

© Пічкур Н. О., 2013

УДК: 616.5-005-06:616.5-003.871-031.81-056.75

**Н. О. ПІЧКУР**  
**ХВОРОБА АНДЕРСОНА-ФАБРИ: МАНІФЕСТАЦІЯ І ПРОГНОЗ**

**N. O. PICHKUR**  
**ANDERSON-FABRY DISEASE: MANIFESTATION AND PROGNOSIS**

Центр метаболічних захворювань, Національна дитяча спеціалізована лікарня  
«Охматдит», Київ, Україна

*Center of metabolic diseases, National Specialized Children Hospital  
“OHMATDYT”*

**Ключові слова:** лізосомні хвороби, хвороба Фабрі, хронічна хвороба нирок.

**Key words:** lysosomal diseases, fabry disease, chronic kidney disease.

**Резюме.** *Цель работы было представить опыт диагностики и лечения болезни Фабри в Украине, редкого наследственного мультисистемного нарушения метаболизма, одним из проявлений которого является развитие хронической почечной недостаточности. Диагноз заболевания был установлен у 9-ти летнего ребенка с акропарестезиями и множественными ангиокератомами после проведения ферментодиагностики (определение уровня активности лизосомного энзима  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах периферической крови). Родители дали согласие на обследование второго ребенка в семье 19-ти лет, с клиникой миелорадикулоневрита и нижнего парапареза, гломерулонефрита с мочевым синдромом в виде протеинурии. Целевая ферментодиагностика подтвердила наличие у пробанда болезни Фабри. Клинико-генеалогический анализ выявил "феномен деда" – exitus деда от терминальной почечной недостаточности, предположительно обусловленной почечными проявлениями болезни Фабри. Назначение заместительной энзимотерапии способствовало стабилизации состояния пациента, уменьшило уровень протеинурии, обеспечило сохранность функции почек. В работе представлены наиболее часто встречающиеся ранние и классические признаки болезни Фабри, наличие которых*

позволяет заподозрить генетическую аномалию. Информированность клинициста в отношении болезни Фабри дает возможность своевременно диагностировать состояние, начать специфическую терапию и предупредить развитие симптомов заболевания и его осложнений, социально адаптировать и реабилитировать пациента, провести эффективное медико-генетическое консультирование генетически скомпроментированных семей.

**Resume.** *The aim of the study was to describe diagnostic and treatment experience of Fabry disease in Ukraine, rare inherited multisystem metabolic disorder with chronic kidney insufficiency as one of signs. The diagnosis was found in nine years old boy with acroparesthesia and multiply angiokeratomas after enzymodiagnostic test (determination of lysosomal enzyme alpha-galactosidase A activity level in peripheral blood leucocytes). The parents gave consent to examine of the other child in family, 19 years old boy with myeloradiculonevritis and inferior paraparesis, and glomerulonephritis presented by proteinuria. Fabry disease was confirmed in proband by special enzymodiagnostic test. Clinical-genealogical analysis was exposed by the "phenomenon of grandfather": grandfather exitus from End Stage Renal Disease, probably due renal manifestation of Fabry disease. Enzyme replacement therapy was stabilized patient state, decreased the proteinuria level and saved the renal function. Early and classic signs of Fabry disease which allows to suspect a genetic anomaly were presented in article. Information about Fabry disease physician followed by in-time diagnosis and onset of specific therapy those provide favorable disease course, social adaptation and rehabilitation of patient, effective medical-genetic consultation in gen-compromised families.*

Хвороба Андерсена–Фабрі або хвороба Фабрі (Fabry disease – ХФ; ОМІМ 301500) є прогресуючим спадковим метаболічним захворюванням з групи лізосомних хвороб накопичення (сфінголіпідозів), яке характеризується Х-зчепленим домінантним типом успадкування і обумовлена відсутністю утворення або синтезом дефектного лізосомного ферменту  $\alpha$ -галактозидази А (GAL A) [8]. Сьогодні, через більш ніж 100 років після першого повідомлення про ХФ в 1898

році дерматовенерологом Johannes Fabry [7], не тільки розкрито природу захворювання (мутацію гену *GAL A* картовано на X-хромосомі в регіоні Xq22.11), а й визначено більш ніж 500 мутацій, які спричиняють захворювання. ХФ відносять до пан-етнічних захворювань, яке частіше зустрічається у гомозигот чоловічої статі з розповсюдженістю 1 випадок на 40000 населення [8]. В міжнародній базі даних Fabry Registry (<https://www.lsdregistry.net/fabryregistry/>) в 2005 році було зареєстровано 4127 пацієнтів з ХФ, 82% з них – представники європеїдної раси [5].

