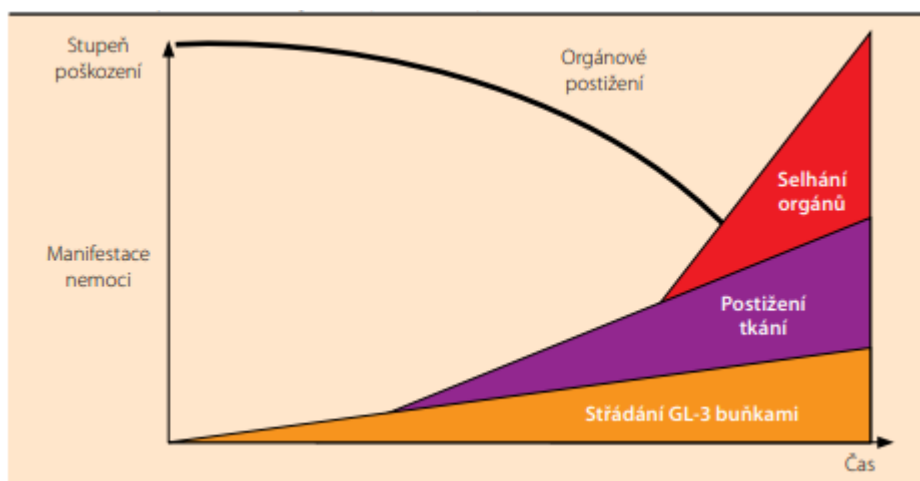
### **2.1 Diagnostika**

Mehta et al. (2006) uvádějí, že první zmínky o Fabryho chorobě byly uvedeny v dokumentaci před téměř 120 lety. Poznatky o této nemoci se ve světě významně rozšířily. Dnes již víme mnoho skutečností týkajících se této problematiky a dokážeme tak diagnostikovat projevy nemoci a nasadit vhodnou léčbu. Ne vždy se však podaří

onemocnění identifikovat správně. Často dochází k záměně diagnóz a nemoc je pak léčena například jako infekční endokarditida nebo chronický únavový syndrom. Aby mohla být léčba úspěšná, je nutné Fabryho chorobu správně a včas odhalit.

Hlavní příčinou Fabryho nemoci je mutace genu pro enzym alfa-galaktosidázu A, který je lokalizován na chromozomu X (Ross et al., 2005). Vlivem mutace dochází ke snížení aktivity tohoto enzymu. Deficit enzymu vede k následnému lysozomálnímu střádání v buňkách, a to zejména ke střádání jeho nemetabolizovaného substrátu. V lysozomech buněk různých tkání se postupně hromadí GL-3, který způsobuje poškození tkáně orgánů a následně vede také k selhání jejich funkce (Aerts et al., 2008).

Choroba se může projevit v různých formách. K nejzávažnějším projevům patří postižení srdce a ledvin. Srdce se vyznačuje neobvyklou hypertrofií, která může být výsledkem kompenzačních dějů. V některých situacích dochází přímo k zániku tkání, což se například u ledvin projeví jejich nedostatečnou funkcí. Postupně se u ledvin rozvíjí glomeruloskleróza, které často předchází proteinurie. Běžná forma choroby se však může projevit již u malých dětí. Zahrnuje postižení periferní nervové soustavy, které má za následek například pocity pálení dlaní a chodidel (Germain et al., 2010). U Fabryho nemoci dochází ke střádání již intrauterinně. Poškození tkání a postupně také poškození orgánů vlivem akumulace GL-3 nastává již po narození dítěte. Průběh střádání a postupné orgánové postižení během života můžeme pozorovat v grafu 1 (Elleder et al., 2003).



**Graf 1. Průběh Fabryho choroby v závislosti na čase (Wanner, 2007)**

## 2.2 Genetické aspekty

Fabryho nemoc je porucha, která postihuje všechny lidské rasy. Proto se s nemocí můžeme setkat ve všech zemích světa. Přestože se jedná o onemocnění gonozomálně recesivní, neboť gen je vázán na chromozóm X, postižení mohou být muži i ženy. Gen je lokalizován v oblasti Xq22.1 a je tvořen sedmi exony. V současnosti jsou zkoumány stovky různých mutací tohoto genu, jež byly doposud zaznamenány (Ross et al., 2005).

Muži bývají postižení Fabryho chorobou častěji než ženy. Příčina je zřejmá z genetické výbavy mužského chromozómu. Muži se vyznačují genotypem XY. Jsou tedy hemizygotní a všichni jejich potomci mužského pohlaví budou vzhledem k výskytu mutovaného genu na chromozómu X zdraví. Naopak všechny ženy zdědí od postiženého muže mutaci. Pokud u mužů neodhalíme nemoc včas a nezačneme tak s léčbou, nastává u nich závažné postižení orgánů. Situace je velmi vážná a průběh nemoci má zpravidla progresivní charakter (Dobrovolny et al., 2005). U pacientů mužského pohlaví můžeme diagnózu potvrdit stanovením hladiny alfa-galaktosidázy A v plazmě. Někdy se pro stanovení hladiny tohoto enzymu využívají také leukocyty nebo fibroblasty. Ve všech případech bývají hladiny velmi nízké, téměř nulové. U některých pacientů s Fabryho chorobou nastává izolované orgánové postižení. V takovém případě dochází k výskytu reziduální aktivity enzymu. Pro diagnostiku nemoci lze u mužů využít také screeningové vyšetření, kdy se hladina enzymu stanovuje pomocí metody suché kapky. Principem metody je přenesení kapky krve na filtrační papír. Poté následuje sušení a převoz do laboratoře. Aktivita enzymu se určuje v plazmě (popř. fibroblastech nebo leukocytech) až při nízkých hodnotách (Laney et al., 2008).

U žen se Fabryho nemoc projevuje mírnější formou. Postižení orgánů nebývá tak závažné jako u mužů a také samotný průběh nemoci bývá ve většině případů pomalejší. Příčinu lze opět objasnit na základě genetické výbavy tentokrát ženského chromozómu. Heterozygotky nesou druhý chromozóm X zdravý. Gen pro enzym alfa-galaktosidázu A je tedy funkční, a proto mají ženy obvykle mírnější formu projevů nemoci. Jelikož je gen lokalizován na chromozómu X a jedná se o dědičnost gonozomálně recesivní, budou postižené ženy přenášet mutaci na polovinu potomků obou pohlaví. Za příčinu postižení u žen se považuje lyonizace. Jedná se o náhodnou inaktivaci jednoho z chromozómů X. Výzkumy potvrzují velkou pravděpodobnost této příčiny, výsledky však nejsou zcela jednoznačné (Dobrovolny et al., 2005). Diagnostiku nemoci lze u žen stejně jako u mužů

určit stanovením hladiny alfa-galaktosidázy v krvi. Nicméně toto vyšetření u ženského pohlaví může vykazovat jisté komplikace, neboť hodnoty enzymu u žen se často překrývají s hodnotami u populace zdravé. Přesnou diagnózu potvrdí až molekulárně genetické stanovení mutace. Použití screeningového vyšetření Fabryho nemoci není zcela vhodné při nedostatečné znalosti mutace, neboť samotné vyšetření je velmi náročné (Laney et al., 2008).

Projevy u obou pohlaví postižených Fabryho chorobou jsou různé. Důvodem je zejména odlišná genetická výbava. U žen i mužů můžeme objevit formu nemoci, jež způsobuje postižení pouze jednoho orgánu. Zpravidla se jedná o postižení srdce nebo ledvin. V takovém případě můžeme hovořit o kardiální nebo renální formě choroby. U těchto pacientů bývá charakteristická přítomnost reziduální aktivity enzymu alfa-galaktosidázy A (Germain et al., 2010). Průběh Fabryho nemoci je velmi variabilní. Dokonce i členové jedné rodiny mohou být postiženi každý jinou formou onemocnění. Mnoho vědců se snažilo najít vysvětlení této skutečnosti, bohužel však studie genotypu ani fenotypu postižených jedinců tuto různorodost neobjasnily. Pokud se u jednoho člena rodiny vyskytuje Fabryho choroba, provádí se kontrolní vyšetření také u příbuzných. Vyšetření jsou zejména preventivní. Jedná se především o kontrolu funkce ledvin a srdce. Výsledek o správné stavbě a činnosti srdce nám podá vyšetření pomocí EKG nebo také ECHO. Často tímto způsobem dochází k odhalení dalších 4-5 členů rodiny, kteří jsou postiženi Fabryho chorobou. Za včasného rozpoznání diagnózy ještě nemusí dojít k velkému poškození jednotlivých orgánů. Pacientům je doporučena prevence a již při prvních příznacích je ihned nasazena vhodná metoda léčby (Mehta et al., 2004).

## 2.3 Projevy

Fabryho choroba je vzácné dědičné multiorgánové onemocnění. Jak je patrné již z názvu, nemoc často poškozuje několik různých orgánů. K nejzávažnějším prognózám patří poškození srdce, ledvin a centrální nervové soustavy. Pacient se ale v životě potýká s řadou dalších zdravotních komplikací. Kromě periferních neurologických komplikací a kožních projevů na těle, se pacient může také setkat s poruchami smyslových orgánů. Může docházet k očním projevům nebo velmi závažným postižením sluchu (Desnick et al., 2003).

Ginsberg (2006) uvádí, že klasická forma Fabryho nemoci se začíná projevovat již od dětství. Prvními příznaky bývají palčivé pocity na dlaních, prstech a ploskách chodidel,

neuropatické bolesti nebo horečky. Tyto projevy poškození periferní nervové soustavy se objevují u dětí již ve věku 4 až 6 let (Politei et al., 2016).

