

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. Кафедрой: д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат на тему: «Болезнь Фабри»

Выполнила:
ординатор 1 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология

Грачева К.А.

Красноярск
2022

Оглавление

I. Введение.....	3
II. Эпидемиология	3
III. Патогенез и наследование заболевания.....	4
IV. Классификация	5
V. Клинические проявления.....	5
VI. Осложнения болезни Фабри	10
VII. Диагностика.....	11
VIII. Лечение	11
IX. Прогноз	12
X. Список литературы	14

I. Введение

Болезнь Фабри (БФ) или болезнь Андерсона-Фабри – наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления (ЛБН), обусловленное снижением или отсутствием активности фермента α -галактозидазы А (АГАЛ). Дефицит фермента приводит к накоплению гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов, включая сердце, почки, нервную систему и эндотелий сосудов.

Заболевание носит прогрессирующий мультисистемный характер, характеризуется снижением качества и продолжительности жизни. Без соответствующего лечения смертельный исход, как правило, наступает на 4-5м десятилетии жизни от сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности.

БФ впервые была описана независимо двумя дерматологами Джоном Фабри (1860–1930) из Германии и Вильямом Андерсоном (1842–1900) из Англии. В 1898 году Фабри описал 13-летнего мальчика с нодулярной пурпурой, у которого впоследствии развилась альбуминурия. Он классифицировал данный случай как один из вариантов диффузной ангиокератомы. В этом же году Андерсон описал 39-летнего мужчину с ангиокератомой, протеинурией, деформациями пальцев рук, варикозным расширением вен и лимфоотеклом.

В 1947 году Rompen et. al. описали аномальные вакуоли в кровеносных сосудах и предположили, что заболевание относится к группе болезней накопления. В 1950 г. определена природа накапливаемых соединений. Было показано, что они представляют собой жиры. В 1953 г. Hornbostel & Scriba впервые подтвердили диагноз болезни Фабри при проведении биопсии кожи. Затем Opitz с соавторами в 1965 году описали тип наследования заболевания, хотя ранее Wise et. al. (1962) также отмечали семейный характер болезни.

Заболевание было отнесено к группе сфинголипидозов после определения Sweeley & Klionsky структуры накапливаемых жиров. В 1967 году Brady с соавторами открыли первичный биохимический дефект – недостаточность церамидтригексоэдазы (названной позднее α -галактозидазой А). В 1970 году Kint показал значительное снижение активности этого фермента в тканях пациентов с БФ. В 1989 году был секвенирован ген α - галактозидазы А, что дало возможность с помощью генно-инженерных методов синтезировать данный фермент *in vitro* и создать ферментзаместительную терапию.

II. Эпидемиология

БФ относится к редким заболеваниям. Частота болезни в различных странах варьирует в широких пределах (от 1 на 117 000 до 1 на 476 000 живых новорожденных). Частота новых случаев БФ, оцененная на выборках новорожденных мальчиков, составила в Италии 1:3100, а на Тайване 1:2400. Вероятно, что более 6 распространенным является легкое, атипичное течение БФ с признаками поражения одного органа.

При проведении скрининга групп высокого риска у мужчин и женщин с ранним инсультом доля БФ составила 4,2% и 2,15%, соответственно, с гипертрофией левого желудочка неясного происхождения – 0,9-3,9% и 1,1-11,8%, с терминальной почечной недостаточностью – 0,33% и 0,10%.

III. Патогенез и наследование заболевания

БФ обусловлена мутациями в гене GLA, который кодирует фермент α -галактозидазу А и находится на длинном плече Xq22. Альфа-галактозидаза - фермент, образующийся в недостаточном количестве при синдроме Фабри.

Наследование БФ Х-сцепленное. Гомозиготные мужчины имеют дефектную Х-хромосому, что определяет классический фенотип болезни. Они передают мутантную хромосому только своим дочерям.