Дефект *GAL A* призводить до накопичення нерозщепленого макромолекулярного субстрату глікосфінголіпідів 3 (*GL3*) в тканинах та органах, переважно – в лізосомах ендотеліальних клітин судин. Формується складний клінічний симптомокомплекс з мультиорганністю ураження, прояви якого індивідуальні і залежать від віку хворого та переважної локалізації накопиченого субстрату. "Мішенями" при ХФ стають, також, клітини гладкої мускулатури судин, епітеліальні клітини клубочків та ниркових каналців, кардіоміоцити, клітини гангліїв вегетативної нервової системи, рогівка, гістіоцити, ретикулярні клітини сполучної тканини. Неспецифічна маніфестація із різним ступенем превалювання клінічних симптомів ураження органів (шкіра, серце, очі, нирки, вегето-судинна система, тощо) та мультисистемність утруднюють діагностику ХФ, позбавляючи хворого своєчасної адекватної корекції метаболізму, зменшуючи його шанси на якісне повноцінне життя та виживання в цілому [6]. Мета даної роботи – представити досвід діагностики та лікування ХФ в Україні, рідкого спадкового мультисистемного порушення метаболізму, одним з проявів якого є розвиток хронічної ниркової недостатності.

У Центр метаболічних захворювань НДСЛ "Охматдит" звернулись батьки пацієнта Т., 9 років. Основною скаргою у хлопчика були напади пекучого болю в пальцях ніг протягом останніх двох років. Біль виникав 1-7 раз на тиждень, епізоди не залежали від рухової активності дитини та часу доби, тривали від 10 хвилин до 2-х годин. Для полегшення стану батьки використовували анальгетики без значного ефекту.

При об'єктивному обстеженні дитини психічний та стато-кінетичний розвиток відповідав віку. Звернула на себе увагу стан шкіри: сухість, ділянки лущення на тулубі та ногах, значна кількість ангіокератом на долонях, ступнях, калитці, в ліктювих та колінних згинах та умбілікальній зоні (рис. 1).



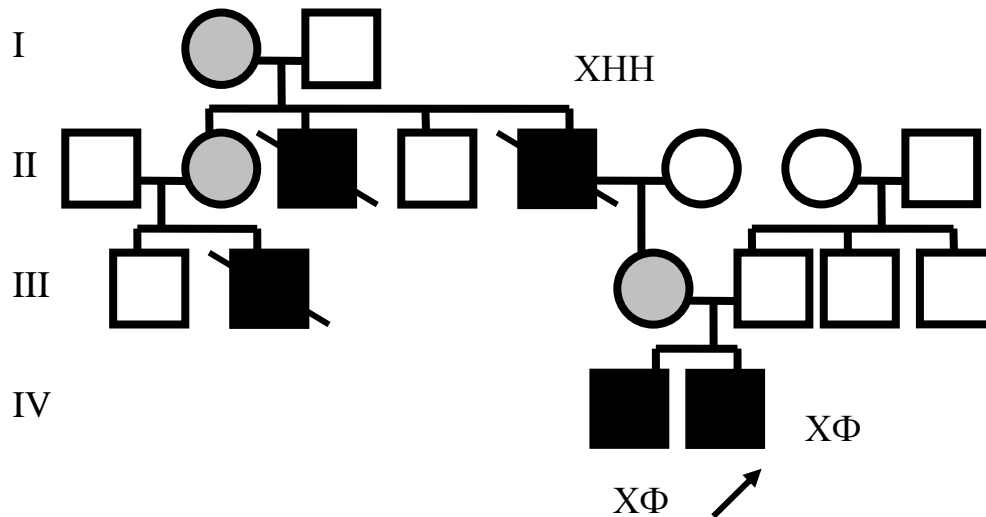
Рис. 1 Умбілікальні ангіокератоми у пацієнта Т.

Визначено зміни в неврологічному статусі: дещо підвищені, але симетричні сухожилкові рефлекси, акропарестезії в дистальних відділах кінцівок, мінімальна гіпестезія по типу "шкарпеток".

Рівень активності *GAL A* в лейкоцитах периферійної крові у хлопчика становив 1.2 нМ/мг/годину (при референтних значеннях 43-67 нМ/мг/годину) [10, 13]. Згідно міжнародного стандарту зменшення активності ензиму до 10% від нормальної величини підтверджує діагноз ХФ без додаткового ДНК аналізу [4].

Хворому було розпочато замісну терапію рекомбінантною агалзидазою бета [5]. Батьки хлопчика дали згоду на обстеження старшого брата хворого.