Dalším charakteristickým projevem Fabryho choroby jsou angiokeratomy. Jedná se o malé vystouplé nebolestivé skvrnky červené barvy, které mohou někdy i začít krváčet. Nejsou pro Fabryho nemoc přímo specifické, ale pro pacienty jsou velmi nepříjemné z kosmetického hlediska. Angiokeratomy se vyskytují především v oblasti boků, hýždí, trupu a okolí pupku. Není však výjimkou, že se mohou vyskytovat také v nepříjemných oblastech, například v oblasti genitálií a třísel (obr. 3). Postižení kůže angiokeratomy může snadno uniknout naší pozornosti. Červené skvrnky mívají často plavkové rozložení. Pokud pacienta neprohlédneme bez spodního prádla, lze angiokeratomy snadno přehlédnout (Desnick et al., 2003). Mimo kosmetické postižení kůže je poškozena také její termoregulační funkce. Tento jev se projevuje u pacientů zejména při zvýšené fyzické aktivitě. Postižený člověk má sníženou potivost, což následně vyvolává horečku, třesavku a pocity slabosti. Hovoříme o tzv. febrilní krizi (Lidove et al., 2006). Děti s tímto poškozením mohou trpět také psychickými poruchami, protože jsou v hodinách tělesné výchovy často obviňováni za pasivní přístup a vyhýbání se fyzické námaze. Děti při vyučovacích hodinách strádají neprávem a nemohou tuto situaci ovlivnit. Přestože se množství angiokeratomů na těle s věkem zvyšuje, nebývá někdy anamnéza spojována s příznaky Fabryho choroby a onemocnění se často léčí pouze na dermatologii (Desnick et al., 2003).

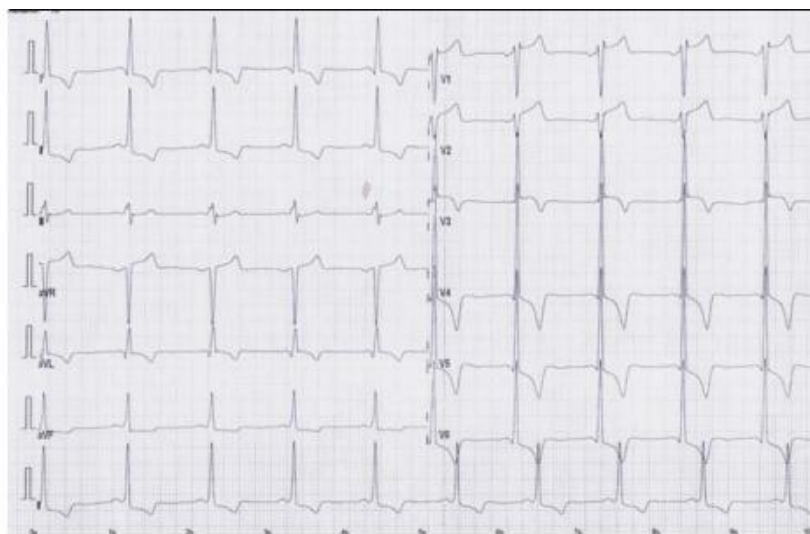


**Obrázek 3: Pacient s angiokeratomy ([www.int2.lf1.cuni.cz](http://www.int2.lf1.cuni.cz))**

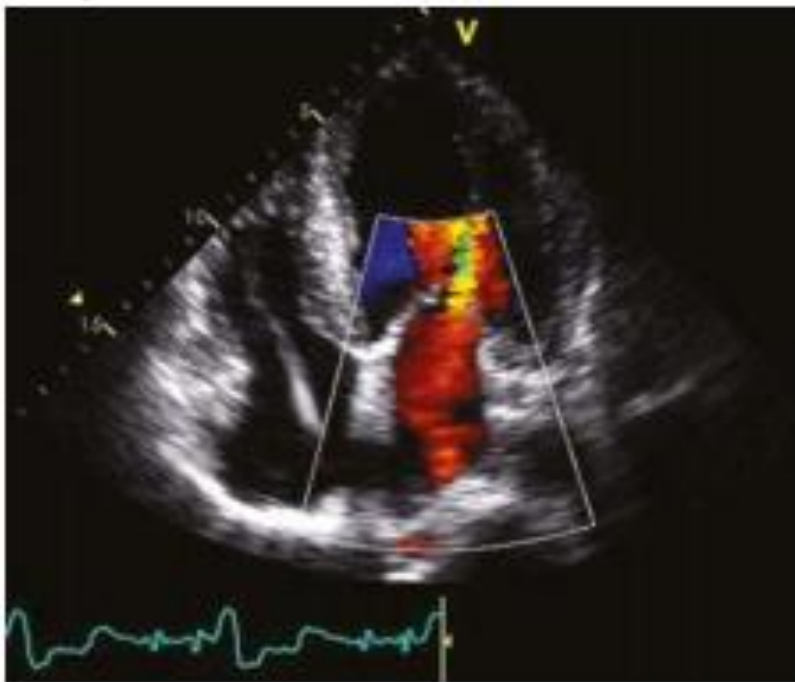
Podle Aertse (2008) v druhém a třetím decenniu dochází u mužů v důsledku akumulace GL-3 k postupnému poškození funkce ledvin. První příznaky této nemoci mohou být odhaleny již při vyšetření moči diagnostickým papírkem. Získání informace o přítomnosti bílkoviny ve vzorku moči může být zásadní. Prvním příznakem poškození ledvin je mikroalbuminurie, která se vyznačuje přetrvávající přítomností albuminu v moči. Následně se objevuje malá až středně velká proteinurie za souběžného pozvolného poklesu glomerulární filtrace v ledvinách. U žen dochází k těmto projevům nemoci přibližně o 10 let později (Germain et al., 2010). Pokud nedojde u pacienta k včasné léčbě, může dojít k terminálnímu selhání funkce ledvin. V takové míře postižení ledvin je již nutné u pacienta zahájit dialyzační léčbu, eventuálně provést transplantaci ledvin (Ojo et al., 2000).



Desnick (2003) uvádí, že u pacientů s Fabryho nemocí bývají ve věku kolem 20 až 30 let velmi časté poruchy srdce. V tomhle období se k postiženým ledvinám přidávají také postižení kardiální, a to zejména hypertrofie srdeční svaloviny. Kromě charakteristické hypertrofické kardiomyopatie se onemocnění vyznačuje také poruchami srdečního rytmu. Vzácně se mohou vyskytovat také poruchy srdečních chlopní (Karetova et al., 2010). K vyšetření správné funkce srdce se využívá EKG. Výslednou EKG křivku lékař vyhodnotí. Výrazně navýšená voltáž na EKG křivce signalizuje hypertrofii komor, případně hypertrofii mezikomorového septa (Linhart et al., 2007). Dalším významným indikátorem na EKG křivce, který upozorňuje na Fabryho chorobu, je nález krátkého PQ intervalu (pod 120 ms). To znamená, že řídicí impuls se na převodní systém komor dostal v kratším čase než normálně. Oba tyto nálezy můžeme pozorovat na obrázku 4. Pacient s podezřením na toto onemocnění by měl podstoupit také echokardiografické vyšetření, jež nám často pomáhá odhalit právě již zmíněnou hypertrofii komor (obr. 5). Fabryho nemoc mohou doprovázet také další příznaky spojené s postižením srdce. Patří k nim například srdeční selhání nebo poruchy atrioventrikulárního převodu (Palecek et al., 2008).



**Obrázek 4: EKG s charakteristicky krátkým PQ (www.solen.cz/pdfs)**



**Obrázek 5: Echokardiografický obraz hypertrofie levé komory ([www.internimedica.cz/pdfs](http://www.internimedica.cz/pdfs))**

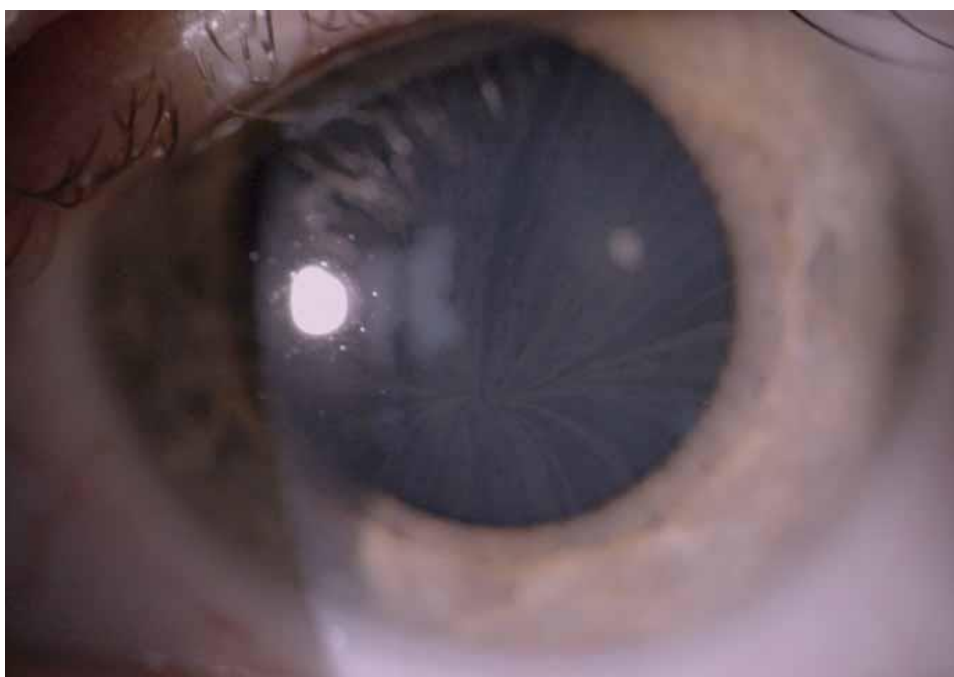
Dalším ukazatelem onemocnění mohou být poruchy mozku a centrálního nervového systému. U pacientů může docházet k ložiskovému poškození nejen bílé, ale i šedé hmoty centrální nervové soustavy (Rost et al., 2016). Častějším projevem Fabryho choroby jsou časně cévní mozkové příhody (CMP), u kterých není jasná arytmogenní či jiná vyvolávající příčina. Informace z registrů (Fabry Registry a Fabry Outcome Survey) poukazují na skutečnost, že majorita nemocných s Fabryho chorobou prodělala první iktus ve věku mezi 20 a 50 lety. Dokonce z dat také vyplývá, že téměř pětina pacientů v době první CMP bylo mladších 30 let (Sims et al., 2009).

