



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Nephrology School

S. Fomina<sup>1</sup>, O. Ovska<sup>2</sup>

doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.07

### Late diagnosis of Fabry Disease in hemodialysis patient

<sup>1</sup>SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

<sup>2</sup>MI «Zaporizhzhya City Clinical Hospital № 10», Zaporizhzhya State Medical University

### Citation:

Fomina S, Ovska O. Late diagnosis of Fabry Disease in hemodialysis patient. Ukr J Nephrol Dial. 2019;2(62):48-53. doi: 10.31450/ukrjnd.2(62).2019.07

### Article history:

Received December 19, 2018

Received in revised form

February 03, 2019

Accepted March 04, 2019

**Abstract.** *The Fabry Disease in young white man with End Stage Renal Disease was reported. Diagnosis was detected at stage of hemodialysis treatment despite signs which admitted as clinical criteria were found at childhood but did not identify during 20 years due limited awareness of medical community about lysosomal disorders.*

**Keywords:** *case report, Fabry Disease, End Stage Renal Disease.*

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interests.

© S. Fomina, O. Ovska, 2019. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Svitlana Fomina: [sfomina@meta.ua](mailto:sfomina@meta.ua)



© Фомина С. П., Овская Е. Г., 2019

УДК: 575.1:616-056.7]-071:616.61-085.38-073.27

С. Фомина<sup>1</sup>, Е. Овская<sup>2</sup>

## Поздняя диагностика болезни Фабри у пациента на гемодиализе

<sup>1</sup>ДУ «Институт нефрології НАМН України»

<sup>2</sup>КУ «Запорожская городская клиническая больница № 10»,  
Запорожский государственный медицинский университет

**Резюме.** В работе представлен клинический случай болезни Фабри у молодого человека европеоидной расы – мужчины с терминальной почечной недостаточностью. Заболевание было выявлено на этапе лечения гемодиализом, однако признаки, признанные клиническими критериями, манифестировали еще в детском возрасте, но не были идентифицированы как диагностические на протяжении 20 лет в силу ограниченной информированности медицинского сообщества о лизосомальных болезнях.

**Ключевые слова:** клинический случай, болезнь Фабри, терминальная почечная недостаточность.

**Введение.** Болезнь Фабри (Андерсона-Фабри), OMIM: 301500 – пан-этническое наследственное X-сцепленное заболевание, при котором из-за нарушения loci Xq 22.1 (ген GLA) формируется дефицит фермента  $\alpha$ -галактозидазы А ( $\alpha$ -GAL а, EC 3.2.1.22), что приводит к нарушению катаболизма и накоплению гликолипидов в лизосомах, активируя каскад клеточных дисфункций, а затем – ишемию и фиброз с развитием мультиорганной недостаточности [1]. Распространенность болезни согласно Orpha.net (международному ресурсу редких заболеваний) не высокая и составляет 1 человек на 5-10 000 [2], но тяжесть состояния, к которому в продвинутой стадии приводит заболевание, определяет ее клиническую значимость [3]. Накопленный опыт ферментозаместительной терапии при данной патологии (более 15-ти лет) дает реальную возможность замедлить или предотвратить прогрессирование заболевания, изменив качество жизни пациента и сделав его полноценным членом социума [4].

Классический тип болезни Фабри с типичными проявлениями (клинические критерии: ангиокератомы, акропарестезии, изменение роговицы – cornea verticillata – воронкоподобная кератопатия) можно заподозрить уже в подростковом возрасте [5]. К дополнительным признакам относят сухость кожи, снижение потоотделения (до ангидроза), термоллабильность, болевые кризы (головные боли, боли в животе, конечностях), метеочувствительность, плохую переносимость физических нагрузок, жары и холода. Перечень клинических проявлений (точнее осложнений, так как симптомы являются результатом накопления гликолипидов

в тканях) при болезни Фабри внушительный, но к наиболее критичным относят развитие гипертрофической кардиомиопатии, цереброваскулярных событий (инсультов), хроническую болезнь почек (ХБП). У большей части пациентов (7 из 8-ми) заболевание протекает не по классическому типу, а манифестирует после 3-4-го десятилетия жизни (так называемый «поздний» тип) с доминированием поражения одной из систем организма (условный моносистемный вариант – почечный, кардиальный, инсультный, т.д.), маскируясь под соответствующую патологию и приводя к трагическому исходу [6].