Аналіз родоводу родини виявив значну кількість родичів чоловічої статі по лінії батька матері, які померли в молодому віці від гострого порушення мозкового кровообігу або ниркової недостатності не уточненого генезу (рис. 2).



Примітки: I, II, III, IV покоління;  
 ХФ хвороба Фарбі;  
 ХНН хронічна ниркова недостатність;  
 стрілкою позначено пробанда - хворого Т.;  
 чорний колір – гомозигота,  
 сірий – носій патологічного гену

Рис. 2 Родовід родини Т.

Перша дитина – також хлопчик (пацієнт М.), старший на 10 років (на момент обстеження - 19 років), знаходився на обліку в нефролога з приводу первинно-хронічного гломерулонефриту із сечовим синдромом, представленому протеїнурією 500-700 мг/доба. Поглиблене обстеження в нефрологічному стаціонарі не визначило структурних і функціональних змін з боку нирок, тому активних методів лікування пацієнту не застосовували. Вже тоді, як пригадали пізніше батьки, хлопчик періодично скаржився на болі в ногах та руках, відмічено сухість шкіри і появу поодиноких ангіокератом.

В 11-річному віці, коли після перенесеного кіру з'явилися постійні пекучі болі в дистальних відділах ніг та рук, слабкість в ногах, хворому встановлено діагноз мієлорадикулоневриту з нижнім парапарезом, і подальша тактика спостереження за місцем проживання була обумовлена неврологічним діагнозом. Стан нирок контролювали не регулярно, але відсутність збільшення рівня добової протеїнурії і стабільна швидкість клубочкової фільтрації (від 110 до 160 мл/хв.) заспокоювали батьків.

На момент генетичного обстеження пацієнт скаржився на постійні “пекучі” нестерпні болі у кінцівках, резистентні до анальгетиків, періодичні підвищення температури до субфебрильної, непереносимість спеки. Об’єктивне обстеження виявило сухість шкіри із значними ділянками лущення (переважно на нижніх кінцівках), множинні лентіго, виражений гіперкератоз на підошвах. На долонях, латеральній поверхні стегон, в ліктьових та колінних згинах, як і у брата, висипка по типу ангікератом (рис. 3).



Рис. 3 Множинні ангіокератоми на стегнах пацієнта М.

Хворий емоційно лабільний, зі збереженим інтелектом і адекватною реакцією на оточуюче. Встановлено зміни в неврологічному статусі. Зокрема, горизонтальний ністагм; при збереженому об’ємі активних рухів - м’язовий тонус дифузно знижено, сила зменшена в дистальних відділах кінцівок; торпідні карпо-радіальні та ахілові рефлексії; позитивний симптом Бабінського з обох сторін. Порушена больова чутливість за периферійним типом: гіперестезія в руках (нижче ліктя) і ногах (тип "шкарпеток"); виражена парестезія в дистальних відділах кінцівок у вигляді пекучого болю, переважно в пальцях та підошвах ніг. Зменшена температурна чутливість кінцівок. Пальпаторно - помірний біль в проекції сідничних нервів; позитивний симптом Ласега з обох боків. В позі Ромберга похитується, координаторні проби виконує чітко.

При офтальмологічному обстеженні діагностовано блефароптоз 1 ступеню з обох боків, звивисті і розширені судини кон’юнктиви (телеангіектазії), помірно

звивисті судини очного дна, незначне за розмірами зіркоподібне помутніння рогівки правого ока.

Стан нирок характеризувався протеїнурією 600 мг/доба і збереженою функцією (за швидкістю клубочкової фільтрації).

Цільове дослідження активності *GAL A* в лейкоцитах крові показало її значне зменшення (зменшення 0.1 нМ/мг/годину), що підтвердило наявність ХФ.

Клініко-генеалогічний аналіз показав, що хворобу успадковано за Х-зчепленими типом з чітким "феноменом діда" по лінії матері (exitus діда у віці 50-ти років від термінальної ниркової недостатності не уточненого генезу). Найвірогідніше, що чоловік (дід сибсів) страждав на ХФ з переважно нирковою маніфестацією. Такий тип успадкування обумовлює поширеність даного захворювання серед чоловіків, чії матері є носіями патологічного гену. Обстеження матерів та рідних сестер пробандів в низці досліджень визначило велику кількість гетерозигот жіночої статі з наявністю в тій чи іншій мірі спектру симптомів, притаманних ХФ, що розглядається в світовій практиці як феномен "маніфестного носійства" [13].

