

ХВОРОБА ФАБРИ ЯК СПЕКТР ЛАТЕНТНИХ МУЛЬТИСИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ*

Чабанова А. С.¹, Коцюба О. Г.¹, Шульга О. Д.^{1,2}

¹ *Комунальне підприємство «Волинська обласна клінічна лікарня», м. Луцьк, Україна;*

² *Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк, Україна
anua.chabanova@gmail.com*

Хвороба Фабрі (ХФ) є лізосомною хворобою накопичення, що успадковується за Х-зчепленим типом. Захворювання пов'язано з мутаціями в гені GLA, що призводить до дефіциту ферменту α -галактозидази А (α -Gal A) і накопичення гліко-сфінголіпідів у різних клітинах організму, у першу чергу глоботріаозилцераміду та глоботріаозилсфінгозину [1, 2]. Поширеність ХФ в США складає 1 хворий на 40–60 тисяч відповідного населення [3]. При перерахунку цих цифр на чоловіче населення України станом на 01.01.2017 — розрахована кількість пацієнтів з ХФ становить від 778 до 1166 осіб [4]. Згідно з даними Громадської спілки «Орфанні захворювання України» в Україні станом на червень 2023 року діагностовано 25 осіб з ХФ [5]. Клінічні прояви включають: акропарестезії; помутніння рогівки; гіпо- або ангідроз, ангіокератоми; болі в животі, нудоту, блювання, діарею, закреп; протеїнурию, хронічну хворобу нирок; депресію, тривогу; гіпертрофію лівого шлуночка, серцеву недостатність, аномалії клапанів, транзитор-

ні ішемічні атаки, ішемічні інсульти [6–9]. Однак, деякі дослідження повідомляють про ознаки ураження ендокринної системи у вигляді гіпотиреозу (часто субклінічного), вторинного гіперпаратиреозу, надниркової недостатності, дефіциту вітаміну D, дисфункції гіпофіза [10–13].

Алгоритм діагностики у чоловіків включає вимірювання активності α -Gal A часто в поєднанні з генетичним мутаційним аналізом гена GLA (при активності 3–35%); у жінок — генетичне тестування і в рідких випадках біопсію ураженого органу чи тканини. Основний метод лікування полягає в проведенні ферментозамісної терапії (ФЗТ) рекомбінантною людською альфа-галактозидазою А. В Україні зареєстровано два лікарські засоби для проведення ФЗТ: агалсидаза альфа (Replagal®) та агалсидаза бета (Fabrazyme®) [4].

Клінічний випадок: У серпні 2023 р. до неврологічного відділення з метою проведення ФЗТ препаратом агалсидаза бета було госпіталізовано пацієнтку А. (34 років)

* Роботу виконано за власної ініціативи авторів.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 20.11.2023.

та її доньку, пацієнтку Б. (19 років). Обидві пацієнтки скаржились на періодичне відчуття печіння в пальцях рук і ніг; напади болю в суглобах, більше колінних і ліктьових (часто провокуються змінами погоди, полегшуються при прийомі ванн з прохолодною водою); важкість у перенесенні підвищеної температури тіла та навколишнього середовища; ангідроз; періодичну появу на шкірі ангіокератом; виражену загальну слабкість; труднощі при ходьбі на великі дистанції. Пацієнтка А. вважає себе хворою з дитинства, коли вперше виникли порушення функції нирок у вигляді хронічного пієлонефриту. Пацієнтка Б. — з 8–10 років, коли відмітила появу висипань на шкірі по типу ангіокератом. Результати огляду та додаткових обстежень обох пацієнток: у неврологічному статусі — без патологічних змін; загальний аналіз крові — незначне підвищення кількості лімфоцитів; біохімічний аналіз крові — дещо знижена фракція альбумінів; загальний аналіз сечі — без патологічних змін; аналіз сечі на мікроальбумінурію (+); ЕХО-КГ (у пацієнтки А.) — розширення лівого передсердя;

ЕКГ (у пацієнтки Б.) — синусова аритмія; при огляді шкіри — поодинокі ангіокератоми, ангідроз; ТТГ, Т3, Т4 вільний, АТ-ТПО, паратгормон, кальцій — у межах норми.

Син пацієнтки А. має ознаки класичної ХФ. Вважає себе хворим з 4 років, коли вперше виник висип по типу ангіокератом, що супроводжувався підвищенням температури тіла (рис. 1). Саме поява даних симптомів у сина пацієнтки А. змусила звернутись за допомогою з метою пошуку причини. Зокрема батько пацієнтки А. мав схожі симптоми і помер у віці 52 років від хронічної ниркової недостатності (ХНН) (рис. 2).