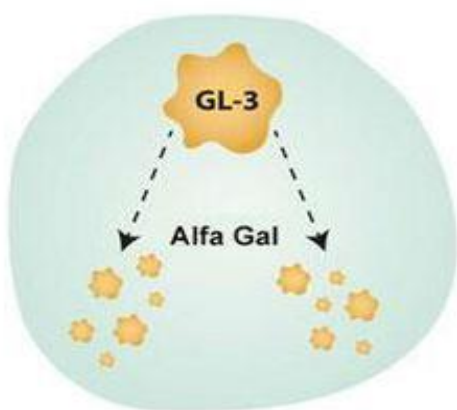
Женщины гетерозиготны, имеют одну нормальную и одну дефектную хромосому. В половине случаев они передают патологический ген своим потомкам. Течение болезни у них, как правило, умеренно-выраженное с более поздним началом, медленным прогрессированием и легкими клиникopatологическими изменениями. Однако ряд исследований продемонстрировали тяжелое течение болезни и у женщин.

Основной механизм, посредством которого у гетерозиготных женщин развиваются симптомы, неизвестен, у большинства из них имеются почти нормальный уровень циркулирующего фермента, и случайный процесс инактивации Х-хромосомы означает, что их ткани мозаичны, состоят как из нормальных, так и из дефицитных клеток. На данный момент идентифицировано более 400 мутаций, которые приводят к болезни Фабри. Большинство из них являются уникальными для каждой семьи.

Первичным патогенетическим звеном болезни Фабри является дефицит α -галактозидазы А, которая в норме отщепляет терминальный остаток α -галактозы олигосахаридной цепи нейтральных гликофинголипидов. Недостаточность фермента приводит к накоплению в лизосомах церамидтригексозида (эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, эпителиальные и перителлиальные клетки большинства

органов) и дигалактозилцерамида (почки, камеры сердца, центральная нервная система). Считают, что во многих органах, таких как сосудистый эндотелий, мышцы и почки, депонирование гликофинголипидов вызывается повышенным уровнем циркулирующих липидов, которые накапливаются путем активного всасывания и диффузии. В нервной системе также происходит накопление глоботриаозилцерамида через проницаемый гематоэнцефалический барьер.

Нормальное расщепление Gb-3 ферментом альфа-галактозидаза А



Накопление Gb-3 в клетке из-за недостатка фермента альфа-галактозидаза А

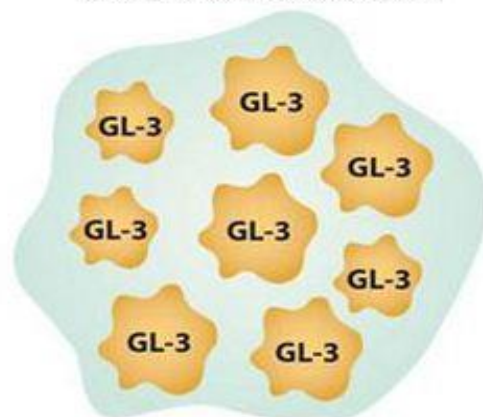


Рисунок 1. Схема накопления церамидтригексозида при БФ.

IV. Классификация

БФ относится к ЛБН, подгруппе сфинголипидозов. С клинической точки зрения выделяют две формы БФ – классическую (дебют в любом возрасте, мультисистемное поражение) и неклассическую (позднее начало, изолированное поражение одной системы органов: головного мозга, сердца или почек).

В большинстве случаев у мужчин заболевание протекает более тяжело. Обычно у женщин первые симптомы заболевания появляются на 5-10 лет позднее, чем у мужчин (Mehta & Ginsberg, 2005). Пациенты с БФ имеют высокий риск смертельного исхода от почечных, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

V. Клинические проявления

Жалобы и анамнестические события:

- отягощенный семейный анамнез (боли в конечностях, ранние инсульты, инфаркты, хроническая почечная недостаточность (ХПН) в семье)
- утомляемость
- депрессия
- ангиокератома «ниже пояса»: на ягодицах, пояснице, половых органах, на нижних конечностях
- снижение слуха, шум в ушах
- головокружения
- боли в кистях и стопах (мучительное чувство покалывания или ползания мурашек в конечностях, больше в кистях и стопах (акропарестезии))
- повышение чувствительности с локализацией в области стоп и кистей
- боли в суставах конечностей, бедрах и голени
- болевые кризы (это характерное отличие от других болевых полиневропатий тонких волокон в пользу БФ)
- боли в животе
- лихорадка неясного генеза
- плохая переносимость холода и жары
- гипо- или ангидроз
- хроническая диарея
- перенесенный инсульт/инсульты
- признаки поражения почек (протеинурия, повышение сывороточного уровня креатинина)
- признаки поражения сердечно-сосудистой системы (боли в сердце, перебои, изменения на ЭКГ)
- катаракта
- помутнение роговицы

Клинические проявления при БФ могут быть чрезвычайно разнообразными как у лиц мужского, так и женского пола даже у членов одной семьи.

