

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>	
<b>Наименование на заболяването</b>	
Разстройства на обмяната на сфинголипидите и други нарушения на натрупване на липидите. Други сфинголипидози. Болест на Фабри. Болест на Андерсон-Фаби.	
<b>Определение на заболяването</b>	
<p>Болестта на Фабри е свързано с X-хромозомата рецесивно нарушение на гликосфинголипидния катаболизъм, причинено от унаследен генетичен дефект, водещ до дефицит на лизозомния ензим <math>\alpha</math>-галактозидаза А. Това води до натрупване на гликолипиди предимно в лизозомите, както и в другите клетъчни органели на различни типове клетки. В основата на органните увреждания стоят предизвиканите по този начин клетъчна дисфункция и микроваскуларни патологични промени. Най-често уврежданите структури са съдовите стени, а от органите са бъбреци, сърце, ЦНС, бял дроб, очи, кожа, ГИ-тракт. Болестта е описана за първи път през 1898 г. от Андерсон и Фаби. Тя се среща с честота под 1:100 000 души. Болестта се проявява в три клинични варианта: класически, бъбречен и сърдечен. Класическият вариант има клинични прояви още в детска възраст – 5-та до 10-та година с прояви от страна на нервна система (болка по долни крайници), кожа (ангиокератоми, периферен лимфедем), ГИ-тракт (коремни болки), хипохидроза, рядко от други органи. По-късно се явяват прояви от останалите органи – бъбреци, сърце, бял дроб, очи и др. Критични са ранните остри сърдечно-съдови усложнения – инсулт и инфаркт, които се появяват в третата и четвъртата декада. Те предопределят ранна смърт през пета декада при липса на ензимозаместително лечение. Бъбречната форма се проявява основно с бавно напредваща хипертония и увреждане на бъбречната функция, водещо до заместващо бъбречно лечение още през четвърта-пета декада и без прояви от страна на другите органи. Сърдечната форма се характеризира с предимно сърдечни увреждания – в началото ЛК хипертрофия (пета декада), а по-късно дилатативна кардиомиопатия и декомпенсирана сърдечна недостатъчност (шеста – седма декада). Други органни увреждания са редки с изключение на бъбречните (протеинурия, нарушена бъбречна функция). Те успоредяват сърдечните още при наличие на ЛК хипертрофия като се установяват само при целенасочено изследване на бъбречната функция. Диагнозата се поставя въз основа на анамнеза за фамиленост, клинични прояви и основно чрез генетичен анализ. На пациентите се разяснява възможността за пренатална диагностика и раждане само на здрави деца. Приложението на ензимозаместително лечение е основната терапия и води до недопускане на органните увреждания или стопиране/забавяне на тяхната прогресия. Това е свързано със значително удължаване на преживяемостта на пациентите.</p>	
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>	
E75.2	
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>	
ORPHA32	
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>	
Средноевропейската честота на заболяването е под 1:100 000 души. За България данните са 45 доказани пациенти с болест на Фабри. От тях 12 са на ензимозаместително лечение. Това лечение стартира преди седем години и е свързано с данни за забавяне и стопиране на органните увреждания и удължаване преживяемостта на отделни пациенти, но малкият брой пациенти е лимитиращ фактор за кардинални	

заклучения за българската популация.	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
За България данните са 45 доказани пациенти с болест на Фабри.	
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b>	
Средноевропейската честота на заболяването е под 1:100 000 души.	
Е. Паскалев, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Ортова, М. Димитров, Д. Генов, М. Петрова, Л. Христова, Т. Методиева. Болест на Андерсон – Фабри. В: Неврология, Булгарресурс 7, София, 2015, под ред. на Е. Паскалев, 493-500.	
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>	
Средноевропейската честота на заболяването е под 1:100 000 души.	
Е. Паскалев, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Ортова, М. Димитров, Д. Генов, М. Петрова, Л. Христова, Т. Методиева. Болест на Андерсон – Фабри. В: Неврология, Булгарресурс 7, София, 2015, под ред. на Е. Паскалев, 493-500.	
<b>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</b>	
Болестта на Фабри е в съответствие с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравеопазването и е под 1:100 000 души за България.	
<b>Критерии за диагностициране на заболяването</b>	
Критериите за поставяне на диагноза болест на Фабри са представени в следната таблица:	
<b>Диагностична характеристика</b>	<b>Подробности</b>
<b>Големи критерии</b>	
Фамилна анамнеза за болест на Фабри	
Ангиокератом	Глутеална област, корем, гениталии
Бъбречно заболяване	Бъбречна недостатъчност или изолирана протеинурия
Очно засягане	Корнеални петна
Акропарестезии	Длани и ходила

<p><b>Хипертрофична кардиомиопатия</b></p>	<p>Задебеляване стената на ЛК (задна стена или септум) повече от 13 mm. Измерването се прави с ЯМР или с 2D ехокардиография.</p> <p>Хипертрофия на лява камера с ЕКГ при използване критериите на Estes-Rohmhlit. ЕКГ оценката трябва да бъде 5 или по-висока.</p> <p>ЛК мас индекс с 2D ехо или ЯМР, трябва да бъде над нормалната граница за пол с най-малко 20%.</p>
<p><b>Други сърдечни критерии (големи)</b></p>	<p>Аномалии на диастолното пълнене: трябва да се измерва с 2D ехокардиография. Отношението E/A трябва да бъде по-голямо от 2, а времето на забавяне (DT) трябва да бъде 140 msec или по-малко.</p>
<p><b>Преждевременен ТІА и единичен или множество малки церебрални инфаркти документирани от невролог</b></p>	<p>Несвързани с диабет, несвързани с хипертония</p>
<p><b>Малки критерии</b></p>	
<p><b>Хронично стомашно-чревно нарушение</b></p>	<p>Диария, коремна болка (без повръщане, гадене)</p>
<p><b>Хипохидроза</b></p>	
<p><b>Непоносимост към горещина, студ</b></p>	
<p><b>Лимфедем</b></p>	
<p><b>Увреден слух, тинитус</b></p>	
<p><b>Постурална хипотония</b></p>	

<p>Сърдечни критерии (малки)</p>	<p>Повишен размер на ляво предсърдие на 2D ехография при парастернална проекция по дългата ос (PLAX) размерът трябва да бъде &gt;33 mm, а в проекция с четири камери трябва да бъде &gt; 42 mm</p> <p>Аномалии на проводимостта: AV блок, къс PR интервал (при липса на данни за синдром на Wolf-Parkinson-White), камерни или предсърдни тахиаритмии, ляв бедрен блок.</p> <p>Умерена митрална или аортна инсуфициенция при липса на други известни клапни аномалии.</p>
<p>Необясними на ЯМР промени в бялото вещество</p>	
<p>Вертиго</p>	
<p>Монокулярна слепота (исхемична оптична невропатия)</p>	
<p>Ставна болка (артралгии/артрит)</p>	<p>Често неразграничими от артрит</p>
<p>Критериите се определят като големи и малки. Възрастни с един голям и един малък или с три малки критерии трябва да бъдат допълнително изследвани за болестта на Фабри. При възрастни с хипертрофична кардиомиопатия като единствен голям критерий трябва да се мисли за болест на Фабри, ако са изключени други причини за сърдечна хипертрофия (като хипертония и аортна стеноза). При деца на възраст под 16 години един голям критерий или три малки критерии са достатъчно показателни за диагностициране на болестта на Фабри</p>	
<p><b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b></p>	
<p>Е. Паскалев, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Димитров и съавт. Консенсус за диагностика,</p>	



проследяване и лечение на пациенти с болест на Фабри. Нефрология, диализа и трансплантация, 20, 2014, 3, 3-14.

#### **Алгоритми за диагностициране на заболяването**

Всички, които се оценяват за болестта на Фабри трябва да бъдат диагностицирани в мултидисциплинарно болнично заведение от специалисти с опит в болестта на Фабри. В идеалния случай екипът трябва да включва специалисти в областта на: нефрология, неврология, кардиология, молекулярна генетика, генетичната консултация и социален работник.

Лабораторната диагностика на болестта на Фабри включва демонстрирането на изразен дефицит или липса на  $\alpha$ -Gal A активност. Това изследване може да бъде направено или организирано в рамките на нашата страна, както и да се използват лаборатории в други европейски страни.

Потвърждаването на диагноза болест на Фабри при жени е по-трудно. Откриването на носителство с ензимен анализ не е надеждно, тъй като облигатните хетерозиготи имат  $\alpha$ -Gal A активност, която покрива нормалния диапазон. Ако индексът на подозрение е висок, демонстрирането на натрупан в тъканите субстрат (плазма, урина, бъбречна тъкан, сърдечна тъкан) има диагностично значение за болестта на Фабри. Хетерозиготните жени могат да развият целия симптоматичен спектър на болестта на Фабри. Наличието на здрава и мутантна X-хромозома при хетерозиготите определя наличието на мозаична характеристика на нормални и мутантни клетки в различна пропорция в отделните тъкани.

С въвеждането на ензимното заместване и фактът, че началните прояви на болестта могат да бъдат незабележими, изследването на асимптоматични деца е показано при положение, че семейството е получило подходяща генетична консултация и ще получи подходящо медицинско проследяване.

Доказването на пробанд може да доведе до идентифицирането на повече индивиди, които са рискови за заболяване или за предаване на заболяването на тяхното поколение.

Особено важен остава скрининга за откриване на пациенти с БФ. На скрининг за болест на Фабри подлежат:

1. Мъже с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) с неустановена етиология на възраст под 50 г.
2. Жени с ХБЗ с неустановена етиология независимо от възрастта или липсата на симптоми, характерни за БФ.

Препоръчително е използването като първа стъпка за скрининг на БФ определянето на ензимната активност на  $\alpha$ -Gal A при мъже, а при случаите с понижена ензимна активност се провежда генетичен тест за определяне на мутацията.

Препоръчва се използването на генетичен тест като първа стъпка за скрининг при жени, суспектни за БФ.

Измерването на  $\alpha$ -Gal A активност в левкоцити се определя като златен стандарт за скрининг на БФ при мъже. Този метод има специфичност и чувствителност приблизително 100%. Използването на DBS (dried blood spot test) се определя като алтернативен тест с предимства за по-лесно съхраняване и транспортиране при стайна температура за няколко дни.

Определящ за диагнозата при болестта на Фабри е анализът на генната мутация. GLA генните мутации, предизвикващи болестта на Фабри са единични базови промени, водещи до чувствителни или нечувствителни мутации или ефективни комбинации от вмъкнати части, малки делеции и инсерции, но са възможни и обширни генни промени (в <5% от пациентите). Корелацията между специфичната мутация т. е. генотипа и тежестта на заболяването т. е. фенотипа е слаба. В единични случаи мутацията може да даде информация относно прогнозата и лечението. Някои мутации са често асоциирани с атипични форми на болестта напр. p.N215S, която се свързва със сърдечен фенотип, протичащ само с ЛКХ. Необходимо е да се определи последователността на GLA гена. По-голяма част от мутациите са „уникални“ или „лични“ т. е. характерни само за определени фамилии. Това има значение за диагностиката на други членове от фамилията. Трябва да се има предвид, че са възможни нови мутации, поради което генетичния анализ е от голямо значение.

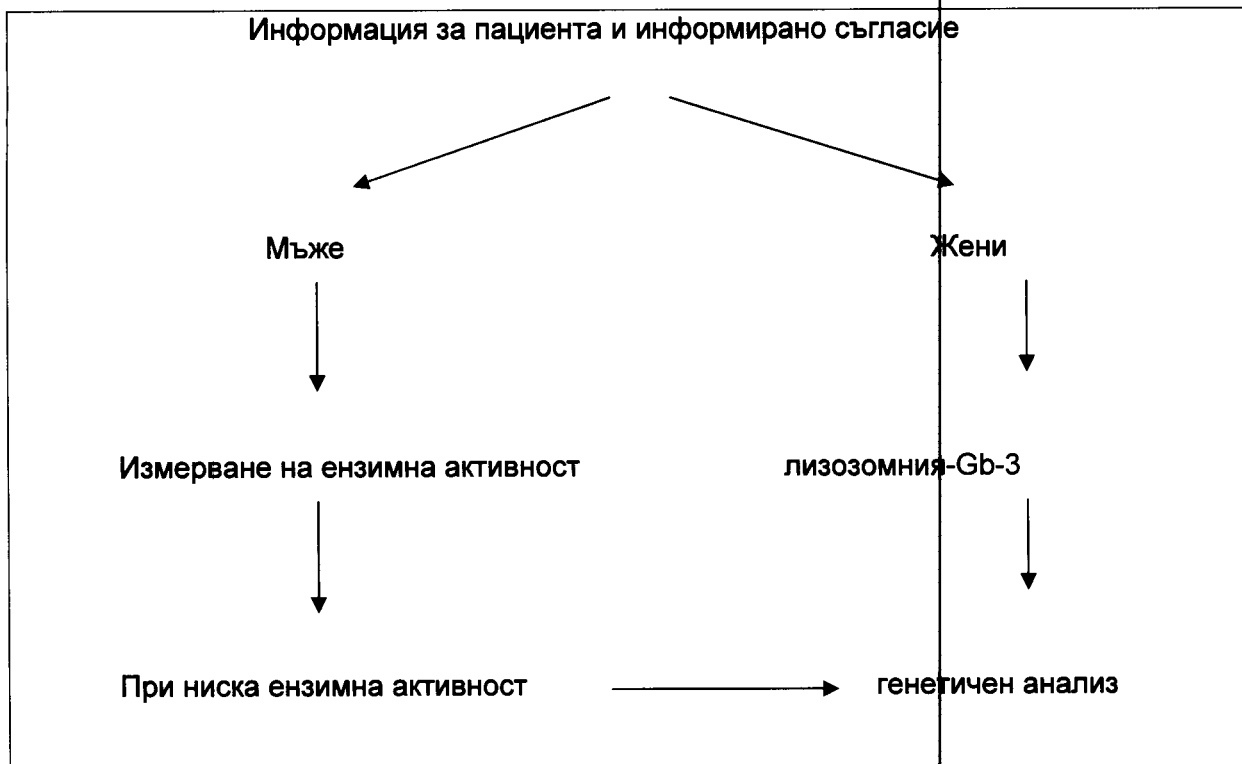
Наред с изследване нивото на ензимна активност и генетичен анализ, определянето на акумулираните субстанции – основно глоботриазилцерамид (Gb-3) е добър метод за диагностика. Gb-3 е най-важният депозиран в тъканите сфинголипид, който може да бъде определян в урина и плазма. Уринният Gb-3 може да бъде сигурен за диагнозата на болестта на Фабри при хетерозиготни жени с класическа форма на болестта, тъй като той е увеличен при 95% от тях. Това не е характерно за хетерозиготни жени с атипични форми на болестта. Измерването на Gb-3 в урина при мъже с БФ може да се използва за определяне на ефекта от ензимозаместителното лечение.

Определянето на Gb-3 в плазма е определен като по-добър маркер с по-добра корелация с БФ отколкото уринното му ниво. Нивото в плазмата е 200-400 пъти по-

високо от нормата при мъже с класическа форма още в ранен стадий на болестта, но може да остане в ниски нива при жени и при мъже с атипична сърдечна форма с генна мутация р.N215S. При изследване на уринен седимент с фазово-контрастна микроскопия под поляризирана светлина се виждат тубулни клетки, имащи ламеларни протрузии, съдържащи акумулиран Gb-3. Според някои автори този метод е най-надеждния при скрининг за БФ, но силно субективно зависим от изследователя и трудно използваем за широки скринингови изследвания. Тестът, измерващ лизозомния-Gb-3 в суха капка кръв е обективен тест, който може да се ползва за скрининг на рискови групи и диагностика при жени.

Принципите на скрининг за болестта на Фабри могат да се обобщят на следната фигура:





**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Е. Паскалев, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Димитров и съавт. Консенсус за диагностика, проследяване и лечение на пациенти с болест на Фабри. *Нефрология, диализа и трансплантация*, 20, 2014, 3, 3-14.

**Алгоритми за лечение на заболяването**

Пациентите, с доказана болест на Фабри или носителите на болестта трябва да се считат за много рискови относно съдови събития и поради това другите рискови фактори за съдови събития като хипертония, дислипидемия и диабет трябва да бъдат адекватно и агресивно лекувани. Хипертонията трябва да се лекува своевременно и ефикасно за да се минимизира бъбречното, сърдечно-съдовото и мозъчно-съдовото заболяване. Инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим (ACE) или ангиотензин-рецепторни блокери (ARB) трябва да се имат в съображение за лечение на хипертония свързана с болестта на Фабри. Понастоящем има данни в подкрепа на това, че използването на ACE инхибитори при пациенти с болестта на Фабри е благоприятно по отношение на протеинурията респ. ще повлияе позитивно на бъбречната функция. Профилактиката на съдовите събития с аспирин трябва да се прецени при пациенти без противопоказания за използване на медикамента. Неуспешната профилактика с аспирин може да бъде показателно за добавянето на антитромботични медикаменти (дипиридабол). Пациентите с болестта на Фабри не трябва да пушат и винаги трябва да се предлага консултация за спиране на пушенето.

При пациенти с ХБЗ – 3-5 ст. трябва да се коригира наличния вит. Д недостиг или минерално-костните нарушения. Този подход може да намали наличната

протеинурия, която е водещ рисков фактор при тези пациенти.

Наличие на болка и болезнени епизоди налага съответното лечение. Промените в начина на живот (особено избягване на стимули, които провокират болката при Фабри - умора, недостатъчен сън, студ, горещина) и определени профилактични медикаменти могат да бъдат полезни за овладяване на симптомите. Дифенилхидантоин (Dilantin), карбамазепин (Tegretol) и габапентин (Neurontin) са се оказали ефикасни при голяма част от пациентите. Нестероидни противовъзпалителни средства, инхибитори на серотонин или трициклични антидепресанти могат да бъдат полезни при интермитентна болка.

Коремните оплаквания (напр. болка, диария) изискват задължително и навременно лечение. Метоклопрамид е с данни за добър ефект при по-голяма част от пациентите т. е. подобряват стомашно-чревните симптоми.

Авансирало бъбречно заболяване налага сериозни терапевтични решения. Диализата или трансплантацията удължават живота на пациента, но не променят хода на заболяването в другите органи и системи. Лечението е по-ефективно в по-ранни степени на хроничното бъбречно заболяване с общоприетите принципи на това лечение. Това води до забавяне на прогресията на бъбречното увреждане.

Наличие на сърдечно заболяване изисква тези пациенти да бъдат под наблюдението на кардиолог както при прогресиращото сърдечно заболяване, като при някои пациенти може да се наложи дори сърдечна трансплантация.

Психосоциална помощ се налага поради хроничния инвалидизиращ характер на болестта на Фабри. Психосоциалните потребности на тази група са значителни.

Ензимно-заместващо лечение (ЕЗЛ) при тези пациенти е основното лечение с решаващо значение върху протичането на заболяването. Макар че болестта на Фабри може да не се прояви клинично до зряла възраст, ясно е че патологичните промени започват в ранното детство. Затова очакванията за най-добра продължителност на живота се свързват с ранното започване на лечението. Ензимно-заместващо лечение се осъществява с ензимните препарати агалзидаза алфа 0,2мг/кг т.т. на всеки две седмици и агалзидаза бета -1мг/кг т.т. на всеки две седмици (26 пъти годишно). Данните от проучванията показват добри резултати при сърдечни, бъбречни и цереброваскуларни промени, както и когато крайната цел е намаляването на смъртността. Двамата ензимни препарата се използват в Европа от 2001 г, като пълна регистрация притежава само агалзидаза бета единствен регистриран препарат от FDA за болест на Фабри. Агалзидаза алфа е одобрена от ЕМА при изключителни

обстоятелства и подлежи на допълнително наблюдение (SmPC Fabrazyme, SmPC Replagal,). Има проучвания, които демонстрират ефект от ЕЗЛ при пациенти с ХБЗ – 1-2 ст. без протеинурия или при протеинурия <1 г/24 ч., която остава стабилна т.е. без влошаване, но без да се преодолява. ЕЗЛ не оказва ефект върху протеинурия >1 г/24 ч. и ХБЗ – 3-5 ст. ЕЗЛ е свързано с някои странични ефекти – втрисания по време на трансфузията на ензимния препарат, образуване на антитела при голяма част от пациентите и към двата продукта. Тези антитела, особено тип ИгГ имат инхибиращ ефект върху ензимната активност ин витро. В нашата страна има вече седемгодишен опит с агалзидаза бета, като се наблюдава стабилизация на бъбречната функция и другите наблюдавани параметри при всички лекувани пациенти, както и повишаване на средната преживяемост спрямо очакваната при нелекувани пациенти с БФ. Тези данни са в подкрепа на публикуваните резултати с агалзидаза бета – 1 мг/кг постига 61% редукция на големи клинични събития дефинирани като бъбречни, сърдечни, цереброваскуларни събития и смърт.

Ензимно-заместващо лечение трябва да се провежда при пациенти на всяка възраст и без разлика в пола, които отговарят на следните критерии.

- 1) Стартране на терапията – при възрастни - в момента на диагностицирането, за деца - при развитие на значими симптоми, характерни за болестта, а при асимптоматични деца лечението стартира в периода 8-10 г. възраст.
- 2) Бъбречна функция – наложително ЕЗЛ при влошаваща се бъбречна функция с намаляващ креатининов клирънс под 80 ml/min, а намаляване с 10% на креатининовия клирънс, отнесено към стабилни нормални предшестващи нива е индикация за ензимно заместващо лечение, ако то не е започнато.
- 3) Сърдечни прояви – наложително при всеки пациент с болестта на Фабри и сърдечно заболяване, дефинирано с критериите за сърдечна диагноза.
- 4) Неврологични прояви – наложително при преходни исхемични пристъпи, документирани от невролог или ранно започващо инфарктиране на ЦНС, или необясними, прогресиращи промени на бялото вещество, идентифицирани като съдови промени при изследване с ядрено-магнитен резонанс.
- 5) Стомашно-чревни прояви – наложително при тежки стомашно-чревни симптоми: коремна болка или диария, особено когато са рефрактерни на друго лечение.
- 6) Болка – наложително при неповлияваща се невропатична болка, рефрактерна на друго лечение.

Ензимно-заместващо лечение може да се осъществява и по време на заместващо бъбречно лечение. При пациенти на диализно лечение инфузията на ензимния препарат се прилага на фона на хемодиализата или перитонеалната диализа.

Пациенти с болест на Фабри и ХБЗ – 4-5 ст. подлежат на бъбречна трансплантация.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Е. Паскалев, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Димитров и съавт. Консенсус за диагностика, проследяване и лечение на пациенти с болест на Фабри. Нефрология, диализа и трансплантация, 20, 2014, 3, 3-14.

**Алгоритми за проследяване на заболяването**

Всички пациенти с болестта на Фабри или за които е установено, че имат  $\alpha$ -Gal дефицит, трябва да бъдат редовно наблюдавани с обстойна медицинска оценка на състоянието най-малко един път годишно. Предложение за схемите за наблюдение е дадено на табличен вид, което представлява обобщение на данните от различни автори. Всички жени, за които е известно, че са носители на болестта на Фабри или са значително рискови за това, трябва да се считат като рискови за развитие на усложнения на заболяването и трябва да бъдат оценявани от лекар с опит в болестта на Фабри. Симптоматичните носители трябва да се проследяват един път годишно в съответствие с протокола, даден в таблицата, с особено внимание върху сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите усложнения на болестта.

параметър	начално	периодичност
Общ статус	X	Ежегодно
24 ч. урина за протеинурия (или отношение протеин/креатинин)	X	1г.- ХБЗ-1 и 2 ст. и протеинурия <1 г/24 ч. 6м. - ХБЗ-3 ст. 3м.- ХБЗ-1 и 2 ст. и протеинурия >1 г/24 ч.
Креатининов клирънс (24-часов), креатинин, урея	X	Същата периодичност
Урина – прясна, микробиология	X	Ежегодно

Неврологични прояви	X	Ежегодно
Стомашно-чревни прояви	X	Ежегодно 6 м. - при персистиране независимо от лечението на гастроентерологичните прояви
ЯМР на мозъка	X	Три години при показания
Ехокардиография	X	Ежегодно
ЕКГ	X	Ежегодно
Очен преглед	X	Ежегодно
Аудиограма	X	Ежегодно
Холтер мониториране	X	При суспектна аритмия

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Е. Паскалев, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Димитров и съавт. Консенсус за диагностика, проследяване и лечение на пациенти с болест на Фабри. Нефрология, диализа и трансплантация, 20, 2014, 3, 3-14.

**Алгоритми за рехабилитация на заболяването**

Специфична рехабилитация при пациентите с болестта на Фабри не съществува. Пациентите трябва да спазват препоръките, дадени от лекуващите специалисти за да се постигне по-добър ефект от ензимозаместителното и допълнителното медикаментозно лечение.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Е. Паскалев, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Димитров и съавт. Консенсус за диагностика, проследяване и лечение на пациенти с болест на Фабри. Нефрология, диализа и трансплантация, 20, 2014, 3, 3-14.

**Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)**

Всяко семейството получава подходяща генетична консултация, както и ще получи подходящо медицинско проследяване.

Пренатална диагноза на болестта на Фабри може да се прави с култура амниоцити или проби с хорионни вѐси чрез демонстриране на дефицит на  $\alpha$ -Gal A ензимна активност или чрез директно изследване за мутации.

Пациентите сеобучават за това, че е възможно да се допускат само бременности със здрави деца и по този начин да се работи ефективно за прекъсване на предаването на заболяването в съответната фамилия или род.

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Е. Паскалев, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Димитров и съавт. Консенсус за диагностика, проследяване и лечение на пациенти с болест на Фабри. Нефрология, диализа и трансплантация, 20, 2014, 3, 3-14.



**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

Установената към момента организация на медицинското обслужване на пациентите с болестта на Фабри, както и финансирането на съответните дейности за медицинското обслужване на тези пациенти е сравнително оптимална. Организацията на медицинското обслужване на пациентите с болест на Фабри включва най-съвременни подходи, които се прилагат само в напредналите европейски страни, поради което България изпреварва всички страни на Балканите. Медицинското обслужване е оптимално, включва всички показани пациенти, осъществява се по местоживеее т. е. при самите пациенти и не нарушава т.е. не усложнява обичайната им житейска характеристика, осъществява се от екип от опитни специалисти по строго определени правила и алгоритми с резултати, които са значително окуражаващи. Тези характеристики трябва да се подържат и оптимизират на база на натрупване на клиничен опит.

**Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

Болестта на фФабри има свързано с X-хромозомата рецесивно унаследяване, което предполага клинична изява основно при мъжете. Сега е известно, че клинични прояви на болест се срещат и при жените независимо от рецесивното унаследяване, дължащо се на понижена активност на засегнатия ензим, участващ в обмяната на свинголипидите. Първоначално (2007 г.) бяха разгледани архивите на две клиники, за които се предполага и/или имаше данни за хоспитализиране на пациенти с болест на Фабри. Бяха открити двама такива. Същите бяха локализиран като място на живеее, при което се оказва, че са напуснали страната по социално-икономически причини преди години. По-късно от тях поетапно са емигрирали и другите членове на фамилията. Беше открита само една жена с носителство на мутация, определяща болестта на Фабри в тази фамилия.