Спочатку діагноз було встановлено сину пацієнтки А. у 2017 р.: активність α -Gal А 0,3 мкмоль/л/год; ідентифіковано мутацію гену GLA c.1025G > A (p.Arg342Gln). Потім у батька пацієнтки А. в 2018 р. було підтверджено наявність мутації гену GLA та встановлено діагноз ХФ (раніше виставляли хворобу Рандю–Ослера–Вебера). У 2019 р. в пацієнтки А. та в 2021 р. в пацієнтки Б. було виявлено ту саму мутацію. У 2019 р. син пацієнтки А. отримав першу інфузію



Рис. 1. Множинні ангіокератоми.

Ангіокератоми — це доброякісні неklasифіковані судинні утворення у вигляді темно-червоних або чорних папул, вузликів або бляшок, що асоційовані з епідермальною гіперплазією (акантозом або гіперкератозом) [14].

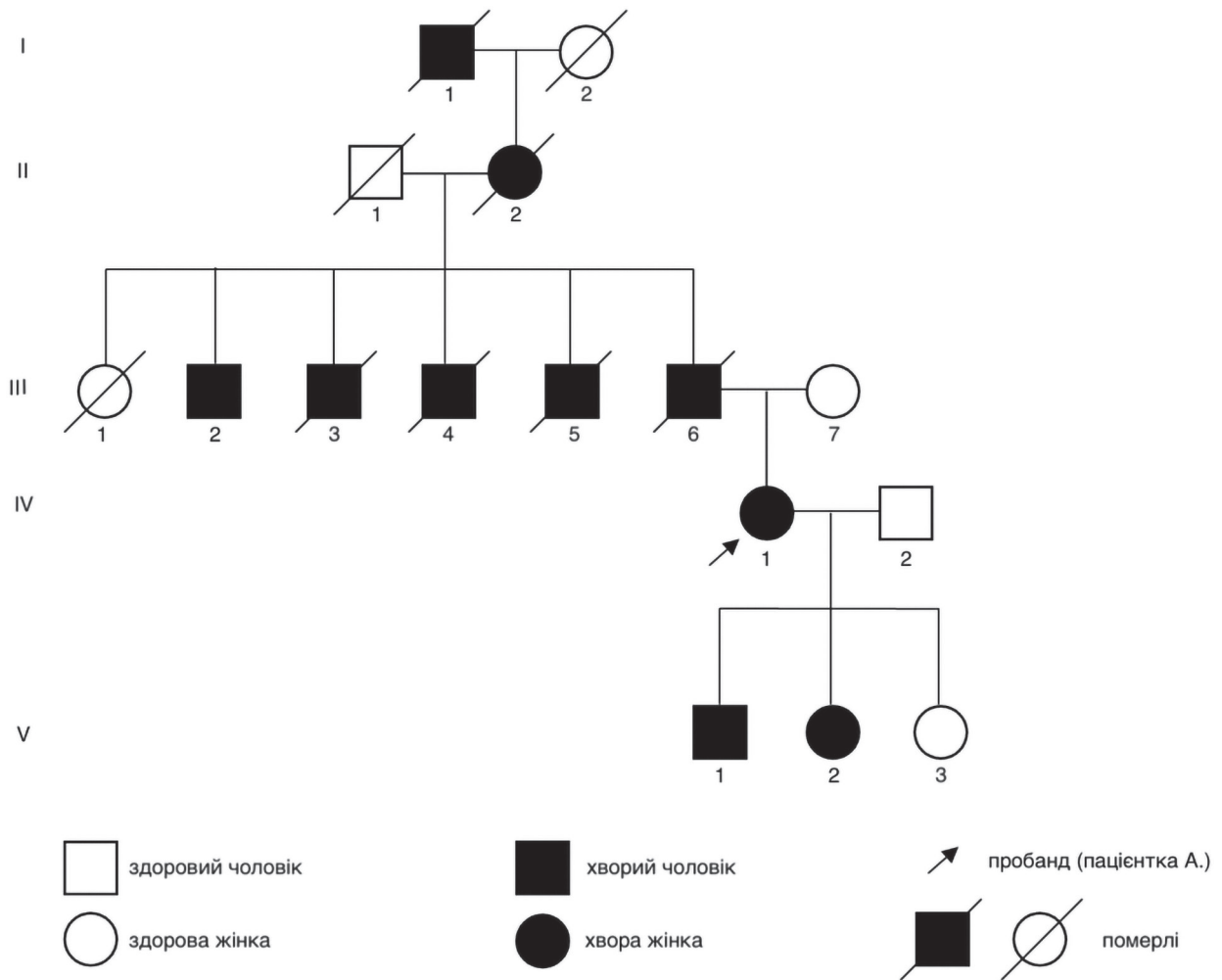


Рис. 2. Родинне дерево пацієнтки А.