Внешние особенности. Гемизиготные мужчины часто имеют характерный внешний вид, напоминающий больных с акромегалией – выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, западающая переносица.

Кожные проявления. Ангиокератомы представлены четко ограниченными папулами красного, темно-красного, бордового, лилового или сине-черного цвета размером 0,2 - 1,0 см. образующиеся из скоплений отдельных кровеносных сосудов в верхних слоях дермы и утолщение эпидермиса в виде поверхностного гиперкератоза. Очаги на начальной стадии плоские, более светлого цвета и легче поддаются сжатию. С течением времени они темнеют, становятся тверже и слегка приподняты над поверхностью кожи. Обычно они расположены симметрично в паховой области, на ягодицах, бедрах и в области пупка, на ладонях. Единичные ангиокератомы могут приобретать вид единичной ангиокератомы, саркомы Капоши, пиогенной гранулемы, пигментированного базально-клеточного и плоскоклеточного рака в некоторых случаях меланому. Ангиокератомы проявляются в детстве и постепенно с годами увеличиваются в количестве и в размерах. Могут возникнуть также ангиоэктазии в слизистой рта и конъюнктиве. Известны случаи БФ без ангиокератом.

Периферическая нервная система. БФ относится к болезненным полиневропатиям. У пациентов с БФ в 60–80% случаев наблюдается хроническая выраженная, изнуряющая невропатическая боль в конечностях. Для этой боли типичны такие жалобы, как длительная жгучая боль, стреляющая пронзающая боль, боль, подобная электрическому разряду, акропарестезии – спонтанные неприятные неболевые ощущения по типу покалывания иголками, ползания мурашек в кистях и стопах, аллодиния – боль в ответ на неболевой стимул, гиперпатия – чрезмерная болевая реакция на болевой стимул, она может быть как механической, то есть боль на прикосновение кисточкой, ваткой, так и температурной - при термическом воздействии, при повышении температуры окружающей среды. Некоторые пациенты также отмечают ледящую боль в области ладоней на морозе.

Кроме постоянной невропатической боли и акропарестезий для БФ типичны болевые кризы, которые часто возникают при перемене погоды, лихорадке, физической нагрузке, стрессе и после приема алкоголя. Эти эпизоды могут возникнуть у лиц обоих полов и начаться уже с двух лет. При кризе Фабри боль приобретает более мучительный характер, может иррадиировать из дистальных отделов конечностей в проксимальные, длится от нескольких секунд до нескольких недель и не снимается наркотическими анальгетиками.

Точный механизм невропатической боли при БФ остается до конца не изученным. Предполагается, что боль является результатом структурных повреждений тонких нервных волокон в результате накопления глоботриаозилцерамида в аксонах нервов, ганглиях задних корешков и в *vasa nervorum* (лат. сосуды нервов). Это болевой вариант

полиневропатии тонких волокон, периферическая невропатическая боль. Также известно о кальцификации таламуса при БФ (центральная невропатическая боль при повреждении таламуса).

Нарушение потоотделения. У пациентов с БФ часто встречается снижение или полное отсутствие потоотделения. Эти изменения связаны с накоплением глоботриаозилцерамида в потовых железах и в стенках кровоснабжающих их сосудов, а также с поражением вегетативных нервных волокон (вегетативный вариант полиневропатии тонких волокон). В редких случаях наблюдается гипергидроз.

Центральная нервная система. БФ можно отнести к болезни малых сосудов (малых артерий и артериол). У пациентов с БФ высок риск развития транзиторных ишемических атак и ишемических/геморрагических инсультов уже в молодом возрасте. Частота инсульта составляет 6,9% у мужчин и 4,3% у женщин. У большинства больных инсульт развивается в возрасте от 20 до 50 лет, в том числе у каждого пятого из этих больных - в возрасте до 30 лет. Геморрагический инсульт у мужчин встречается чаще, чем у женщин. У 2/3 больных инсульт является следствием атипичного течения болезни с изолированным поражением сосудов головного мозга. В 50% БФ дебютирует с мозгового инсульта. Вследствие этого БФ следует подозревать у всех больных с ранним развитием инсульта даже при отсутствии очевидных причин и факторов риска. Кроме того, вследствие хронической ишемии головного мозга может развиваться сосудистая деменция, для которой характерно снижение памяти и поведенческие нарушения.