След тази фамилия бяха разгледани данните за друга фамилия в друг регион на страната. В продължение на три години тя беше проучена с родословно дърво и бяха открити носители – жени и мъже вкл. с изразена клинична картина.

През 2012 г. стартира селективна скринингова програма за изследване на пациенти на хемодиализно лечение – мъже с клинични прояви, насочващи евентуално към болест на Фабри. За тази цел бяха определени стриктни критерии (вкл. изключващи), при наличието на които вероятността за откриване на пациенти с болест на Фабри е много висока. Този скрининг се проведе и въз основа на анализирани на публикувани подобни скрининги в други страни, но съобразени с конкретните условия на нашата страна.

Скринингът се осъществи практически изцяло от Проф. Е. Паскалев. Скринингът включваше посещение на всеки диализен център в страната запознаване с медицинската документация на всички пациенти, които попадаха за обследване според приложените критерии. След запознаване с документацията и обследване на самия пациент се определяше необходимостта от вземане на кръвна проба за определяне на нивото на анзимната активност. Това се осъществяваше след задължително обяснение на пациента относно болестта и самото изследване. Периодът на скрининг продължи 10 месеца. В скрининга бяха включени 107 пациенти, от които един беше доказан за болест на Фабри т. е. резултатност около 1%. Тази характеристика за други скринингови програми в други страни е от 0,1% до 0,2%. Този висок резултат беше постигнат благодарение на много точните и стриктно спазвани критерии за определяне на вероятните пациенти. Беше проучен нов локус а страната.

На всички пациенти беше подробно обяснена характеристиката на болестта, нейните клинични прояви, развитие и усложнения. Беше разяснявана възможността за пренатална диагностика и раждане само на здрави деца.

При откритите пациенти се започна ензимозаместително лечение. При първите пациенти лечението продължава вече седем години. Това лечение се провеждаше в

продължение на две години от финансови средства, осигурени от МЗ, след което лечението се прехвърли към НЗОК по изработени стриктни критерии за предписване и наблюдение.

**КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С  
БОЛЕСТ НА ФАБРИ**

*Консенсусът е изработен и приет от експертна група специалисти по редки болести в съответствие с Европейските насоки за добра клинична практика при пациенти с болест на Фабри и ще бъде публикуван в официалното издание на БНД (Българското Нефрологично Дружество) списание Нефрология, Диализа и Трансплантация през 2015*

27/01/2015, гр.София

**Работна група:**

**Проф. Емил Паскалев**

Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“, София

**Проф. Ивайло Търнев**

Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, София

**Доц. Велина Гергелчева**

Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, София

**Доц. Мартин Крупев**

Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“, София

**Д-р Наталия Темелкова**

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, София

**Д-р Милена Славова**

Клиника по хематология, УМБАЛ „Александровска“, София

**Д-р Зоя Кунева**

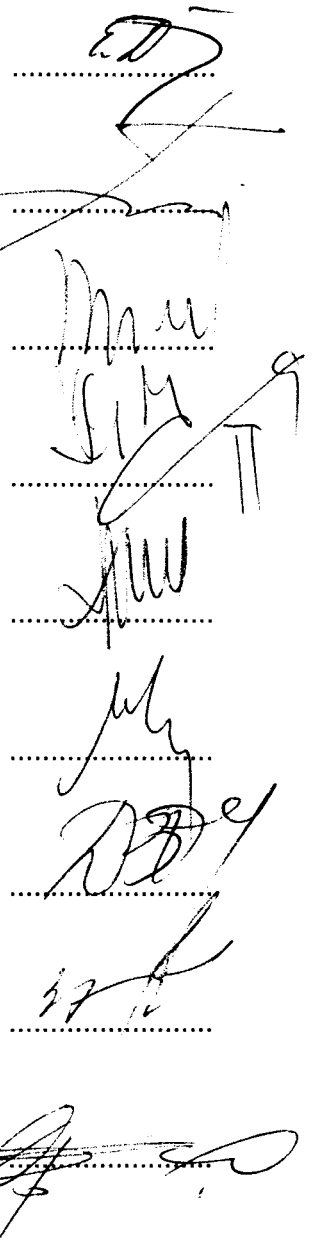
Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, София

**Д-р Здравка Демерджиева**

Клиника по дерматология, УМБАЛ „Токуда“, София

**Д-р Емилия Трендафилова**

Клиника по очни болести, УМБАЛ „Александровска“, София



.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## **КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА, ПРОСЛЕДЯВАНЕ И ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ**

Е. Паскалев<sup>1</sup>, Б. Златков<sup>1</sup>, Ж. Филипов<sup>1</sup>, М. Димитров<sup>1</sup>, М. Ортова<sup>1</sup>, М. Петрова<sup>1</sup>, Т. Методиева<sup>1</sup>, Л. Христова<sup>1</sup>, Д. Генов<sup>1</sup>, И. Търнев<sup>2</sup>, В. Гергелчева<sup>2</sup>, З. Кунева<sup>3</sup>, З. Демерджијева<sup>4</sup>, Е. Трендафилова<sup>5</sup>, М. Крулев<sup>6</sup>, Н. Темелкова<sup>7</sup>, М. Славова<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“, София

<sup>2</sup> Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, София

<sup>3</sup> Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“, София

<sup>4</sup> Клиника по дерматология, УМБАЛ „Токуда“, София

<sup>5</sup> Клиника по очни болести, УМБАЛ „Александровска“, София

<sup>6</sup> Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“, София

<sup>7</sup> Клиника по хематология, УМБАЛ „Александровска“, София

<sup>8</sup> Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, София

*Консенсусът е изработен и приет от експертна група специалисти по редки болести в съответствие с Европейските насоки за добра клинична практика при пациенти с болест на Фабри и ще бъде публикуван в официалното издание на БНД (Българското Нефрологично Дружество) списание Нефрология, Диализа и Трансплантация през 2015*

### **1. ХАРАКТЕРИСТИКА, ЕПИДЕМИОЛОГИЯ, УНАСЛЕДЯВАНЕ**

Болестта на Фабри (БФ) е свързано с X-хромозомата рецесивно нарушение на гликофинголипидния катаболизъм, причинено от унаследен генетичен дефект, водещ до дефицит на лизозомния ензим  $\alpha$ -галактозидаза А ( $\alpha$ -Gal A, известен още като церамид трихексозидаза). В резултат на това се натрупват гликолипиди, основно глоботриаозилцерамид (Gb-3), в лизозомите на клетките на много тъкани в човешкия организъм (най-много в миокард, нервни клетки, ендотелни съдови клетки, бъбречни епителни клетки и глумерулни ендотелни клетки). Това води до клетъчна дисфункция и микроваскуларна патология и причинява прогресивни

органи и тъканни увреждания – предимно неврологични, сърдечно-съдови, мозъчно-съдови и бъбречни. Класическият фенотип на болестта на Фабри включва кожни, бъбречни, сърдечни, неврологични и мозъчно-съдови прояви, които водят до ранна смърт. Тежко засегнатите пациенти са с липсваща до много слабо доловима ензимна активност. Описани са по-леки фенотипни варианти, при които има доловима, макар и изразено понижена ензимна активност (21, 22).

Болестта на Фабри е описана за първи път през 1898 г. от Андерсон и Фабри. Най-значимото усложнение на заболяването е прогресивната загуба на бъбречна функция. Тя е повишен риск за съдови инциденти, които първично са характерни за развитието на болестта. Всичко това предопределя по-ранна смъртност – до 50 г. при мъже и до 70 г. при жени.

Класическата блест на Фабри е прогресивно мултисистемно заболяване главно проявено клинично при мъже, характеризиращо се с ангиокератома, хипохидроза и акропарестезия в детската възраст, последвано от бъбречна недостатъчност, левокамерна хипертрофия, инсулт през третата четвърта декада и ранна смъртност в петата декада от живота. При мъжете с болестта на Фабри нивата на  $\alpha$ -галактозидаза А ( $\alpha$ -Gal A) са класически много ниски или неоткриваеми. Проучванията през последното десетилетие показват, че има мъже с клинично изявена болест и различни нива на остатъчна ензимна активност. Първата описана форма на болестта е т. нар. „сърдечна“ форма (или фенотип) при мъже с изолирана левокамерна хипертрофия (ЛКХ) и/или кардиомиопатия, представени през шестата декада и без класическите прояви на болестта. Пациентите с тази форма могат да имат протеинурия, но бъбречната функция е нормална за възрастта. По-късно след първоначални скринингови изследвания при пациенти на диализно лечение, е описан „бъбречен“ вариант, също без наличие на класически клинични изяви при пациентите. Тази форма е описана като „интермедиерен“ фенотип между класическия и сърдечния вариант. Сърдечната и бъбречната форми са определени като атипични форми на болестта на Фабри. Генетичната основа на вариабилната пенетрация и експресия е все още неопределена. Приема се, че атипичните форми се дължат на мутации, кодиращи мутантния ензимен белтък или на лезии, редуциращи нивата на транскрипция. И при двата варианта се получава редуциране на ензимната активност, която остава обаче значителна (1-12% от нормалната). Тези хипотези

остават все още под дебат като има автори, които приемат възможността, че липсва генотипно-фенотипна корелация. Хетерозиготните жени имащи мутация, която съответства на класическата болест на Фабри, могат да се представят с атипична форма на болестта като се приеме, че едната инактивирана X-хромозомна функция резултира в намалена ензимна активност. Това обаче се опровергава в известна степен от факта, че повечето жени с болестта на Фабри имат класическа форма, но с по-късна изява и/или по-слабо изявиени класически симптоми (22).

Честотата на класическата форма на болестта на Фабри се определя на 1 случай на 117 000 души или 1 на 40 000 мъже. От проучванията върху високо рискови популации – пациенти с ЛКХ с неустановена етиология, честотата на болестта се определя на 1% и повече. Случаите с дефицит на ензима  $\alpha$ -Gal A при новородени е 1 на 3 100 и съотношение 11 към 1 на по-късна клинична изява спрямо класическа форма. При диализните пациенти честотата сред мъжете е 0,33%, а сред жените е 0,1%. Проучвания при пациентите с инсулт през четвърта декада установяват честота на БФ от 0,8% до 2,4%. Само две проучвания са върху бъбречнотрансплантирани пациенти т. е. недостатъчни данни. Няма проучвания върху пациенти с хронично бъбречно заболяване за БФ (22).

Болестта на Фабри се среща при 1,2% (6 от 514 изследвани) от мъжете в Япония с ХБЗ-V ст. и при 6,3 % (5/79) от мъжете с хипертрофична кардиомиопатия с късно начало (9). Заболяването обхваща всички етноси, като средната му честота на разпространение се определя на около един на 40 000 до 60 000 мъже (9). Поради тази своя характеристика БФ се отнася към групата на редките болести. Наблюдава се по-висока честота сред етносите, където е описано високо ниво на кръвно родство. Болестта на Фабри засяга клинично предимно мъже, макар че носителите жени са също често засегнати (25).

## **2. КЛИНИЧНА СИМПТОМАТИКА**

Клиничното начало на болестта при засегнатите мъже е най-често в детските години, като началните прояви на болестта могат да бъдат слабо доловими, поради което много случаи на болестта на Фабри остават недиагностицирани до зряла възраст (средна възраст на диагностициране 29 години), когато патологията вече е напреднала и най-вероятно необратима (2, 4,

б). Един обстоен преглед на лечението и диагностицирането на болестта на Фабри от Desnick et. al. през 2002 г. (5), подчертава значението на създаването на указания за лечение на болестта на Фабри, приспособени към актуалната система на здравеопазване за правилното медицинско обслужване на тези пациенти. Преди ензимното заместващо лечение, пациентите са лекувани с неспецифични средства за овладяване на болката, бъбречното заболяване в крайна фаза, сърдечните и мозъчно-съдовите усложнения т. е. основно симптоматично лечение. Резултатите от клинични изпитвания показват, че ензимното заместване може да предотврати по-нататъшното влошаване и в някои случаи да обърне развитието на някои от основните патологични последствия на болестта. Ензимното заместващо лечение при лизозомните болести на натрупване е бързо прогресираща сфера на клиничните научни изследвания и е много обещаващо за преодоляване на тежките негативни ефекти на тези редки генетични заболявания (3, 7, 8).

Симптомите в детска възраст са обикновено недолговими и често се свързват с други причини, включително функционални оплаквания. Децата могат да имат остри, необясними епизоди на болка (60-80% от случаите като начало), които често се съпровождат с повишена температура. Съобщава се и за хронична болка или дискомфорт в крайниците - усещане за горещина и студ, непоносимост към физически натоварвания и необясними стомашно-чревни смущения и коремна болка. Може да се наблюдават и кожни симптоми и прояви, включващи ангиокератоми (най-често на корема около пъпа и глутеалните области) и хипохидроза – в 60-90%. Ако има протеинурия в детска възраст, тя е обикновено лека и по-често може да насочи към диагнозата болест на Фабри (2, 6).

Възрастните често са с влошена симптоматика, която е започнала в детството, но може да се представят и с изолирана бъбречна недостатъчност в крайна фаза, хипертрофична кардиомиопатия, загуба на слуха и инсулт. Дори при класическо заболяване на Фабри началните симптоми могат да бъдат много разнообразни. Честотата на епизодите с болка може да намалее в зряла възраст. Освен това характерната ангиокератома може да бъде локализирана не само в областта на гениталиите и корема – напр. долни крайници (9).

### 3. ДИАГНОСТИКА

Съществуването на лечение, което може да промени развитието на болестта и в известна степен нейната обратимост, извежда на преден план значението на ранната диагностика. При свързано с X-хромозомата заболяване откриването на пробанди води до идентифицирането на много други членове на фамилията, които са рискови и поради това пълното определяне в поколенията на семейството е критично за ранната диагноза (9, 21, 22). Критериите за поставяне на диагноза болест на Фабри са представени в таблица 1:

Табл. 1. Диагностични критерии за болестта на Фабри.

Диагностична характеристика	Подробности
<b>Големи критерии</b>	
Фамилна анамнеза за болест на Фабри	
Ангиокератом	Глутеална област, корем, гениталии
Бъбречно заболяване	Бъбречна недостатъчност или изолирана протеинурия
Очно засягане	Корнеални петна
Акропарестезии	Длани и ходила
Хипертрофична кардиомиопатия	Задебеляване стената на ЛК (задна стена или септум) повече от 13 mm. Измерването се прави с ЯМР или с 2D ехокардиография. Хипертрофия на лява камера с ЕКГ при използване критериите на Estes-Rohmhilt. ЕКГ оценката трябва да бъде 5 или по-висока. ЛК мас индекс с 2D ехо или ЯМР, трябва да бъде над нормалната граница за пол с най-малко 20%.



Диагностична характеристика	Подробности
Други сърдечни критерии (големи)	Аномалии на диастолното пълнене: трябва да се измерва с 2D ехокардиография. Отношението E/A трябва да бъде по-голямо от 2, а времето на забавяне (DT) трябва да бъде 140 msec или по-малко.
Преждевременен TIA и единичен или множество малки церебрални инфаркти документиран от невролог	Несвързани с диабет, несвързани с хипертония
<b>Малки критерии</b>	
Хронично стомашно-чревно нарушение	Диария, коремна болка (без повръщане, гадене)
Хипохидроза	
Непоносимост към горещина, студ	
Лимфедем	
Увреден слух, тинитус	
Постурална хипотония	

Диагностична характеристика	Подробности
Сърдечни критерии (малки)	<p>Повишен размер на ляво предсърдие на 2D ехография при парастернална проекция по дългата ос (PLAX) размерът трябва да бъде &gt;33 mm, а в проекция с четири камери трябва да бъде &gt; 42 mm</p> <p>Аномалии на проводимостта: AV блок, къс PR интервал (при липса на данни за синдром на Wolf-Parkinson-White), камерни или предсърдни тахиаритмии, ляв бедрен блок.</p> <p>Умерена митрална или аортна инсуфициенция при липса на други известни клапни аномалии.</p>
Необясними на ЯМР промени в бялото вещество	
Вертиго	
Монокулярна слепота (ишемична оптична невропатия)	
Ставна болка (артралгии/артрит)	Често неразграничими от артрит

Критериите се определят като големи и малки. Възрастни с един голям и един малък или с три малки критерии трябва да бъдат допълнително изследвани за болестта на Фабри. При възрастни с хипертрофична кардиомиопатия като единствен голям критерий трябва да се мисли за болест на Фабри, ако са изключени други причини за сърдечна хипертрофия (като хипертония и аортна стеноза). При деца на възраст под 16 години един голям критерий или три малки

критерии са достатъчно показателни за диагностициране на болестта на Фабри (9). Рано в хода на болестта пациентите са често неправилно диагностицирани с диагноза от представените диференциалнодиагностични възможности на Таблица 2:

Табл. 2. Потенциални диференциални диагнози.

Диференциални диагнози
Множествена склероза
Ревматоиден артрит
Ревматизъм
Цьолиакия, синдром на раздразнимото черво, лактозна непоносимост
Невроза
Порфирия
Анкилозиращ спондилит
Феномен на Рейно
Фибромиалгия
Хипертензивна нефросклероза
Идиопатична хипертрофична кардиомиопатия
Диабетни усложнения (нефропатия, ретинопатия, невропатия)
Церебрален васкулит
Съдово-мозъчна болест на малките съдове

Всички, които се оценяват за болестта на Фабри трябва да бъдат диагностицирани в мултидисциплинарно болнично заведение от специалисти с опит в болестта на Фабри. В идеалния случай екипът трябва да включва специалисти в областта на: нефрологията, неврологията, кардиологията, молекулярна генетика, генетичната консултация и социален работник.

Лабораторната диагностика на болестта на Фабри включва демонстрирането на изразен дефицит или липса на  $\alpha$ -Gal A активност. Това изследване може да бъде направено или организирано в рамките на нашата страна, както и да се използват лаборатории в други европейски страни (2, 4, 5, 6,

11, 21).

Потвърждаването на диагноза болест на Фабри при жени е по-трудно. Откриването на носителство с ензимен анализ не е надеждно, тъй като облигатните хетерозиготи имат  $\alpha$ -Gal A активност, която покрива нормалния диапазон. Ако индексът на подозрение е висок, демонстрирането на натрупан в тъканите субстрат (плазма, урина, бъбречна тъкан, сърдечна тъкан) има диагностично значение за болестта на Фабри. Хетерозиготните жени могат да развият целия симптоматичен спектър на болестта на Фабри. Наличието на здрава и мутантна X-хромозома при хетерозиготите определя наличието на мозаична характеристика на нормални и мутантни клетки в различна пропорция в отделните тъкани (26). В проучване на Wilcox, W. R. et al. (25) върху 1077 жени от регистъра на болни с Фабри се установява наличие на симптоми за болестта при 69,4% от тях с първа изява средно на 13 годишна възраст и средна възраст на проява на основни бъбречни, сърдечни и мозъчно-съдови прояви – 46 години.

С въвеждането на ензимното заместване и фактът, че началните прояви на болестта могат да бъдат незабележими, изследването на асимптоматични деца е показано при положение, че семейството е получило подходяща генетична консултация и ще получи подходящо медицинско проследяване. Пренатална диагноза на болестта на Фабри може да се прави с култура амниоцити или проби с хорионни вѐси чрез демонстриране на дефицит на  $\alpha$ -Gal A ензимна активност или чрез директно изследване за мутации (4, 9).

Доказването на пробанд може да доведе до идентифицирането на повече индивиди, които са рискови за заболяване или за предаване на заболяването на тяхното поколение. Генетична консултация трябва да се предлага на всички индивиди и техните семейства (9, 21).

Особено важен остава скрининга за откриване на пациенти с БФ. На скрининг за болест на Фабри подлежат (22):

1. Мъже с ХБЗ с неустановена етиология на възраст под 50 г.
2. Жени с ХБЗ с неустановена етиология независимо от възрастта или липсата на симптоми, характерни за БФ.

Препоръчително е използването като първа стъпка за скрининг на БФ определянето на ензимната активност на  $\alpha$ -Gal A при мъже, а при случаите с

понижена ензимна активност се провежда генетичен тест за определяне на мутацията.

Препоръчва се използването на генетичен тест като първа стъпка за скрининг при жени, суспектни за БФ.

Измерването на  $\alpha$ -Gal A активност в левкоцити се определя като златен стандарт за скрининг на БФ при мъже. Този метод има специфичност и чувствителност приблизително 100%. Използването на DBS (dried blood spot test) се определя като алтернативен тест с предимства за по-лесно съхраняване и транспортиране при стайна температура за няколко дни (22).

Определящ за диагнозата при болестта на Фабри е анализът на генната мутация. GLA генните мутации, предизвикващи болестта на Фабри са единични базови промени, водещи до чувствителни или нечувствителни мутации или ефективни комбинации от вмъкнати части, малки делеции и инсерции, но са възможни и обширни генни промени (в <5% от пациентите). Корелацията между специфичната мутация т. е. генотипа и тежестта на заболяването т. е. фенотипа е слаба. В единични случаи мутацията може да даде информация относно прогнозата и лечението. Някои мутации са често асоциирани с атипични форми на болестта напр.: p.N215S, която се свързва със сърдечен фенотип, протичащ само с ЛКХ. Необходимо е да се определи последователността на GLA гена. По-голяма част от мутациите са „уникални“ или „лични“ т. е. характерни само за определени фамилии. Това има значение за диагностиката на други членове от фамилията. Трябва да се има предвид, че са възможни нови мутации, поради което генетичния анализ е от голямо значение (22).

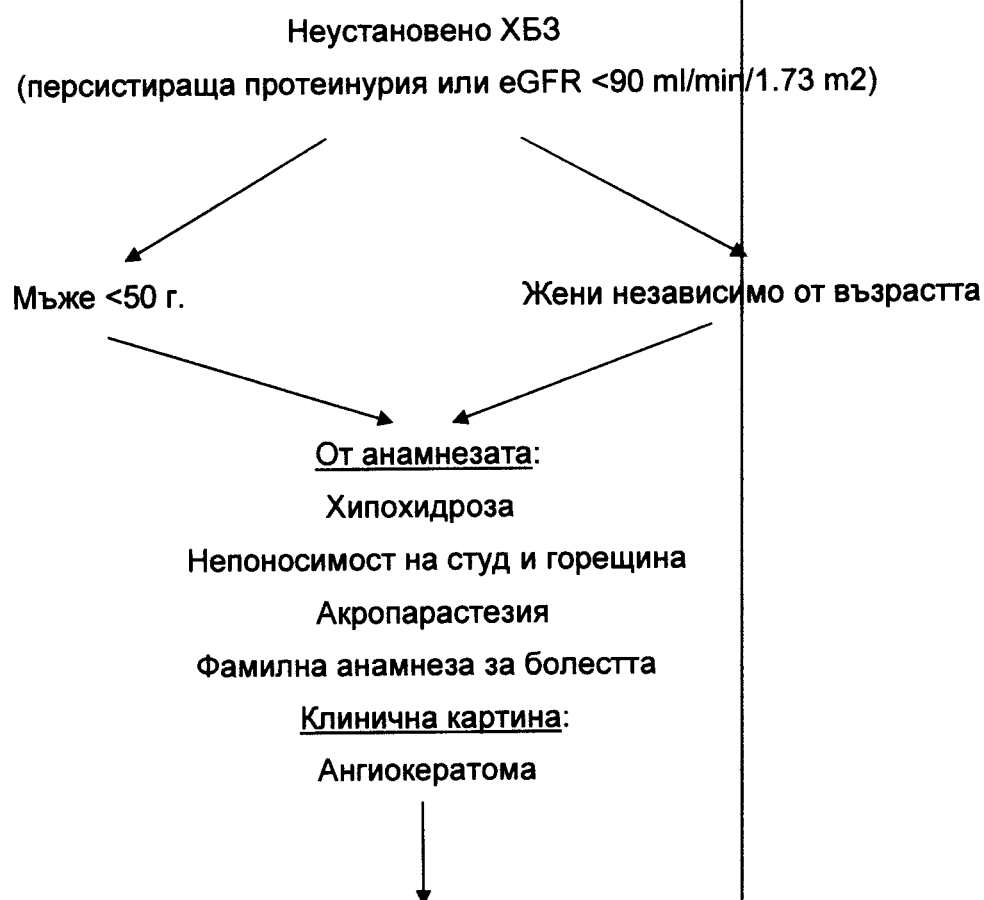
Наред с изследване нивото на ензимна активност и генетичен анализ, определянето на акумулираните субстанции – основно глоботриаозилцерамид (Gb-3) е добър метод за диагностика. Gb-3 е най-важният депозиран в тъканите сфинголипид, който може да бъде определян в урина и плазма. Уринният Gb-3 може да бъде сигурен за диагнозата на болестта на Фабри при хетерозиготни жени с класическа форма на болестта, тъй като той е увеличен при 95% от тях. Това не е характерно за хетерозиготни жени с атипични форми на болестта. Измерването на Gb-3 в урина при мъже с БФ може да се използва за определяне на ефекта от ензимозаместителното лечение (22).

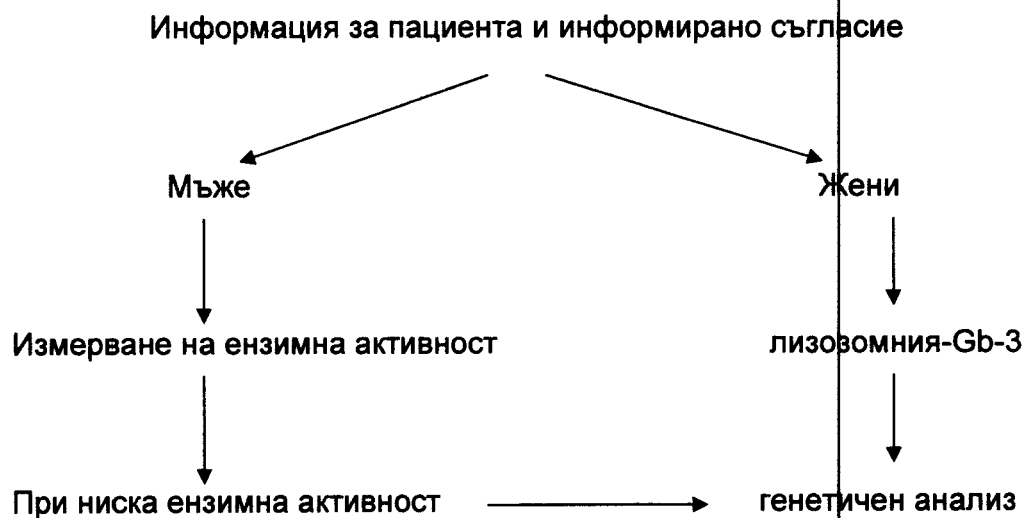
Определянето на Gb-3 в плазма е определен като по-добър маркер с по-

добра корелация с БФ отколкото уринното му ниво. Нивото в плазмата е 200-400 пъти по-високо от нормата при мъже с класическа форма още в ранен стадий на болестта, но може да остане в ниски нива при жени и при мъже с атипична сърдечна форма с генна мутация р.N215S. При изследване на уринен седимент с фазово-контрастна микроскопия под поляризирана светлина се виждат тубулни клетки, имащи ламеларни протрузии, съдържащи акумулиран Gb-3. Според някои автори този метод е най-надеждния при скрининг за БФ, но силно субективно зависим от изследвателя и трудно използваем за широки скринингови изследвания (22). Тестът, измерващ лизозомния-Gb-3 в суха капка кръв е обективен тест, който може да се ползва за скрининг на рискови групи и диагностика при жени.