Из-за типа наследования (сцепленный с X-хромосомой), болезнь чаще поражает мужчин. И именно у них главными симптомами при первом обращении за медицинской помощью являются ренальные признаки (протеинурия, гематурия, гипертензия, изменения при УЗИ почек в виде одиночных кист) – эти проявления Фабри-нефропатии при отсутствии настороженности и осведомленности клинициста реализуются в диагнозы «гломерулонефрит», «кистозная дисплазия», «хронический пиелонефрит» или другие. Пациенты получают соответствующую диагностику терапию с минимальным эффектом или без него, а к 40-а годам (средний возраст исхода почечного варианта болезни Фабри у мужчин) у них диагностируют терминальную почечную недостаточность [7]. Своевременная диагностика (до наступления необратимых изменений в тканях) и специфическое лечение меняют естественное течение болезни Фабри, улучшая прогноз заболевания [4].

О наличии болезни Фабри у мужчин свидетельствует снижение активности фермента  $\alpha$ -GAL А в биологической среде (плазма, «сухое» пятно крови, культура фибробластов кожи, слеза, лейкоциты периферической крови). Молекулярно-генетический анализ с определением патологического гена (ДНК-диагностика) подтверждает диагноз и помогает исключить варианты с аллелями псевдодефицита. Дополнительным критерием в диагно-

Светлана Петровна Фомина  
sfomina@meta.ua

стике является выявление высокого уровня маркерного гликолипида (деацетилированной формы глоботриаозилсфингозина - Lyso-Gb3) в сыворотке или моче [4, 7].

Описание случая. Пациент С., 36 лет, славянин, с марта 2018 года находится под наблюдением в отделении диализа КУ «Запорожская городская клиническая больница № 10», где получает заместительную почечную терапию (ЗПТ) методом гемодиализа (программа: 3 раза в неделю по 4 часа, диализатор Xevonta 20 (B Braun), гепаринизация диализного контура 10000 ЕД гепарина, ультрафильтрация в пределах 2500-4200 мл; общий стаж ЗПТ - 41 месяц).

Из анамнеза известно, что с 18-ти лет эпизодически получал нестероидные противовоспалительные препараты в связи с болями в голеностопных суставах и субфебрилитетом (расценено как ревматоидный артрит). При плановом обследовании в 25 лет впервые выявлена протеинурия (до 1 г/сутки) и минимальная гематурия при сохранной функции почек. Обследован у терапевта - клинический диагноз «хронический гломерулонефрит» (вопрос о нефробиопсии не рассматривался). Чувствовал себя сохранным, системно не обследовался и не лечился. В 30 лет появились жалобы на головные боли, отмечено повышение артериального давления до 170/100 мм рт. ст. Посиндромную терапию (в том числе гипотензивные препараты) получал нерегулярно, при ухудшении самочувствия. В 32 года впервые обследован у нефролога, диагностирована терминальная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ 12 мл/мин), с ноября 2014 года начата ЗПТ.

В период апрель-май 2018 года после получения согласия на обследование включен в скрининговую программу по выявлению болезни Фабри. Всего в программе приняло участие 64 пациента с диагнозом «хроническая болезнь почек V D стадии» (ХБП VD), критериями включения были: мужской пол, возраст от 22 до 68-ми лет, отсутствие сахарного диабета и поликистозной болезни почек (аутосомно-доминантного типа наследования), отсутствие морфологической верификации патологии почек (нефробиопсии), отсутствие трансплантации почки в анамнезе. Забор крови для исследования (3,0 мл) проводили перед сеансом гемодиализа, анализ выполнен в лаборатории CENTOGENE AG ([www.centogene.com](http://www.centogene.com)). Из всех обследованных снижение активности лизосомной гидролазы  $\alpha$ -GAL A (метод флуорометрии) выявлено только у одного - пациента С. (<2,8 нмоль/Л/час при референтных значениях  $\geq 15,3$  нмоль/Л/час), что подтвердило диагноз болезни Фабри. Кроме того обнаружено значительное повышение уровня Lyso-Gb3 в сыворотке (114,0 нг/мл при референтном значении  $\leq 1,8$  нг/мл, метод хроматографии-масспектрометрии), а молекулярно-генетическое тестирование исключило варианты с доброка-

чественными полиморфизмами, выявив патогенную мутацию в гене GLA (гемизиготный вариант g.100662723 G>A NM\_00169.2^c.169C>T p.(Gln57\*) экзон 1, патогенный класс 1).