Поражение почек. Первые симптомы – микроальбуминурия и протеинурия чаще появляются в подростковом и взрослом возрасте, но могут появиться и на первом десятилетии жизни. С возрастом протеинурия постепенно нарастает и может достигать нефротического уровня, хотя развернутый нефротический синдром обычно не развивается. Нередко отмечаются канальцевые нарушения. Протеинурия не сопровождается изменениями мочевого осадка. Позднее начинается постепенное снижение функции почек, которое приводит к развитию терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН). Последняя остается одной из основных причин смерти пациентов с БФ, хотя заместительная почечная терапия или трансплантация почек позволяют продлить жизнь таким больным. У пациентов с неклассической БФ возможно изолированное поражение почек. В таких случаях диагноз может быть установлен на основании исследования почечного биоптата.

Поражение сердца. Поражение сердца относят к числу распространенных и прогностически неблагоприятных проявлений БФ. Именно заболевания сердца стоят на первом месте среди причин смерти у пациентов с БФ (34% среди мужчин и 57% среди женщин). Характерным признаком поражения сердца при БФ является гипертрофия левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии.

Утолщение стенок сердца нельзя объяснить только отложением гликофинголипидов в миоцитах и проводящей ткани, так как их доля составляет менее 3% от общей массы миокарда. Соответственно, более важное значение имеют гипертрофия миоцитов и фиброз. Гипертрофия и фиброз миокарда часто сопровождаются диастолической дисфункцией левого желудочка. Для оценки функции сердца применяют тканевую доплероэхокардиографию (доплер-ЭхоКГ), результаты которой могут иметь важное значение в диагностике бессимптомного поражения сердца. Нарушения диастолической функции могут привести к развитию сердечной недостаточности. Признаки застойной сердечной недостаточности выявляются у 11% мужчин и 6% женщин с БФ. Часто развиваются предсердные и желудочковые аритмии и нарушения проводимости. Инфаркт миокарда был диагностирован только у 2% пациентов. Тем не менее, стенокардия наблюдалась у 13-20% пациентов с БФ и чаще при наличии гипертрофии левого желудочка. Изменения клапанов сердца при БФ встречаются часто, но обычно не имеют клинического значения. Возможно моносимптомное течение заболевания с поражением только сердца (неклассическая БФ).

Поражение лимфатической системы. Развитие лимфедемы связано с накоплением гликолипидов в стенках лимфатических сосудов. У больных БФ лимфедема проявляется в подростковом или взрослом возрасте и при отсутствии необходимого лечения может приводить к выраженным трофическим изменениям с изъязвлениями кожного покрова нижних конечностей и осложняться рожистым воспалением и сепсисом.

Офтальмологические нарушения. Типичным симптомом БФ является помутнение роговицы в виде завитков (70-90% больных). Редко встречаются задняя субкапсулярная катаракта и поражение сосудов сетчатки.

Изменения со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата. У пациентов с БФ может отмечаться снижение слуха, шум в ушах, головокружение.



Рисунок 2. Клинические проявления болезни Фабри.

VI. Осложнения болезни Фабри

Со стороны нервной системы:

- ишемические инсульты в молодом возрасте, нередко являющиеся причиной смерти.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- ишемические инфаркты
- кардиомиопатии
- аритмии
- сердечная недостаточность, приводящая к смерти.

Со стороны почек:

- терминальная (угрожающая жизни) стадия почечной недостаточности, требующая трансплантации почек.

Другие системы:

- нарушение зрения и слуха, вплоть до глухоты;
- переломы костей;

- перегрев организма.

Смерть чаще всего наступает от уремии или ишемических поражений мозга и сердца на четвёртом десятилетии жизни.

VII. Диагностика

Предварительный диагноз ставится по результатам опроса, сбора жалоб пациента и оценки генеалогического анамнеза. Для верификации диагноза используют методы обнаружения субстратов и ферментов, а также ДНК-диагностику.

Рекомендовано определение активности АГАЛ в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге или в лейкоцитах крови всем пациентам мужского пола (в том числе и на доклинической стадии) для подтверждения диагноза.