Принципите на скрининг за болестта на Фабри могат да се обобщят на следната фиг. 1:

Фигура 1. Принципи на скрининг за болест на Фабри.





#### 4. НАБЛЮДЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Всички пациенти с болестта на Фабри или за които е установено, че имат  $\alpha$ -Gal дефицит, трябва да бъдат редовно наблюдавани с обстойна медицинска оценка на състоянието най-малко един път годишно. Предложение за схемите за наблюдение е дадено на таблица 3, което представлява обобщение на данните от различни автори. Всички жени, за които е известно, че са носители на болестта на Фабри или са значително рискови за това, трябва да се считат като рискови за развитие на усложнения на заболяването и трябва да бъдат оценявани от лекар с опит в болестта на Фабри (5, 9). Симптоматичните носители трябва да се проследяват един път годишно в съответствие с протокола, даден в таблица 3, с особено внимание върху сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите усложнения на болестта.

Табл. 3: Мониториране на пациенти с потвърдена диагноза болест на Фабри.

параметър	начално	периодичност
Общ статус	X	Ежегодно
24 ч. урина за протеинурия (или отношение протеин/креатинин)	X	1г.- ХБЗ-1 и 2 ст. и протеинурия < 1 г/24 ч. 6м. - ХБЗ-3 ст. 3м.- ХБЗ-1 и 2 ст. и протеинурия > 1 г/24 ч.

параметър	начално	периодичност
Креатининов клирънс (24-часов), креатинин, урея	X	Същата периодичност
Урина – прясна, микробиология	X	Ежегодно
Неврологични прояви	X	Ежегодно
Стомашно-чревни прояви	X	Ежегодно 6 м. - при персистиране независимо от лечението на гастроентерологичните прояви
ЯМР на мозъка	X	Три години при показания
Ехокардиография	X	Ежегодно
ЕКГ	X	Ежегодно
Очен преглед	X	Ежегодно
Аудиограма	X	Ежегодно
Холтер мониториране	X	При суспектна аритмия

## 5. ЛЕЧЕНИЕ

Пациентите, с доказана болест на Фабри или носителите на болестта трябва да се считат за много рискови относно съдови събития и поради това другите рискови фактори за съдови събития като хипертония, дислипидемия и диабет трябва да бъдат адекватно и агресивно лекувани. Хипертонията трябва да се лекува своевременно и ефикасно за да се минимизира бъбречното, сърдечно-съдовото и мозъчно-съдовото заболяване. Инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим (ACE) или ангиотензин-рецепторни блокери (ARB) трябва да се имат в съображение за лечение на хипертония свързана с болестта на Фабри. Понастоящем има данни в подкрепа на това, че използването на ACE инхибитори при пациенти с болестта на Фабри е благоприятно по отношение на протеинурията респ. ще повлияе позитивно на бъбречната функция (10, 18).



Профилактиката на съдовите събития с аспирин трябва да се прецени при пациенти без противопоказания за използване на медикамента. Неуспешната профилактика с аспирин може да бъде показателно за добавянето на антитромботични медикаменти (дипиридамол). Пациентите с болестта на Фабри не трябва да пушат и винаги трябва да се предлага консултация за спиране на пушенето (19).

При пациенти с ХБЗ – 3-5 ст. трябва да се коригира наличния вит. Д недостиг или костно-мозъчните и електролитни нарушения. Този подход може да намали наличната протеинурия, която е водещ рисков фактор при тези пациенти.

Наличие на болка и болезнени епизоди налага съответното лечение. Промените в начина на живот (особено избягване на стимули, които провокират болката при Фабри - умора, недостатъчен сън, студ, горещина) и определени профилактични медикаменти могат да бъдат полезни за овладяване на симптомите. Дифенилхидантоин (Dilantin), карбамазепин (Tegretol) и габапентин (Neurontin) са се оказали ефикасни при голяма част от пациентите. Нестероидни противовъзпалителни средства, инхибитори на серотонин или трициклични антидепресанти могат да бъдат полезни при интермитентна болка (13, 14).

Коремните оплаквания (напр. болка, диария) изискват задължително и навременно лечение. Метоклопрамид е с данни за добър ефект при по-голяма част от пациентите т. е. подобряват стомашно-чревните симптоми (1, 20).

Авансирало бъбречно заболяване налага сериозни терапевтични решения. Диализата или трансплантацията удължават живота на пациента, но не променят хода на заболяването в другите органи и системи. Лечението е по-ефективно в по-ранни степени на хроничното бъбречно заболяване с общоприетите принципи на това лечение. Това води до забавяне на прогресията на бъбречното увреждане (12).

Наличие на сърдечно заболяване изисква тези пациенти да бъдат под наблюдението на кардиолог както при прогресиращото сърдечно заболяване, като при някои пациенти може да се наложи дори сърдечна трансплантация (12, 19).

Психосоциална помощ се налага поради хроничния инвалидизиращ характер на болестта на Фабри. Психосоциалните потребности на тази група са

значителни (9).

Ензимно-заместващо лечение (ЕЗЛ) при тези пациенти е основното лечение с решаващо значение върху протичането на заболяването. Макар че болестта на Фабри може да не се прояви клинично до зряла възраст, ясно е че патологичните промени започват в ранното детство. Затова очакванията за най-добра продължителност на живота се свързват с ранното започване на лечението. Ензимно-заместващо лечение се осъществява с ензимните препарати агалзидаза алфа 0,2 мг/кг т.т. на всеки две седмици и агалзидаза бета -1 мг/кг т.т. на всеки две седмици (26 пъти годишно). Данните от проучванията показват добри резултати при сърдечни, бъбречни и цереброваскуларни промени, както и когато крайната цел е намаляването на смъртността. Двата ензимни препарата се използват в Европа от 2001 г, като пълна регистрация притежава само агалзидаза бета единствен регистриран препарат от FDA за болест на Фабри. Агалзидаза алфа е одобрена от ЕМА при изключителни обстоятелства ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human\\_med\\_001029.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human_med_001029.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)) и подлежи на допълнително наблюдение. (SmPC Fabrazyme, SmPC Replagal.) Има проучвания, които демонстрират ефект от ЕЗЛ при пациенти с ХБЗ – 1-2 ст. без протеинурия или при протеинурия <1 г/24 ч., която остава стабилна т.е. без влошаване, но без да се преодолява. ЕЗЛ не оказва ефект върху протеинурия >1 г/24 ч. и ХБЗ – 3-5 ст. ЕЗЛ е свързано с някои странични ефекти – втрисания по време на трансфузията на ензимния препарат, образуване на антитела при голяма част от пациентите и към двата продукта. Тези антитела, особено тип ИгГ, имат инхибиращ ефект върху ензимната активност ин витро (22). В нашата страна има вече над петгодишен опит с агалзидаза бета, като се наблюдава стабилизация на бъбречната функция и другите наблюдавани параметри при всички лекувани пациенти, както и повишаване на средната преживяемост спрямо очакваната при нелекувани пациенти с БФ. Тези данни са в подкрепа на публикуваните резултати с агалзидаза бета – 1 мг/кг постига 61% редукция на големи клинични събития дефинирани като бъбречни, сърдечни, цереброваскуларни събития и смърт (27, 28).

Ензимно-заместващо лечение трябва да се провежда при пациенти на всяка възраст и без разлика в пола, които отговарят на следните критерии (5, 8, 9, 18,

19).

- 1) Стартиране на терапията – при възрастни - в момента на диагностицирането, за деца - при развитие на значими симптоми, характерни за болестта, а при асимптоматични деца лечението стартира в периода 8-10 г. възраст.
- 2) Бъбречна функция – наложително ЕЗЛ при влошаваща се бъбречна функция с намаляващ креатининов клирънс под 80 ml/min, а намаляване с 10% на креатининовия клирънс, отнесено към стабилни нормални предшестващи нива е индикация за ензимно заместващо лечение, ако то не е започнато.
- 3) Сърдечни прояви – наложително при всеки пациент с болестта на Фабри и сърдечно заболяване, дефинирано с критериите (таблица 1) за сърдечна диагноза.
- 4) Неврологични прояви – наложително при преходни исхемични пристъпи, документирани от невролог или ранно започващо инфарциране на ЦНС, или необясними, прогресиращи промени на бялото вещество, идентифицирани като съдови промени при изследване с ядрено-магнитен резонанс.
- 5) Стомашно-чревни прояви – наложително при тежки стомашно-чревни симптоми: коремна болка или диария, особено когато са рефрактерни на друго лечение.
- 6) Болка – наложително при неповлияваща се невропатична болка, рефрактерна на друго лечение.

Ензимно-заместващо лечение може да се осъществява и по време на заместващо бъбречно лечение. При пациенти на диализно лечение инфузията на ензимния препарат се прилага на фона на хемодиализата или перитонеалната диализа.

Пациенти с болест на Фабри и ХБЗ – 4-5 ст. подлежат на бъбречна трансплантация.

Преживяемостта на пациентите с болест на Фабри на заместващо бъбречно лечение е недостатъчна. Три годишната преживяемост се определя на 60-63%, която е по-ниска от тази при недиабетни пациенти (22). Ензимно-заместващо лечение може да подобри екстрареналните

симптоми, както и да подобри качеството на живот на пациентите. Тези ефекти са основна цел на комплексното лечение на пациенти с болест на Фабри.

Винаги трябва да се съобразяват допълнителни препоръки и коментари при лечението на болестта на Фабри. Нужни са резултати от проучвания с пациенти, които са започнали рано своето лечение за детайлно уточняване на тези указания. Повече от данните от проучените пациенти показват, че рано започналото лечение т.е. преди значими прояви или усложнения на болестта, може да подобри резултатите при болните. Ролята на ензимното заместващо лечение при болестта на Фабри в детска възраст също изисква систематизирано проучване. Поради всичко това клиницистите се обединяват около необходимостта пациентите с болестта на Фабри да бъдат включени в поверителен регистър, който да проследява тяхното клинично и терапевтично състояние и ще насочва бъдещите проучвания и подробното уточняване на провежданото лечение (7, 10).

Към настоящия момент има достъпни не малко клинични резултати в различни периодични издания в подкрепа на извода, че най-добри клинични резултати се получават от ЕЗЛ започнало рано и продължаващо във времето.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Argoff, C. E., Barton N. W., Brady R. O., Ziessman H. A. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. Nucl Med Commun 1998, 19, 887-891.
2. Brady, R. O., Gal A. E., Bradley R. M., et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 1967, 276, 1163-1167.
3. Brady, R. O., Schiffman R. S. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. JAMA 2000, 284, 2771-2775.
4. Desnick, R. J., Ioannou Y. A., Eng C. M.  $\alpha$  Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: The Metabolic Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill, 2001, 3733-3774.

5. Desnick, R.J., Brady R., Barranger J., et al. Fabry Disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. *An Intern Med.* 2003, 138, 338-346.
6. Desnick, R.J., Allen K. Y., Desnick S. J., et al. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973, 81, 157-171.
7. Eng, C. M., Banikazemi M., Gordon R. E., et al. A Phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001, 68, 711-722.
8. Eng, C. M., Guffon N., Wilcox W. R., et al. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A replacement therapy in Fabry disease. *N Engl J Med* 2001, 345, 9-16.
9. Eng, M. C., P. G. Dominique, M. Banikazemi, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine*, 2006, 8, 539-547.
10. Germain, D. P. Fabry disease ( $\alpha$ -galactosidase A deficiency): new therapeutic perspectives. *J Soc Biol* 2002, 196 (2), 183-190.
11. Kint, J. A. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science* 1970, 167(922), 1268-1269.
12. Kramer, W., Thormann J., Mueller K., Frenzel H. Progressive cardiac involvement by Fabry's disease despite successful renal allotransplantation. *Internat J Cardiol* 1985, 7, 72-75.
13. Lenoir, G., Rivron M., Gubler M. C., et al. La maladie de Fabry. Traitement du syndrome acrodyniforme par la carbamazepine. *Arch Fr Pediatr* 1977, 34, 704-716.
14. Lockman, L. A., Hunninghake D. B., Krivit W., Desnick R. J. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology* 1973, 23, 871-875.
15. Nakao, S., Takenaka T., Maeda M., et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995, 333, 288-293.
16. Nakao, S., Kodama C., Takenaka T., et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int.* 2003, Sep, 64(3), 801-807.

17. Sachdev, B., Takenaka T., Teraguchi H., et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002, 105, 1407-1411.
18. Schiffmann, R., Murray G. J., Treco D., et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97, 365-370.
19. Schaefer, M. R., A. Tytki-Szymanska and M. J. Hilz. Enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Drugs*, 2009, 69, 2179-2205.
20. Schiffmann, R., Kopp J. E., Austin H. A., et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285, 2743-2749.
21. Sweeley, C. C., Klionsky B. Fabry's disease: classification as sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1963, 238, 3148-31450.
22. Terryn, W., et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28: 505-517.
23. Von Scheidt, W., Eng C. M., Fitzmaurice T. F., et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991, 324, 395-399.
24. West, M., Dyack S., Riddell C., et al. Scotia kindred with Fabry disease. *Acta Paed* 2002, 91, 439S, 116.
25. Wilcox, W. R., J. P. Oliveira, R. J. Hopkin, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from Fabry registry. *Mol Genet Metab*, 2008, 93, 112-128.
26. Yoshitama, T., Nakao S., Takenaka T., et al. Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 2001, 87, 71-75.
27. Banikazemi M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial *Ann Intern Med* 2007; 146:77-86
28. Waideman F. et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction Versus Treatment Switch, *J Am Soc Nephrol* 25: 837-849, 2014

**БЪБРЕЧНИ ПРОМЕНИ ПРИ БОЛЕСТТА НА ФАБРИ***Паскалев Е.*

Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ "Александровска", София

**RENAL CHANGES IN FABRY DISEASE***Paskalev E.*

Department of nephrology and kidney transplantation, Alexandrovska hospital, Sofia

**АБСТРАКТ:** Болестта на Фабри е прогресивно, свързано с X-хромозомата рецесивно увреждане на лизозомните депа, причинено от дефект в действието на  $\alpha$ -галактозидаза А, водещо до натрупване в организма на глоботриаозилцерамид и други гликофинголипиди. Тежко засегнатите пациенти са с липсваща до много слабо доловима ензимна активност. Описани са по-леки фенотипни варианти, при които има доловима, макар и изразено понижена ензимна активност. Най-често засегнатите органи и системи са бъбреци, сърце, нервна система, кожа, очи, гастроинтестинална система, белодробна и костна система. Целта на обзора е да направи преглед на данните от клиничните проучвания върху бъбречните промени при болестта на Фабри и възможността за лечението им. С напредване на заболяването бъбречните промени могат да доведат до нарушаване на бъбречната функция и развитието на хронична бъбречна недостатъчност. Това се налага като водещ момент в прогнозата на заболяването. Основните бъбречни промени са резултат на натрупване на Gb3 в гломерулните ендотелиални, мезангиални, интерстициални клетки и подоцитите. Гликофинголипидни натрупвания се установяват и в епителиума на примката на Хенле и дисталните тубули. Ензимозаместителното лечение е основно при болестта на Фабри. То може да спре или намали прогресията на леките форми на нефропатия, но не може да повлияе достатъчно протеинурията. Напредналите форми на нефропатията с хронична бъбречна недостатъчност имат прогресивен ход.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** болест на Фабри, бъбречни промени, бъбречна функция.

**SUMMARY:** Fabry disease is a progressive X-linked recessive storage disorder caused by deficient activity of  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A, also known as trihexosidase), with the resultant accumulation of globotriaosylceramide and other glycosphingolipids. Severely affected patients have either no or very small amounts of detectable enzyme activity. Milder variant phenotypes have been described in which detectable though markedly decreased enzyme activity is present. Fabry disease damages more frequently the kidneys, heart, nervous system, skin, eyes, gastrointestinal tract, lung and skeleton.

The goal of the review is to summarize the data from clinical studies about renal involvements in Fabry disease and the effect from enzyme replacement therapy.

When the disease advances the renal involvement can lead to worsening of renal function and developing of chronic renal failure. Chronic renal failure has a major important for prognosis of the patient. Main renal lesions result from Gb3 deposition in the glomerular endothelial, mesangial, interstitial cells, and in podocytes. Glycosphingolipid storage also occur in the epithelium of the loop of Henle and the distal tubules. Enzyme replacement therapy has the main important for the Fabry disease. It can stop or delay progression of mild nephropathy but can no improve proteinuria enough. Advanced nephropathy with chronic renal failure has progressive development.

**KEY WORDS:** Fabry disease, renal changes, renal function.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Фабри е прогресивно, свързано с X-хромозомата рецесивно заболяване, характеризиращо се с увреждане на лизозомните депа, причинено от вроден дефект в действието на лизозомната  $\alpha$ -галактозидаза А ( $\alpha$ -gal A). Това води до натрупване в организма на глоботриаозилцерамид ( $Gb_3$  или GL-3, известен още като церамидтрихексоид) и други гликофинголипиди в лизозомите и други клетъчни органели на различни типове клетки. В основата на органните увреждания стоят предизвиканите по този начин клетъчна дисфункция и микроваскуларни патологични промени. Тежко засегнатите пациенти са с липсваща до много слабо доловима ензимна активност. Описани са по-леки фенотипни варианти, при които има доловима, макар и изразено понижена ензимна активност. Най-често засегнатите органи и системи са бъбреци, сърце, нервна система, кожа, очи, гастроинтестинална система, белодробна и костна система. Първите патологични промени настъпват в детството, но не и през феталното развитие. Поради това в противовес на много други лизозомни заболявания повече от пациентите остават клинично асимптоматични през първите години от живота. При болестта на Фабри лизозомните натрупвания и клетъчната дисфункция поставят началото на каскада от промени, включващи клетъчна смърт, нарушен енергиен метаболизъм, увреждания на малките съдове, дисфункция на калиевите канали на ендотелните клетки, оксидативен стрес, нарушена автофагозомна матурация, тъканна исхемия и най-важното – развитие на необратима сърдечна и бъбречна тъканна фиброза. Първите клиничните симптоми интерферират в периода на физическото израстване в детството и значително нарастване на физическата им активност – обичайно периода 3-та до 10-та година. Това е характерно за момчетата, а при редките форми на момичета – няколко години по-късно. С годините прогресивните промени в засегнатите органи и системи довеждат до органна недостатъчност. Бъбречната недостатъчност, сърдечно-съдовите и це-

ребро-васкуларните усложнения лимитират продължителността на живота (4, 5).

Първоначално болестта на Фабри е определяна като заболяване на възрастните мъже, когато развият класическия фентип. По-късно се говори за “кардиачна” и “бъбречна” форми, както и че хетерозиготните жени са без клинична изява или само “преносители”. Познанията върху естественото развитие на болестта дават възможност сега болестта на Фабри да се описва като широк спектър от хетерогенни прогресивни клинични фенотипове. Техният спектър варира от класическия тежък фенотип при мъже до привидно асимптоматично заболяване, обичайно при жените. Това дава основание да се приеме, че повечето хетерозиготни жени развиват симптоми, характерни за болестта, но все още с неразбираеми механизми (2, 6, 7, 15, 18, 19, 21, 27).

Болестта на Фабри се включва в групата на над 50 болести на лизозомните натрупвания. Всяко нарушение е свързано с вроден дефект в метаболизма и резултира в ензимен дефицит. Определянето на нейната честота е трудно и в зависимост от етнически и национални характеристики. Съобщаваните данни са за честота от 1 случай на 476 000 до 1 случай на 117 000 души в общата популация. При скрининг на новородените се установява честота от над 1 случай на 3 000 новородени в Италия, а в Тайван – приблизително 1 на 1 500 новородени момчета или обобщени данни като честота на 100 000 души от общата популация: 0,85 за Австралия (1980-1996 г.), 0,21 за Холандия (1970-1996 г.), 0,015 за Турция (1997-2002 г.), 30 за Италия (2004-2006 г.), 80 за Тайван (2006-2008), 0,29 за Англия – само жени (1980-1995), 0,27 за Англия – само мъже (1980-1995).

Тези характеристики определят болестта на Фабри като рядко заболяване (5, 6, 7).

Първите субективни оплаквания според време са:

- Нервна система: акропарестезии, загуба на слух, глухота, шум в ушите, трудно понасяне на жегата и горещина
- Гастроинтестинален тракт: гадене, повръщане, диария, постпрандиално подуване и



болка в корема, бързо насищане при хранене, трудно наддаване на тегло;

- Кожа: ангиокератома, хипохидрозис;
- Очи: корнеални лентикулярни помътнявания, васкулопатия (ретино и конюктива);
- Бъбреци: микроалбуминурия, протеинурия, нарушена концентрационна способност, хиперфилтрация, повишена екскреция на Gb<sub>3</sub>;
- Сърце: нарушени сърдечни възможности, аритмия, ЕКГ промени (ангажиращи PR интервал), лека клапна инсуфициенция.

За поставяне на диагнозата е необходимо да се знаят данните от фамилната анамнеза и доказване на ензимния дефицит (4, 10).

#### НЕФРОПАТИЯ ПРИ БОЛЕСТ НА ФАБРИ

При естествения ход на заболяването клиничното развитие на нефропатията се иницира през втората декада от живота и включва микроалбуминурия и протеинурия. В тези ранни фази биопсихичните данни показват възможно обратими промени в гломерули, тубули и малкосъдови стриктури, които могат да се установят преди появата на микроалбуминурията. Някои автори показват заличаване на израстъците на подоцитите, както и фокална и сегментна гломерулосклероза. Нарушаването на бъбречната функция не е характерно за детската възраст, но може да се появи в младежка възраст (20).

Както повечето аспекти на болестта на Фабри, бъбречната патология се влошава с годините. При класическите варианти на болестта бъбречните лезии са резултат на натрупване на Gb<sub>3</sub> в гломерулни ендотелни клетки, мезангиалните и интерстициалните клетки, както и в подоцитите, които са терминално диференциран епител, който акумулира много на брой миелинподобни субстанции в лизозомите си. Характерна промяна при тях е заличаване на израстъците им. Гликофинголипидни натрупвания се установяват още в епителните клетки на примката на Хенле и дисталните тубули, както и в ендотелните и гладкомускулните клетки на бъбречните артериоли (12, 26).

Бъбречните увреждания се манифестират клинично най-често с микроалбуминурия или

протеинурия през втората или третата декада от живота, което подобно на диабетната нефропатия, директно резултира върху прогресията и прогнозата на Фабри нефропатията. С напредване на времето протеинурията се влошава. Постепенно се развива изостенурия и нарушения на тубулната реабсорбция, секреция и екскреция. Първоначално гломерулната компенсация – хиперфилтрацията, може да маскира увреждането на бъбречната функция, но вече немалък брой нефрони са увредени и бъбречната функция ще се влошава прогресивно. Глобално нарушена бъбречна функция и азотемия се наблюдава през третата до петата декада. В този стадий доминират фиброза, склероза и тубулна атрофия, които водят до напреднала хронична бъбречна недостатъчност, обичайно наблюдавана през четвъртата и петата декада от живота при мъжете. Нефрологичните аспекти на болестта на Фабри са свързани с много повишена заболяемост и смъртност при пациентите. Прогресирането на бъбречната недостатъчност в краен стадий при нелекувани пациенти е първопричина за смърт на пациентите. Нелекуваните пациенти по-трудно осъществяват диализно лечение или бъбречна трансплантация (11, 20, 25).

В едно проучване върху болни с болест на Фабри се установява чрез компютърна томография или ядреномагнитен резонанс в 50% от тях наличие на парапелвикални кисти и кисти на бъбречния синус. Тяхното развитие все още няма достатъчно обяснение, но тяхното наличие може да се използва в подкрепа на диагнозата на болестта (2, 25).

Състоянието на бъбречната функция трябва да бъде проследявано при всеки пациент чрез определяне на серумен креатинин, цистатин С, изчислена гломерулна филтрация, общ белтък, албумин, микроалбуминурия, протеинурия, екскреция с урината на натрий. В ранните стадии на заболяването е необходимо качествено определяне на креатининовия клирънс. Определяне на съотношението протеин/креатинин в урината и изчислена гломерулна филтрация по MDRD формула дава достатъчно точни резултати за състоянието на бъбречната

функция. Определянето на протеинурията и гломерулната филтрация може да служи за определяне на стадията на хронично бъбречно заболяване по K/DOQI CKD насоки за добра клинична практика. Бъбречната биопсия може да се използва за определяне на базисното състояние на бъбречното увреждане и при пациенти с атипично протичане, включително повторна при пациенти, при които заболяването има прогресивно развитие независимо от лечението (10).

Уринната белтъчна екскреция е строго асоциирана с прогресията на бъбречното заболяване както при мъже, така и при жени с болест на Фабри (11).

#### ЕНЗИМНО ЗАМЕСТВАЩО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Лечението на пациентите с болестта на Фабри е комплексно (1, 16, 17). Централно значение има използване на ензимни препарати за преодоляване на ендегенния ензимен дефицит. Ензимното заместващо лечение (ЕЗЛ) се осъществява с ензимни препарати агалзидаза алфа 0,2 мг/кг т.т. на всеки две седмици и агалзидаза бета по 1 мг/кг т.т. на всеки две седмици. Системен преглед на проучванията, разглеждащи резултатите от ензимозаместителното лечение, показва ефективността на това лечение. Критични моменти при оценката са субклинични параметри, клинични резултати, плазмени нива на GL-3 и определяне на депозицията му в бъбречната тъкан, сърдечен и кожен статус, протеинурия, креатининов клирънс. Данните от проучванията показват добри резултати при сърдечни, бъбречни и цереброваскуларни промени, както и когато крайна цел са били случаите на смърт. Данните от проучванията са положителни и по-категорични по отношение на дозата от 1 мг/кг т.т. в сравнение с доза 0,2 мг/кг т.т. Двата използвани ензимни препарати се използват в Европа от 2001 г. Агалзидаза алфа се произвежда от човешки фибробласти клетъчни линии, а агалзидаза бета – от овариални клетъчни линии от китайски хамстер като двата препарата са сходни. Най-често ефектът от ензимното за

местително лечение е изследван според плазмените нива на GL-3. Клиничните проучвания доказват сигнификантно намаление на плазмените нива при лечението с двата продукта. За отбелязване е, че при агалзидаза бета се получава по-бързо понижение и нормализиране на плазмените нива. При лечение с агалзидаза алфа има частично намаление – до 54% (3, 8, 9).