Méně časté bývají u Fabryho nemoci potíže spojené s gastrointestinálním traktem. Pacienta mohou trápit bolesti břicha, průjmy nebo také obstipace. Přestože se nejedná o postižení oproti jiným tak závažná, jsou pro pacienty velmi nepříjemná (Hoffmann et al., 2007). Nálezy týkající se trávicí soustavy mohou být rovněž důležitým diagnostickým vodítkem tohoto multiorgánového onemocnění (Desnick et al., 2003).

K velmi závažným projevům Fabryho choroby se řadí také postižení sluchu a vestibulárního ústrojí. Pro pacienty je velmi nepříjemné vertigo. Postižení způsobuje pocity ztráty rovnováhy a je bohužel rezistentní na terapii. Může se jednat o pohyb okolí nebo o pohyb vlastního těla. Druhá závažná porucha sluchu související s Fabryho nemocí je

nedoslýchavost neboli odborně hypakuze. Tento příznak onemocnění výrazně snižuje kvalitu života pacienta. Přináší postiženému handicap nejen na úrovni profesní, ale také na úrovni společenské. Tato skutečnost může v některých situacích vygradovat až v psychosociální izolaci pacienta (Keilmann et al., 2006).

Dalším postiženým smyslovým orgánem mohou být oči. U téměř 80 % pacientů s Fabryho chorobou lze pozorovat specifické postižení rohovky (obr. 6). Odborně se jev nazývá cornea verticillata (Sodi et al., 2006). Přestože nedochází k přímému poškození zrakové ostrosti, jedná se o velmi specifický nález, jež z diagnostického hlediska poukazuje na závažnější průběh Fabryho nemoci (Pitz et al., 2015). Na obrázku 6 jsou i viditelné opacity ve svrchních vrstvách rohovky, které se paprscitě větví. Nález je jasně prokazatelný při vyšetření na štěrbinové lampě (Raizman et al., 2017). K odhalení anamnézy Fabryho choroby přispívají také další oční projevy. Patří mezi ně například výskyt retinálních a spojivkových cév nebo častější katarakta čočky, u které ale nedochází k obvyklému poškození zraku (Sodi et al., 2006).



**Obrázek 6: Cornea verticillata (www.csnn.eu)**

## 2.4 Léčba

V této kapitole se budu zabývat léčbou pacientů s Fabryho chorobou, a to zejména léčbou specifickou. Všechny léčebné metody jsou poměrně nové. Některé z nich se již úspěšně pár let v naší zemi používají, jiné jsou zatím v časných fázích klinických studií a na jejich potvrzení bezpečnosti si budeme muset ještě chvíli počkat. Vzhledem k malému procentu populace, jež trpí tímto onemocněním, se veškeré důležité informace o účinnosti léčby pacientů zaznamenávají do registrů (Fabry Registry a Fabry Outcome Survey). V těchto dokumentech jsou uložena anonymní data pacientů s Fabryho chorobou z celého světa. Jsou zdrojem informací nejen o použité léčebné metodě, ale také obsahují poznatky o klinických projevech a přirozeném průběhu nemoci.

### 2.4.1 Enzymová substituční terapie

Enzymová substituční terapie je jedna ze specifických léčebných metod Fabryho nemoci. V České republice je dostupná od roku 2004 a díky svým velmi příznivým účinkům u pacientů dosáhla ze všech metod největšího úspěchu. Hlavní princip terapie spočívá v náhradě vlastního enzymu s postrádající aktivitou za enzym uměle připravený. Rekombinantně vyrobený enzym se podává pacientům jednou za 14 dní, a to intravenózně formou infuze, která trvá přibližně 2-3 hodiny (Ortiz et al., 2016). V současnosti existují na trhu dva preparáty, agalsidáza beta a agalsidáza alfa, přičemž oba proteiny pomáhají znatelně zpomalit progresi Fabryho choroby. Pro úspěšnost léčby je velmi důležité včasné odhalení nemoci, nejlépe ve stádiu poškození orgánu ještě před rozvinutím ireverzibilních změn. Jelikož v důsledku nemoci dochází k postižení několika různých orgánů, pacient bývá často léčen u různých odborných lékařů, aniž by došlo k vzájemnému propojení diagnózy s Fabryho nemocí (Schiffmann et al., 2001).

Agalsidázu alfa lze na trhu získat pod názvem Replagal a nabízí jej firma Shire. Jedná se o látku bílkovinné povahy, u níž dochází ke štěpení peptidovou hydrolýzou. Preparát se vyrábí na lidských tkáňových kulturách. Doporučené dávkování léku je 0,2 mg/kg. Randomizované klinické studie prokázaly příznivé účinky Replagalu u pacientů s Fabryho chorobou. Užíváním léku dochází k ústupu orgánových postižení, neuropatických bolestí a k celkovému zlepšení kvality života (Schiffmann et al., 2001). Hajioff et al. (2003) sledovali 15 pacientů se ztrátou sluchu a zjistili, že při léčbě agalsidázou alfa docházelo

po delší době terapie k postupnému zlepšení sluchu. Velkých úspěchů dosáhli při testování léku také u pacientů s kardiálním postižením. Po 6 měsících léčby výrazně poklesla hmotnost levé komory srdce. Dále také došlo ke snížení množství GL-3 v myokardu o 20 %, dokonce se snížila hladina GL-3 v plazmě i moči (Hughes et al., 2008).

Druhým účinným lékem s podobnými vlastnostmi je agalsidáza beta. Na trhu je látka dostupná pod názvem Fabrazyme a její produkci zajišťuje firma Sanofi Genzyme. Výroba se provádí na tkáňových kulturách ovariálních buněk čínských křečků. Doporučená denní dávka je oproti Replagalu 1 mg/kg a podává se také jednou za 14 dní formou infuze. Agalsidáza beta se liší ve složení pouze v glykosylaci, neboli v obsahu kyseliny sialové a manoso-6-fosfátu (Banikazemi et al., 2007). Při jejím nedostatku kvůli výpadku ve výrobě bylo nutné nahradit preparát agalsidázou alfa. Při řešení této situace nebyla u pacientů zaznamenána žádná komplikace ani nižší účinnost léku pro použití nižší dávky u žádného z nich. Tato skutečnost potvrdila příznivé účinky enzym substituční terapie u obou preparátů (Lubanda et al., 2009). Klinické studie s lékem agalsidázou beta prokázali u pacientů snížení počtu závažných kardiovaskulárních a renálních příhod. Pozitivně lék také působil na kvalitu života a regresi orgánového poškození (Banikazemi et al., 2007). Eng et al. (2001) randomizovali 58 pacientů k léčbě agalsidázou beta. U většiny z nich došlo k výraznému vyčištění mikrovaskulárních endoteliálních depozit GL-3 nejen v ledvinách, ale rovněž došlo ke snížení depozit také v myokardu a kůži. Banikazemi et al. (2007) sledovali 82 pacientů s různou formou renálního poškození. Při studii zjistili, že účinek léčby je podstatně efektivnější u pacientů s méně pokročilým postižením ledvin.

V české republice i Evropské unii jsou dostupné oba dva preparáty a jejich cena na trhu je přibližně stejná. Agalsidáza alfa i beta jsou proteinové povahy a díky tomu pacientům nehrozí lékové interakce. Mezi nejčastější nežádoucí účinky enzymové substituční léčby patří infuzní reakce. Příčinou vzniku je zpravidla alergická reakce. U pacientů se může vyskytnout zimnice, třesavka, nevolnost nebo bolesti kloubů a hlavy. Tyto obtíže však zpravidla odezní po zpomalení infuze či jejím přerušení. Popřípadě se pacientům podávají kortikoidy, antihistaminika nebo antipyretika. Ojedinele se u pacientů může vyskytnout anafylaxe. Tato reakce je však velmi vzácná a většina pacientů snáší léčbu velmi dobře (Schiffmann et al., 2001).

Léčba Fabryho nemoci je finančně velmi nákladná. Pacienti jsou v České republice soustředěni do Centra pro Fabryho chorobu na II. interní klinice kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (Karlovo náměstí 32, Praha 2). S centrem se lze spojit

také telefonicky cestou bezplatné linky (800 263 636). Vzhledem ke skutečnosti, že onemocnění postihuje mnoho různých orgánů, je nezbytná mezioborová spolupráce. Centrum spolupracuje s neurology, oftalmology, dermatology, nefrology ale také s psychology a dalšími odbornými pracovníky. Léčba pacienta může být zahájena pouze se souhlasem vedení nemocnice a příslušné zdravotní pojišťovny (Biegstraaten et al., 2015).

### **2.4.2 Léčba chaperony**

Nově je pro Českou republiku schválen lék Galafold, který obsahuje léčivou látku migalastat hydrochlorid. Na trh je dodáván firmou Amicus Therapeutics UK a dostupný je u nás od roku 2015 (Mohamed et al., 2017). V tomto případě se již nejedná o enzym jako u předešlé zmíněné enzymové substituční terapie, ale o tzv. chaperony. Chaperony jsou malé molekuly, které jsou schopny se navázat na chybně vytvořený vlastní enzym. V těle pacienta tak dochází ke stabilizaci enzymu a tím je zvýšena jeho účinnost. Lék se podává perorálně a je hrazen pojišťovnou. Bohužel je použití terapie pomocí chaperonů vhodné pouze u pacientů s reziduální aktivitou enzymu (Golán et al., 2017).