На момент скрининга статус пациента: астенического телосложения, пониженного питания («сухой» вес 57 кг при росте 176 см, индекс массы тела 18,4 кг/м<sup>2</sup>). Артериальное давление 140-160/90 мм.рт.ст, пульс 72-80 в минуту. Лицевой череп: выступающие супраорбитальные дуги, лобные бугры, нижняя челюсть; увеличенные губы; запавшая переносица. Веретенообразные фаланги пальцев рук, ногти в виде «часовых» стекол. Кожа сухая на ощупь, имеются множественные небольшого размера (2-5 мм) поверхностные образования темно-красного цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи (ангиokerатомы) в пупке и нижней части живота, в паховых областях, на внутренних поверхностях бедер (рис. 1). Оволосение по мужскому типу, минимальное. Персистирующий отечный синдром (голени) – «набор» веса в междиализный период до 5 кг, диурез – до 200 мл.

Данные дополнительного обследования:

- вторичная анемия (нормохромная) смешанного генеза, тромбоцитопения ( $140 \times 10^9$ /л);
- вторичный гиперпаратиреоз (ПТГ 800 Пкг/мл, общий кальций 2,22 ммоль/л, фосфор 1,07 ммоль/л);
- при ЭхоКГ - гипертрофия межжелудочковой перегородки (13,4 мм), задней стенки левого желудочка (13 мм), регургитация на митральном клапане (I степени), трикуспидальном клапане (I степени), клапане легочной артерии (I степени), дилатация правых отделов сердца, бивентрикулярная сократимость не нарушена (фракция выброса 71%);
- МРТ головного мозга - очаги в лобно-теменно-височных областях головного мозга, единичные очаги в области моста (мелкие – до 2-3 мм, вероятно сосудистого генеза); извитые левая позвоночная и базилярная артерии в интракраниальном отделе, эктазия сосудов вертебро-базилярной системы;
- аудиограмма без патологии;
- ангиопатия сетчатки обоих глаз, патологии роговицы не выявлено.