Переважаюча локалізація уражених судин з накопиченими в ендотелії внаслідок генетичного дефекту глікосфінголіпідами обумовлює клінічні прояви ХФ і різноманітність синдромів [3, 6]. Аналіз даних літератури щодо маніфестації ХФ свідчить, що першими проявами захворювання частіше за все є болі в животі, виникають в дошкільному віці і за характером та інтенсивністю відповідають клінічним ознакам гострого апендициту або "гострого живота" [6]. До ранніх проявів ХФ можна віднести порушення потовиділення (гіпогідроз), такі хворі важко переносять коливання температур. Часто спостерігається субфебрильна температура, генез якої не з'ясовано.

Одним з перших патогномонічних симптомів захворювання у віці 7-14 років є акропарестезії - пекучі нестерпні болі в пальцях ніг, рідше – рук. Больовий синдром при ХФ має постійний характер або виникає у вигляді нападів ("кризів Фабрі") нестерпного болю, резистентного до традиційних знеболюючих заходів. Акропарестезії в частині випадків супроводжує набряк нижніх кінцівок. Як

правило, таким хворим встановлюють діагноз ревматоїдного артриту або розсіяного склерозу.

Другим важливим симптомом ХФ є поява на шкірі ангіокератом, які з'являються найчастіше виникають у підлітковому віці, в місцях механічного навантаження на шкіру (біля пупка, в ліктьових чи колінних згинах, на долонях, підшвах) або там, вона надзвичайно ніжна і тонка (наприклад, на калитці).

Вже в перші 10 років життя у таких хворих часто виявляють зменшення концентраційної здібності нирок, що свідчать про тубулярну дисфункцію [6]. Пізніше, в наступні 10 років, приєднується сечовий синдром у вигляді протеїнурії (як правило, не вище 1 г/л). Світлооптичне дослідження нефробиопату на цих стадіях захворювання визначає накопичення глікофінголіпідів в подоцитах і (менше вагомо) в епітелії дистальних каналців та петлі Генле. При електронній мікроскопії знаходять осмофільні депозити - так звані "мієлінові фігури": множинні тільця з послідовними електронно-щільними та "прозорими" шарами, розташованими концентрично або у вигляді завитків ("зебра") [9, 11]. При більш пізніх дослідження в клубочках розвивається сегментарний склероз, виявляють поширені зони некрозу, ураження судин. Клінічно у таких пацієнтів формується вторинна артеріальна гіпертензія, поступово втрачається функція нирок та після 40-50 років розвивається термінальна ниркова недостатність.

Зазначені синдроми – больовий (акропарестезії та абдомінальний біль), ураження шкіри (ангіокератоми, гіпогідроз, екземоподібний дерматит), патологічні аналізи сечі – характерні для класичного варіанту ХФ. У старшому віці хвороба може маніфестувати кардіальною формою - патогномонічним комплексом, обумовленим прогресуючим накопиченням глікофінголіпиду в кардіоваскулярній системі: кардіоміопатією, потовщенням міжпередсердної та міжшлуночкової перетинки, мітральною недостатністю, суправентрикулярною аритмією [1, 3, 6]. В дорослому віці можливий розвиток ХФ з домінуючою неврологічною симптоматикою за рахунок відкладення глікофінголіпідів в малих судинах головного мозку - головним болем, запамороченням, вестибулярними порушеннями, симптомами подразнення слухового нерву, епілептиформними судомами, інсультподібними станами [6]. Зустрічається і



малосимптомний варіант ХФ, який представляє особливу складність для діагностики.

В системному огляді Germain D. P. (2010) було підсумовано клінічні прояви ХФ, які найчастіше зустрічаються в практиці (таблиця 1) [8].

*Таблиця 1*

**Ранні ознаки та симптоми ХФ**

<b>Органи та системи</b>	<b>Ознаки та симптоми</b>
Нервова система	акропарестезії, туговухість, термонестабільність
Гастроінтестинальний тракт	нудота, блювота, діарея, відчуття здуття та болю після їжі, швидке насичення, повільна прибавка ваги
Шкіра	ангіокератоми, гіпогідроз
Очі	ангіопатія сітківки та кон'юнктиви, лентикулярне помутніння, помутніння рогівки
Нирки	мікроальбумінурія, протеїнурія, недостатність концентраційної функції, гіперфільтрація, зростання екскреції глобо-тріаосіл-церамиду (церамід-трігексосу) з сечею
Серце	скорочення інтервалу PR (ЕКГ), аритмія, клапана недостатність

Першим і класичним методом діагностики захворювання сьогодні залишається гістологічне дослідження біоптатів нирки або ендокардіальної тканини, які дозволяють виявити характерні включення сфінголіпідів [3, 4]. Не інвазивним, доступним і високоінформативним є біохімічний метод дослідження активності лізосомного ферменту *GAL A* в лейкоцитах периферійної крові чи в фібробластах шкіри. ДНК-діагностика по виявленню мажорних мутацій в гені *GLA A* через складність виконання та вартість в більшості випадків обмежена [4, 8].