Син пацієнтки А. (V, 1) та донька (V, 2) мають встановлений діагноз ХФ; друга донька (V, 3) здорова.

Батько пацієнтки А. (III, 6) помер у віці 52 р. від ХНН, переніс інсульт. Дядько (III, 5) помер у віці 32 р. від ХНН. Дядько (III, 4) помер у віці 49 р. від ХНН. Дядько (III, 3) помер у віці 45 р. — причина невідома. Дядько (III, 2) живий, хворіє хронічною хворобою нирок, має висип у вигляді ангіокератом. Тітка (III, 1) — померла немовлям, причина смерті невідома. Бабуся (II, 2) померла молодою, мала висип у вигляді ангіокератом. Прадідусь (I, 1) мав схожі симптоми.

ФЗТ препаратом агалсидаза бета. Станом на 2023 р. відмічає зниження частоти нападів нейропатичного болю, результати останніх обстежень в межах норми. Пацієнтки А. і Б. наразі продовжують лікування ФЗТ кожні 2 тижні та відмічають появу потовиділення.

Обговорення: При ХФ дефіцит α -Gal А призводить до прогресуючого накопичення глікосфінголіпідів практично у всіх клітинах організму. Хоча випадки даного захворювання серед населення України досить рідкісні, пацієнти можуть мати високу варіабельність клінічних проявів. Зокрема, деякі дослідження доводять, що при ХФ

здатні виникати ендокринні дисфункції, такі як субклінічна надниркова недостатність, субклінічний первинний гіпотиреоз, вторинний гіперпаратиреоз, дефіцит вітаміну D, гіпопітуїтаризм, порушення сперматогенезу в чоловіків та менструального циклу в жінок [10-13]. Ураження залоз внутрішньої секреції, зокрема гіпофізу, щитовидної залози, надниркових залоз, ймовірно, залежить від відносно високої васкуляризації та низької швидкості проліферації [11, 13]. Описаний випадок розвитку пангіпопітуїтаризму та синдрому «порожнього» турецького сідла на магнітно-резонансній томографії головного мозку в пацієнтки з ХФ [13]. Повідомлялося

про накопичення глікофінголіпідів у тканинах щитовидної залози та гонад [15, 16], а також про рідкісні стани, подібні до акромегалії [17]. Хоча наші пацієнтки не мають доказів ендокринної дисфункції внаслідок ХФ, розгляд даного захворювання заслуговує уваги, оскільки такі рідкісні прояви хвороби (як наприклад, гіпотиреоз) можуть бути спричинені саме накопиченням глікофінголіпідів і регресувати після тривалої ФЗТ [18]. А нейропатичні болі можуть імітувати полінейропатії при інших захворюваннях, наприклад при цукровому діабеті. ХФ пропускається або не діагностується вчасно, що може негативно впли-

нути на початок та успішність лікування. Точний діагноз дозволить провести раннє втручання за допомогою ФЗТ, щоб запобігти прогресуванню до органної недостатності та передчасної смерті, а також покращити якість життя пацієнтів. Тому необхідно підвищувати загальну обізнаність про ХФ серед лікарів різних спеціальностей (ендокринологів, неврологів, дерматологів, нефрологів, ревматологів, кардіологів, сімейних лікарів). А функцію ендокринної, нервової, серцево-судинної, ниркової та інших систем у даних пацієнтів слід уважно моніторувати.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5: 30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30.
2. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6): 1797-1802. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq306>.
3. National Fabry Disease Foundation, available at: <https://www.fabrydisease.org/index.php/about-fabry-disease/how-many-people-have-fabry-disease>.
4. Hvoroba Fabri: klinichna nastanova, zasnovana na dokazah / Derzhavnyj ekspertnyj centr MOZ Ukrainy. Nacional'na dytjacha specializovana likarnja «Ohmatdyt». Kyi'v, 2018, available at: <https://www.dec.gov.ua/?ZG93bmxvYWQ=d3AtY29udGVudC91cGxvYWRzLzlwMjEvMDEvMjAxOF8xMF8yNV9rbl9mYWJyaS5wZGY=>.
5. Vysnovok upovnovazhenogo organu z derzhavnoi' ocinky medychnyh tehnologij za skorochenoju proceduroju: agalsydaza beta vid 09.10.2023, available at: <https://www.dec.gov.ua/?ZG93bmxvYWQ=d3AtY29udGVudC91cGxvYWRzLzlwMjEvMDEvMjAxOF8xMF8yNV9rbl9mYWJyaS5wZGY=>.
6. Mauer M. Fabry disease: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
7. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(2): 122-138. <https://doi.org/10.1097/00005792-200203000-00003>.
8. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. *Eur J Clin Invest* 2004;34(3): 236-242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x>.
9. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. *J Med Genet* 2001;38(11): 750-760. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.750>.
10. Faggiano A, Pisani A, Milone F, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11): 4319-4325. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0858>.
11. Dutra-Clarke M, Tapia D, Curtin E, et al. *Mol Genet Metab Rep* 2020;26: 100700. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100700>.
12. Bothou C, Beuschlein F, Nowak A. *Endocrine* 2022; 75(3): 728-739. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02918-4>.
13. Akkuş G, Paydaş S. *Cukurova Med J* 2023;48(1): 733-736. <https://doi.org/10.17826/cumj.1219901>.
14. Cuestas D, Perafan A, Forero Y, et al. *Int J Dermatol* 2019;58(6): 713-721. <https://doi.org/10.1111/ijd.14330>.
15. Nistal M, Paniagua R, Picazo ML. *J Pathol* 1983;141(2): 113-124. <https://doi.org/10.1002/path.1711410203>.
16. Tojo K, Oota M, Honda H, et al. *Intern Med* 1994;33(3): 172-176. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.33.172>.
17. Takao M, Mori T, Orikasa H, et al. *Virchows Arch* 2007;451(3):721-727. <https://doi.org/10.1007/s00428-007-0456-x>.
18. Faggiano A, Severino R, Ramundo V, et al. *Minerva Endocrinol* 2011;36(1): 1-5.