При обследване на хистологичното определяне на депозицията на GL-3 в съдовия ендотел на бъбречна тъкан се доказва нормализация на тези отлагания при лечение с агалзидаза бета, докато при агалзидаза алфа се демонстрира липса на терапевтичен отговор. Уринната екскреция на GL-3 се намалява сигнификантно и при двата вида лечение в сравнение с изходните ѝ стойности, макар че малко проучвания демонстрират нормализиране на уринните ѝ нива. Не са достатъчни данните относно сравняване на действието на двата препарата (13).

При определяне повлияването на бъбречната функция при пациенти с нормална или леко нарушена функция и двата ензимни препарата дават добри резултати – задържане на бъбречната функция на стабилно ниво при изходните стойности за период от 54 седмици. При нарушена изходна бъбречна функция при лекуваните пациенти ЕЗЛ дава различни резултати в различните проучвания – както подобряване, така и влошаване на креатининовия клирънс. В голяма степен тези резултати са повлияни от използването на допълнително лечение на пациентите – по повод на хипертония и протеинурия (14, 22, 23).

Протеинурията е независим рисков фактор за прогресията на бъбречното заболяване. При провеждането на ЕЗЛ авторите на различните проучвания демонстрират различни резултати – стабилизиране на протеинурията на изходните ѝ стойности за 35 месеца, както и несигнификантно намаление на протеинурията, като преобладават по-значими положителни резултати при използване на агалзидаза бета (11, 24).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болестта на Фабри е наследствено свързано с X-хромозомата заболяване, което има специфично унаследяване и много разнообразна фенотипна изява. Основен момент в патогенетичните промени е ензимен дефицит, водещ до отлагане на сфинголипиди в клетките на много тъкани и органи. Това води до нарушаване функцията на засегнатите органи. Основно значение за развитието на болестта има увреждането на бъбреците, сърцето и нервната система, макар че са засегнати още много други органи – очи, уши, кожа, стомашно-чревен тракт, бял дроб, скелет. Ангажирането на бъбреците има решаващо значение върху прогнозата на пациента. Бъбречните лезии са резултат на натрупване на Gb<sub>3</sub> в гломерулни ендотелни клетки, мезангиалните и интерстициалните клетки, както и в подоцитите. Характерни промени при тях е заличаване на израстъците им. Гликофинголипидни натрупвания се установяват още в епителните клетки на примката на Хенле и дисталните тубули, както и в ендотелните и гладкомускулните клетки на бъбречните артериоли. Бъбречните увреждания се манифестират с микроалбуминурия или протеинурия през втората или третата декада от живота. С напредване на времето протеинурията се влошава и се развива. Нарушена бъбречна функция с азотемия се наблюдава през третата до петата декада. В този стадий се установяват фиброза, склероза и тубулна атрофия. Нефрологичните аспекти на болестта на Фабри са свързани с много повишена заболеваемост и смъртност при пациентите. Естественят ход на заболяването води до заместващо бъбречно лечение – диализа или трансплантация. И при двата варианта преживяемостта на пациентите е значително по-малка в сравнение с общата популация. Достатъчно добри резултати се постигат при провеждането на ензимно заместително лечение. С него се постига преодоляване на депозицията на сфинголипиди в засегнатите места, намаление и нормализиране на серумните нива на GL-3, както и на тяхната уринна екскреция, стабилизиране на бъбречната функ-

ция и протеинурията. Всичко това е свързано със сигнификантно увеличаване преживяемостта на пациента и несравнимо по-добро качество на живот.

## КНИГОПИС

1. Argoff, C. E., Barton N. W., Brady R. O., Ziesman H. A. *Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide*. *Nucl Med Commun* 1998, 19, 887-891.
2. Brady, R. O., Gal A. E., Bradley R. M., et al. *Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency*. *N Engl J Med* 1967, 276, 1163-1167.
3. Brady, R. O., Schiffman R. S. *Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease*. *JAMA* 2000, 284, 2771-2775.
4. Desnick, R. J., Brady R. O. *Fabry disease in childhood*. *J Pediatr*, 2004, 144, 520-526.
5. Desnick, R. J., Ioannou Y. A., Eng C. M. *α Galactosidase A deficiency: Fabry disease*. In: *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill, 2001, 3733-3774.
6. Desnick, R. J., Brady R. O., Barranger J., et al. *Fabry Disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy*. *An Intern Med*. 2003, 138, 338-346.
7. Desnick, R. J., Allen K. Y., Desnick S. J., et al. *Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes*. *J Lab Clin Med* 1973, 81, 157-171.
8. Eng, C. M., Banikazemi M., Gordon R. E., et al. *A Phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies*. *Am J Hum Genet* 2001, 68, 711-722.
9. Eng, C. M., Guffon N., Wilcox W. R., et al. *A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of recombinant human α-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease*. *N Engl J Med* 2001, 345, 9-16.

10. Eng, M. C., P. G. Dominique, M. Banikazemi, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine*, 2006, 8, 539-547.
11. Ferverza, F. C., R. Torra, D. J. Lager. Fabry disease: an underrecognized cause of proteinuria. *Kidney Int*, 2008, 73, 1193-1199.
12. Fogo, A. B., L. Bostad, E. Svarsvad, et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the international study group of fabry nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25, 2168-2177.
13. Germain, D. P. Fabry disease ( $\alpha$ -galactosidase A deficiency): new therapeutic perspectives. *J Soc Biol* 2002, 196 (2), 183-190.
14. Kint, J. A. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science* 1970, 167(922), 1268-1269.
15. Kramer, W., Thormann J., Mueller K., Frenzel H. Progressive cardiac involvement by Fabry's disease despite successful renal allotransplantation. *Internat J Cardiol* 1985, 7, 72-75.
16. Lenoir, G., Rivron M., Gubler M. C., et al. La maladie de Fabry. Traitement du syndrome acrodyniforme par la carbamazepine. *Arch Fr Pediatr* 1977, 34, 704-716.
17. Lockman, L. A., Hunninghake D. B., Krivit W., Desnick R. J. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology* 1973, 23, 871-875.
18. Nakao, S., Takenaka T., Maeda M., et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995, 333, 288-293.
19. Nakao, S., Kodama C., Takenaka T., et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int*. 2003, Sep, 64(3), 801-807.
20. Ortiz, A., J. P. Oliviera, S. Waldek, et al. Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 1600-1607.
21. Sachdev, B., Takenaka T., Teraguchi H., et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002, 105, 1407-1411.
22. Schiffmann, R., Murray G. J., Treco D., et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97, 365-370.
23. Schaefer, M. R., A. Tyki-Szymanska and M. J. Hilz. Enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Drugs*, 2009, 69, 2179-2205.
24. Schiffmann, R., Kopp J. E., Austin H. A., et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285, 2743-2749.
25. Sessa, A., M. Meroni, G. Battini, et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*, 2001, 24, 66-70.
26. Sweeley, C. C., Klionsky B. Fabry's disease: classification as sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1963, 238, 3148-31450.
27. von Scheidt, W., Eng C. M., Fitzmaurice T. F., et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991, 324, 395-399.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Доц. Е. Паскалев, дмн  
 Клиника по нефрология и трансплантация  
 УМБАЛ „Александровска“  
 Бул. „Св. Георги Софийски“ №1  
 1431-София  
 Тел.: 02 / 9230 333  
 E-mail: emilpaskalev@abv.bg

**БОЛЕСТ НА ФАБРИ**Е. Паскалев<sup>1</sup>, С. Зеленски<sup>2</sup>, Н. Боянова<sup>2</sup>, С. Тодоров<sup>2</sup> и Т. Харалампиева<sup>2</sup><sup>1</sup>Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“ – София<sup>2</sup>Genzyme, България**FABRY DISEASE**E. Paskalev<sup>1</sup>, S. Zelenski<sup>2</sup>, N. Boyanova<sup>2</sup>, S. Todorov<sup>2</sup> and T. Haralampieva<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Nephrology and Kidney Transplantation, Alexandrovska University Hospital – Sofia<sup>2</sup>Genzyme, Bulgaria

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Болезтта на Фабри е прогресивно, свързано с Х-хромозомата рецесивно увреждане на лизозомните депа, причинено от дефект в действието на <math>\alpha</math>-галактозидаза А, водещо до натрупване в организма на глоботриаозилцерамид и други гликофинголипиди. Тежко засегнатите пациенти са с липсваща до много слабо доловима ензимна активност. Описани са по-леки фенотипни варианти, при които има доловима, макар и изразено понижена ензимна активност. Последните постижения в директната ензимна заместваща терапия за болестта на Фабри изискват създаването на диагностични и лечебни указания за това рядко генетично заболяване. Хетерогенността и сложността на това увреждане, както и разходите за ензимното заместване налагат създаването на национални указания за лечение. Лекарите в България имат ограничен опит с диагностицирането, лечението и клиничното проследяване на пациенти с болестта на Фабри и поради това са необходими български консенсусни препоръки, които да осигурят най-висок стандарт на лечение за пациентите в България и техните семейства. Целта на настоящия обзор е да се направи обобщение на данните от клинични изпитвания и публикуваните материали за лечение на болестта на Фабри за изработване на консенсусно поведение при диагностиката, проследяването и лечението на пациентите с болест на Фабри в нашата страна.</p> <p>болест на Фабри, диагностика, лечение, клинично проследяване</p> <p>Доц. д-р Е. Паскалев, д.м.н., Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Георги Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 02 9230 333, e-mail: emilpaskalev@abv.bg</p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>Fabry disease is a progressive X-linked recessive storage disorder caused by deficient activity of <math>\alpha</math>-galactosidase A (<math>\alpha</math>-Gal A, also known as trihexosidase), with the resultant accumulation of globotriaosylceramide and other glycosphingolipids. Severely affected patients have either no or very small amounts of detectable enzyme activity. Milder variant phenotypes have been described in which detectable though markedly decreased enzyme activity is present. Recent advances in direct enzyme replacement therapy for Fabry disease require the establishment of diagnostic and management guidelines for this rare genetic disease. The heterogeneity and complexity of this disorder and the expense of enzyme replacement regimes call for national guidelines for its management. Physicians in our country have limited experience with diagnosis, management and clinical follow up of Fabry patients thus Bulgarian consensus recommendations are needed to ensure the highest standard of care for Bulgarian patients and their families. The goal of this review is to make a general conclusion of the data from clinical trials and published materials about treatment of Fabry disease in order to establish consensus principles for diagnosis, clinical follow up and treatment of these patients in our country.</p> <p>Fabry disease, diagnosis, treatment, clinical follow up</p> <p>Assoc. Prof. Emil Paskalev, M. D., Department of Nephrology and Kidney Transplantation, University Hospital "Alexandrovska", 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 333, e-mail: emilpaskalev@abv.bg</p>

## Увод

Болестта на Фабри е свързано с X-хромозомата рецесивно увреждане на лизозомните депа, причинено от дефект в действието на ензима  $\alpha$ -галактозидаза А ( $\alpha$ -Gal A, известен още като церамид трихексозидаза). В резултат на това се натрупват глоботриаозилцерамид и други гликофинголипиди в клетките на човешкия организъм. Това води до клетъчна дисфункция и микроваскуларна патология и причинява прогресивни органи и тъканни увреждания – предимно неврологични, сърдечно-съдови, мозъчносъдови и бъбречни. Класическият фенотип на болестта на Фабри включва кожни, бъбречни, сърдечни, неврологични и мозъчносъдови прояви, които водят до ранна смърт. Тежко засегнатите пациенти са с липсваща до много слабо доловима ензимна активност. Описани са по-леки фенотипни варианти, при които има доловима, макар и изразено понижена ензимна активност [21]. Последните съобщения показват, че началните прояви при пациентите могат да бъдат под формата на изолирано хронично бъбречно заболяване в крайна фаза (ХБЗ-V ст.) [16] или хипертрофична кардиомиопатия в късна фаза [15, 17, 22]. Болестта на Фабри се среща при 1,2% (6 от 514 изследвани) от мъжете в Япония с ХБЗ-V ст. и при 6,3% (5/79) от мъжете с хипертрофична кардиомиопатия с късно начало [9]. Заболяването обхваща всички етноси, като честотата му на разпространение се определя на около един на 40 000 до 60 000 мъже [9]. Наблюдава се по-висока честота сред етносите, където е описано високо ниво на кръвно родство. В някои от тези региони честотата на болестта достига 1/15 000 – Тайван, сред заселници в северните райони на Северна Америка и др. [9, 23]. Болестта на Фабри засяга предимно мъже, макар че носителите жени са също често засегнати [24].

## Клинична симптоматика

Клиничното начало на болестта при засегнатите мъже е най-често в детските години, като началните прояви на болестта могат да бъдат слабо доловими, поради което много случаи на болестта на Фабри остават недиагностицирани до зряла възраст (средна възраст на диагностициране 29 години), когато патологията вече е напреднала и най-вероятно необратима [2, 4, 6]. Един обстоен преглед на лечението и диагностицирането на болестта на Фабри от Desnick et al. през 2002 г. [5], подчертава значението на създаването на указания за лечение, приспособени към актуалната система на здравеопазване, за правилното медицинско обслужване на тези пациенти. Преди ензимното заместващо

лечение пациентите са лекувани с неспецифични средства за овладяване на болката, бъбречното заболяване в крайна фаза, сърдечните и мозъчносъдовите усложнения, т. е. основно симптоматично лечение. Резултатите от клинични изпитвания показват, че ензимното заместване може да предотврати по-нататъшното влошаване и в някои случаи да обърне развитието на някои от основните патологични последствия на болестта. Ензимното заместващо лечение за увреждания на лизозомните депа е бързо прогресираща сфера на клиничните научни изследвания и е многообещаващо за преодоляване на тежките негативни ефекти на тези редки генетични заболявания [3, 7, 8].

Симптомите в детска възраст са обикновено недоловими и често се свързват с други причини, включително функционални оплаквания. Децата могат да имат остри, необясними епизоди на болка (60-80% от случаите като начало), които често се съпровождат с повишена температура. Съобщава се и за хронична болка или дискомфорт в крайниците – усещане за горещина и студ, непоносимост към физически натоварвания и необясними стомашно-чревни смущения. Може да се наблюдават и кожни симптоми и прояви, включващи ангиокератоми (най-често на корема около пъпа и глутеалните области) и хипохидроза – в 60-90%. Ако има протеинурия в детска възраст, тя е обикновено лека и по-често може да насочи към диагностиката болест на Фабри [2, 6].

Възрастните често са с влошена симптоматика, която е започнала в детството, но може да започне и с изолирана бъбречна недостатъчност в крайна фаза, хипертрофична кардиомиопатия, загуба на слуха и инсулт. Дори при класическо заболяване на Фабри началните симптоми могат да бъдат много разнообразни. Епизодите с болка могат да заглъхнат в зряла възраст. Освен това характерният ангиокератом може да се прояви само в областта на гениталиите [9].

## Диагностициране на болестта на Фабри

Съществуването на лечение, което може да промени развитието на болестта и в известна степен нейната обратимост, извежда на преден план значението на ранната диагностика. При свързано с X-хромозомата заболяване откриването на пробанди води до идентифицирането на много други членове на семейството или фамилията, които са рискови и поради това пълното определяне в поколенията на семейството е критично за ранната диагноза [9, 21]. Критериите за поставяне на диагноза болест на Фабри са представени в табл. 1.

Таблица 1. Диагностични критерии за болестта на Фабри

Диагностична характеристика	Подробности
<i>Големи критерии</i>	
Семейна анамнеза за болестта на Фабри	
Ангиокератом	Глутеална област, корем, гениталии
Бъбречно заболяване	Бъбречна недостатъчност или протеинурия
Очно засягане	корнея-петна
Акропарестезии	Длани и ходила
Хипертрофична кардиомиопатия	задебеляване стената на ЛК (задна стена или септум) повече от 13 mm. Измерването се прави с ЯМР или с 2D ехокардиография. Хипертрофия на лявата камера с ЕКГ при използване критериите на Estes-Rohmhill. ЕКГ оценката трябва да бъде 5 или по-висока ЛК мас индекс с 2D ехо или ЯМР, трябва да бъде над нормалната граница за пола с най-малко 20%.
Други сърдечни критерии (големи)	Аномалии на диастолното пълнене, трябва да се измерва с 2D ехокардиография. Отношението E/A трябва да бъде по-голямо от 2, а времето на забавяне (DT) трябва да бъде 140 msec или по-малко.
Преждевременен ТІА и единичен или множество малки церебрални инфаркти, документирани от невролог	несвързани с диабет, несвързани с хипертония
<i>Малки критерии</i>	
Хронично стомашно-чревно нарушение	Диария, коремна болка (без повръщане, гадене)
Хипохидроза	
Непоносимост към горещина	
Лимфедем	
Увреден слух, тинитус	
Постурална хипотония	
Сърдечни критерии (малки)	Повишен размер на лявото предсърдие на 2D ехография парастернална проекция по дългата ос (PLAX) размерът трябва да бъде > 33 mm, а в проекция с четири камери трябва да бъде > 42 mm Аномалии на проводимостта: AV блок, къс PR-интервал (при липса на данни за синдром на Wolf-Parkinson-White), камерни или предсърдни тахикардии, блок на лявото снопче. Умерена митрална или аортна недостатъчност при липса на други известни клапни аномалии.
Необясними на ЯМР промени в бялото вещество	
Вертиго	
Монокулярна слепота (исхемична оптична невропатия)	
Ставна болка (артралгии/артрит)	Често неразграничими от артрит

Критериите се определят като големи и малки. Възрастни с един голям и един малък или с три малки критерия трябва да бъдат допълнително изследвани за болестта на Фабри. При възрастни с хипертрофична кардиомиопатия като единствен голям критерий трябва да се мисли за болест на Фабри, ако са изключени други причини за сърдечна хипертрофия (като

хипертония и аортна стеноза). При деца на възраст под 16 години един голям критерий или три малки критерия са достатъчно показателни за диагностициране на болестта на Фабри [9]. Рано в хода на болестта пациентите са често неправилно диагностицирани с диагноза от представените по-долу диференциалнодиагностични възможности.

**Потенциални диференциални диагнози:**

- Множествена склероза
- Ревматоиден артрит
- Ревматизъм
- Болест на цекума, синдром на раздразнителното черво, „лактозна непоносимост“
- Невроза
- Порфирия
- Анкилозиращ спондилит
- Феномен на Рейно
- Фибромиалгия
- Хипертензивна нефросклероза
- Идиопатична хипертрофична кардиомиопатия
- Диабетни усложнения (нефропатия, ретинопатия, невропатия)
- Церебрален васкулит
- Съдовомозъчна болест на малките съдове.

Всички, които се оценяват за болестта на Фабри, трябва да бъдат диагностицирани в многопрофилно болнично заведение от специалисти с опит в болестта на Фабри. В идеалния случай екипът трябва да включва специалисти в областта на: нефрологията, неврологията, кардиологията, метаболитната генетика, генетичната консултация, молекулярната генетика и социален работник.

Лабораторната диагностика на болестта на Фабри включва демонстрирането на изразен дефицит или липса на  $\alpha$ -Gal A активност в плазма или левкоцити в периферната кръв. Това изследване може да бъде направено или организирано в рамките на нашата страна, както и да се използват лаборатории в други европейски държави [2, 4, 5, 6, 11, 21].

Потвърждаването на диагноза болест на Фабри при жени е по-трудно. Откриването на носителство с генетичен анализ не е надеждно, тъй като облигатните хетерозиготи имат  $\alpha$ -Gal A активност, която покрива нормалния диапазон. Ако индексът на подозрение е висок, демонстрирането на натрупан в тъканите субстрат (плазма, урина, бъбречна тъкан, сърдечна тъкан) има диагностично значение за болестта на Фабри. Всяка жена, оценявана за болестта на Фабри (според критериите на табл. 1), трябва да мине през молекулярно изследване за идентифициране на причиняващите заболяването мутации на GLA гена или халлотипов анализ. Хетерозиготните жени могат да развият целия симптоматен спектър на болестта на Фабри. Наличието на здрава и мутантна X-хромо-

зома при хетерозиготите определя наличието на мозаична характеристика на нормални и мутантни клетки в различна пропорция в отделните тъкани [25]. В проучване на W. R. Wilcox et al. [24] върху 1077 жени от регистъра на болни с Фабри симптоми за болестта се установяват при 69,4% от тях с първа изява средно на 13-годишна възраст и средна възраст на проява на основни бъбречни, сърдечни и мозъчносъдови прояви – 46 години.

С въвеждането на ензимното заместване и факта, че началните прояви на болестта могат да бъдат незабележими, изследването на асимптомни деца е показано, при положение че семейството е получило подходяща генетична консултация и ще получи подходящо медицинско проследяване.

Пренатална диагноза на болестта на Фабри може да се прави с култура амниоцити или проби с хорионни вѐси, като демонстриране на дефицит на  $\alpha$ -Gal A ензимна активност или чрез директно изследване за мутации [4, 9].

Идентифицирането на показателен случай може да доведе до идентифицирането на повече индивиди, които са рискови за заболяване или за предаване на заболяването на тяхното поколение. Генетична консултация трябва да се предлага на всички индивиди и техните семейства [9, 21].

## НАБЛЮДЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Всички пациенти с болестта на Фабри или за които е установено, че имат  $\alpha$ -Gal дефицит, трябва да бъдат редовно наблюдавани, с обстойна медицинска оценка на състоянието най-малко един път годишно. Предложение за схемите за наблюдаване е дадено на табл. 2 като обобщение на данните от различни автори. Всички жени, за които е известно, че са носители на болестта на Фабри или са значително рискови за това, трябва да се считат като рискови за развитие на усложнения на заболяването и трябва да бъдат оценявани от лекар с опит в болестта на Фабри [5, 9]. Симптомните носители трябва да се проследяват един път годишно в съответствие с протокола за това, даден в табл. 2, с особено внимание върху сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите усложнения на болестта.



Таблица 2. Мониториране на пациенти с потвърдена диагноза болест на Фабри

Параметър	Начално	Периодично
Общ статус, антропометрия, депресивност, лекарствен прием	X	ежегодно
24-часова урина за протеинурия (или отношение протеин/креатинин)	X	1 г. – ХБЗ – 1 и 2 ст. и протеинурия < 1 g/24 h 6 м. ХБЗ – 3 ст. 3 м. – ХБЗ – 1 и 2 ст и протеинурия > 1 g/24 h
Креатининов клирънс (24-часов), креатинини, урея	X	същата периодичност
Електролити	X	същата периодичност
Урина – прясна, микробиология	X	ежегодно
Анализ на сърдечно-съдови рискови фактори	X	ежегодно
Неврологични прояви – акропарестезии, треска, съдови усложнения	X	ежегодно
Стомашно-чревни прояви – коремна болка, диария, гадене, повръщане, загуба на т. т.	X	ежегодно 6 м. при персистиране независимо от лечението
ЯМР на мозъка	X	три години
Ехокардиограма	X	ежегодно
ЕКГ	X	ежегодно
Очен преглед	X	ежегодно
Аудиограма	X	ежегодно
Холтер-монитор	X	при суспектна аритмия

## ЛЕЧЕНИЕ

Специално внимание трябва да се отделя на рисковите фактори за болест на коронарните артерии и инсулт, които трябва да се лекуват оптимално. Пациентите, идентифицирани с болестта на Фабри или носителите на болестта, трябва да се считат за много рискови относно съдови събития и поради това другите рискови фактори за съдови събития, като хипертония, дислипидемия и диабет, трябва да бъдат адекватно и агресивно лекувани. Хипертонията трябва да се лекува своевременно и ефикасно, за да се минимизира бъбречното, сърдечно-съдовото и мозъчносъдовото заболяване. Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или блокери на ангиотензиновия рецептор (ARB) трябва да се имат в съображение за лечение на хипертония, свързана с болестта на Фабри. Понастоящем има данни в подкрепа на това, че използването на ACE инхибитори в контекста на болестта на Фабри ще бъде благоприятно по отношение на протеинурията, респ. ще повлияе позитивно на бъбречната функция [10, 18]. Профилактиката на съдовите събития с аспирин трябва да се прецени при пациенти без противопоказания за използване на медикамен-

та. Неуспешната профилактика с аспирин може да бъде показател за добавянето на антитромботични продукти (дипиридамол). Пациентите с болестта на Фабри не трябва да пушат и винаги трябва да се предлага консултация за спиране на пушенето [19].

Наличие на болка и болезнени епизоди налага съответното лечение. Промените в начина на живот (особено избягване на стимули, които провокират болката при Фабри – умора, недосътъчен сън) и определени профилактични медикаменти могат да бъдат полезни за овладяване на симптомите. Дифенилхидантоин (Dilantin), карбамазепин (Tegretol) и габапентин (Neurontin) са се оказали ефикасни при голяма част от пациентите. Нестероидни противовъзпалителни средства, инхибитори на серотонин или трициклични антидепресанти могат да бъдат полезни при интермитентна болка. Хроничната, инвалидизираща болка се лекува най-добре от експерт в лечението на болката [13, 14].

Коремните оплаквания (напр. болка, диария) изискват задължително и навременно лечение. Метоклопрамид е с данни за добър ефект при по-голяма част от пациентите за подобряване на стомашно-чревните симптоми [1, 20].

Авансирало бъбречно заболяване налага сериозни терапевтични решения. Диализата или трансплантацията удължават живота на пациента, но не променят хода на заболяването в другите органи и системи. Лечението е по-ефективно в по-ранни степени на хроничното бъбречно заболяване с общоприетите принципи на това лечение. Това води до забавяне на прогресията на бъбречното увреждане [12].

Наличието на сърдечно заболяване изисква тези пациенти да бъдат под наблюдението на кардиолог както при прогресиращото сърдечно заболяване, като при някои пациенти може да се наложи дори сърдечна трансплантация [12, 19].

Психосоциална помощ се налага поради хроничния инвалидизиращ характер на болестта на Фабри. Психосоциалните потребности на тази група са значителни [9].

Ензимно заместващо лечение при тези пациенти е основното лечение с решаващо значение върху протичането на заболяването. Указанията за ензимно заместващо лечение са в непрекъснато развитие, тъй като опитът с тази форма на лечение е ограничен. Макар че болестта на Фабри може да не се прояви клинично до зряла възраст, ясно е, че патологичните промени започват в ранното детство. Така че очакванията за най-добра продължителност на живота се свързват с рано започналото лечение. Тъй като публикуваните изпитвания са с пациенти, които в повечето случаи са били с напреднала форма на болестта, използването на тази информация за специфичните указания за лечение е усложнено. Повечето клиницисти приемат, че ензимното заместващо лечение трябва да се провежда при пациенти на всяка възраст и без разлика в пола, които отговарят на следните критерии [5, 8, 9, 18, 19]:

1. Стартиране на терапията – при възрастни в момента на диагностицирането, за деца при развитие на значими симптоми, характерни за болестта, а при асимптомни деца лечението стартира в периода 8-10-годишна възраст.