### **2.4.3 Genová terapie a substrát-redukující terapie**

V současnosti probíhají nové studie. Specifická léčba pomocí enzymové substituční terapie a chaperonů bude možná v blízké době rozšířena o další možné metody léčby pacientů s Fabryho chorobou. Velmi příznivý efekt na léčbu vzbuzuje genová terapie. Pacientovi se transplantují jeho vlastní kmenové buňky. Přenos genetické informace probíhá pomocí antivirových vektorů, které nesou nemutovaný gen pro  $\alpha$ -galaktosidázu. Buňky jsou poté schopny tvorby již fungujícího enzymu. Celý proces je založen na skutečnosti, že i malé zvýšení aktivity enzymu přibližně na 5% postačí k tomu, aby nedošlo k poškození orgánu. Nyní probíhají pokusy na zvířatech s podáváním retrovirů. Nicméně se vědci stále setkávají s problémem imunitní reakce, jež vede k poškození vektoru (Huang et al., 2017). Velkou nadějí pro pacienty s Fabryho nemocí představuje také substrát-redukující terapie. Jedná se především o lék Lucerastat. Tato metoda je již v prvních fázích klinického testování a je zaměřená na redukci substrátu. Lucerastat blokuje syntézu glukosylceramidu a tím dochází ke snížení strádání ve tkáních. Obě terapie jsou prozatím ve fázi klinického zkoušení a na jejich potvrzení účinnosti postupu a jejich bezpečnosti si budeme muset ještě nějakou dobu počkat (Guérard et al., 2018).

#### **2.4.4 Nespecifická léčba**

Germain (2010) uvádí, že velký význam má v léčbě pacientů s Fabryho chorobou také nespecifická terapie a podpůrná nefarmakologická léčba. Při gastrointestinálních potížích se doporučuje úprava stravovacího režimu. Základem je dieta s nižším obsahem tuků, u které je důležitý častější příjem potravy v menších porcích. Popřípadě se může pacientům podávat farmakologická léčba formou použití pankreatických enzymů, prokinetik či inhibitorů protonové pumpy. Kosmetické vady kůže, angiokeratomy, lze odstranit chirurgicky nebo ošetřit pomocí laseru (Desnick et al., 2003). Dalším příkladem může být léčba symptomatická. Ta zahrnuje mimo jiné medikamentózní ovlivnění neuropatických bolestí. Na chronické bolesti pacientů mohou být účinná antiepileptika a gabapentin nebo se používají antirevmatika, popřípadě opiáty. Doporučuje se také omezit fyzickou námahu, stres či jiné spouštěcí faktory (Mehta et al., 2004). Příznivý vliv na léčbu Fabryho nemoci mají také inhibitory ACE a sartany, které jsou účinné při kontrole hypertenze a proteinurie (Jain et al., 2011). Pokud dojde k selhání ledvin, nahrazuje se jejich funkce dialýzou nebo se provádí transplantace ledvin (Ojo et al., 2000). V neposlední řadě představuje významnou pomoc pro pacienty také psychologická podpora.

### 3 EISENMENGERŮV SYNDROM

V této kapitole se budu zabývat další vzácnou srdeční vadou a tou je Eisenmengerův syndrom (ES). Jedná se o druh nemoci, při níž postupně dochází k levoprávému zkratu srdečního oběhu. Příčinou tohoto zkratu je vrozená srdeční vada. V nejčastějších případech se setkáváme s defektem komorového septa, v některých případech se ale může jednat také o defekt síňového septa. Vrozená srdeční vada vzniká již při nitroděložním vývoji srdce. Její přítomnost u pacienta vyvolává intenzivnější proudění krve přes plicní cévy, jež může časem přecházet až v plicní hypertenzi. Tento jev způsobuje zvýšený tlak v pravé části srdce, což následně vede k levoprávému zkratu, cyanóze a dalším projevům Eisenmengerova syndromu (Bonello et al., 2014).

#### 3.1 Historie a prevalence

Průběh onemocnění a jeho projevy u pacientů poprvé popsal roku 1897 Dr. Victor Eisenmenger ve svém díle *Die angeborenen Defekte der Kammerscheidewände des Herzens*, což v českém překladu znamená Vrozené srdeční vady komorového septa. Teprve však až v roce 1958 byl Paulem Woodem zaveden na základě tohoto díla oficiální název Eisenmengerův syndrom (Wood P., 1958).

Přestože onemocnění vzniká již v časně fázi života, jeho manifestace bývá oddálená. K plnému rozvoji symptomů dochází většinou až v dospělosti. Proto dochází k propojení diagnózy s Eisenmengerovým syndromem později, přičemž včasné odhalení této vzácné srdeční nemoci má velký význam. Ze získaných dat vyplývá, že k rozvoji pravolevého proudění vlivem extrémní plicní arteriální hypertenze dochází v populaci dospělých přibližně u 1,1-4 % nemocných s vrozenou srdeční vadou (Popelová J., 2009). Také bylo zjištěno, že Eisenmengerův syndrom se v současné populaci objevuje mnohem méně, než tomu bylo v minulosti. Jeho výskyt klesá se zlepšenou diagnostikou a včasnou léčbou vrozených srdečních vad již v novorozeneckém období (Oechslin EN, 2017). Velké riziko představuje Eisenmengerův syndrom zejména pro těhotné ženy a jejich plod. Pro diagnostiku onemocnění se v kardiologii používají především vyšetření pacientů pomocí echokardiografie, rentgenu hrudníku a elektrokardiografie. Kromě krevních testů může být v některých případech pro zjištění nemoci u pacientů také užitečná magnetická rezonance nebo katetrizační vyšetření (Hájek et al., 2014).



## 3.2 Patofyziologie

Eisenmengerův syndrom vzniká v důsledku vrozené srdeční vady, která se u pacientů vytváří již v embryonálním vývoji srdce. Nejčastěji se jedná o různé typy srdečních defektů, jež se řadí mezi jednoduché zkratové vady. Není však výjimkou, že se syndrom může rozvinout také ve spojitosti s komplexní srdeční vadou, mezi které patří například kompletní defekt atrioventrikulárního septa. Četnost výskytu Eisenmengerova syndromu společně s plicní hypertenzí u dospělé populace s vrozenou srdeční vadou můžeme pozorovat v tabulce 1 (Jansa et al., 2010). Dále bylo zjištěno, že Eisenmengerův syndrom vzniká prakticky u všech pacientů s postiženým embryonálním základem aorty a plicnice, dále u 50 % nemocných s defektem komorového septa a u 10 % pacientů s defektem septa síní. Aby nedošlo k rozvoji syndromu, je důležité včas léčit kardiologicky jak zkratové, tak komplexní vrozené srdeční vady, a to ihned po narození (Vongpatanasin et al., 1998).

Tabulka 1: Výskyt plicní hypertenze a ES u dospělých s vrozenou srdeční vadou (Jansa et al., 2010)

	Výskyt Eisenmengerova syndromu	Poznámky
<b>Jednoduché zkratové vady</b>		
Defekt síňového septa typu II	Málo častý, 0,7–1,7 %	Může jít o koincidenci IPAH s ASD. Po 50. roce věku u neuzavřených velkých ASD-II je častá mírná až střední PH, většinou reverzibilní.
Defekt síňového septa typu sinus venosus	Častější než u ASD-II, 3 %	Výskyt zvýšené PVR i PH byl u sinus venosus defektů třikrát častější než u ASD-II.
Inkompletní defekt atrioventrikulárního septa	Méně častý	K PH přispívá nejen LP zkrat, ale i postkapilární složka PH u významné mitrální regurgitace.
Defekt komorového septa	Častý u velkých neuzavřených VSD	Ke vzniku Eisenmengerova syndromu dochází asi u třetiny velkých VSD, nejsou-li uzavřeny do jednoho roku věku a není-li současně přítomna pulmonální stenóza.
Otevřená tepenná dučeť	Častý u velkých neuzavřených dučeť	Cyanóza je přítomna pouze v dolní polovině těla.
<b>Komplexní vady</b>		
Kompletní AVSD	Častý	Častý Eisenmengerův syndrom, není-li operace brzy po narození a není-li současně přítomna pulmonální stenóza.
Transpozice velkých tepen	Častá PH bez operace	Rychlý vzestup PVR bez operace TGA v novorozeneckém věku.
Fallotova tetralogie	Není	PH se u TOF nevyskytuje díky omezenému plicnímu průtoku. PH může být po centrálních spojkových operacích nebo při reziduálním velkém VSD po korekci TOF.
Společná komora	Častý, není-li přítomna pulmonální stenóza	
Fontanovská cirkulace (TOF)	0	Cirkulace je kriticky závislá na nízkém tlaku v plicním řečišti s normální PVR.