Проведение молекулярно-генетического исследования для всех пациентов со сниженной активностью фермента АГАЛ и для лиц женского пола при клиническом подозрении на БФ и при наличии родственников с БФ в родословной: выявление мутаций в гене GLA, кодирующем АГАЛ для подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне у мужчин со сниженной активностью фермента и для женщин с клиническими признаками.

Количественное определение глоботриаозилцерамида. Этот метод применяется для наблюдения за состоянием пациентов и оценки эффективности лечения, а также для определения формы заболевания (типичная, атипичная). Материалом для исследования могут быть плазма крови или сухие пятна крови.

В некоторых случаях проводится биопсия почки с целью обнаружения клеток, содержащих лизосомы с характерным субстратом.

Болезнь Фабри бывает очень трудно отличить от более распространённых заболеваний, и пациенты в течение долгих лет могут оставаться без верного диагноза.

Дифференциальная диагностика болезни Фабри проводится с наследственной геморрагической телеангиэктазией, ревматической лихорадкой, болезнью Фордайса, Шиндлера и другими наследственными болезнями накопления.

VIII. Лечение

Лечение болезни Фабри состоит в замещении дефицитного фермента с помощью ферментозаместительной терапии. Она проводится с помощью внутривенного вливания

препарата. Обычно ферментозаместительная терапия используется вместе с различными методами лечения конкретных симптомов.

В России сегодня используются два препарата для ферментозаместительной терапии: "Фабразим" компании Джензайм и "Реплагал" компании Шайер. Эти препараты очень дорогие. Лечение больных оплачивается из средств федерального бюджета, так как заболевание относится к орфанным (редким). Существует закон об ускоренной процедуре исследования лекарственных препаратов, предназначенных для лечения таких болезней.

Мужчинам начало ферментозаместительного лечения рекомендуется сразу после установления диагноза. Для купирования боли применяются препараты из групп атиконвульсантов, антидепрессантов, анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов и наркотических анальгетиков. Больным показано применение антигипертензивных препаратов.

При развитии терминальной почечной недостаточности проводят трансплантацию почки. Не рекомендуется, чтобы донорами были родственники больного. В качестве коррекции тугоухости показано использование слуховых аппаратов. Физическая активность пациентов с болезнью Фабри должна быть ограничена из-за возможного усиления симптомов и перегрева организма.

Ситуации, при которых нецелесообразно назначать ферментозаместительную терапию:

- беременность и лактация
- наличие другого опасного для жизни заболевания, при котором прогноз от применения заместительной терапии не станет лучше
- наличие серьёзных осложнений (ишемический инсульт, реанимационные больные)

IX. Прогноз

При надлежащем лечении и вовремя начатой заместительной ферментативной терапии прогноз для больных благоприятный. При отсутствии лечения смерть от сердечно-сосудистых, неврологических и почечных осложнений наступает на четвёртом десятилетии жизни.

Профилактика заболевания заключается в пренатальной или предимплантационной (при ЭКО) диагностике наличия мутантного гена методом ДНК-диагностики. Кроме этого, возможно прерывание беременности по медицинским показаниям. Иногда

проводится скрининговое исследование сухих пятен крови с определением активности альфа-галактозидазы А, но оно ограничено финансовыми возможностями региона.

Необходимо обследовать всех пациентов с признаками болезни Фабри и потенциальных носителей гена для своевременного назначения заместительной ферментативной терапии, предотвращения клинических проявлений болезни и её осложнений. Для этого существует программа, которая регламентирует не только забор и отправку материала в Центр молекулярной генетики, но и обеспечение больных препаратами заместительной терапии.

Х. Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. — М., 2019.
2. Фирсов К.В., Котов А.С., Неврологические проявления при болезни Фабри. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(9):98-105.
3. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. — 448 с.
4. Копишинская, С. В. Неврологические проявления- болезни Фабри: автореф. дис. Неврологические проявления болезни Фабри канд. мед. наук: 14.00.13 / Копишинская Светлана Васильевна. - Н. Новгород, — 2012. - 15 с.
5. Краснопольская, К. Д. Наследственные болезни обмена веществ : справ, пособие для врачей / К. Д. Краснопольская ; Центр социал. адаптации и реабилитации детей «Фохат». - М. : ЦСАРД «Фохат», 2005. - 364 с.