2. Бъбречна функция – наложително при влошаваща се бъбречна функция (креатининов клирънс в началото, по-малък от 80 ml/min) или персистиращо влошаване с 10% на бъбречната функция е индикация за ензимно заместващо лечение. Наличната протеинурия се счита за индикация за ензимно заместващо лечение.

3. Сърдечни – наложително при всеки пациент с болестта на Фабри и сърдечно заболяване, дефинирано с критериите (табл. 1) за сърдечна диагноза.

4. Неврологични – наложително при преходни исхемични пристъпи, документирани от невролог или рано започващо инфарциране на ЦНС, или необясними, прогресиращи промени на бялото вещество, идентифицирани като съдови промени при изследване с ядрено-магнитен резонанс.

5. Стомашно-чревни – наложително при тежки стомашно-чревни симптоми: коремна болка и диария, особено когато са рефрактерни на друго лечение.

6. Болка – наложително при неповлияваща се невропатична болка, рефрактерна на друго лечение.

Винаги трябва да се съобразяват допълнителни препоръки и коментари при лечението на болестта на Фабри. Нужни са резултати от проучвания с пациенти, които са започнали рано своето лечение, за детайлно уточняване на тези указания. Повечето данни от проучените пациенти показват, че рано започналото лечение, т.е. преди значими прояви или усложнения на болестта, може да подобри резултатите при болните. Ролята на ензимното заместващо лечение при болестта на Фабри в детска възраст също изисква систематизирано проучване. Поради всичко това клиницистите се обединяват около необходимостта пациентите с болестта на Фабри да бъдат включени в поверителен регистър, който да проследява тяхното клинично и терапевтично състояние и да насочва бъдещите проучвания и подробното уточняване на провежданото лечение [7, 10].

## ИЗВОДИ

Болестта на Фабри е рядко заболяване, поради което е обект на ангажираност на малък брой лекари специалисти. Този факт, както и скъпото му лечение, определят голямата му значимост. Навременното стартиране на оптимално ензимозаместително лечение прави прогнозата на пациентите много добра. Всички тези обстоятелства задължават да се изградят ясни и точни принципи на консенсусно поведение при диагностиката, лечението и наблюдението на пациентите. Поради малкия брой на пациентите това е възможно, като се използват данните от различни клинични проучвания и публикации. В направения обзор има представена такава основна информация и може да послужи на лекарите специалисти в клиничната практика, които е възможно да срещнат пациенти с болест на Фабри.

**Библиография**

1. Argoff, C. E. et al. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide – Nucl. Med. Commun., 19, 1998, 887-891.
2. Brady, R. O. et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. – N. Engl. J. Med., 276, 1967, 1163-1167.
3. Brady, R. O. et R. S. Schiffman. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. – JAMA, 284, 2000, 2771-2775.
4. Desnick, R. J., Y. A. Ioannou et C. M. Eng.  $\alpha$  Galactosidase A deficiency: Fabry disease. – In: The Metabolic Bases of Inherited Disease. New York, McGraw Hill, 2001, 3733-3774.
5. Desnick, R. J. et al. Fabry Disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. – An Intern. Med., 138, 2003, 338-346.
6. Desnick, R. J. et al. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. – J. Lab Clin. Med., 81, 1973, 157-171.
7. Eng, C. M. et al. A Phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. – Am. J. Hum. Genet., 68, 2001, 711-722.
8. Eng, C. M. et al. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A replacement therapy in Fabry disease. – N. Engl. J. Med., 345, 2001, 9-16.
9. Eng, M. C. et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. – Genet. Med., 8, 2006, 539-547.
10. Germain, D. P. Fabry disease ( $\alpha$ -galactosidase A deficiency): new therapeutic perspectives. – J. Soc. Biol., 196, 2002, № 2, 183-190.
11. Kint, J. A. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. – Science, 167, 1970, № 922, 1268-1269.
12. Kramer, W. et al. Progressive cardiac involvement by Fabry's disease despite successful renal allotransplantation. – Int. J. Cardiol., 7, 1985, 72-75.
13. Lenoir, G. et al. La maladie de Fabry. Traitement du syndrome acrodyniforme par la carbamazepine. – Arch. Fr. Pediatr., 34, 1977, 704-716.
14. Lockman, L. A. et al. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. – Neurology, 23, 1973, 871-875.
15. Nakao, S. et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. – N. Engl. J. Med., 333, 1995, 288-293.
16. Nakao, S. et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. – Kidney Int., 64, 2003, № 3, 801-807.
17. Sachdev, B. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. – Circulation, 105, 2002, 1407-1411.
18. Schiffmann, R. et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 2000, 365-370.
19. Schaefer, M. R., A. Tytki-Szymanska et M. J. Hiiz. Enzyme replacement therapy for Fabry disease. – Drugs, 69, 2009, 2179-2205.
20. Schiffmann, R. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. – JAMA, 285, 2001, 2743-2749.
21. Sweeley, C. C. et B. Klionsky. Fabry's disease: classification as sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. – J. Biol. Chem., 238, 1963, 3148-3150.
22. von Scheidt, W. et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. – N. Engl. J. Med., 324, 1991, 395-399.
23. West, M. et al. Scottish kindred with Fabry disease. – Acta Paed., 91, 2002, 439S, 116.
24. Wilcox, W. R. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from Fabry registry. – Mol. Genet. Metab., 93, 2008, 112-128.
25. Yoshitama, T. et al. Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. – Am. J. Cardiol., 87, 2001, 71-75.

Постъпил за печат на 11 юли 2011 г.

**ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:**

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:

- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.00 лв./брой

*При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.*

*По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.*

*Всеки рекламодател получава книжки от списанието.*

# Болест на Fabry - общ преглед

Е. Паскалев, Б. Златков, Ж. Филипов

Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“, София

**Ключови думи:** болест на Фабри, диагностика, лечение, клинично проследяване.

## УВОД

Болестта на Фабри се отнася към групата на редките заболявания. Тя се среща при 1,2% (6 от 514 изследвани) от мъжете в Япония с ХБЗ-V ст. и при 6,3% (5/79) от мъжете с хипертрофична кардиомиопатия с късно начало (9). Заболяването обхваща всички етноси, но с различна честота, като средната честотата на разпространение се определя на около един на 40 000 до 60 000 мъже или средно един случай на 100 000 население (9). Болестта е с по-висока честота сред етносите, където е описано високо ниво на кръвно родство. В някои от тези региони честотата на болестта достига 1/15 000 - Тайван, сред заселници в северните райони на Северна Америка и др. (9, 23). Болестта на Фабри засяга клинично предимно мъже, макар че носителите жени са също често засегнати (24).

Болестта на Фабри е свързано с X-хромозомата рецесивно увреждане на лизозомните гена, причинено от дефект в действието на  $\alpha$ -галактозидаза А ( $\alpha$ -Gal A, известен още като церамид трихексозидаза). В резултат на това се натрупва глоботриаозилцерамид и други гликофинголипиди в клетките на човешкия организъм. Това рефлектира върху клетъчно увреждане и микроваскуларна патология. Тези промени стоят в основата на прогресивни органи и тъкани увреждания - предимно неврологични, сърдечно-съдови, мозъчно-съдови и бъбречни. Класическият фенотип на болестта на Фабри включва кожни, бъбречни, сърдечни, неврологични и мозъчно-съдови прояви. Основна характеристика в прогресията им е, че водят до ранна смърт. Тежко засегнатите пациенти са с липсваща до много слабо доловима ензимна активност. Описани са по-леки фенотипни варианти, при които има доловима, макар и изразено понижена ензимна активност (21). Последните съобщения показват, че началните прояви при пациентите могат да бъдат под формата на изолирано хронично бъбречно заболяване в крайна фаза (ХБЗ-V ст.) (16) или хипертрофична кардиомиопатия в късна фаза (15, 17, 22).

## КЛИНИЧНА СИМПТОМАТИКА

Първоначално болестта на Фабри е определяна като заболяване на възрастните мъже, когато развит класическия фенотип. По-късно се говори за „кардиачна“ и „бъбречна“ форми, както и, че хетерозиготните жени са без клинична изява или само „преносители“. Познанията върху естественото развитие на болестта дават възможност сега болестта на Фабри да се описва като широк спектър от хетерогенни прогресивни клинични фенотипове. Техния спектър варира от класическия тежък фенотип при мъже до привидно асимптоматично заболяване, обичайно при жените. Това дава основание

да се приеме, че повечето хетерозиготни жени развиват симптоми, характерни за болестта, но все още неразбираеми механизми.

Болестта има клинично начало при засегнатите мъже най-често в детските години - втората декада от живота, като началните прояви на болестта могат да бъдат слабо доловими, поради което много случаи остават недиагностицирани до зряла възраст (средна възраст на диагностициране е 29 години), когато патологията вече е напреднала и най-вероятно необратима (2, 4, 6). Ранното диагностициране има голяма значимост и е особено важно за резултата от лечението. Това изтъква Desnick et al. през 2002 г. (5) и обосновава необходимостта от създаването на указания за лечение на болестта на Фабри. Преди ензимното заместващо лечение пациентите са лекувани с неспецифични средства за болката, лечение на бъбречното заболяване в крайна фаза, сърдечните и мозъчно-съдовите усложнения т. е. основно симптоматично лечение. Клинични проучвания показват, че ензимното заместване може да предотврати по-нататъшното влошаване, както и да обърне развитието на някои от основните патологични прояви на болестта. Ензимното заместващо лечение за увреждания на лизозомните гена е бързо прогресираща сфера на клиничните научни изследвания и е много обещаващо за преодоляване на тежките негативни ефекти на тези редки генетични заболявания (3, 7, 8).

Симптомите в детска възраст са обикновено нехарактерни и най-често се свързват с други причини. Най-чест при децата имат остри, необясними епизоди на болка (60-80% от случаите като начало) нерядко съпроводени с повишена температура. Типична е хронична болка или дискомфорт в крайниците - усещане за горещина и студ, непоносимост към физически натоварвания с ограничение на физическия капацитет и необясними стомашно-чревни смущения. Болните деца са физически по-слаби от здравите т. е. те спират да почиват по-често при игра, което прави впечатление на родителите. Могат да се наблюдават кожни прояви, включващи ангиокератоми (най-често на корема около пъпа и глутеалните области) и хипохидроза - в 60-90%. Ако има протеинурия в детска възраст, тя е обикновено нискостепенна, което може да насочи към диагнозата болест на Фабри (2, 6).

Възрастните се характеризират с влошена симптоматика, започнала в детството, но заболяването може да се прояви с изолирана бъбречна недостатъчност в крайна фаза или хипертрофична кардиомиопатия или инсулт. Дори при класическо заболяване на Фабри началните симптоми могат да бъдат много разнообразни. Честотата на епизодите с болка могат да заглъхнат в зряла възраст. Освен това характерната ангиокератома може да се прояви само в областта на гениталиите (9).

**ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА БОЛЕСТТА НА ФАБРИ**

Ранната диагностика на заболяването има значение, тъй като съществува ензимозаместително лечение, което може да промени развитието на болестта и в известна степен нейната обратимост. При свързано с X-хромозомата заболяване откриването на пробанди води до идентифицирането на много други членове на семейството или фамилията, които са рискови и поради това пълното определяне в поколенията на семейството е особено важно т. е. критично за ранната диагноза (9, 21). Критериите за поставяне на диагнозата болест на Фабри са представени в **табл. 1**.

Критериите се определят като големи и малки. Възрастни с един голям и един малък или с три малки критерии трябва да бъдат допълнително изследвани за болестта на Фабри. При възрастни с хипертрофична кардиомиопатия като единствен голям критерий трябва да се мисли за болест на Фабри, ако са изключени други причини за сърдечна хипертрофия (като хипертония и аортна стеноза). При деца на възраст под 16 години един голям критерий или три малки критерии са достатъчно показателни за диагностициране на болестта на Фабри (9). Чест в хода на болестта пациентите са неправилно диагностицирани. Диференциалнодиагностичните възможности са представени на **табл. 2**:

Всички, които се оценяват за болестта на Фабри трябва да бъдат диагностицирани в мултидисциплинарно болнично забедение от специалисти с опит в

болестта на Фабри. В идеалния случай екипът трябва да включва специалисти в областта на: нефрология, неврология, кардиология, генетика, генетичната консултация, молекулярната генетика и социален работник.

Лабораторната диагностика на болестта на Фабри включва доказването на дефицит или липса на  $\alpha$ -Gal A активност в плазма или левкоцити в периферната кръв (2, 4, 5, 6, 11, 21).

Потвърждаването на диагнозата болест на Фабри при жени е по-трудно. Откриването на носителство с генетичен анализ не е надеждно, тъй като облигатните хетерозиготи имат  $\alpha$ -Gal A активност, която покрива нормалния диапазон. Ако индексът на подозрение е висок, демонстрирането на натрупан в тъканите субстрат (плазма, урина, бъбречна тъкан, сърдечна тъкан) има диагностично значение за болестта на Фабри. Всяка жена оценявана за болестта на Фабри (според критериите на Таблица 1) трябва да мине през молекулярно изследване за идентифициране на причиняващите заболяването мутации на GLA гена или хаплотипов анализ. Хетерозиготните жени могат да развият целия симптоматичен спектър на болестта на Фабри. Наличието на здрава и мутантна X-хромозома при хетерозиготите определя наличието на мозаична характеристика на нормални и мутантни клетки в различна пропорция в отделните тъкани (25). В проучване на Wilcox, W. R. et al. (24) върху 1077 жени от регистъра на болни с Фабри се установява наличие на симптоми за болестта при 69,4% от тях с първа изява средно

Табл. 1. Диагностични критерии за болестта на Фабри

КРИТЕРИИ	ХАРАКТЕРИСТИКА
<b>Големи критерии</b>	
Семейна анамнеза за болестта на Фабри	
Дигиоцератом	Глутеална област, корем, гениталии
Бъбречно заболяване	Бъбречна недостатъчност или протеинурия
Очно засягане	Корнеа петна
Акропарестезии	Длани и ходила
Хипертрофична кардиомиопатия	Задебеляване стената на ЛК (задна стена или септум) повече от 13 mm. Измерването се прави с ЯМР или с 2D ехокардиография. Хипертрофия на лява камера с ЕКГ при използване критериите на Estes-Rohmhilt. ЕКГ оценката трябва да бъде 5 или по-висока ЛК мас индекс с 2D ехо или ЯМР, трябва да бъде над нормалната граница за пол с най-малко 20%
Малки сърдечни критерии (големи)	Аномалии на диастолното пълнене: трябва да се измерва с 2D ехокардиография. Отношението E/A трябва да бъде по-голямо от 2, а времето на забавяне (DT) трябва да бъде 140 msec или по-малко.
Единично преходно нарушение и единичен или множество малки церебрални инфаркти документирани от невролог	Несвързани с диабет, несвързани с хипертония
<b>Малки критерии</b>	
Единично стомашно-чревно нарушение	Диария, коремна болка (без повръщане, гадене)
Андроза	
Несимптоматичност към горещина	
Съединителен тъканен едем	Длани, предмишница, притибиялни

Таблица 2. Потенциални диференциални диагнози.

Диференциални диагнози
Множествена склероза
Ревматоиден артрит
Ревматизъм
Болест на цекума, синдром на раздразнимото черво, „лактозна непоносимост“
Невроза
Порфирия
Анкилозиращ спондилит
Феномен на Рейно
Фибромиалгия
Хипертензивна нефросклероза
Идиопатична хипертрофична кардиомиопатия
Диабетни усложнения (нефропатия, ретинопатия, невропатия)
Церебрален васкулит
Съдово-мозъчна болест на малките съдове

на 13 годишна възраст и средна възраст на проява на основни бъбречни, сърдечни и мозъчно-съдови прояви - 46 години.

С въвеждането на ензимното заместване и факта, че началните прояви на болестта могат да бъдат незабележими, изследването на асимптоматични деца е показано при положение, че семейството е получило подходяща генетична консултация и ще получи подходящо медицинско проследяване.

Пренатална диагноза на болестта на Фабри може да се прави с култура амниоцити или проби с хорионни въси, като демонстриране на дефицит на  $\alpha$ -Gal A

ензимна активност или чрез директно изследване на мутации (4, 9).

Откриването на показателен случай може да доведе до идентифицирането на повече индивиди, които са рискови за заболяване или за предаване на заболяването на тяхното поколение. Генетична консултация трябва да се предлага на всички индивиди и техните семейства (9, 21).

### НЕФРОПАТИЯ ПРИ БОЛЕСТТА НА ФАБРИ

При естественния ход на заболяването клиничното развитие на нефропатията се иницира през втората декада от живота и включва микроалбуминурия и протеинурия. В тези ранни фази биопсихичните данни показват възможно обратими промени в гломерули, тубули и малкосъдови стриктури, които могат да се установят преди появата на микроалбуминурията. Някои автори показват заличаване на израстъците на подоцитите, фокална и сегментна гломерулосклероза. Нарушаването на бъбречната функция не е характерно за детската възраст, но може да се появи в младежка възраст (20).

Като повечето аспекти на болестта на Фабри бъбречната патология се влошава с годините. При класическите варианти на болестта бъбречните лезии са резултат на натрупване на Gb3 в гломерулни ендотелни клетки, мезангиалните и интерстициалните клетки, както и в подоцитите, които са терминално диференциран епител, който акумулира много на брой миелинподобни субстанции в лизозомите си. Характерна промяна при тях е заличаване на израстъците им. Гликофинголипидни натрупвания се установяват още в епителните клетки на примката на Хенле и дисталните тубули, както и в ендотелните и гладкомускулните клетки на бъбречните артериоли (12, 25).

Таблица 3. Мониторинг на пациенти с потвърдена диагноза болест на Фабри.

ПАРАМЕТЪР	НАЧАЛНО	ПЕРИОДИЧНО
Общ статус, антропометрия, депресивност, лекарствен прием	X	Ежегодно
24 ч. урина за протеинурия (или отношение протеин/креатинин)	X	1 г - ХБЗ-1 и 2 ст. и протеинурия <1 г/24 ч.
6 м. - ХБЗ-3 ст.		
3 м. - ХБЗ-1 и 2 ст и протеинурия >1 г/24 ч.		
Креатининов клирънс(24-часов), креатинини, урея	X	Същата периодичност
Електролити	X	Същата периодичност
Урина - прясна, микробиология	X	Ежегодно
Анализ на сърдечно-съдовирискови фактори	X	Ежегодно
Неврологични прояви - акропарестезии, треска, съдови усложнения	X	Ежегодно
Стомашно-чревни прояви - коремна болка, диария, гадене, повръщане, загуба на т. т.	X	Ежегодно
6 м. - при персистиране независимо от лечението		
ЯМР на мозъка	X	Три години
Ехокардиограма	X	Ежегодно
ЕКГ	X	Ежегодно
Очен преглед	X	Ежегодно
Аудиограма	X	Ежегодно
Холтер монитор	X	При suspectна аритмия

Бъбречните увреждания се манифестират клинично най-често с микроалбуминурия или протеинурия през втората или третата декада от живота, което подобрява на диабетната нефропатия директно резултира върху прогресията и прогнозата на Фабри нефропатията. С напредване на времето протеинурията се влошава. Постепенно се развива изостенурия и нарушения на тубулната реабсорбция, секреция и екскреция. Първоначално гломерулната компенсация - хиперфилтрацията, може да маскира увреждането на бъбречната функция, но вече немалък брой нефрони са увредени и бъбречната функция ще се влошава прогресивно. Глобално нарушена бъбречна функция и азотемия се наблюдава през третата до петата декада. В този стадий доминират фиброза, склероза и тубулна атрофия, които водят до напреднала хронична бъбречна недостатъчност, обичайно наблюдавана през четвъртата и петата декада от живота при мъжете. Нефрологичните аспекти на болестта на Фабри са свързани с много повишена заболяемост и смъртност при пациентите. Прогресиването на бъбречната недостатъчност в краен стадий при нелекувани пациенти е първопричина за смърт на пациентите. Нелекуваните пациенти потрудно осъществяват диализно лечение или бъбречна трансплантация (11, 20, 25).

В едно проучване върху болни с болест на Фабри се установява чрез компютърна томография или ядрено-магнитен резонанс в 50% от тях наличие на паралелни кисти и кисти на бъбречния синус. Тяхното развитие все още няма достатъчно обяснение, но тяхното наличие може да се използва в подкрепа на диагнозата на болестта (2, 25).

Състоянието на бъбречната функция трябва да бъде проследявано при всеки пациент чрез определяне на серумен креатинин, цистатин С, изчислена гломерулна филтрация, общ белтък, албумин, микроалбуминурия, протеинурия, екскреция с урината на натрий. В ранните стадии на заболяването е необходимо качествено определяне на креатининовия клирънс. Определяне на съотношението протеин/креатинин в урината и изчислена гломерулна филтрация по MDRD формула дава достатъчно точни резултати за състоянието на бъбречната функция. (10). Уринната белтъчна екскреция е строго асоциирана с прогресията на бъбречното заболяване, както при мъже, така и при жени с болест на Фабри (11).

#### НАБЛЮДЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Всички пациенти с болестта на Фабри или за които е установено, че имат  $\alpha$ -Gal дефицит, трябва да бъдат редовно наблюдавани, с обстойна медицинска оценка на състоянието най-малко един път годишно. Предложение за схемите за наблюдение е дадено на таблица 3 като обобщение на данните от различни автори. Всички жени, за които е известно, че са носители на болестта на Фабри или са значително рискови за това, трябва да се считат като рискови за развитие на усложнения на заболяването и трябва да бъдат оценявани от лекар с опит в болестта на Фабри (5, 9). Симптоматичните носители трябва да се проследяват един път годишно в съответствие с протокола за това даден в таблица 3 с особено внимание върху сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите усложнения.

#### ЛЕЧЕНИЕ

Специално внимание трябва да се отделя на рисковите фактори за болест на коронарните артерии и инсулт, които трябва да се лекуват оптимално. Пациентите, идентифицирани с болестта на Фабри или носителите на болестта трябва да се считат за много рискови относно съдови събития и поради това групите рискови фактори за съдови събития като хипертония, дислипидемия и диабет трябва да бъдат адекватно и агресивно лекувани. Хипертонията трябва да се лекува своевременно и ефективно за да се минимизира бъбречното, сърдечно-съдовото и мозъчно-съдовото заболяване. Инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) или блокери на ангиотензиновия рецептор (ARB) трябва да се имат в съображение за лечение на хипертония свързана с болестта на Фабри. Понастоящем има данни в подкрепа на това, че използването на ACE инхибитори в контекста на болестта на Фабри ще бъде благоприятно по отношение на протеинурията респ. ще повлияе позитивно на бъбречната функция (10, 18). Профилактиката на съдовите събития с аспирин трябва да се прецени при пациенти без противопоказание за използване на медикамента. Неуспешната профилактика с аспирин може да бъде показателно за добавянето на антитромботични продукти (дипиридагол). Пациентите с болестта на Фабри не трябва да пушат и винаги трябва да се предлага консултация за спиране на пушенето (19).

Наличие на болка и болезнени епизоди налага съответното лечение. Промените в начина на живот (особено избягване на стимули, които провокират болката при Фабри - умора, недостатъчен сън) и определени профилактични медикаменти могат да бъдат полезни за овладяване на симптомите. Дифенилхидантоин (Dilantin), карбамазепин (Tegretol) и габапентин (Neurontin) са се оказали ефективни при голяма част от пациентите. Нестероидни противовъзпалителни средства, инхибитори на серотонин или трициклически антидепресанти могат да бъдат полезни при интермитентна болка. Хроничната, инвалидизираща болка се лекува най-добре от експерт в лечението на болката (13, 14).

Коремните оплаквания (напр. болка, диария) изискват задължително и навременно лечение. Метоклопрамид е с данни за добър ефект при по-голяма част от пациентите т. е. да подобрят стомашно-чревните симптоми (1, 20).

Авансирало бъбречно заболяване налага сериозни терапевтични решения. Диализата или трансплантацията уължават живота на пациента, но не променят хода на заболяването в другите органи и системи. Лечението е по-ефективно в по-ранни степени на хроничното бъбречно заболяване с общоприетите принципи на това лечение. Това води до забавяне на прогресията на бъбречното увреждане (12).

Наличие на сърдечно заболяване изисква тези пациенти да бъдат под наблюдението на кардиолог както при прогресиращото сърдечно заболяване, като при някои пациенти може да се наложи дори сърдечна трансплантация (12, 19).

Психосоциална помощ се налага поради хроничния инвалидизиращ характер на болестта на Фабри. Психосоциалните потребности на тази група са значителни (9).

Ензимно заместващо лечение при тези пациенти е основното лечение с решаващо значение върху протича-



нето на заболяването. Указанията за ензимно заместващо лечение са в непрекъснато развитие, тъй като опитът с тази форма на лечение е ограничен. Макар че болестта на Фабри може да не се прояви клинично до зряла възраст, ясно е че патологичните промени започват в ранното детство. Така, че очакванията за най-добра прогъжителност на живота се свързват с ранно започналото лечение. Тъй като публикуваните изпитвания са с пациенти, които в повечето случаи са били с напреднала форма на болестта, използването на тази информация за специфичните указания за лечение е усложнено. Повечето клиницисти приемат, че ензимното заместващо лечение трябва да се провежда при пациенти на всяка възраст и без разлика в пола, които отговарят на следните критерии (5, 8, 9, 18, 19).

1. Стартиране на терапията - при възрастни в момента на диагностицирането, за деца при развитие на значими симптоми, характерни за болестта, а при асимптоматични деца лечението стартира в периода 8-10 г. възраст.
2. Бъбречна функция - наложително при влошаваща се бъбречна функция (креатининов клирънс в началото по-малък от 80 ml/min) или персистиращо влошаване с 10% на бъбречната функция е индикация за ензимно заместващо лечение. Налична протеинурия се счита за индикация за ензимно заместващо лечение.
3. Сърдечни - наложително при всеки пациент с болестта на Фабри и сърдечно заболяване, дефинирано с критериите (таблица 1) за сърдечна диагноза.
4. Неврологични - наложително при преходни исхемични пристъпи, документирани от невролог или ранно започващо инфарктиране на ЦНС, или необясними, прогресирани промени на бялото вещество, идентифицирани като съдови промени при изследване с ядрено-магнитен резонанс.
5. Стомашно-чревни - наложително при тежки стомашно-чревни симптоми: коремна болка и диария, особено когато са рефрактерни на друго лечение.
6. Болка - наложително при неповлияваща се невропатична болка, рефрактерна на друго лечение.