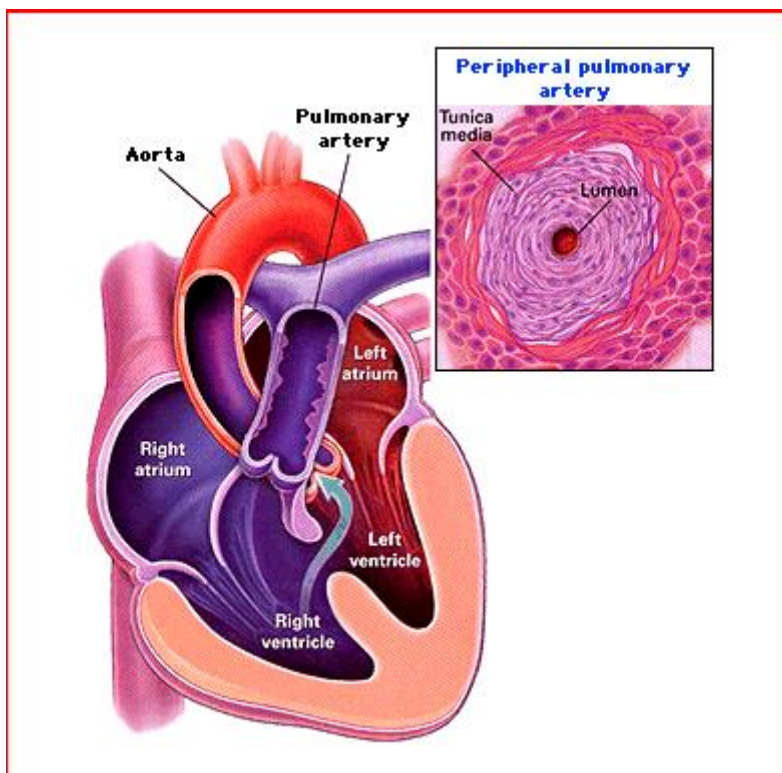
ASD – defekt síňového septa, AVSD – kompletní defekt atrioventrikulárního septa, IPAH – idiopatická plicní arteriální hypertenze, LP – levopřavý, PH – plicní hypertenze, PVR – plicní vaskulární rezistence, TGA – transpozice velkých tepen, TOF – Fallotova tetralogie, VSD – defekt komorového septa

Důvod, proč se Eisenmengerův syndrom často projevuje až později v dospělosti, lze vysvětlit následovně. V průběhu života dochází ke změnám normální fyziologie srdce a k výskytu maladaptivních reakcí. Větší a svalnatější levá strana srdce musí odolávat vysokému tlaku, který je potřebný pro dodávku krve do rozsáhlé a vysoce rezistentní systémové cirkulace. Oproti tomu pravá strana srdce je menší a stačí ji vytvářet mnohem nižší tlak, aby mohla krev projít nízkoodporovou cirkulací plic. Výskyt Eisenmengerova syndromu se za poslední roky snížil téměř na polovinu. Hlavní zásluhu na tom mají zejména dřívější opravy defektů septa, jež se provádějí častěji. U dětí je tak v současnosti Eisenmengerův syndrom již velmi vzácný (Bonello, 2014).

### 3.3 Projevy

Prvotní příčinou vzniku Eisenmengerova syndromu jsou již zmíněné vrozené srdeční vady, u kterých nedošlo brzy po narození k opravě. Nejčastěji se jedná o defekt komorového nebo síňového septa. Za normálních okolností je tlak v pravé části srdce poměrně malý. Poměr tlaků se však při defektech septa mění. S defektem se krev pohybuje z levé strany srdce do odpovídající pravé komory a postupně se zvyšuje průtok krve do plic. Pokud defekt není včas uzavřen, dochází časem k poškození plicních tepen a tkání. Současně také vzrůstá tlak v pravé části srdce. Zvýšené proudění krve přes plicní cévy má za následek plicní hypertenzi (Bonello, 2014). Ta může mimo jiné vzniknout jako důsledek onemocnění plic nebo vlivem poruchy regulace dýchání. Definuje se jako syndrom hemodynamicky charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici  $\geq 25$  mm Hg. (Galiè et al., 2009). Popelová (2009) uvádí, že se plicní hypertenze v současné neselektované dospělé populaci s vrozenou srdeční vadou vyskytuje přibližně u 5 - 10 % případů.

Kvůli zvýšení tlaku v plicním řečišti se tlak v pravé části srdce zvyšuje a dochází k omezení průtoku krve v malém plicním oběhu. Tento zvýšený tlak vede nakonec k reverznímu posunu tzv. pravolevému zkratu (obr. 7). To znamená, že se krev nyní pohybuje nesprávným směrem, a to od pravé srdeční komory s nízkým obsahem kyslíku do srdeční komory levé. Tento zkrat má za následek nízký obsah kyslíku v krvi v celém těle, což vede postupně k rozvoji cyanózy a dalším projevům ES (Bonello, 2014).



Obrázek 7: Eisenmengerův syndrom: pravolevý zkrat (www.medlibes.com)

Cyanóza je jedním z charakteristických znaků, které nám mohou pomoci diagnostikovat Eisenmengerův syndrom. Jelikož krev není v důsledku pravolevého zkratu krevního oběhu dostatečně sycena kyslíkem, kůže a sliznice se začínají zabarvovat do modravé barvy. V erythrocytech je obsaženo krevní barvivo hemoglobin, které je nosičem kyslíku v krvi. Z nasyceného hemoglobinu tzv. oxyhemoglobinu se postupně uvolňuje kyslík a vzniká tak hemoglobin redukovaný. Ke vzniku cyanózy dochází v okamžiku, stoupne-li hodnota redukovaného hemoglobinu v kapilární krvi nad 50 g/l (Hehlmann, 2010).

Eisenmengerův syndrom může zahrnovat mnoho dalších projevů. Velmi typickým viditelným znakem nemoci jsou u pacientů paličkovité prsty s velkými zaoblenými nehty (obr. 8). V důsledku zvýšeného tlaku v plicích dochází k poškození plicních kapilár. Takto poškozené kapiláry se stávají nefunkční a pacient může trpět nekontrolovaným krvácením. Osoba s Eisenmengerovým syndromem může rovněž trpět bolestmi hrudi, břicha a hlavy, mít pocity silného bušení srdce, zvýšené erythrocyty a nedostatek železa. Pacienti se často cítí unaveně, doprovází je nechut k jídlu, horečky a pocení. Mimo jiné je může trápit také přírůstek hmotnosti, infekce nebo otoky nohou. Při chůzi nebo také i v klidu se může projevovat dušnost (Bonello, 2014). Mezi další příznaky patří závratě a mdloby, odborně

zvané jako synkopy, abnormální srdeční rytmy, mrtvice a srdeční selhání. Velmi nepříjemné je vykašlávání krve neboli hemoptýza. Ojedinele se mohou vyskytnout také poruchy vylučování ledvin nebo žlučové kameny. Tyto příznaky se již mohou u různých pacientů lišit a projevy pak závisí na postižených orgánech (Braunwald et al., 1998).



**Obrázek 8: Paličkovité prsty u pacienta s Eisenmengerovým syndromem ([www.wikiskripta.eu](http://www.wikiskripta.eu))**

Makaryus (2006) uvádí, že při gestaci (těhotenství) ženy s Eisenmengerovým syndromem se výrazně zhoršuje její zdravotní stav. Dokonce může dojít až k selhání srdce. Těhotenství může způsobit velmi závažné komplikace, mezi které patří například mdloby, krevní sraženiny nebo vykašlávání krve. Porod je pro ženy s tímto onemocněním velmi rizikový. Úmrtnost matky je velmi vysoká. Odhaduje se až na 50 % a nitroděložní úmrtnost plodů dosahuje až 30 % (Hájek et al., 2014). K úmrtí dochází ve většině případů během prvních týdnů po porodu nebo během nich. Proto se nemocným ženám těhotenství vůbec nedoporučuje. Gravidní ženy s Eisenmengerovým syndromem by měly být nejpozději po 20. týdnu těhotenství hospitalizovány kvůli případnému zhoršení klinického stavu (Curr et al., 2010).

### **3.4 Léčba**

Prevencí vzniku Eisenmengerova syndromu je včasné zahájení kardiokirurgické, popřípadě katetrizační léčby. Defekty komorového a síňového septa stejně jako i další vrozené srdeční vady je nutné operovat co nejdříve po narození. Jedině tak dokážeme nejlépe onemocnění předejít (Baumgartner et al., 2010).

U některých případů lze použít specifickou vasodilatační léčbu. Vlivem léčivých látek v infuzi dochází k roztažení cév, čímž se krev více okysličuje a zlepšuje se prokrvení tělních orgánů. Léčba může být prováděna pouze ve specializovaném centru (Centrum pro léčbu plicní hypertenze). Při klinické studii léčby bosentanem nebyly zaznamenány nepříznivé účinky, avšak nedošlo k odstranění příčiny ani k významnému zlepšení pacientů (Galiè et al., 2006).

K transplantaci srdce či plic se přistupuje pouze u pacientů s těžkou formou onemocnění a špatnou kvalitou života (Waddell et al., 2002). Jedná se o pacienty s těžkou plicní hypertenzí, které postihuje opakované srdeční selhání a časté synkopy. Nicméně výzkum uvádí, že pěti let se po transplantaci srdce a plic dožívá přibližně 30 - 69 % pacientů. Proto se raději ve většině případů přistupuje ke konzervativní léčbě (Goerler et al., 2007).

Osobám postiženým Eisenmengerovým syndromem se doporučují následující obecná opatření. Pacienti by se měli vyvarovat nadměrné fyzické zátěži, pobytu ve vysokých nadmořských výškách nad 2 000 m. n. m. a pobytu v horkých lázních či saunách (Baumgartner et al., 2010). Dále není vhodné kouření, konzumace alkoholu a stravy s vysokým obsahem soli. Doporučuje se předcházet infekcím, zejména je velmi důležité dbát o ústní hygienu. Pro ženy je důležitá ochrana před těhotenstvím nebo jeho časné přerušení. O vhodném druhu antikoncepce je nutné se poradit se svým lékařem (Warnes et al., 2008).