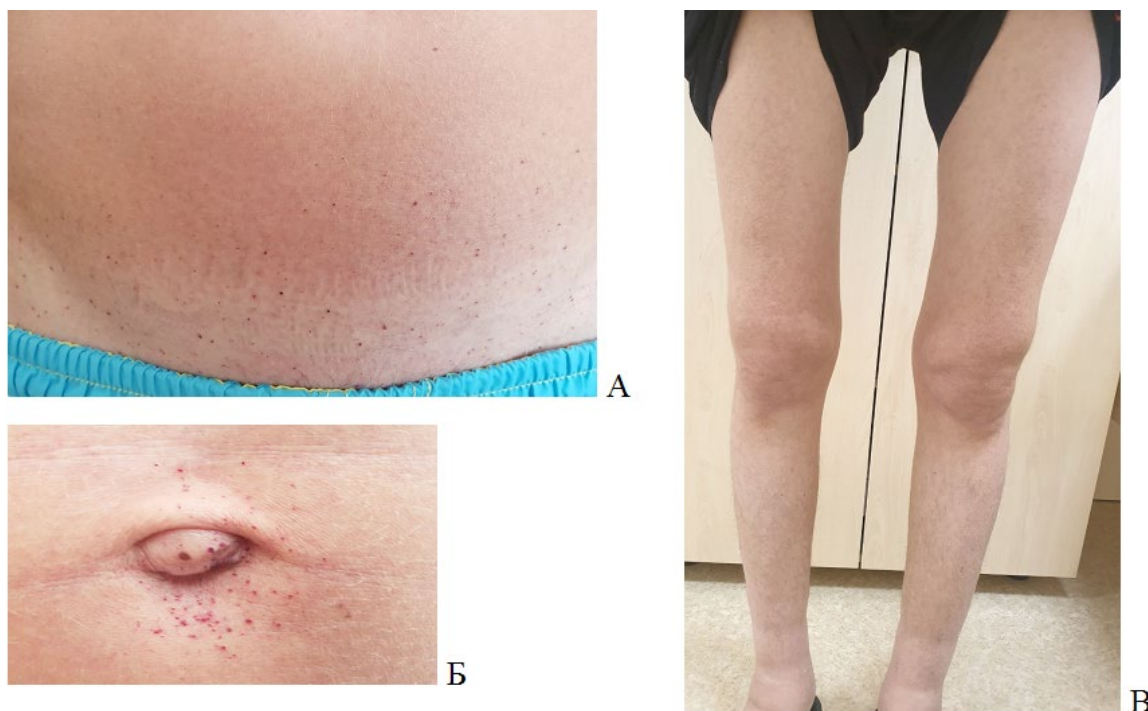


Рис. 1. Пациент С., фенотипические характеристики болезни Фабри: А - минимальное оволосение (А, В), ангиокератомы (А, Б, В), патологическая установка нижних конечностей (В), отечность голеней (В).

Пациент активно жалуется на боли в ногах, частые онемения и покалывания в стопах и ладонях, считая эти состояния осложнениями почечной недостаточности. При детальном опросе вынужден признать, что эти жалобы (но меньшей степени выраженности) были и в детстве, лет с 6-ти.

Первые элементы на коже (ангиокератомы), со слов пациента, появились в 12 лет. С того же

возраста страдает от метеочувствительности, плохо переносит физические нагрузки, быстро устает. На пониженное потоотделение обратил внимание лет в 30-ть, тогда же появилась одышка при ходьбе даже на короткие расстояния (до 200 метров).

Наличие наследственной патологии в семье отрицает. Брат бабушки по маме умер в возрасте до 40 лет (причина не уточнена) (рис. 2).

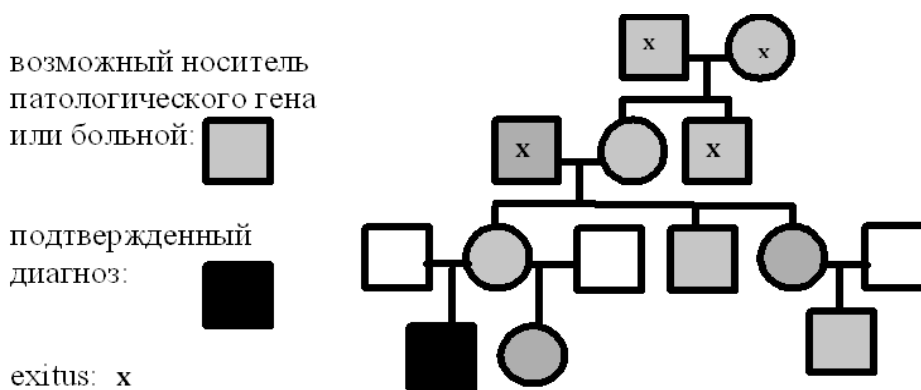


Рис. 2. Пациент С., анализ родословной.

Диагноз болезни Фабри был подтвержден в Центре орфанных заболеваний (НДСБ «ОХМАТ-ДИТ» МЗ Украины), рекомендована пожизненная ферментозаместительная терапия, обследование родственников по материнской линии.

**Обсуждение.** Из-за разнообразия и неспецифичности клинических признаков первичная диагностика болезни Фабри сложна. Расширенный скрининг среди пациентов из групп риска

(например - с ХБП, гипертрофической кардиопатией, ишемическими инсультами в анамнезе) или с наличием клинических особенностей (скомпрометированная родословная, акропарестезии, полинейропатии, изменения роговицы) увеличивает вероятность выявления заболевания в 3-90 раз [7]. Пациента С. из представленного наблюдения можно было отнести в обе специальные группы – как по ХБП с ранним развитием терминальной ее

стадии, так и по клиническому статусу. Однако, полиморфные жалобы в течении 20 лет (включая появление ангиокератом, нарушение чувствительности, болевые ощущения в конечностях, субфебрилитет, особенности потоотделения, метеочувствительность, фенотип со спецификой лицевого черепа) не привлекли внимание клиницистов и не инициировали диагностический процесс с поиском генетической патологии. Эти особенности не были выделены из общего массива жалоб и на стадии терминальной почечной недостаточности, документированной в молодом возрасте без предшествовавшей длительной и/или «агрессивной» клиники заболевания почек, а «вписались» в диагноз «болезнь Фабри» только ретроспективно, после скрининга и подтверждения с помощью дорогостоящих биохимических и молекулярно-генетических исследований.