### ЕНЗИМНО ЗАМЕСТВАЩО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ БОЛЕСТ НА ФАБРИ

Основно значение при лечението на болестта на Фабри има използване на ензимни препарати за преодоляване на ендогенния ензимен дефицит. Ензимното заместващо лечение (ЕЗЛ) се осъществява с ензимни препарати агалзидаза алфа 0,2 мг/кг т.т. на веки две седмици и агалзидаза бета по 1 мг/кг т.т. на всеки две седмици. Данните от проучванията показват добри резултати при сърдечни, бъбречни и цереброваскуларни промени, както и когато крайна цел са били случаите на смърт. Резултатите са положителни и по-категорични по отношение на дозата от 1 мг/кг т.т. в сравнение с доза 0,2 мг/кг т.т. Двата използвани ензимни препара-

ти се използват в Европа от 2001 г. Най-често ефекта от ензимното замествателно лечение е изследван според плазмените нива на GL-3. Клиничните проучвания доказват сигнификантно намаление на плазмените нива при лечението с двата продукта. За отбелязване е, че при агалзидаза бета се получава по-бързо понижение и нормализиране на плазмените нива. При лечение с агалзидаза алфа има частично намаление - до 54% (3, 8, 9).

При обследване на хистологичното определяне на депозицията на GL-3 в съвкупния ендотел на бъбречна тъкан се доказва нормализация на тези отлагания при лечение с агалзидаза бета, докато при агалзидаза алфа се демонстрира липса на терапевтичен отговор. Уринната екскреция на GL-3 се намалява сигнификантно и при двата вида лечение в сравнение с изходните и стойности макар, че малко проучвания демонстрират нормализиране на уринните нива. Не са достатъчни данните относно сравняване на действието на двата препарата (13).

При определяне повлияването на бъбречната функция при пациенти с нормална или леко нарушена функция и двата ензимни препарата дават добри резултати - задържане на бъбречната функция на стабилно ниво при изходните стойности за период от 54 седмици. При нарушена изходна бъбречна функция при лекуваните пациенти ЕЗЛ дава различни резултати в различните проучвания - както подобряване, така и влошаване на креатининовия клирънс. В голяма степен тези резултати са повлияни от използването на допълнително лечение на пациентите - по повод на хипертония и протеинурия (14, 22, 23).

Протеинурията е независим рисков фактор за прогресията на бъбречното заболяване. При провеждането на ЕЗЛ авторите на различните проучвания демонстрират различни резултати - стабилизиране на протеинурията на изходните и стойности за 35 месеца, както и несигнификантно намаление на протеинурията, като преобладават по-значими положителни резултати при използва на агалзидаза бета (11, 24).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болестта на Фабри е рядко заболяване, поради което е обект на ангажираност на малък брой лекари. Този факт, както и скъпото му лечение, определят голямата му значимост. Навременното стартиране на оптимално ензимозамествателно лечение правят прогнозата на пациентите много добра. Всички тези обстоятелства задължават да се изградят ясни и точни принципи на поведение при диагностиката, лечението и наблюдението на пациентите. Поради малкия брой на пациентите това е възможно като се използват данните от различни клинични проучвания и публикации. В направеният обзор има представена такава основна информация, която може да послужи в клиничната практика при пациенти с болест на Фабри.

### Литература

1. Argoff, C. E., Barton N. W., Brady R. O., Ziessman H. A. *Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide*. Nucl Med Commun 1998, 19, 887-891.
2. Brady, R. O., Gal A. E., Bradley R. M., et al. *Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency*. N Engl J Med 1967, 276, 1163-1167.
3. Brady, R. O., Schiffman R. S. *Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease*. JAMA 2000, 284, 2771-2775.
4. Desnick, R. J., Ioannou Y. A., Ehg C. M. - *Galactosidase A deficiency: Fabry disease*. In: *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill, 2001, 3733-3774.
5. Desnick, R.J., Brady R., Barranger J., et al. *Fabry Disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy*. An Intern Med. 2003, 138, 338-346.
6. Desnick, R.J., Allen K. Y., Desnick S. J., et al. *Fabry's disease: enzymatic*



- diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973; 81; 157-171.
7. Eng, C. M., Banikazemi M., Gordon R. E., et al. A Phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001; 68, 711-722.
  8. Eng, C. M., Guffon N., Wilcox W. R., et al. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A replacement therapy in Fabry disease. *N Engl J Med* 2001, 345, 9-16.
  9. Eng, M. C., P. G. Dominique, M. Banikazemi, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine*, 2006, 8, 539-547.
  10. Germain, D. P. Fabry disease ( $\alpha$ -galactosidase A deficiency): new therapeutic perspectives. *J Soc Biol* 2002, 196 (2), 183-190.
  11. Klint, J. A. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science* 1970, 167(922), 1268-1269.
  12. Kramer, W., Thormann J., Mueller K., Frenzel H. Progressive cardiac involvement by Fabry's disease despite successful renal allotransplantation. *Internat J Cardiol* 1985, 7, 72-75.
  13. Lenoir, G., Rivron M., Gubler M. C., et al. La maladie de Fabry. Traitement du syndrome acrodyniforme par la carbamazepine. *Arch Fr Pediatr* 1977, 34, 704-716.
  14. Lockman, L. A., Hunninghake D. B., Krivit W., Deanick R. J. Relief of pain of Fabry's disease by diphenhydantoin. *Neurology* 1973, 23, 871-875.
  15. Nakao, S., Takenaka T., Maeda M., et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995, 333, 288-293.
  16. Nakao, S., Kodama C., Takenaka T., et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype. *Kidney Int.* 2003, Sep, 64(3), 801-807.
  17. Sachdev, B., Takenaka T., Teraguchi H., et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002, 105, 1407-1411.
  18. Schiffmann, R., Murray G. J., Treco D., et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97, 365-370.
  19. Schaefer, M. R., A. Tytki-Szymanska and M. J. Hiz. Enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Drugs*, 2009, 69, 2179-2205.
  20. Schiffmann, R., Kopp J. E., Austin H. A., et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285, 2743-2749.
  21. Sweeley, C. C., Khonsky B. Fabry's disease: classification as sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1963, 238, 3148-31450.
  22. von Scheidt, W., Eng C. M., Fitzmaurice T. F., et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991, 324, 395-399.
  23. West, M., Dyack S., Riddell C., et al. Scotia kindred with Fabry disease. *Acta Paed* 2002, 91, 439S, 116.
  24. Wilcox, W. R., J. P. Oliveira, R. J. Hopkin, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from Fabry registry. *Mol Genet Metab*, 2008, 93, 112-128.
  25. Yoshitama, T., Nakao S., Takenaka T., et al. Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 2001, 87, 71-75.

## Консенсус за диагностика, проследяване и лечение на пациенти с болест на Фабри

Е. ПАСКАЛЕВ<sup>1</sup>, Б. ЗЛАТКОВ<sup>1</sup>, Ж. ФИЛИПОВ<sup>1</sup>, М. ДИМИТРОВ<sup>1</sup>, М. ОРТОВА<sup>1</sup>, М. ПЕТРОВА<sup>1</sup>, Т. МЕТОДИЕВА<sup>1</sup>, Л. ХРИСТОВА<sup>1</sup>, Д. ГЕНОВ<sup>1</sup>, И. ТЪРНЕВ<sup>2</sup>, В. ГЕРГЕЛЧЕВА<sup>2</sup>, З. КУНЕВА<sup>3</sup>, З. ДЕМЕРДЖИЕВА<sup>4</sup>, Е. ТРЕНДАФИЛОВА<sup>5</sup>, М. КРУПЕВ<sup>6</sup>, Н. ТЕМЕЛКОВА<sup>7</sup> И М. СЛАВОВА<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“ – София

<sup>2</sup>Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“ – София

<sup>3</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“ – София

<sup>4</sup>Клиника по дерматология, Токуда Болница – София

<sup>5</sup>Клиника по очни болести, УМБАЛ „Александровска“ – София

<sup>6</sup>Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“ – София

<sup>7</sup>Клиника по хематология, УМБАЛ „Александровска“ – София

<sup>8</sup>Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“ – София

## Consensus on diagnostics, follow-up and treatment of patients with Fabry's disease

E. PASCALEV<sup>1</sup>, B. ZLATKOV<sup>1</sup>, ZH. FILIPOV<sup>1</sup>, M. DIMITROV<sup>1</sup>, M. ORTOVA<sup>1</sup>, M. PETROVA<sup>1</sup>, L. HRISTOVA<sup>1</sup>, D. GENOV<sup>1</sup>, I. TARNEV<sup>2</sup>, V. GERGELCHEVA<sup>2</sup>, Z. KUNEVA<sup>3</sup>, Z. DEMERDZHIEVA<sup>4</sup>, E. TREDAFILOVA<sup>5</sup>, M. KRUPEV<sup>6</sup>, N. TEMELKOVA<sup>7</sup> AND M. SLAVOVA<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Nephrology and Transplantation, University Hospital "Alexandrovska" – Sofia

<sup>2</sup>Clinic of Neurology, University Hospital "Alexandrovska" – Sofia

<sup>3</sup>Clinic of Cardiology, University Hospital "Alexandrovska" – Sofia

<sup>4</sup>Clinic of Dermatology, University Hospital "Tokuda" – Sofia

<sup>5</sup>Clinic of Ocular Diseases, University Hospital "Alexandrovska" – Sofia

<sup>6</sup>Clinic of Imaging Diagnostics, University Hospital "Alexandrovska" – Sofia

<sup>7</sup>Clinic of Hematology, University Hospital "Alexandrovska" – Sofia

<sup>8</sup>Clinic of Endocrinology, University Hospital "Alexandrovska" – Sofia

Консенсусът е изработен и приет от експертна група специалисти по редки болести в съответствие с Европейските насоки за Добра клинична практика при пациенти с болест на Фабри

### Характеристика, епидемиология, унаследяване

Болестта на Фабри (БФ) е свързано с Х-хромозомата рецесивно нарушение на гликофинголипидния катаболизъм, причинено от унаследен генетичен дефект, водещ до дефицит на лизозомния ензим  $\alpha$ -галактозидаза А ( $\alpha$ -Gal A, известен още като керамид

трихексозидаза). В резултат на това се натрупват гликолипиди, основно глоботриаозилцерамид (Gb-3), в лизозомите на клетките на много тъкани в човешкия организъм (най-много в миокарда, нервните клетки, ендотелните съдови клетки, бъбречните епителни клетки и глумерулните ендотелни клетки). Това води до клетъчна дисфункция и микроваскуларна патология и причинява

прогресивни органи и тъканни увреждания – предимно неврологични, сърдечно-съдови, мозъчносъдови и бъбречни. Класическият фенотип на болестта на Фабри включва кожни, бъбречни, сърдечни, неврологични и мозъчносъдови прояви, които водят до ранна смърт. Тежко засегнатите пациенти са с липсваща до много слабо доловима ензимна активност. Описани са по-леки фенотипни варианти, при които има доловима, макар и изразено понижена ензимна активност [21, 22].

Болестта на Фабри е описана за първи път през 1898 г. от Андерсон и Фабри. Най-значимото усложнение на заболяването е прогресивната загуба на бъбречна функция, което повишава риска за съдови инциденти, първично характерни за развитието на болестта. Всичко това предопределя по-ранната смъртност – до 50 г. при мъже и до 70 г. при жени.

Класическата болест на Фабри е прогресивно мултисистемно заболяване, главно проявено клинично при мъже, характеризиращо се с ангиокератома, хипохидроза и акропарестезия в детската възраст, последвано от бъбречна недостатъчност, левокамерна хипертрофия, инсулт през трета/четвърта декада и ранна смъртност в петата декада от живота. При мъжете с болестта на Фабри нивата на  $\alpha$ -галактозидаза А ( $\alpha$ -Gal А) са класически много ниски или неоткриваеми. Проучванията през последното десетилетие показват, че има мъже с клинично изявена болест и различни нива на остатъчна ензимна активност. Първата описана форма на болестта е т.нар. „сърдечна” форма (или фенотип) при мъже, с изолирана левокамерна хипертрофия (ЛКХ) и/или кардиомиопатия, представени през шестата декада и без класическите прояви на болестта. Пациентите с тази форма могат да имат протеинурия, но бъбречната функция е нормална за възрастта. По-късно, след първоначални скринингови изследвания при пациенти на диализно лечение е описан „бъбречен” вариант, също без класически кли-

нични изяви при пациентите. Тази форма е описана като „интермедиерен” фенотип между класическия и сърдечния вариант. Сърдечната и бъбречната форма са определени като атипични форми на болестта на Фабри. Генетичната основа на вариабилната пенетрация и експресия е все още неопределена. Приема се, че атипичните форми се дължат на мутации, кодиращи мутантния ензимен белтък, или на лезии, редуциращи нивата на транскрипция. И при двата варианта се получава редуциране на ензимната активност, която остава обаче значителна (1-12% от нормалната). Тези хипотези все още се обсъждат, като има автори, които приемат възможността, че липсва генотипно-фенотипна корелация. Хетерозиготните жени с мутация, която съответства на класическата болест на Фабри, могат да са с атипична форма на болестта, като се приеме, че едната инактивирана X-хромозомна функция се проявява в намалена ензимна активност. Това обаче се опровергава в известна степен от факта, че повечето жени с болестта на Фабри имат класическа форма, но с по-късна изява и/или по-слабо изявени класически симптоми [22].

Честотата на класическата форма на болестта на Фабри се определя на 1 случай на 117 000 души или 1 на 40 000 мъже. От проучванията върху високорискови популации – пациенти с ЛКХ с неустановена етиология, честотата на болестта се определя на 1% и повече. Случаите с дефицит на ензима  $\alpha$ -Gal А при новородени е 1 на 3100 и съотношение 11:1 на по-късна клинична изява спрямо класическа форма. При диализните пациенти честотата сред мъжете е 0,33%, а сред жените е 0,1%. Проучвания при пациентите с инсулт през четвърта декада установяват честота на БФ от 0,8% до 2,4%. Само две проучвания са върху бъбречно трансплантирани пациенти, т.е. данните са недостатъчни. Няма проучвания за БФ върху пациенти с хронично бъбречно заболяване [22].

Болестта на Фабри се среща при 1,2% (6 от 514 изследвани) от мъжете в Япония с

ХБЗ V ст. и при 6,3 % (5/79) от мъжете с хипертрофична кардиомиопатия с късно начало [9]. Заболяването обхваща всички етноси, като средната честота на разпространение се определя на около 1 на 40 000 до 60 000 мъже [9]. Поради тази своя характеристика БФ се отнася към групата на редките болести. Наблюдава се по-висока честота сред етносите, където е описано високо ниво на кръвно родство. Болестта на Фабри засяга клинично предимно мъже, макар че носителите жени често също са засегнати [25].

### Клинична симптоматика

При засегнатите мъже клиничното начало на болестта най-често е в детските години, като началните прояви могат да бъдат слабо доловими, поради което много случаи на болестта на Фабри остават недиагностицирани до зряла възраст (средна възраст на диагностициране 29 години), когато патологията вече е напреднала и най-вероятно необратима [2, 4, 6]. Обстоен преглед на лечението и диагностицирането на болестта на Фабри от Desnick et. al. през 2002 г. [5] подчертава значението на създаването на указания за лечение на болестта на Фабри, приспособени към актуалната система на здравеопазване за правилното медицинско обслужване на тези пациенти. Преди ензимното заместващо лечение пациентите са лекувани с неспецифични средства за овладяване на болката, бъбречното заболяване в крайна фаза, сърдечните и мозъчносъдовите усложнения, т.е. основно симптоматично лечение. Резултатите от клинични изпитвания показват, че ензимното заместване може да предотврати по-нататъшното влошаване и в някои случаи да обърне развитието на някои от основните патологични последици на болестта. Ензимното заместващо лечение при лизозомните болести на натрупване е бързо прогресираща сфера на клиничните научни изследвания и е много обещаващо за преодоляване на тежките негативни ефекти на тези редки генетични заболявания [3, 7, 8].

Симптомите в детска възраст са обикновено недоловими и често се свързват с други причини, включително функционални оплаквания. Децата могат да имат остри, необясними епизоди на болка (60-80% от случаите като начало), които често се съпровождат с повишена температура. Съобщава се и за хронична болка или дискомфорт в крайниците – усещане за горещина и студ, непоносимост към физически натоварвания и необясними стомашно-чревни смущения и коремна болка. Може да се наблюдават и кожни симптоми и прояви, включващи ангиокератоми (най-често на корема около пъпа и глутеалните области) и хипохидроза – при 60-90%. Ако има протеинурия в детска възраст, тя обикновено е лека, но може да насочи към диагнозата болест на Фабри [2, 6].

Възрастните често са с влошена симптоматика, която е започнала в детството, но може да се представят и с изолирана бъбречна недостатъчност в крайна фаза, хипертрофична кардиомиопатия, загуба на слуха и инсулт. Дори при класическо заболяване на Фабри началните симптоми са много разнообразни. Честотата на епизодите с болка може да намалее в зряла възраст. Освен това характерната ангиокератома може да бъде локализирана не само в областта на гениталиите и корема – напр. долни крайници [9].

### Диагностика

Съществуването на лечение, което може да промени развитието на болестта и в известна степен нейната обратимост, извежда на преден план значението на ранната диагностика. При свързано с X-хромозомата заболяване откриването на пробанди води до идентифицирането на много други членове на фамилията, които са рискови, и поради това пълното определяне при поколенията на семейството е критично за ранната диагноза [9, 21, 22]. Критериите за поставяне на диагноза болест на Фабри са представени в табл. 1.

Таблица 1. Диагностични критерии за болестта на Фабри

Диагностична характеристика	Подробности
<i>Големи критерии</i>	
Фамилна анамнеза за болест на Фабри	
Ангиокератом	Глутеална област, корем, гениталии
Бъбречно заболяване	Бъбречна недостатъчност или изолирана протеинурия
Очно засягане	Корнеални петна
Акропарестезии	Длани и ходила
Хипертрофична кардиомиопатия	Задебеляване стената на ЛК (задна стена или септум) повече от 13 mm. Измерването се прави с ЯМР или с 2D ехокардиография. Хипертрофия на лява камера с ЕКГ при използване критериите на Estes-Rohmhit. ЕКГ оценката трябва да бъде 5 или по-висока. ЛК масиндекс с 2D ехо или ЯМР трябва да бъде с най-малко 20% над нормалната граница за пол
Други сърдечни критерии (големи)	Аномалии на диастолното пълнене – трябва да се измерва с 2D ехокардиография. Съотношението E/A трябва да бъде по-голямо от 2, а времето на забавяне (DT) трябва да бъде 140 ms или по-малко
Преждевременен ПА и единичен или множество малки церебрални инфаркти, документирани от невролог	Несвързани с диабет, несвързани с хипертония
<i>Малки критерии</i>	
Хронично стомашно-чревно нарушение	Диария, коремна болка (без повръщане, гадене)
Хипохидроза	
Непоносимост към горещина, студ	
Лимфедем	
Увреден слух, тинитус	
Постурална хипотония	
Сърдечни критерии (малки)	Повишен размер на ляво предсърдие на 2D ехография при парастернална проекция по дългата ос (PLAX), размерът трябва да бъде > 33 mm, а в проекция с четири камери трябва да бъде > 42 mm Аномалии на проводимостта: AV блок, къс PR интервал (при липса на данни за синдром на Wolf-Parkinson-White), камерни или предсърдни тахикардии, ляв бедрен блок Умерена митрална или аортна инсуфициенция при липса на други известни клапни аномалии
Необясними на ЯМР промени в бялото вещество	
Вертиго	
Монокуларна слепота (исхемична оптична невропатия)	
Ставна болка (артралгии/артрит)	Често неразграничени от артрит

Критериите се определят като големи и малки. Възрастни с един голям и един малък или с три малки критерия трябва да бъдат допълнително изследвани за болестта на

Фабри. При възрастни с хипертрофична кардиомиопатия като единствен голям критерий трябва да се мисли за болест на Фабри, ако са изключени други причини за сър-

дечна хипертрофия (като хипертония и аортна стеноза). При деца на възраст под 16 години един голям критерий или три малки критерия са достатъчно показателни за диагностициране на болестта на Фабри [9]. Рано в хода на болестта пациентите често неправилно са диагностицирани според представените диференциалнодиагностични възможности (табл. 2).

**Таблица 2. Потенциални диференциални диагнози**

Диференциални диагнози
Множествена склероза
Ревматоиден артрит
Ревматизъм
Целиакия, синдром на раздразнимото черво, лактозна непоносимост
Невроза
Порфирия
Анкилозиращ спондилит
Феномен на Рейно
Фибромиалгия
Хипертензивна нефросклероза
Идиопатична хипертрофична кардиомиопатия
Диабетни усложнения (нефропатия, ретинопатия, невропатия)
Церебрален васкулит
Мозъчносъдова болест на малките съдове

Всички, които се оценяват за болестта на Фабри, трябва да бъдат диагностицирани в мултидисциплинарно болнично заведение от специалисти със съответния опит. В идеалния случай екипът трябва да включва специалисти в областта на: нефрологията, неврологията, кардиологията, молекулярната генетика, генетичната консултация и социален работник.

Лабораторната диагностика на болестта на Фабри включва демонстрирането на изразен дефицит или липса на  $\alpha$ -Gal A активност. Това изследване може да бъде направено или организирано в рамките на нашата страна, както и да се използват лаборатории в други европейски страни [2, 4, 5, 6, 11, 21].

Потвърждаването на диагнозата болест на Фабри при жени е по-трудно. Откриването на носителство с ензимен анализ не е надеждно, тъй като облигатните хетерозиготи имат  $\alpha$ -Gal A активност, която покрива нормалния диапазон. Ако индексът на подозрение е висок, демонстрирането на натрупан в тъканите субстрат (плазма, урина, бъбречна тъкан, сърдечна тъкан) има диагностично значение за болестта на Фабри. Хетерозиготните жени могат да развият целия симптоматичен спектър на болестта на Фабри. Наличието на здрава и мутантна X-хромозома при хетерозиготите определя наличието на мозаична характеристика на нормални и мутантни клетки в различна пропорция в отделните тъкани [26]. В проучване на W. R. Wilcox et al. [25] върху 1077 жени от регистъра на болни с Фабри се установява наличие на симптоми за болестта при 69,4% от тях с първа изява средно на 13-годишна възраст и средна възраст на проява на основните бъбречни, сърдечни и мозъчносъдови прояви 46 години.

С въвеждането на ензимното заместване и фактът, че началните прояви на болестта могат да бъдат незабележими, изследването на асимптомни деца е показано, при положение че семейството е получило подходяща генетична консултация и ще получи подходящо медицинско проследяване.

Пренатална диагноза на болестта на Фабри може да се прави с култура амниоцити или проби с хорионни вѐси чрез демонстриране на дефицит на  $\alpha$ -Gal A ензимна активност или чрез директно изследване за мутации [4, 9].

Доказването на пробанд може да доведе до идентифицирането на повече индивиди, които са рискови за заболяване, или за предаване на заболяването на тяхното поколение. Генетична консултация трябва да се предлага на всички индивиди и техните семейства [9, 21].

Особено важен остава скринингът за откриване на пациенти с БФ. На скрининг подлежат [22]:

1. Мъже с ХБЗ с неустановена етиология на възраст под 50 год.

2. Жени с ХБЗ с неустановена етиология, независимо от възрастта или липсата на симптоми, характерни за БФ.

Като първа стъпка за скрининг за БФ е препоръчително определянето на ензимната активност на  $\alpha$ -Gal A при мъже, а при случаите с понижена ензимна активност се провежда генетичен тест за определяне на мутацията.

Като първа стъпка за скрининг при жени, суспектни за БФ, се препоръчва използването на генетичен тест.

Измерването на  $\alpha$ -Gal A активност в левкоцити се определя като златен стандарт за скрининг на БФ при мъже. Този метод има специфичност и чувствителност приблизително 100%. Използването на DBS (dried blood spot test) се определя като алтернативен тест с предимства за по-лесно съхраняване и транспортиране при стайна температура за няколко дни [22].

Определящ за диагнозата при болестта на Фабри е анализът на генната мутация. GLA генните мутации, предизвикващи болестта на Фабри, са единични базови промени, водещи до чувствителни или нечувствителни мутации или ефективни комбинации от вмъкнати части, малки делеции и инсерции, но са възможни и обширни генни промени (при < 5% от пациентите). Корелацията между специфичната мутация, т.е. генотипа, и тежестта на заболяването, т.е. фенотипа, е слаба. В единични случаи мутацията може да даде информация относно прогнозата и лечението. Някои мутации често са асоциирани с атипични форми на болестта, напр.: p.N215S, която се свързва със сърдечен фенотип, протичащ само с ЛКХ. Необходимо е да се определи последователността на GLA гена. По-голяма част от мутациите са „уникални”, или „лични”, т.е. характерни само за определени фамилии. Това има значение за диагностиката на други членове от фамилията. Трябва да се има предвид, че са възможни нови мутации, поради което генетичният анализ е от голямо значение [22].

Наред с изследване нивото на ензимна активност и с генетичния анализ, определянето на акумулираните субстанции – основно глоботриаозилцерамид (Gb-3), е добър метод за диагностика. Gb-3 е най-важният депозиран в тъканите сфинголипид, който може да бъде определян в урина и плазма. Уринният Gb-3 е сигурен за диагнозата на болестта на Фабри при хетерозиготни жени с класическа форма на болестта, тъй като той е увеличен при 95% от тях. Това не е характерно за хетерозиготни жени с атипични форми на болестта. Измерването на Gb-3 в урина при мъже с БФ може да се използва за определяне на ефекта от ензимо-заместителното лечение [22].

Определянето на Gb-3 в плазма е подобър маркер, с по-добра корелация с БФ, отколкото уринното му ниво. Нивото в плазмата е 200-400 пъти по-високо от нормата при мъже с класическа форма още в ранния стадий на болестта, но може да остане в ниски нива при жени и при мъже с атипична сърдечна форма с генна мутация p.N215S. При изследване на уринен седимент с фазово-контрастна микроскопия под поляризирана светлина се виждат тубулни клетки с ламеларни протрузии, съдържащи акумулиран Gb-3. Според някои автори този метод е най-надеждният при скрининг за БФ, но силно субективно зависим от изследвателя и трудно използваем за широки скринингови изследвания [22]. Тестът, измерващ лизозомния-Gb-3 в суха капка кръв, е обективен и може да се ползва за скрининг на рискови групи и за диагностика при жени.

Принципите при скрининг за болестта на Фабри са обобщени на фиг. 1.

### **Наблюдение на пациенти с болест на Фабри**

Всички пациенти с болестта на Фабри или за които е установено, че имат  $\alpha$ -Gal дефицит, трябва да бъдат редовно наблюдавани с обстойна медицинска оценка на състоянието най-малко един път годишно. Предложение за схемите за наблюдение е предста-



Фиг. 1. Принципи при скрининг за болест на Фабри

вено на табл. 3, която включва обобщение на данните от различни автори. Всички жени, за които е известно, че са носители на болестта на Фабри или са значително рискови за това, трябва да се считат като рискови за развитие на усложнения на заболяването и трябва да бъдат оценявани от лекар с опит в болестта на Фабри [5, 9]. Симптоматичните носители трябва да се проследя-

ват един път годишно в съответствие с протокола, даден в таблица 3, с особено внимание върху сърдечно-съдовите и мозъчносъдовите усложнения на болестта.