Rozvinutý Eisenmengerův syndrom již bohužel nelze léčit. U 2/3 pacientů je hlavní příčinou úmrtí náhlá smrt. K dalším příčinám smrti se řadí srdeční selhání nebo masivní hemoptýza. Životní prognóza pacientů s Eisenmengerovým syndromem není příliš dobrá. Třiceti let se dožívá 75 % nemocných a padesáti let pouze 55 % těchto nemocných. Proto je velmi důležité, aby každý dospělý jedinec s vrozenou srdeční vadou docházel na pravidelné kontroly ke svému kardiologovi a v případě podezření na plicní hypertenzi se zúčastnil důkladného vyšetření v Centru pro vrozené srdeční vady v dospělosti (Daliento et al., 1998).

## 4 EKTOPIE SRDCE

V této kapitole se budu zabývat velmi vzácnou srdeční anomálií, která se nazývá ektopie srdce. Nemoc je charakterizována abnormální pozicí srdce mimo hrudní stěnu, přičemž srdce může nebo nemusí být kryto na povrchu kůží. Srdeční vadu můžeme v literatuře najít také pod odborným názvem *ectopia cordis* a oproti předešlým zmíněným vzácným srdečním vadám spadá především do oblasti dětské kardiologie. Ektopie srdce vzniká již v embryonálním vývoji při poruše tvorby ventrální tělní stěny a je spojována s vysokou úmrtností pacientů (Hučín, 2012).

### 4.1 Historie a prevalence

První zmínku o ektopii srdce podal roku 1671 Niels Stensen. Anatomický popis nemoci je součástí popisu jeho prvního případu Fallotovy tetralogie (Hučín, 2012). Později roku 1706 publikovali Martínéz a Haller ve spise *Observatio rara de cordis in monstro* další nález ektopie srdce. V českém písemnictví se první zmínka o nemoci objevila až roku 1910, kdy tuto anomálii pozoroval Rudolf Jedlička. Později Kanagasuntheram a Verzin poukázali na to, že ektopie srdce se z anatomického hlediska vyskytuje jako srdeční malformace v pěti různých formách. Proto také navrhli roku 1962 následující klasifikaci (Cywes, 1967):

- 1) Cervikální: srdce je zcela v krční oblasti, hrudní kost (sternum) je neporušená, není slučitelná se životem, výskyt málo častý
- 2) Thorakocervikální: srdce je částečně v cervikální oblasti, přítomnost defektu u lebečního konce hrudní kosti, výskyt málo častý
- 3) Thorakální: srdce leží částečně nebo úplně mimo hrudník, orientace srdečního hrotu je kranialní, je přítomen rozštěp sterna a omfalokéla, malá hrudní dutina, často přidružené vrozené srdeční vady (např. transpozice velkých cév, Fallotova tetralogie a jiné), také se mohou vyskytovat přidružené vady centrální nervové soustavy nebo rozštěpy patra, výskyt častý

- 4) Thorakoabdominální: srdce leží ve většině případů v normálním vztahu k ostatním hrudním dutinám, přítomnost několika defektů (např. defekt bránice, rozštěp dolního okraje sternu, omfalokéla, defekt perikardu), přidružené vrozené srdeční vady (např. Ebsteinova anomálie, defekt atrioventrikulárního septa, defekty síňového a komorového septa), nejčastější výskyt
  
- 5) Abdominální: defekt v bránici, poškození membrány, srdce vstupuje do břišní dutiny, výskyt málo častý

Ektopie srdce je velmi vzácná srdeční vada. Podle kardiologů se porucha vyskytuje přibližně u 5,5 až 7,9 případů na milion živě narozených dětí. Pro vysokou mortalitu se ženám při odhalení nemoci v těhotenství doporučuje podstoupit interrupci. Situace, kdy lékaři musí po narození dítěte řešit tuto abnormalitu operativně, se vyskytují velmi málo a veškeré případy a léčebné postupy jsou pečlivě zaznamenávány v lékařské databázi (Morales et al., 2000).

## 4.2 Projevy

Ektopie srdce se vyznačuje úplným nebo částečným posunem srdce mimo hrudní dutinu. Jedná se o velmi vzácnou srdeční vadu, při níž bývá srdce většinou významně malformováno. Na povrchu může být srdce kryté perikardem či kůží, v některých případech je zcela obnažené. Podle anatomické polohy srdce se ektopie dělí na cervikální, thorakocervikální, thorakální, thorakoabdominální a abdominální. Nejčastěji se vyskytuje ektopie srdce thorakoabdominálního typu, která je také často spojována s Cantrellovou pentalogií (Šnajdauf et al., 2005).

Hučín et al. (1973) uvádějí, že počátek vzniku ektopie srdce spadá již do období embryogeneze. Příčinou je porucha tvorby a diferenciací ventrálního mezodermu datovaná k 14. až 18. dni života embrya. Hrudní stěna a hrudní kost se tak během embryonálního vývoje dítěte netvoří správně, hrudník zůstává otevřený a srdce je vystaveno mimo ochranu hrudní stěny. Při involuci splachnických vrstev primitivního mezodermu vznikne nejen defekt přední stěny hrudní a břišní s ektopií srdce, ale objevují se také defekty intrakardiální. Při involuci mezodermu po 21. dni již intrakardiální malformace nevznikají. Přesné důvody

vzniku ektopie srdce dosud nejsou známe. Tento jev je považován za náhodnou abnormalitu (Engum, 2008).

Kromě umístění srdce mimo hrudní dutinu se pacienti často potýkají i s dalšími vrozenými vadami srdce. Nejčastěji se objevuje rozštěp patra nebo malformace břišní stěny. Zdravotní stav pacientů také v mnoha případech komplikují přidružené srdeční vady, například defekt síňového nebo komorového septa, Fallotova tetralogie, transpozice velkých cév nebo dvojitá pravá komora (Morales et al., 2000).

Z chirurgického hlediska se dělí ektopie srdce na formy kryté a nekryté. U kryté ektopie srdce, odborně zvané *ectopia cordis tecta*, se srdce nachází mimo hrudní stěnu, ale těsně pod kůží, která ho chrání (Martínková et al., 2007). Srdce může být přes kůži viděno pulzací nebo může mít úplné perikardiální pokrytí. U kryté pectorální ektopie se často vytváří horní rozštěp sternu, pro který je charakteristický velký rozestup jeho okrajů. U takových případů je důležité v prvních týdnech života co nejdříve provést plastickou rekonstrukci rozštěpu hrudní kosti. Velký defekt mezi okraji rozštěpu sternu může způsobovat komplikace, proto je nutné defekt krýt volným štěpem z fascia lata femoris nebo protetickým štítem. U dětí s krytou pectorální ektopií, kterou můžeme pozorovat na obrázku 9, probíhá po narození normální vývoj a zpravidla nemívají potíže (Hučín, 2012).



**Obrázek 9: Ectopia cordis tecta (www.nhlbi.nih.gov)**



Při otevřené nekryté pektorální ektopii, v literatuře často zvané jako *ectopia cordis nuda*, se u dítěte vyskytuje velký defekt ve střední části sternu. V něm bývá vzrostlý zadní list parientálního perikardu, jež na okrajích hrudní kosti přechází do kůže. Srdce je celé uloženo před hrudníkem, přičemž bázi nasedá na zadní list parientálního perikardu a je otočené hrotem kranialně k obličejí dítěte (Hučín, 2012). Oproti kryté ektopii děti s tímto typem malformace často postihují závažné komplexní intrakardiální vady. Srdce je extrémně citlivé na zranění a infekci. Novorozenci s otevřenou pektorální ektopií srdce jsou často nedonošení a z údajů vyplývá, že 1/3 z nich nepřežívá spontánní porod. Ostatní přežijí pouze několik hodin nebo dnů po porodu. Délka života závisí zejména na přítomnosti popřípadě nepřítomnosti intrakardiálních či jiných anomálií (Morales et al., 2000).

### 4.3 Léčba

Deformita nemoci může být pozorována ultrazvukem již v prvním trimestru těhotenství. Pokud lékař při prenatalní ECHO objeví u dítěte ektopii srdce, doporučí ženám ve většině případů interrupci. Umělé přerušování těhotenství je v naší zemi legální do 12. týdne těhotenství, s lékařským doporučením pak až do 24. týdne těhotenství. Jestliže nebyla ektopie srdce viditelná při prenatalním ultrazvuku, anomálie je zjevná okamžitě po narození. K dalšímu vyšetření srdce se poté používají zejména RTG, ECHO a EKG, přičemž echokardiografické vyšetření je v případě *ectopia cordis nuda* velmi obtížné (Morales et al., 2000).

U pacientů s ektopií srdce je prognóza nemoci velmi špatná. Data uvádějí prognózu přežití přibližně kolem 10 %. Bohužel i většina plodů, jež přežijí porod, umírá během pár hodin nebo dnů života. Vyhledka vždy závisí na konkrétních případech, složitosti deformity a na tom, zda existují další srdeční vady nebo jiné komplikace. Bylo zjištěno, že větší šanci na přežití mají novorozenci s krytou ektopií srdce (Morales et al., 2000).

Z nejnovějších lékařských poznatků vyplývá, že nejčastěji se ektopie srdce vyskytuje ve formě thorakoabdominální. Ektopie tohoto typu je také často spojována s Cantrellovou pentalogií, kdy se jedná o kombinaci několik vrozených vad současně (Alper et al., 2007). Celkové přežití thorakoabdominální formy ektopie se pohybuje kolem 50 % i více, v závislosti na dalších asociovaných vrozených anomáliích a velikosti defektu (Kabbani et al., 2002). Lepších úspěchů se v poslední době dosahuje také u formy thorakální. U ostatních typů ektopií je šance na přežití daleko menší (Alphonso et al., 2003). Úmrtnost

novorozenců s abdominální ektopií srdce v omfalokéle je vysoká a cervikální forma není slučitelná se životem (Morales et al., 2000).