ХВОРОБА ФАБРІ ЯК СПЕКТР ЛАТЕНТНИХ МУЛЬТИСИСТЕМНИХ ПРОЯВІВ

Чабанова А. С.¹, Коцюба О. Г.¹, Шульга О. Д.^{1,2}

¹ *Комунальне підприємство «Волинська обласна клінічна лікарня»,
м. Луцьк, Україна;*

² *Волинський національний університет імені Лесі Українки,
м. Луцьк, Україна
anya.chabanova@gmail.com*

Хвороба Фабрі — це X-зчеплена лізосомна хвороба накопичення, яка викликається мутаціями в гені GLA, що призводить до дефіциту α -галактозидази А і прогресуючого накопичення глікосфінголіпідів у різних клітинах організму. Типовими клінічними проявами є акропарестезії, помутніння рогівки, гіпертрофічна кардіоміопатія, гіпогідроз, інсульти, протеїнурія та хронічна ниркова недостатність. Проте відомо і про рідкісні ознаки ендокринної дисфункції. Діагностика відносно проста у чоловіків, проте у жінок вона складніша через високу варіабельність ферментної активності α -галактозидази А. Тому важливо розширювати коло спеціалістів, обізнаних про ознаки даного захворювання, оскільки підвищення клінічної настороженості, якісний огляд та збір сімейного анамнезу є основою раннього виявлення хвороби Фабрі. Лікування на сьогоднішній день полягає в проведенні ферментозамісної терапії рекомбінантною людською α -галактозидазою А. Ми повідомляємо про випадок хвороби Фабрі в пацієнтки 34 років і двох її дітей: сина (16 років) та доньки (19 років).

Ключові слова: хвороба Фабрі, альфа-галактозидаза А, ферментозамісна терапія, інсульт, хронічна ниркова недостатність, ангиокератоми.

FABRY DISEASE AS A SPECTRUM OF LATENT MULTISYSTEM MANIFESTATIONS

A. S. Chabanova¹, O. G. Kotsyuba¹, O. D. Shulga^{1,2}

¹ *Communal enterprise «Volyn Regional Clinical Hospital», Lutsk, Ukraine;*

² *Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine
anya.chabanova@gmail.com*

Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disease caused by mutations in the GLA gene, resulting in α -galactosidase A deficiency and progressive accumulation of glycosphingolipids in various cellular substances. Typical clinical manifestations are acroparesthesia, corneal opacities, hypertrophic cardiomyopathy, hypohidrosis, strokes, proteinuria, and chronic renal failure. However, rare signs of endocrine dysfunction are also known. Diagnosis is quite simple in men, but in women it is more difficult due to the high variability of α -galactosidase A enzyme activity. Therefore, it is important to expand the circle of specialists familiar with the signs of this disease, to worsen the increase in clinical alertness, a qualitative examination and collection of family history are the basis for early detection of Fabry disease. Today, treatment involves enzyme replacement therapy with recombinant human α -galactosidase. We report a case of Fabry disease in a 34-year-old female patient and her two children: a son (16 years old) and a daughter (19 years old).

Keywords: Fabry disease, alpha-galactosidase A, enzyme replacement therapy, stroke, chronic renal failure, angiokeratomas.