Таблица 3. Мониторирание на пациенти с потвърдена диагноза болест на Фабри

Параметър	Начално	Периодичност
Общ статус	X	Ежегодно
24-часова урина за протеинурия (или съотношение протеин/креатинин)	X	1 г. – ХБЗ 1 и 2 ст. и протеинурия < 1 g/24 h 6 м. – ХБЗ 3 ст. 3 м. – ХБЗ 1 и 2 ст. и протеинурия > 1 g/24 h
Креатининов клирънс (24-часов), креатинин, урея	X	Същата периодичност
Урина – прясна, микробиология	X	Ежегодно
Неврологични прояви	X	Ежегодно
Стомашно-чревни прояви	X	Ежегодно 6 м. – при персистиране, независимо от лечението на гастроентерологичните прояви
ЯМР на мозъка	X	Три години при показания
Ехокардиография	X	Ежегодно
ЕКГ	X	Ежегодно
Очен преглед	X	Ежегодно
Аудиограма	X	Ежегодно
Холтер-мониторирание	X	При суспектна аритмия

## Лечение

Пациентите, с доказана болест на Фабри или носителите на болестта, трябва да се считат за много рискови относно съдови събития и поради това другите рискови фактори за съдови събития, като хипертония, дислипидемия и диабет, трябва да бъдат адекватно и агресивно лекувани. Хипертонията трябва да се лекува своевременно и ефикасно, за да се минимизират бъбречното, сърдечно-съдовото и мозъчносъдовото заболяване. Инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ) или ангиотен-



зин-рецепторни блокери (ARB) трябва да се имат в съображение за лечение на хипертония, свързана с болестта на Фабри. Има данни в подкрепа на факта, че използването на ACE инхибитори при пациенти с болестта на Фабри е благоприятно по отношение на протеинурията, респ. ще повлияе позитивно бъбречната функция [10, 18]. Профилактиката на съдовите събития с аспирин трябва да се прецени при пациенти без противопоказания за използване на медикамента. Неуспешната профилактика с аспирин може да бъде показателна за добавянето на антиромботични медикаменти (дипиридабол). Пациентите с болестта на Фабри не трябва да пушат и на тях винаги трябва да се предлага консултация за спиране на пушенето [19].

При пациенти с ХБЗ 3-5 ст. трябва да се коригират недостигът на вит. D или костномозъчните и електролитните нарушения. Този подход може да намали протеинурията, която е водещ рисков фактор при тези пациенти.

Болката и болезнените епизоди налагат съответното лечение. Промените в начина на живот (особено избягване на стимули, които провокират болката при Фабри – умора, недостатъчен сън, студ, горещина) и определени профилактични медикаменти могат да бъдат полезни за овладяване на симптомите. Дифенилхидантоин (Dilantin), карбамазепин (Tegretol) и габапентин (Neurontin) са се оказали ефикасни при голяма част от пациентите. Нестероидни противовъзпалителни средства, инхибитори на серотонин или трициклически антидепресанти могат да бъдат полезни при интермитентна болка [13, 14].

Коремните оплаквания (напр. болка, диария) изискват задължително и навременно лечение. Метоклопрамид е с данни за добър ефект при по-голяма част от пациентите, т.е. подобрява стомашно-чревните симптоми [1, 20].

Авансирало бъбречно заболяване налага сериозни терапевтични решения. Диализата или трансплантацията удължават живота на пациента, но не променят хода на заболяването в другите органи и системи. Лечението

е по-ефективно в по-ранни степени на хроничното бъбречно заболяване с общоприетите принципи на това лечение. Така се постига забавяне на прогресията на бъбречното увреждане [12].

Наличието на сърдечно заболяване изисква тези пациенти да бъдат под наблюдението на кардиолог както при прогресиращото сърдечно заболяване, като при някои болни може да се наложи дори сърдечна трансплантация [12, 19].

Психосоциална помощ се налага поради хроничния инвалидизиращ характер на болестта на Фабри. Психосоциалните потребности на тази група са значителни [9].

Ензимозаместващо лечение (ЕЗЛ) при тези пациенти е основното лечение с решаващо значение върху протичането на заболяването. Макар че болестта на Фабри може да не се прояви клинично до зряла възраст, ясно е, че патологичните промени започват в ранното детство. Затова очакванията за най-добра продължителност на живота се свързват с ранното начало на лечението. Ензимозаместващото лечение се осъществява с ензимните препарати агалзидаза алфа 0,2 mg/kg т.т. на всеки две седмици и агалзидаза-бета 1 mg/kg т.т. на всеки две седмици (26 пъти годишно). Данните от проучванията показват добри резултати при сърдечни, бъбречни и цереброваскуларни промени, както и когато крайната цел е намаляването на смъртността. Двата ензимни препарата се използват в Европа от 2001 г., като пълна регистрация притежава само агалзидаза-бета – единствен регистриран препарат от FDA за болест на Фабри. Агалзидаза-алфа е одобрена от ЕМА при изключителни обстоятелства и подлежи на допълнително наблюдение (SmPC Fabrazyme, SmPC Replagal). Има проучвания, които демонстрират ефект от ЕЗЛ при пациенти с ХБЗ 1-2 ст. без протеинурия или при протеинурия < 1 g/24 h, която остава стабилна, т.е. без влошаване, но без да се преодолява. ЕЗЛ не оказва ефект върху протеинурия > 1 g/24 h и ХБЗ 3-5 ст. ЕЗЛ е свързано с някои странични ефекти – втрисания по време на транс-

фузията на ензимния препарат, образуване на антитела при голяма част от пациентите и към двата продукта. Тези антитела, особено тип IgG, имат инхибиращ ефект върху ензимната активност *in vitro* [22]. В нашата страна има вече над петгодишен опит с агалзидаза-бета, като се наблюдава стабилизация на бъбречната функция и другите проследявани параметри при всички лекувани пациенти, както и повишаване на средната преживяемост спрямо очакваната при нелекувани пациенти с БФ. Тези данни са в подкрепа на публикуваните резултати с агалзидаза-бета – 1 mg/kg постига 61% редукция на големи клинични събития, дефинирани като бъбречни, сърдечни, цереброваскуларни събития и смърт [27, 28].

Ензимозаместващо лечение трябва да се провежда при пациенти на всяка възраст и без разлика в пола, които отговарят на следните критерии [5, 8, 9, 18, 19]:

1. Стартиране на терапията – при възрастни – в момента на диагностицирането, за деца – при развитие на значими симптоми, характерни за болестта, а при асимптомни деца лечението стартира в периода 8-10-годишна възраст.

2. Бъбречна функция – наложително ЕЗЛ при влошаваща се бъбречна функция с намаляващ креатининов клирънс под 80 ml/min, а намаляване с 10% на креатининовия клирънс, отнесено към стабилни нормални предшестващи нива, е индикация за ензимозаместващо лечение, ако то не е започнато.

3. Сърдечни прояви – наложително при всеки пациент с болестта на Фабри и сърдечно заболяване, дефинирано с критериите (таблица 1) за сърдечна диагноза.

4. Неврологични прояви – наложително при преходни исхемични пристъпи, документиран от невролог, или ранно започващо инфарктиране на ЦНС, или необясними, прогресиращи промени на бялото вещество, идентифицирани като съдови промени при изследване с ядрено-магнитен резонанс.

5. Стомашно-чревни прояви – наложително при тежки стомашно-чревни симпто-

ми: коремна болка или диария особено когато са рефрактерни на друго лечение.

6. Болка – наложително при неповлияваща се невропатична болка, рефрактерна на друго лечение.

Ензимозаместващо лечение може да се осъществява и по време на заместващо бъбречно лечение. При пациенти на диализно лечение инфузията на ензимния препарат се прилага на фона на хемодиализата или на перитонеалната диализа.

Пациенти с болест на Фабри и ХБЗ 4-5 ст. подлежат на бъбречна трансплантация.

Преживяемостта на пациентите с болест на Фабри на заместващо бъбречно лечение е недостатъчна. Тригодишната преживяемост се определя като 60-63%, която е по-ниска от тази при недиабетни пациенти [22]. Ензимозаместващо лечение може да подобри както екстрареналните симптоми, така и качеството на живот на пациентите. Тези ефекти са основна цел на комплексното лечение на пациенти с болест на Фабри.

При лечението на болестта на Фабри винаги трябва да се съобразяват допълнителните препоръки и коментари. Нужни са резултати от проучвания с пациенти, които са започнали рано своето лечение за детайлно уточняване на тези указания. Повече от данните от проучените пациенти показват, че рано започналото лечение, т.е. преди значими прояви или усложнения на болестта, може да подобри резултатите. Ролята на ензимното заместващо лечение при болестта на Фабри в детска възраст също изисква систематизирано проучване. Поради всичко това клиницистите се обединяват около необходимостта пациентите с болестта на Фабри да бъдат включени в поверителен регистър, който да проследява тяхното клинично и терапевтично състояние и да насочва бъдещите проучвания и подробното уточняване на провежданото лечение [7, 10].

Към момента има достъпни немалко клинични резултати в различни периодични издания в подкрепа на извода, че най-добри

клинични резултати се получават от ЕЗЛ, започнало рано и продължаващо във времето.

### Библиография

1. Argoff, C. E. et al. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. – Nucl. Med. Commun., 19, 1998, 887-891.
2. Brady, R. O. et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. – N. Engl. J. Med., 276, 1967, 1163-1167.
3. Brady, R. O. et R. S. Schiffman. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. – JAMA, 284, 2000, 2771-2775.
4. Desnick, R. J., Y. A. Ioannou et C. M. Eng.  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: The Metabolic Bases of Inherited Disease. New York: McGraw Hill, 2001, 3733-3774.
5. Desnick, R. J. et al. Fabry Disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. – An. Intern. Med., 138, 2003, 338-346.
6. Desnick, R. J. et al. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotas and heterozygotas. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. – J. Lab. Clin. Med., 81, 1973, 157-171.
7. Eng, C. M. et al. A Phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. – Am. J. Hum. Genet., 68, 2001, 711-722.
8. Eng, C. M. et al. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A replacement therapy in Fabry disease. – N. Engl. J. Med., 345, 2001, 9-16.
9. Eng, M. C. et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. – Genet. Med., 8, 2006, 539-547.
10. Germain, D. P. Fabry disease ( $\alpha$ -galactosidase A deficiency): new therapeutic perspectives. – J. Soc. Biol., 196, 2002, № 2, 183-190.
11. Kint, J. A. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. – Science, 167, 1970, (922), 1268-1269.
12. Kramer, W. Et al. Progressive cardiac involvement by Fabry's disease despite successful renal allotransplantation. – Int. J. Cardiol., 7, 1985, 72-75.
13. Lenoir, G. et al. La maladie de Fabry. Traitement du syndrome acrodyniforme par la carbamazepine. – Arch. Fr. Pediatr., 34, 1977, 704-716.
14. Lockman, L. A. Et al. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. – Neurology, 23, 1973, 871-875.
15. Nakao, S. et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. – N. Engl. J. Med., 333, 1995, 288-293.
16. Nakao, S. et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. – Kidney Int., 64, 2003, № 3, 801-807.
17. Sachdev, B. et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. – Circulation, 105, 2002, 1407-1411.
18. Schiffmann, R. et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 2000, 365-370.
19. Schaefer, M. R., A. Tytki-Szymanska et M. J. Hilz. Enzyme replacement therapy for Fabry disease. – Drugs, 69, 2009, 2179-2205.
20. Schiffmann, R. et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. – JAMA, 285, 2001, 2743-2749.
21. Sweeley, C. C. et B. Klionsky. Fabry's disease: classification as sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. – J. Biol. Chem., 238, 1963, 3148-31450.
22. Teryn, W. et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. – Nephrol. Dial. Transplant., 28, 2013, 505-517.
23. Von Scheidt, W. et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. – N. Engl. J. Med., 324, 1991, 395-399.
24. West, M. et al. Scotia kindred with Fabry disease. – Acta Paed., 91, 2002, 439S, 116.
25. Wilcox, W. R. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from Fabry registry. – Mol. Genet. Metab., 93, 2008, 112-128.
26. Yoshitama, T. et al. Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. – Am. J. Cardiol., 87, 2001, 71-75.
27. Banikazemi, M. et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. – Ann. Intern. Med., 146, 2007, 77-86.
28. Waideман, F. et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction Versus Treatment Switch. – J. Am. Soc. Nephrol., 25, 2014, 837-849.

✉ Постъпила – февруари 2015 г.

### ✉ Адрес за кореспонденция:

Проф. Емил Паскалев, дмн  
Клиника по нефрология и трансплантация  
УМБАЛ „Александровска“  
бул. „Св. Георги Софийски“ № 1  
1341 София

☎ 02/9230 539

e-mail: emilpaskalev@abv.bg

# Болест на Фабри – сърдечно-съдово увреждане, диагностика и лечение

Ж. ЧЕРНЕВА<sup>1</sup>, З. КУНЕВА<sup>1</sup>, Е. ПАСКАЛЕВ<sup>2</sup> И Д. ВАСИЛЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска” – София

<sup>2</sup>Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска” – София

## Fabry disease – cardio-vascular pathology, diagnosis and treatment

ZH. CHERNEVA<sup>1</sup>, Z. KUNEVA<sup>1</sup>, E. PASKALEV<sup>2</sup> AND D. VASILEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of cardiology, UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia

<sup>2</sup>Clinic of nephrology and transplantation, UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia

**Резюме.** Болестта на Фабри е X-свързано лизозомно заболяване на натрупването в резултат на дефицит на алфа-галактозидаза А. Това е системно увреждане, което поражда предимно бъбреците, сърцето и мозъка. Сърдечното засягане често е представено като концентрична необструктивна левокамерна хипертрофия и трябва да се вземе предвид от кардиолозите. В обзора са описани най-важните системни увреждания, като се акцентира върху сърдечната патология. Пациентите с болестта на Фабри трябва да бъдат скринирани рано за сърдечно засягане, тъй като образуването на фиброза може да опорочи ползата от лечението. Скрининг за болестта на Фабри би бил полезен при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, необяснима сърдечна хипертрофия или инсулт при млади хора без известни предразполагащи фактори. Ензимната заместителна терапия възстановява метаболитните и различните патологични нарушения и трябва да се започне при всички пациенти със симптоматична болест на Фабри.

**Ключови думи:** болест на Фабри, сърдечно-съдово увреждане, диагностика, лечение

**Summary.** Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disorder caused by  $\alpha$ -galactosidase A deficiency. It is a systemic disease mostly affecting the kidneys, the heart and the brain. Cardiac involvement often presents as concentric nonobstructive left ventricular hypertrophy and is a differential to be taken into account by cardiologists. This review describes the most important systemic features, but mostly highlights the cardiac involvement. Patients with known Fabry disease should be screened early for cardiac involvement, as treatment benefit may not be seen once cardiac fibrosis has developed. Screening for Fabry can be effective among individuals with end-stage renal disease, unexplained cardiac hypertrophy or strokes in young people with no apparent predisposing factors. Enzyme replacement therapy reverses metabolic and various pathologic abnormalities and should be initiated in all patients with symptomatic Fabry disease.

**Key words:** Fabry disease, cardio-vascular pathology, diagnosis, treatment

Болестта на Фабри е описана за първи път през 1898 г. от Johannes Fabry и William Anderson. Това е лизозомна болест на натрупването (lysosomal storage disorder – LSD), която се причинява от дефицита на ензима алфа-галактозидаза и води до натрупване на гли-

косфинголипиди, предимно на глоботриозил-церамид (globotriaosylceramides-3 – GL-3), в интрацелуларното пространство на всички тъкани. Болестта на Фабри засяга основно съдовия ендотел на сърцето, бъбреците, мозъка и нервната система [10, 17, 18].

Заболяването се характеризира с X-свързан модел на унаследяване, като няма преход от баща на син. Неговата честота е 1:100 до 60 000 мъже, като два пъти по-често са носители на мутацията. Описани са над 160 мутации с променливо влияние от пълна липса до различни степени намалена активност на лизозомния ензим Фабри болните с пълна липса на алфа-галактозидазна активност се наблюдават различни системни прояви с нарушена бъбречна функция и кожни манифестации. При болните с намалена активност на лизозомния ензим се проявяват атипични варианти на болестта, които могат да причинят ранно миокардно засягане.

Мъжете страдат по-често от заболяването поради особеностите в унаследяването на болестта при тях протичането обикновено е по-тежко, отколкото при жените. От друга страна, при жените изолираното засягане на сърцето е по-често в сравнение с мъжете, като симптомите се извървяват по-късно. Симптоматични жени могат да имат симптоми до различно ниво, дължащо се на мозаичен тип унаследяване (дом X-inactivation). Средната продължителност на живота при мъже с болестта на Фабри е 50 години [13] (с 20 години по-малко спрямо общата популация), докато при жените е 70 години (15 години по-малко спрямо общата популация). Кривата на смъртността показва снижение след 35-годишна възраст както при мъжете, така и при жените [5, 9, 10].

Симптомите показват силна вариабилност и могат да се проявят доста късно в живота на пациента. Много болни съобщават за период от 10 до 15 години преди появяване на правилната диагноза.

Клиничната картина на болестта на Фабри се характеризира със следните симптоми: корнея вертикулата; хипохидроза (суха кожа, непоносимост към топло и студено, физически натоварвания); сърдечни усложнения (аритмии, проводни нарушения, клапно засягане, левокамерна хипертрофия, ин-

фаркт на миокарда, сърдечна недостатъчност, внезапна смърт); периферна невропатия (хронична пареща болка, тежки епизоди на пристъпи на гръдна болка, парестезия, сензорни проблеми); бъбречни усложнения (намаляване на гломерулната филтрация, изявена протеинурия, краен стадий на бъбречна недостатъчност); стомашно-чревни оплаквания (дисмотилитет, коремни спазми, диария, подуване на корема, гадене); ангиокератом; загуба на слух, шум в ушите; мозъчносъдова болест (ранен инсулт, преходни исхемични атаки). С годините тези симптоми водят до сериозни клинични усложнения, като терминална фаза на бъбречна или сърдечна недостатъчност. Възможно е съдовите усложнения в мозъка и нервната система (транзиторен исхемичен пристъп (ТИА), инсулт) да настъпят и на по-ранен етап от живота [11, 12, 18].

Типичните симптоми са акропарестезия (описвана като „парещи“ ръце и/или ходила), ангиокератом (много типичен, довел до първото описание на болестта от дерматолога Johannes Фабри и William Anderson), хипо- или анхидроза, корнея вертикулата, гадене, повръщане и диария. При възрастни пациенти по-често се наблюдава засягане на сърцето, бъбреците и мозъка.

Сърдечният вариант на болестта е основната форма на заболяването. Водеща клинична картина е миокардната хипертрофия с първоначално запазена левокамерна фракция на изтласкване. Коронарната болест не е толкова честа, като малкосъдовата болест също може да се диагностицира. Първоначално, пациентите могат да имат скъсен или удължен PR интервал. Когато заболяването прогресира, се наблюдават различни степени AV блок, различна степен малигнени камерни аритмии [6, 16].

Ранни неспецифични кардиологични симптоми са: прогресивна диспнея, намален функционален капацитет, ортостатична хипотония, аритмия, предсърдно мъждене, камерна тахикардия, ангина пекторис. Късни кардиологични симптоми са: прогресивна лево-

камерна хипертрофия/хипертрофична кардиомиопатия, нарушения в провеждането и аритмия, AV блок, камерни екстрасистоли, предсърдни екстрасистоли, камерна тахикардия; диастолна дисфункция и прогресия до сърдечна недостатъчност, сърдечен арест/смърт. Не толкова често е клапното засягане (лека митрална инсуфициенция) [13, 14].

Болест на Фабри се установява при от 3 до 6% от пациентите с хипертрофична кардиомиопатия с неясен произход. Установена е клинична полза от допълнително тестване на всички пациенти: с левокамерна хипертрофия с неясен произход, особено ако е съчетана с фамилна анамнеза за ранна смърт и нефропатия; установяване на корнеално засягане *cornea fasciilita*; клинично проявление след 40-годишна възраст [2].

Трябва да се провежда скрининг за болест на Фабри при необяснима левокамерна хипертрофия при мъже на възраст 25-30 год., при жени на възраст 35-40 год. При мъже пациенти кръвни изследвания за ензимна активност са достатъчни да докажат болестта на Фабри. При жените са необходими допълнителни генитични изследвания. В миналото се е смятало, че жените са носители на заболяването, но рядко развиват клиничните характеристики на тази болест. Напоследък има данни, че жените по-често развиват тежка клинична картина на сърдечно увреждане [9].

Диференциалната диагноза на левокамерна хипертрофия включва хипертензивно сърце, болести на натрупването (амилоидоза, хемокроматоза, болест на Фабри), атлетично сърце, невромускулни заболявания, хипертрофична кардиомиопатия, ендокринни нарушения, синдром на Нунан [15]. Болестта на Фабри може да имитира клиничната картина на необструктивна или рядко на обструктивна кардиомиопатия. Сърдечното засягане при болест на Фабри може да се срещне при 4-8% от пациентите с необструктивна кардиомиопатия без хипертония и при 2.5-3% – с хипертония [15]. При паци-

енти със системна хипертония честотата на левокамерната хипертрофия чрез ехокардиография е 30-40% [6]. Хипертоничното сърце често е свързано с левокамерна хипертрофия, с дилатативна или рестриктивна кардиомиопатия [6]. Амилоидозата е системно заболяване и засяга много органи. Сърдечното засягане при амилоидоза е най-важният прогностичен фактор, поради което е нужна точна диагноза. Типични сърдечни прояви на амилоидозата са миокардна хипертрофия, повишена ехогенност и зърнистост. При хипертрофична кардиомиопатия левокамерната хипертрофия е предимно асиметрична и засяга септума; необструктивната кардиомиопатия може да има различно разпространение и да имитира хипертрофия без видима причина. Съществуват различия между жените и мъжете по отношение на диагностиката на болестта на Фабри при кардиомиопатията. При жените загубата на миокардната функция и развитието на фиброзата не изискват задължително хипертрофия на миокарда [7, 8].

Различната етиология на левокамерната хипертрофия е свързана с хипертонично сърце, необструктивна кардиомиопатия или болести на натрупването като болест на Фабри или амилоидоза. Не е възможно със 100% точност да се определи причината чрез едно изследване – клинична характеристика, ЕКГ, ехокардиография. Подчертава се ролята на ранния скрининг на хипертрофията на лявата камера с помощта на ЕКГ и ехокардиография. Типични ехокардиографски белези са левокамерна хипертрофия, умерено нарушение на диастолното пълнене и задебеляване на клапите. Рестриктивна кардиомиопатия при болест на Фабри при нормална дебелина на камерната стена е изключително рядка. Използването на комбинация от параметри (хипертония, акропарестезия/полиневропатия, анхидроза, продължителност на QT интервала, абнормен папиларен мускул, ортостазис, перикарден излив) помагат за определяне с точност на етиологията [2].

Диагностицирането на болестта често е трудно в медицинската практика, тъй като болестта е рядко срещана, симптомите не са специфични и могат да се дължат на голям брой други състояния. Това налага последователно им отхвърляне, преди да се започне с болест на Фабри. Диагнозата се базира на измерване на активността на засегнатия ензим, макар че това не е най-надеждлив метод. Такъв е специфичният генетичен тест, който открива мутациите в засегнатия ген. Диагностицирането на болестта на Фабри при жените е по-трудно, отколкото при мъжете. Тъй като това е заболяване, свързано с X-хромозомите, ходът при жените е по-лек и не е така характерен. Защо жените се заболели по-различно от мъжете не е ясно обект на изследване. Поради особеностите в унаследяването на болестта на Фабри протичането ѝ е по-тежко при жените, отколкото при мъжете.

Диагнозата се поставя чрез конвенционални методи (ЕКГ (вероятно не е достатъчно сензитивен да регистрира ранната миокардна патология); доплерово изобразяване на миокарда с Doppler Myocardial Imaging (Tissue Doppler Imaging) (полезно за ранната регистрация, ранното и прогресията на заболяването); MRI с гадолин за диференциране на заболяването на Фабри от други инфилтративни заболявания като амилоидоза; ензимен анализ на DBS (dried blood spot) test на левкоцити от различни области за алфа-галактозидазна активност; биопсия (кожа, бъбреци, миокард), молекулярни ДНК анализ [6, 8].

Прогресията на кардиологичното засягане е често срещана причина за смърт както при жените така и при мъже с болест на Фабри. Ранното лечение на хипертрофичната кардиомиопатия включва: бета-блокери и диуретици за сърдечна недостатъчност; ензимна заместителна терапия [1, 3, 19].

От 2002 г. започва клиничното приложение на ензимната заместителна терапия. По този начин се намалява миокардна хипертрофия и се подобрява миокардната

функция. Ензимното заместително лечение е свързано с намаляване на левокамерната миокардна дебелина, както и на левокамерната мускулна маса. Увеличават се пиковата систолна радиална степен на деформация и пиковата систолна радиална деформация на долната и долно-латералната стена, като по този начин се подобрява регионалната левокамерна функция. Около 30-40% от болните с болест на Фабри са със сърдечни оплаквания като ангина или задух при натоварване. Ензимна заместителната терапия може да намали отлаганията в ендотела и да подобри физическия капацитет [3].

Agalsidase- $\beta$  (Fabrazyme<sup>®</sup>) е рекомбинантен човешки ензим – Galactosidase A, който замества дефицитния нативен ензим. Ензимозаместителната терапия с Fabrazyme<sup>®</sup> в доза 1 mg/kg на всеки две седмици осигурява структурни, функционални и клинични ползи и намалява риска от неблагоприятно клинично събитие [1]. Наблюдава се намаляване на GL-3 субстрата в ендотела на ендокардните капилляри; структурно/морфологично намаляване на масата на сърцето, функционално подобрение на контракталитета и намаляване на сърдечната ригидност [19]. Най-голяма полза от лечението с Fabrazyme се наблюдава в ранните стадии на заболяването, за да се предотвратят усложненията, дължащи се на прогресията на заболяването, което в противен случай води до непредотвратими увреди на органите. Като се взема предвид тежестта на протеинурията, лечението с Fabrazyme<sup>®</sup> намалява с 61% риска от сърдечно-съдова, мозъчносъдова прогресия или смърт. Това позволява увеличаването на средната продължителност на болните до 70-годишна възраст.

Болестта на Фабри има прогресиращ характер и причинява многосистемно, необратимо увреждане, свързано с инвалидизиране и преждевременна смърт на пациента. Поради тази причина ранното му диагностициране и съвременно лечение са от особена важност и се изисква мултидисциплинарен подход.