Děti, které s ektopií srdce po porodu přežijí, čeká kromě složitých chirurgických operací také řada operací plastických. U pacientů je vyžadována intenzivní péče. Ta zahrnuje inkubaci, použití respirátoru a sterilní obvazy k zakrytí srdce. Dále je velmi důležitá podpůrná péče, jako jsou antibiotika k prevenci infekce (Hučín, 2012). Přestože je mortalita u této vzácné srdeční vady stále vysoká, jsou v současnosti se zlepšenou diagnostikou, novými chirurgickými technikami a sofistikovanou intenzivní péčí novorozenců lepší šance na přežití. Důkazem úspěšné operace je Vanellope Hope Wilkinsová z Velké Británie (obr. 10 a 11). Získaná data ukazují, že pokud je vrozený srdeční defekt hemodynamicky stabilní, a pokud je krytí dosaženo bezprostředně po narození, dochází k asociovanému přežití. Také bylo zjištěno, že předporodní diagnostika zlepšuje nejen plánování porodu, ale i plánování chirurgického zákroku a následné léčby (Morales et al., 2000).



**Obrázek 10: Vanellope Hope Wilkinsová s ektopií srdce (www.lifenews.com)**



**Obrázek 11: Vanellope Hope Wilkinová po úspěšném chirurgickém zákroku ([www.lifenews.com](http://www.lifenews.com))**

## ZÁVĚR

V této bakalářské práci jsem se zabývala problematikou vzácných srdečních vad. Mým zájmem bylo charakterizovat průběh vybraných nemocí srdce. Zaměřila jsem se podrobně na Fabryho chorobu, Eisenmengerův syndrom a ektopii srdce. Současně bylo mou snahou vypátrat nové poznatky a léčebné postupy těchto onemocnění.

Pro správnost provedení práce bylo nezbytné prostudovat odbornou literaturu, lékařské kazuistiky a tématické odborné články z vědeckých časopisů. Především mít přehled v patofyziologii srdeční činnosti, příslušné odborné terminologii a porozumět stavbě a funkci lidského srdce. Z těchto důvodů má práce zahrnuje také metody vyšetření srdce, přehled vrozených srdečních vad a další zdravotní komplikace, které vybrané nemoci často doprovázejí.

Fabryho choroba je vzácné multiorgánové onemocnění ze strádání. K nejzávažnějším poruchám patří poškození srdce, ledvin a centrální nervové soustavy. V současnosti se používá nejčastěji enzymová substituční terapie, která u pacientů dosáhla doposud největšího úspěchu. Nově se v České republice od roku 2015 používá také léčba chaperony. Podařilo se mi zjistit také informace o genové a substrát redukující terapii. Obě léčebné metody jsou zatím ve fázi klinického testování a na jejich potvrzení bezpečnosti si budeme muset ještě počkat.

Další zkoumanou vzácnou srdeční vadou byl Eisenmengerův syndrom. Onemocnění vzniká již při nitroděložním vývoji srdce, kdy hlavní příčinou je vrozená srdeční vada. Jeho manifestace však bývá až později v dospělosti. Nemoc vede k plicní hypertenzi, levoprávnímu zkratu, cyanóze a dalším klinickým projevům. Bylo zjištěno, že nejlepší prevencí Eisenmengerova syndromu je operace vrozené srdeční vady co nejdříve po narození. K transplantaci srdce a plic se přistupuje pouze u pacientů se špatnou prognózou. Pro vysokou mortalitu se ženám nedoporučuje těhotenství. Rozvinutý Eisenmengerův syndrom již nelze léčit.

Ektopie srdce je z vybraných nemocí nejvzácnější. Nejčastěji se vyskytuje ektopie srdce thorakoabdominálního typu. Oproti ostatním je spojována s vysokou mortalitou v časných fázích života a spadá především do oblasti dětské kardiochirurgie. Lepší prognózu přežití a zpravidla normální vývoj jedince představuje ectopia cordis tecta. Díky zlepšující se diagnostice a chirurgickým technikám se šance na přežití stále zvyšují.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A PRAMENŮ

AERTS J. M., GROENER J. E., KUIPER S. et al. *Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease*. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(8); doi: 10.1073/pnas.0712309105.

ALPER B., KOLOGLU M. B., ULU H. O., YAGMURLU A., GOKCORA I. H. *A severe form of Cantrell's Pentalogy with complete ectopia cordis* J Ankara Univ Fac Med, 2007.

ALPHONSO N., VENUGOPAL R., DESHPANDE R., ANDERSON D. *Case report: complete thoracic ectopia cordis* Eur J Cardiothorac Surg, 2003.

BANIKAZEMI M., BULTAS J., WALDEK S., et al. *Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial*. Ann Intern Med 2007.

BAUMGARTNER H., BONHOEFFER P., De GROOT N., et al. *ESC Guidelines for the management of grown up congenital heart disease (new version 2010)*. Eur Heart J, 2010.

BIEGSTRAATEN M., ARNGRÍMSSON R., BARBEY F. et al. *Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document*. Orphan J Rare Dis, 2015; doi: 10.1186/s13023-015-0253-6.

BONELLO, BÉATRICE et al. *Life span of patients with Eisenmenger syndrome is not superior to that of patients with other causes of pulmonary hypertension Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2014, 4(5), doi: 10.3978/j.issn.2223- 3652.

BRAUNWALD E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. P. Ann Intern Med, 1998.

BRAUNWALD, Eugene. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 10th ed. Editor Douglas L. MANN, editor Douglas P. ZIPES, editor Peter LIBBY, editor Robert O. BONOW. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders, 2015, ISBN 978-1-4557-5133-4.

CALDA, Pavel, BŘEŠŤÁK, Miroslav, FISCHEROVÁ, Daniela et al. *Ultrazvuková diagnostika v těhotenství a gynekologii*. 2., kompletně přeprac. a rozš. vyd. Praha: Aprofema, 2010, ISBN 978-80-903706-2-3.

CYWES M. B. *Ectopia cordis. Report of a case with attempted operative correction*. S Afr Med J, 41, 1967.

DALIENTO L., SOMERVILLE J., PRESBITERO P., et al. *Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death*. Eur Heart J 1998; 19: 1845–1855.

DESNICK R. J., BRADY R., BARRANGER J. *Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy*. Ann Intern Med, 2003.

DOBROVOLNÝ R., DVOŘÁKOVA L., LEDVINOVÁ J. *Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population*. J Mol Med, 2005.

ELLEDER M. *Sequelae of storage in Fabry disease-pathology and comparison with other lysosomal storage diseases*. Acta Paediatr Suppl, 2003.

ENG C. M., GUFFON N., WILCOX W. R., et al. *Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease*. N Engl J Med, 2001.

ENGUM S. A. *Embryology, sternal clefts, ectopia cordis, and Cantrell's pentalogy* Semin Pediatr Surg, 2008.

GALIÉ N., BEGHETTI M., GATZOULIS M. A., et al. *Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. A multicenter, double blind, randomized, placebo controlled study (BREATHE 5)*. Circulation, 2006.

GALIÉ N., HOEPER M. M., HUMBERT M., et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J, 2009.

GERMAIN D. P. *Fabry disease*. Orphanet J Rare Dis, 2010; doi: 10.1186/1750-1172-5-30.

GINSBERG L. *Nervous system manifestations of Fabry disease: data from FOS – the Fabry Outcome Survey*. In: Mentha A, Beck M, Sunder-Plassmann G (eds). *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006.

GOERLER H., SIMON A., GOHRBANDT B., et al. *Heart lung and lung transplantation in grown up congenital heart disease: long term single centre experience*. Eur J Cardiothorac Surg, 2007.

GOLÁŇ L. *Migalastat v terapii Fabryho choroby*. Interní Med, 2017.

GUÉRARD N., ODER D., NORDBECK P. et al. *Lucerastat, an iminosugar for substrate reduction therapy: tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics in patients with Fabry Disease on enzyme replacement*. Clin Pharmacol Ther, 2018; doi: 10.1002/cpt.790.

HÁJEK, Zdeněk et al, 2014. *Porodnictví*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 576. ISBN 978-80-247-4529-9.

HAJIOFF D., GOODWIN S., QUINEY R., et al. *Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa*. Acta Paediatr Suppl, 2003.

HEHLMANN, Annemarie. 2010. *Hlavní symptomy v medicíně: Praktická příručka pro lékaře a studenty*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2612-0.

HOFFMANN B., BECK M., SUNDER-PLASSMANN G. et al. *Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy – a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey*. Clin J Pain, 2007; doi: 10.1097/AJP.0b013e318074c986.

HUANG J., KHAN A., Au BC et al. *Lentivector iterations and pre-clinical scale-up/toxicity testing: targeting mobilized cd34+ cells for correction of Fabry disease*. Mol Ther Methods Clin Dev, 2017; doi: 10.1016/j.omtm.2017.05.003.

HUČÍN, Bohumil. *Dětská kardiologie*. 2., dopl. vyd. Ilustroval Pavel ŽÁČEK. Praha: Grada Publishing, 2012, ISBN 978-80-247-4497-1.

Prof. HUČÍN, B.; TRÍSKA, J. et al. – *Rozhledy v chirurgii* č. 52, 1973.

HUGHES D. A., ELLIOTT P. M., SHAH J., et al. *Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa*. Heart, 2008.

JAIN G., WARNOCK D. G. *Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease*. Nephron Clin Pract, 2011.

JANSA P., POPELAVÁ J., HIKMET A., LINDNER J., LINHART A. *Chronická plicní hypertenze*. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti, 2010.

KABBANI M. S., RASHEED K., MALLICK M. S., ABU-HASSAN H., AL-YOUSEF S. *Thoracoabdominal ectopia cordis: a case report* Ann Saudi Med, 2002.

KARETOVÁ D., BULTAS J., DOSTALOVÁ G., et al. *Fabry disease - Vascular manifestations*. Vasa, 2010.