Очевидно, что практика позднего выявления болезни Фабри достаточно распространена в мире в силу низкой настороженности клиницистов. В том числе и по этой причине в 2015 году European Fabry Working Group акцентировала внимание на обязательном специальном обследовании мужчин с ХБП неуточненного генеза, заболевших в возрасте до 50-ти лет (класс доказанности I) [3]. Скрининг, выполненный согласно этим рекомендациям, стал «точкой перелома» в истории болезни пациента С. Однако, предположить диагноз, зная клинические особенности заболевания, можно было намного раньше - в возрасте 18-20 лет, а начало специфической терапии в то время (будь она доступна) дало бы реальный шанс улучшить почечную историю пациента (класс доказанности I) [3, 5]. В то же время, поздний диагноз болезни Фабри (на стадии необратимых изменений в почках) не означает, что ферментозаместительная терапия в данном случае уже не показана. Сегодня эксперты считают необходимым проведение ее пациентам, получающим заместительную почечную терапию, поскольку доказана вероятность снижения частоты кардиальных и неврологических осложнений [7].

Выявление болезни Фабри среди пациентов с ХБП требует включения в менеджмент мультидисциплинарной команды, в том числе – консультативное сопровождение генетиком. Наследование по схеме, связанной с X-хромосомой имеет свои правила: мужчины передают патологический ген только дочкам; у женщин вероятность передачи потомству патологии составляет 50%, и процесс этот случаен - может не болеть никто или все дети [3]. Вовлечение в диагностический процесс семьи подтвержденного пациента имеет высший уровень доказанности (I) по результативности [6]. В случае с пациентом С. наличие мутации (с носительством патологического гена или болезнью) вероятно у всех известных ему живущих кровных родственников по материнской линии (см. рис. 2), и тщатель-

ный сбор анамнеза с ревизией имевшихся жалоб и клинических особенностей у всех них (как у самого С.) может изменить их статус.

**Заключение.** Знания об орфанных заболеваниях, в том числе – болезни Фабри, не только меняют представление клиницистов о структуре ХБП, но подтверждают необходимость пересмотра диагностических алгоритмов в рутинной практике. Правильный диагноз позволит улучшить исход заболевания при своевременном назначении ферментозаместительной терапии, а при наличии терминальной почечной недостаточности - возможно предотвратит реализацию других критичных осложнений - аритмий, инфаркта миокарда, инсульта, др.

**Конфликт интересов:** специальные обследования в лаборатории CENTOGENE AG (ферментодиагностика, молекулярно-генетическое тестирование и биохимический тест на Lyso-Gb3) у пациентов отделения гемодиализа было профинансировано Shire Pharmaceuticals.

Пациент С. дал добровольное информированное согласие на публикацию персональных медицинских данных и фотографий в «Українському журналі нефрології та діалізу» в обезличенной форме (копия согласия без идентифицирующих данных находится в редакции).

#### **Вклад каждого автора.**

**С. Фомина:** концепция, анализ литературных данных, обобщение материала, написание статьи.

**Е. Овская:** дизайн исследования, сбор и анализ клинического материала.

**Благодарность.** Авторы благодарят сотрудников Центрах орфанных заболеваний НДСБ «ОХМАТДИТ» МЗ Украины за консультирование и методологическое сопровождение в процессе постановки диагноза.

#### **Литература (References):**

1. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease (OMMBID). Available from: <https://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=971>
2. Orpha.net. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=324.0](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=324.0)
3. *Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al.* Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J. Rare Diseases.* 2015;10:36. doi: 10.1186/s13023-015-0253-6.
4. *Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politeid J, Mauere M, Burlinaf A, Engg C, et al.* Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol. Genet.*

- Metab. 2018;123:416–27. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
5. *Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, et al.* The management and treatment of children with Fabry disease: a United States-based perspective, *Mol. Genet. Metab.* 117 (2016) 104–113. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007.
  6. *Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, Serra A, et al.* Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28:505–17. doi: 10.1093/ndt/gfs526.
  7. *Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, West ML, Wanner C.* Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International.* 2017;91:284-93. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.004.