Пацієнт із встановленим діагнозом ХФ потребує проведення замісної терапії рекомбінантним ензимом (rh- $\beta$ Galactosidase A). Численні публікації з аналізом наслідків його застосування підкреслюють як адекватний розвиток пацієнтів, так і збереження швидкості клубочкової фільтрації [11, 12].

Після встановлення діагнозу обом хлопчикам із обстеженої сім'ї призначено агалзидазу бета - Фабразим (Fabrazyme™, Genzyme), лікування яким вони отримують по теперішній час. Вже через шість місяців від початку терапії у пацієнтів припинилися акропарестезії, нормалізувалася температура тіла. Через 12 місяців було ліквідовано прояви ангідрозу, у старшої дитини – зменшився рівень добової протеїнурії (до 200 мг). По завершенню 5-річного застосування замісної ензимотерапії хворі залишаються соматично збереженими, адекватно розвиваються і адаптовані до суспільства.

Таким чином, складність діагностики ХФ, особливо на ранніх стадіях, обумовлена клінічним поліморфізмом захворювання та відсутністю настороженості клініциста щодо опрацювання низки існуючих у хворого симптомів з точки зору генетичної аномалії накопичення. При належній інформованості лікарів діагностичні заходи в певних групах хворих по виявленню дефекту гену *GAL A* дозволять запровадити ферментну замісну терапію у пацієнтів в мінімально віддалений від народження термін, забезпечити стабілізацію стану дитини, попередити розвиток симптомів захворювання та його ускладнень, сприяти соціальній реабілітації хворого та ефективному медико-генетичному консультуванню генетично обтяжених сімей. Особливого значення набуває клініко-генеалогічний аналіз родин пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю не уточненого генезу для виявлення потенційно хворих на ХФ, особливо серед жінок, які можуть бути як носіями патологічного гену, так і мати кардіопатичний або неврологічний варіанти захворювання.

#### **ЛІТЕРАТУРА:**

1. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes / C. Whybra, C. Kampmann, I. Willers [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 2001. - Vol. 24. - P. 715-724.
2. Cardiovascular events in patients with Fabry disease natural history data from the Fabry registry / M. R. Patel, F. Cecchi, M. Cizmarik [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 1093–1099.

3. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey / U. Ramaswami, C. Whybra, R. Parini [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2006. – Vol. 95. – P. 86-92.
4. Desnick R. J. Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease / R. J. Desnick, Y. A. Ioannou, C. M. Eng // *The metabolic and molecular basis of inherited disease: 8th edition.* Eds C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle. - New York : McGraw-Hill; 2001. – P. 3733–3774.
5. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data / A. Mehta, M. Beck, P. Elliott [et al.] // *Lancet.* – 2009. - Vol. 374. – P. 1886-1896.
6. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy / R. Schiffmann, D. G. Warnock, M. Banikazemi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 2102-2111.
7. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae) / J. Fabry // *Arch. Dermatol. Syphilol.* – 1898. – Vol. 43. – P. 187-200.
8. Germain D. P. Fabry disease [Электронный ресурс] / D. P. Germain // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2010. – Vol. 5. - Режим доступа : <http://www.orphandis.com/content/5/1/30>
9. Renal manifestations of Fabry disease / D. G. Warnock, C. Valbuena, M. West, J. P. Oliveira // *Fabry disease.* Eds D. Elstein, G. Altarescu, M. Beck. - Dordrecht, Heidelberg, London, New-York : Springer; 2010. – P. 211-244.
10. Suzuki K. Enzymic diagnosis of sphingolipidoses / K. Suzuki // *Methods in enzymology.* - Academic Press : NY, San-Francisco, London; 1978. - P. 475-480.
11. Torra R. Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options / R. Torra // *Kidney Int. Suppl.* – 2008. – S. 29-32.
12. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing / R. Schiffmann, H. Askari, M. Timmons [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1576-1583.

13. Wenger D. A. Screening for lysosomal disorders / D. A. Wenger, C. Williams // Techniques in diagnostics of human biochemical genetics. - Wiley-Liss : NY; 1991. - P. 587-619.

Пічкур Наталя Олександрівна

[pichkurnat@mail.ru](mailto:pichkurnat@mail.ru)

*Надійшла до редакції 02.08.2013  
Прийнята до друку 16.08.2013*