KEILMANN A., HEGEMANN S., CONTI G. et al. *Fabry disease and the ear*. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G (eds). *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006.

LANEY D. A., FERNHOFF P. M. *J Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history*. J Genet Couns, 2008; doi: 10.1007/s10897-007-9128-x.

LIDOVE O., RAMASWAI U., JAUSSAUD R. et al. *Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey*. Int J Clin Pract, 2006; doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01061-x

- LINHART A., ELLIOTT P. M. *The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders*. Heart, 2007; doi: 10.1136/hrt.2005.063818
- LUBANDA J. C., ANIJALG E., BZDÚCH V., et al. *Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease*. Genet Med, 2009.
- MAKARYUS A. N., FOROUZESH A., JOHNSON M. *Pregnancy in the patient with Eisenmenger's syndrome*. Mt. Sinai J. Med, 2006; PMID 17195894.
- Prof. MARTÍNKOVÁ, J. et al. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*, Grada Praha, 2007, ISBN 978-80-247-1356-4.
- MEIKLE P. J., Hopwood J. J., Clauge A. E. et al. *Prevalence of lysosomal storage disorders*. JAMA, 1999; doi: 10.1001/jama.281.3.249.
- MEHTA A., BECK M., ELLIOTT P., et al. *Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data*. Lancet, 2009.
- MEHTA A., BECK M., LINHART A., et al. *History of lysosomal storage diseases: an overview. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. A. Mehta, M. Beck and G. Sunder-Plassmann. Oxford, Oxford PharmaGenesis. 2006.
- MEHTA A., RICCI R., WIDMER U. et al. *Fabry disease defined: baseline clinical manifestation of 48366 patients in the Fabry Outcome Survey*. Eur J Clin Invest 2004; doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x.
- MOHAMED F. E., AL-GAZALI L., AL-JASMI F., et al. *Pharmaceutical Chaperones and Proteostasis Regulators in the Therapy of Lysosomal Storage Disorders: Current Perspective and Future Promises*. Front Pharmacol, 2017.
- MORALES J. M., PATEL S. G., DUFF J. A., VILLAREAL R.L., SIMPSON J.W. *Ectopia cordis and other midline defects* Ann Thorac Surg, 2000.
- MÜNKE Maximilian, KRUSZKA Paul S., Craig A. SABLE, BELMONT John W. *Congenital heart disease: molecular genetics, principles of diagnosis and treatment*. Basel: Karger, 2015, ISBN 978-3-318-03003-7.
- OECHSLIN E. N., HARRISON D. A., CONNELLY M. S., et al. *Mode of death in adults with congenital heart disease*. Am J Cardiol, 2000.
- OJO A., MEIER-KRIESCHE H. U., FRIEDMAN G., et al. *Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease*. Transplantation, 2000.
- ORTIZ A., ABIOSE A., BICHET D. G. et al. *Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase  $\beta$ : data from the Fabry Registry*. J Med Genet. 2016; doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103486.



OŠŤÁDAL, Bohuslav a Martin VÍZEK. *Patologická fyziologie srdce a cév*. Praha: Karolinum, 2003, ISBN 802460597X.

PALEČEK T., DOSTALOVÁ G., KUCHYŇKA P., et al. *Right ventricular involvement in Fabry disease*. J Am Soc Echocardiogr, 2008.

PITZ S., KALKUM G., ARASH L. et al. *Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease*. PloS One, 2015; doi: 10.1371/journal.pone.0120814.

POLITEI J. M., BOUHASSIRA D., GERMAIN D. P. et al. *Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment*. CNS Neurosci Ther, 2016; doi: 10.1111/cns.12542.

POPELOVÁ J., ČERNÝ Š. *Plicní hypertenze u vrozených srdečních vad*. Cor Vasa, 2009.

PROCHÁZKA, Martin, PILKA, Radovan, BUBENÍKOVÁ, Štěpánka et al. *Porodnictví pro studenty všeobecného lékařství a porodní asistence*. Olomouc: AED - Olomouc, 2016, ISBN 978-80-906280-0-7.

RAIZMAN M. B., HAMRAH P., HOLLAND E. J. et al. *Drug-induced corneal epithelial changes*. Surv Ophthalmol, 2017; doi: 10.1016.

ROSS M. T., GRAFHAM D. V., COFFEY A. J. et al. *The DNA sequence of the human X chromosome*. Nature, 2005; doi: 10.1038/nature03440.

ROST N. S., CLOONAN L., Kanakis AS et al. *Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease*. Neurology, 2016; doi: 10.1212/WNL.0000000000002673.

SCHIFFMANN R., KOPP J. B., AUSTIN H. A. 3rd et al. *Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial*. JAMA, 2001; doi: 10.1001/jama.285.21.2743.

SIMS K., POLITEI J., BANIKAZEMI M. et al. *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; doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526293.

SPÁČIL, Jiří a HRADEC Jaromír. *Vnitřní lékařství*. Svazek II, Kardiologie, angiologie. Editor Pavel KLENER. Praha: Galén, 2001, ISBN 8024602911.

SODI A., IOANNIDIS A., PITZ S. *Ophthalmological manifestations of Fabry disease*. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G (eds). *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006.

WOOD P. *The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt*. Br Med J, 1958.

ŠNAJDAUF, Jiří a ŠKÁBA, Richard *Dětská chirurgie*. Praha: Galén, 2005, ISBN 80- 7262-329-X.

ŠÍPEK A. et al. *Vrozené vady u narozených dětí v jednotlivých krajích České republiky v období let 1994 – 2007*. Česká gynekologie. Praha: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, 2010, ISSN 1210-7832.

WADDELL T. K., BENNETT L., KENNEDY R., et al. *Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome*. J Heart Lung Transplant, 2002.

WANNER C. *Fabry disease model: a rational approach to the management of Fabry disease*. Clin Ther, 2007.

WARNES C. A., WILLIAMS R. G., BASHORE T. M., et al. *ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2008.

WOOD P. *The Eisenmenger syndrome or pulmonary<sup>2</sup>*. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, et al. *The Eisenmenger syndrome in adults*. Ann Intern Med 1998; 128: 745–755hypertension with reversed central shunt. Br Med J, 1958.

## **SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK**

CMP - cévní mozková příhoda

ECHO - echokardiografické vyšetření

EKG - elektrokardiografické vyšetření

ES - Eisenmengerův syndrom

GL-3 - globotriaosylceramid

RTG - rentgenové vyšetření

## SEZNAM OBRÁZKŮ A GRAFŮ

Obrázek 1: Elektrokardiografické vyšetření .....	9
Obrázek 2: Echokardiografické vyšetření .....	10
Obrázek 3: Pacient s angiokeratomy .....	16
Obrázek 4: EKG s charakteristicky krátkým PQ .....	17
Obrázek 5: ECHO obraz hypertrofie levé komory .....	18
Obrázek 6: Cornea verticillata .....	19
Obrázek 7: Eisenmengerův syndrom: pravolevý zkrat .....	27
Obrázek 8: Paličkovité prsty u pacienta s Eisenmengerovým syndromem.....	28
Obrázek 9: Ectopia cordis tecta .....	32
Obrázek 10: Vanellope Hope Wilkinsová s ektopií srdce .....	34
Obrázek 11: Vanellope Hope Wilkinsová po úspěšném chirurgickém zákroku .....	35
Graf 1: Průběh Fabryho choroby v závislosti na čase .....	12

## **SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1: Výskyt plicní hypertenze a ES u dospělých s vrozenou srdeční vadou ..... 25

## ANOTACE

<b>Jméno a příjmení:</b>	Markéta Kožuchová
<b>Katedra:</b>	Katedra biologie
<b>Vedoucí práce:</b>	Mgr. Kateřina Sklenářová, Ph.D.
<b>Rok obhajoby:</b>	2019

<b>Název práce:</b>	Vzácné srdeční vady
<b>Název v angličtině:</b>	Rare heart defects
<b>Anotace práce:</b>	Předmětem zájmu mé bakalářské práce je problematika vzácných srdečních vad. První kapitola obsahuje základní metody vyšetření stavby a funkce srdce. Dále v ní nalezneme přehled nejen vzácných, ale i vrozených srdečních vad s nejčastějším výskytem. Další tři kapitoly jsou již zaměřeny na charakteristiku vybraných vzácných srdečních chorob (Fabryho choroba, Eisenmengerův syndrom, ektopie srdce). Pozornost je věnována zejména vývoji poznatků a léčebných postupů těchto nemocí.
<b>Klíčová slova:</b>	Angiokeratomy, cyanóza, echokardiografie, Eisenmengerův syndrom, ektopie srdce, elektrokardiografie, enzymová substituční terapie, Fabryho choroba, genová terapie, chaperony, plicní hypertenze, srdce, substrát-redukující terapie, vrozená srdeční vada
<b>Anotace v angličtině:</b>	The main subject of my bachelor thesis is the issue of rare heart defects. The first chapter explains basic examination methods of heart's structure and function. It also encompasses overview of not only rare but congenital heart defects with the most common occurrence. Following three chapters are focused on

	the characteristics of selected rare heart defects (Fabry disease, Eisenmenger syndrome and ectopia cordis). Main focus is on development of knowledge and threatment methods of these diseases.
<b>Klíčová slova v angličtině:</b>	Angiokeratoma, cyanosis, echocardiography, Eisenmenger syndrome, ectopia cordis, electrocardiography, enzyme replacement therapy, Fabry disease, gene therapy, chaperones, pulmonary hypertension, heart, substrate-reducing therapy, congenital heart disease
<b>Přílohy vázané v práci:</b>	1 CD ROM
<b>Rozsah práce:</b>	47 stran
<b>Jazyk práce:</b>	Český jazyk