## Библиография

1. Beck, M. et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. – Eur. J. Clin. Invest., 34, 2004, № 12, 838-844.
2. Beer, G. et al. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). – Z. Kardiol., 91, № 12, 992-1002.
3. Bierer, G. et al. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. – J. Inherit. Metab. Dis., 29, 2006, № 4, 572-579.
4. Bogaert, J. et F. Rademakers. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. – Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 280, № 2, H610-620.
5. Chimenti, C. et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. – Circulation, 110, 2004, № 9, 1047-1053.
6. Desnick, R. J. et al. Fabry disease, an underrecognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. – Ann. Intern. Med., 138, 2003, № 4, 338-346.
7. Elliott, P. et W. McKenna. Hypertrophic cardiomyopathy. – Lancet, 363, 2004, 1881-1891.
8. Hoigne, Ph. et al. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. – J. Cardiol., 111, 2006, 413-422.
9. Kampmann, C. et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. – J. Am. Coll. Cardiol., 40, № 9, 1668-1674.
10. Meikle, P. J. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. – JAMA, 281, № 3, 249-254.
11. Mitsias, P. et S. R. Levine. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. – Ann. Neurol., 40, 1996, № 1, 8-17.
12. Moon, J. C. et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. – Eur. Heart J., 24, 2003, № 23, 2151-2155.
13. Nakao, S. et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. – N. Engl. J. Med., 333, 1995, № 5, 288-293.
14. Ogawa, T. et al. Vasospastic angina in a patient with Fabry's disease who showed normal coronary angiographic findings. – Jpn. Circ. J., 60, 1996, № 5, 315-318.
15. Pieroni, M. et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. – Circulation, 107, 2003, № 15, 1978-1984.
16. Rowe, J. W. et D. G. Caralis. Accelerated atrioventricular conduction in Fabry's disease: a case report. – Angiology, 29, 1978, № 7, 562-568.
17. Strotmann, J. et al. Morbus Fabry of the heart. Why should cardiologists care? – Z. Kardiol., 94, 2005, 557-563.
18. Weidemann, F. et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. – Eur. Heart J., 23, 2005, (Epub).
19. Weidemann, F. et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. – Circulation, 108, № 11, 1299-1301.
20. Whybra, C. et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. – J. Inherit. Metab. Dis., 24, 2001, № 7, 715-724.

✉ Постыпил – юни 2015 г.

### ✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Жейна Влаева Чернева  
Клиника по кардиология  
УМБАЛ „Александровска“  
ул. „Св. Георги Софийски“ № 1  
1431 София  
☎ 0889374028  
e-mail: jenicherneva@yahoo.com



## ГЕНЕТИЧНИ И ВРОДЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОТДЕЛИТЕЛНАТА СИСТЕМА

### МЕСТ НА АНДЕРСОН - ФАБРИ

Маскалев, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Ортова, М. Петров, Д. Генов, М. Петрова, Л. Христова, М. Методиева

#### Характеристика, унаследяване

Болестта на Фабри (БФ) е свързано с X-хромозомата рецесивно нарушение на гликофинголиния катаболизъм, причинено от унаследен генетичен дефект, водещ до дефицит на лизозомния ензим галактозидаза А ( $\alpha$ -Gal A), известен още като церамид трихексозидаза. Това води до натрупване на гликолипиди, основно глоботриаозилцерамид (Gb-3) предимно в лизозомите, както и в други клетъчни органели в различни типове клетки. Тази характеристика приличава БФ към т. нар. „болести на лизозомните нарушения“. В основата на органните увреждания стоят извиканите по този начин клетъчна дисфункция и хеморагично-оваскуларни патологични промени.

Болестта на Фабри е описана за първи път през 1964 г. от Андерсон и Фабри. Най-значимото усложнение на заболяването е прогресивната загуба на бъбречна функция, водеща до бъбречна недостатъчност. Тя е свързана с повишен риск за съдови инциденти, които обикновено са характерни за развитието на БФ. Всичко това предопределя по-ранна смъртност – до 50 г. при мъже и до 70 г. при жени.

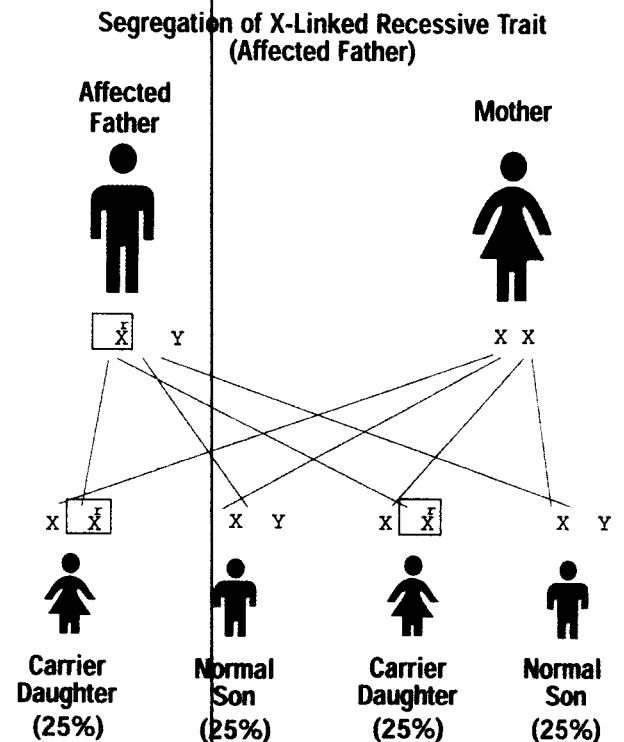
Класическата болест на Фабри е прогресивно системно заболяване, проявено клинично главно при мъже, характеризиращо се с ангиокератома, оксидроза и акропарестезия в детската възраст, последици от бъбречна недостатъчност, левокамерна хипертрофия, инфаркт и ранна смъртност в петата декада на живота. При мъжете с БФ нивата на  $\alpha$ -Gal A са класически много ниски или неоткриваеми. Проучванията през последното десетилетие показват, че има мъже клинично изявена болест и различни нива на остатъчна ензимна активност. Първата описана форма на БФ е т. нар. „сърдечна“ форма (или фенотип) при мъже с изолирана левокамерна хипертрофия (ЛКХ) и/или диастолическа хипертрофия, представени през шестата декада и в класическите прояви на болестта. Пациентите с тази форма могат да имат протеинурия, но бъбречната функция е нормална за възрастта. По-късно след първоначални скринингови изследвания при пациенти на диализно лечение е описана „бъбречна“ форма, също с наличие на класически клинични изяви при пациентите. Тази форма е описана като „интермедиерен“ фенотип между класическата и сърдечната форма. Сърдечната и бъбречната форма са определени като типични форми на БФ.

Поради характеристиката на унаследяването

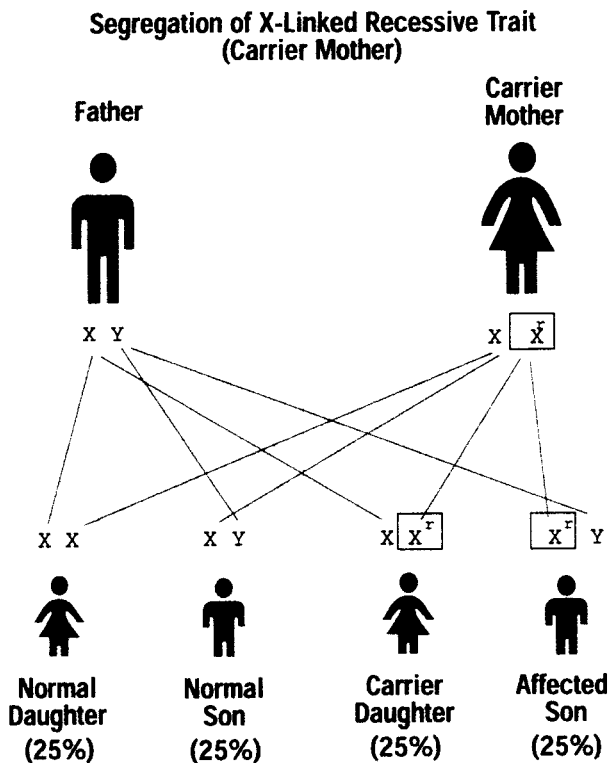
си - рецесивно свързано с X-хромозомата, се предполага по-рядко ангажиране на жените от БФ. Практически е извънредно рядка възможността за комбинация от две засегнати X-хромозми при жени. Почти винаги се касае за наличие на една увредена и една здрава X-хромозома, която компенсира недостатъчното ензимно производство от засегнатата X-хромозома. Наличието на две X-хромозоми при жените се изразява с мозаично генетично предопределяне (или оформяне) на клетките в човешкия организъм от двете хромозоми. Мозаичният ефект на хромозомите не е задължително по равно. Когато доминира ефектът на увредената X-хромозома, болестта се изявява клинично и при жените. Тогава е налице недостатъчна ензимна активност.

Унаследяването при засегнати баща и майка е представено на фигура 1 и фигура 2:

Фиг. 1. Унаследяване при засегнат баща.



Фиг. 2. Унаследяване при засегната майка.



В клиничната изява на БФ при жените доминират съдовите увреждания с поява на сърдечни и мозъчни нарушения на фона на бъбречно ангажиране (най-често протеинурия) с много бавна прогресия.

### Епидемиология

Честотата на класическата форма на БФ се определя на един случай на 117 000 души или 1 на 40 000 до 60 000 мъже. Поради тази характеристика БФ се отнася към групата на редките болести. От проучванията върху високо рискови популации – пациенти с ЛКХ с неустановена етиология, честотата на болестта се определя на 1% и повече. Случаите с дефицит на ензима  $\alpha$ -Gal A при новородени е 1 на 3 100 и съотношение 11 към 1 на по-късна клинична изява спрямо класическа форма. При диализните пациенти честотата сред мъжете е 0,33%, а сред жените е 0,1%. Проучвания при пациентите с инсулт през четвърта декада установяват честота на БФ от 0,8% до 2,4%. Само две проучвания са върху бъбречнотрансплантирани пациенти, т. е. недостатъчни данни. Няма проучвания върху пациенти с хронично бъбречно заболяване за БФ.

БФ обхваща всички етноси. Наблюдава се висока честота в етносите, където има високо ниво на кръвно родство.

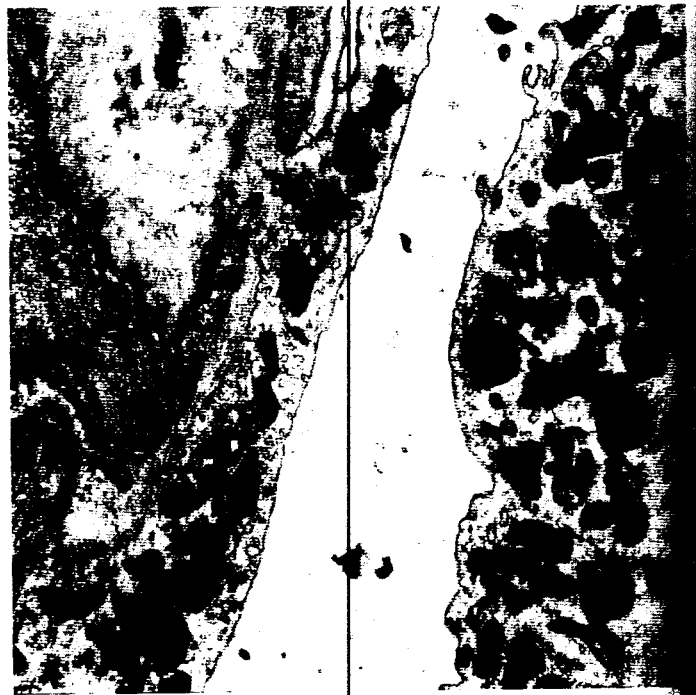
### Патогенеза

В резултат на нарушения гликофинголипиден катаболизъм при БФ се натрупват гликолипиди, основно глоботриаозилцерамид (Gb-3) в лизозомите на клетките на много тъкани в човешкия организъм (най-много в миокард, нервни клетки, ендотелни съдови клетки,

бъбречни епителни клетки и гломерулни ендотелни клетки). Това води до клетъчна дисфункция, микроваскуларна патология и причинява прогресивни органи и тъканни увреждания – предимно неврологични, сърдечно-съдови, мозъчно-съдови и бъбречни. Поради това класическият фенотип на БФ включва кожни, бъбречни, сърдечни, неврологични и мозъчно-съдови прояви, които водят до ранна смърт. Тежко засегнатите пациенти са с липсваща до много слабо доловима ензимна активност. Описани са по-леки фенотипни варианти, при които има доловима, макар и изразено понижена, ензимна активност.

При класическите варианти на БФ бъбречните лезии са резултат на натрупване на Gb-3 в гломерулни ендотелни клетки, мезангиалните и интерстициалните клетки, както и в подоцитите. Характерна промяна при подоцитите е заличаване на израстъците им. Натрупвания се установяват още в епителните клетки на примката на Хенле и дисталните тубули, както и в ендотелните и гладкомускулните клетки на бъбречните артериоли. Натрупванията на неразграден сфинголипид са представени на фигура 3:

Фиг. 3. Електронна микроскопия – натрупване на сфинголипид в лизозоми на съдов ендотел.



Първите патологични промени настъпват в детството, но не и през феталното развитие. Поради това в противовес на много други лизозомни заболявания повече от пациентите остават клинично асимптоматични през първите години от живота. При БФ лизозомните натрупвания и причинената от тях клетъчна дисфункция поставят началото на каскада от промени включващи клетъчна смърт, нарушен енергиен метаболизъм, увреждания на малките съдове, дисфункция калиевите канали на ендотелните клетки, оксидативен стрес, тъканна исхемия и най-важното – развитие на необратима сърдечна и бъбречна тъканна фиброза. Първите клинични симптоми интерферират на ба

настъплите патоморфологични промени в периода на физическото израстване в детството и значително нарастване на физическата им активност – обичайно периода от 3-та до 10-та година. Това е характерно за момчетата, а при редките форми на момичета – няколко години по-късно. С годините прогресивните промени в засегнатите органи и системи довеждат до органична недостатъчност. Бъбречната недостатъчност, сърдечно-съдовите и церебро-васкуларните усложнения лимитират продължителността на живота.

#### **Клинична симптоматика**

Клиничното начало на болестта при засегнатите мъже е най-често в детските години, като началните прояви могат да бъдат слабо доловими, поради което много случаи на БФ остават недиагностицирани до зряла възраст (средна възраст на диагностициране 29 години), когато патологията вече е напреднала и най-вероятно необратима. Симптомите в детска възраст се свързват често с други причини, включително функционални оплаквания. Децата могат да имат остри, необясними епизоди на болка (60-80% от случаите като начало), които често се съпровождат с повишена температура. Съобщава се и за хронична болка или дискомфорт в крайниците – усещане за горещина и студ, непоносимост към физически натоварвания и необясними стомашно-чревни смущения и коремна болка. Може да се наблюдават и кожни симптоми и прояви, включващи ангиокератоми (най-често на корема около пъпа и глутеалните области) и хипохидроза – в 60-90%. Ангиокератома е представена на фигура 4:

**Фиг. 4. Ангиокератома при болест на Фабри.**

Ако има протеинурия в детска възраст, тя е лека и може да насочи към диагнозата болест на Фабри.

Възрастните често са с влошена симптоматика, която е започнала в детството, но може да се представят и с изолирана бъбречна недостатъчност в крайна фаза, хипертрофична кардиомиопатия, загуба на слуха и инсулт. Дори при класическо заболяване на Фабри началните симптоми могат да бъдат много разнообразни. Честотата на епизодите с болка може да намалее в зряла възраст. Освен това характерната ангиокератома може да бъде локализирана не само в областта на корема и гениталиите – напр. долни крайници.

Бъбречните увреждания се манифестират клинично най-често с микроалбинурия или протеинурия през втората или третата декада от живота, което, подобно на диабетната нефропатия, директно резултира върху прогресията и прогнозата на Фабри нефропатията. С напредване на времето протеинурията се влошава. Глобално нарушена бъбречна функция и азотемия се наблюдава през третата до петата декада. В този стадий доминират фиброза, склероза и тубулна атрофия, които водят до хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) – 4-5 ст., обичайно наблюдавани през четвъртата и петата декада от живота при мъжете.

В едно проучване върху болни с БФ се установява чрез компютърна томография или ЯМР в 50% от тях наличие на парапелвикални кисти и кисти на бъбречния синус. Тяхното развитие все още няма достатъчно обяснение, но тяхното наличие може да се използва в подкрепа на диагнозата.

При биопсия се установяват отлагания на Gb-3 на типичните места, което потвърждава диагнозата.

#### **Нефропатия при болестта на Фабри**

При естествения ход на заболяването клиничното развитие на нефропатията се инициира през втората декада от живота и включва микроалбинурия и протеинурия. В тези ранни фази биопсичните данни показват възможно обратими промени в гломерули, тубули и малкосъдови структури, които могат да се установят преди проявата на микроалбинурията. Повечето автори показват заличаване на израстъците на подоцитите, както и фокална и сегментна гломерулосклероза. Нарушаването на бъбречната функция не е характерно за детската възраст, но може да се появи в младежка възраст. Нарушената бъбречна функция има прогресивно развитие и води до бъбречна недостатъчност. Нейното настъпване може да бъде отложено от комплексното лечение на болестта.

#### **Диагностика**

Съществуването на лечение, което може да промени развитието на болестта и в известна степен нейната обратимост, извежда на преден план значението на ранната диагностика. При свързано с X-хромозомата заболяване откриването на пробанди води до идентифицирането на други членове на фамилията, които са рискови, и поради това пълното определяне в поколенията е критично за ранната диагноза. Критериите за поставяне на диагноза болест на Фабри са представени в таблица 1:

Табл. 1. Диагностични критерии за болестта на Фабри.

Диагностична характеристика	Подробности
<b>Големи критерии</b>	
Семейна анамнеза за болестта на Фабри	
Бъбречно заболяване	Бъбречна недостатъчност или изолирана протеинурия
Акропарестезии	Длани и ходила
Други сърдечни критерии (големи)	Аномалии на диастолното пълнене: трябва да се измерва с 2D ехокардиография. Отношението E/A трябва да бъде по-голямо от 2, а времето на забавяне (DT) трябва да бъде 140 msec или по-малко.
<b>Малки критерии</b>	
Хипохидроза	
Лимфедем	
Постурална хипотония	
Необясними на ЯМР промени в бялото вещество	

Диагностична характеристика	Подробности
Монокулярна слепота (ишемична оптична невропатия)	

Критериите се определят като големи и малки. Възрастни с един голям и един малък или с три малки критерии трябва да бъдат допълнително изследвани за болестта на Фабри. При възрастни с хипертрофична кардиомиопатия, като единствен голям критерий, трябва да се мисли за БФ, ако са изключени други причини за сърдечна хипертрофия (като хипертония и аортна стеноза). При деца на възраст под 16 години един голям критерий или три малки критерия са достатъчни показатели за диагностициране на БФ. Рано, в ход на болестта, пациентите често са неправилно диагностицирани с диагноза от представените диференциалнодиагностични възможности на таблица 2:

Табл. 2. Потенциални диференциални диагнози.

Диференциални диагнози
Множествена склероза
Ревматоиден артрит
Ревматизъм
Цьолиакия, синдром на раздразнимото черво, лактозна непоносимост
Невроза
Порфирия
Анкилозираш спондилит
Феномен на Рейно
Фибромиалгия
Хипертензивна нефросклероза
Идиопатична хипертрофична кардиомиопатия
Диабетни усложнения (нефропатия, ретинопатия, невропатия)
Церебрален васкулит
Съдово-мозъчна болест на малките съдове

Лабораторната диагностика на БФ включва демонстрирането на изразен дефицит или липса на  $\alpha$ -Gal A активност.

Потвърждаването на диагноза БФ при жени по-трудно. Откриването на носителство с ензимен анализ не е надеждно, тъй като облигатните хетерозиготи имат  $\alpha$ -Gal A активност, която покрива нормалния диапазон. Ако индексът на подозрение е висок, демонстрирането на натрупан в тъканите субстрат (плазма, урина, бъбречна тъкан, сърдечна тъкан) има диагностично значение за болестта на Фабри. Хетерозиготните жени могат да развият целия симптоматичен спектър на болестта на Фабри. Наличието на здрава и мутантна X-хромозома при хетерозиготите определя наличието на мозайчна характеристика на нормални и мутантни клетки в различна пропорция в отделните тъкани. В проучване на Wilcox, W. R. et al. върху 1077 жени от регистъра на болни с Фабри се установява наличие на симптоми за болестта при 69,4% от тях с първа изява средно на 13 годишна възраст и средна възраст на про-

ява на основни бъбречни, сърдечни и мозъчно-съдови прояви – 46 години.

Изследването на асимптоматични деца е показано при положение, че семейството е получило подходяща генетична консултация и ще получи подходящо медицинско проследяване. Пренатална диагноза на болестта на Фабри може да се прави с култура амниоцити или проби с хорионни въси чрез демонстриране на дефицит на  $\alpha$ -Gal A ензимна активност или чрез директно изследване за мутации. Генетична консултация трябва да се предлага на всички индивиди и техните семейства.

Особено важен остава скринингът за откриване на пациенти с БФ. На скрининг за болест на Фабри подлежат:

1. Мъже с ХБЗ с неустановена етиология на възраст под 50 г.
2. Жени с ХБЗ с неустановена етиология независимо от възрастта или липсата на симптоми, характерни за БФ.

Препоръчително е използването като първа стъпка за скрининг на БФ определянето на ензимната активност на  $\alpha$ -Gal A при мъже, а при случаите с понижена ензимна активност се провежда генетичен тест.

Препоръчва се използването на генетичен тест като първа стъпка за скрининг при жени, суспектни за БФ.

Измерването на  $\alpha$ -Gal A активност в левкоцити се определя като златен стандарт за скрининг на БФ при мъже. Този метод има специфичност и чувствителност приблизително 100%. Използването на DBS (dried blood spot test) се определя като алтернативен тест с предимства за по-лесно съхраняване и транспортиране при стайна температура за няколко дни.

Определящ за диагнозата при БФ е анализът на генната мутация. Генните мутации, предизвикващи БФ, са единични базови промени, водещи до чувствителни или нечувствителни мутации или ефективни комбинации от вмъкнати части, малки делеции и инсерции, но са възможни и обширни генни промени (в < 5% от пациентите). Корелацията между специфичната мутация, т. е. генотипа, и тежестта на заболяването, т. е. фенотипа, е слаба. В единични случаи мутацията може да даде информация относно прогнозата и лечението. Някои мутации са често асоциирани с атипични форми на болестта, например - p.N215S, която се свързва със сърдечен фенотип, протичащ само с ЛКХ. По-голяма част от мутациите са „уникални“ или „лични“, т. е. характерни само за определени фамилии. Това има значение за диагностиката на други членове от фамилията. Трябва да се има предвид, че са възможни нови мутации, поради което генетичният анализ е от голямо значение.

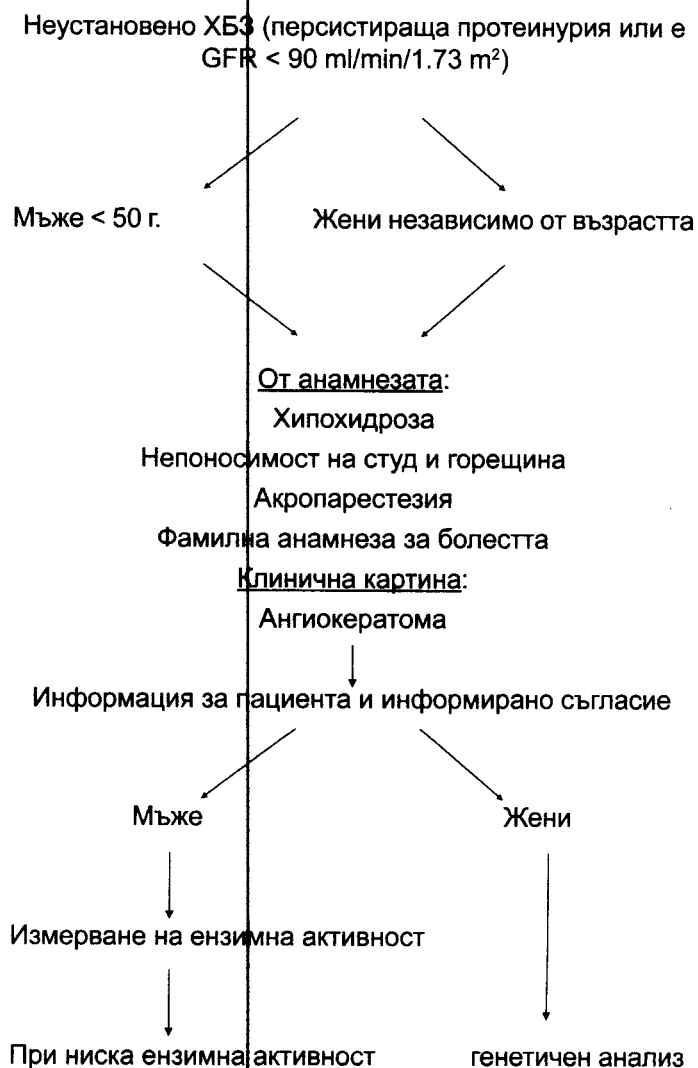
Наред с изследване, нивото на ензимна активност и генетичен анализ, определянето на акумулираните субстанции – основно глоботриаозилцерамид (Gb-3), е добър метод за диагностика. Gb-3 е най-важният депозирани в тъканите свинголипид, който може да бъде определян в урина и плазма. Уринният Gb-3 може да бъде сигурен за диагнозата на БФ при хете-

розиготни жени с класическа форма на болестта, тъй като той е увеличен при 95% от тях. Това не е характерно за хетерозиготни жени с атипични форми на болестта. Измерването на Gb-3 в урина при мъже с БФ може да се използва за определяне на ефекта от ензимозаместителното лечение.

Определянето на Gb-3 в плазма е определен като по-добър маркер с по-добра корелация с БФ отколкото уринното му ниво. Нивото в плазмата е 200-400 пъти по-високо от нормата при мъже с класическа форма още в ранен стадий на болестта, но може да остане в ниски нива при жени и при мъже с атипична сърдечна форма с генна мутация p.N215S. При изследване на уринен седимент с фазовоконтрастна микроскопия под поляризирана светлина се виждат тубулни клетки, имащи ламеларни протрузии, съдържащи акумулиран Gb-3. Според някои автори този метод е най-надеждният при скрининг за БФ, но силно субективнозависим от изследователя и трудно използваем за широки скринингови изследвания.

Принципите на скрининг за болест на Фабри могат да се обобщят на следната фиг. 5:

**Фигура 5. Принципи на скрининг за болест на Фабри.**



### Наблюдение на пациенти с болест на Фабри

Всички пациенти с болестта на Фабри или тези, за които е установено, че имат  $\alpha$ -Gal дефицит, трябва да бъдат редовно наблюдавани с обстойна медицинска оценка на състоянието най-малко един път годишно. Предложение за схемите за наблюдение е дадено на таблица 3, което представлява обобщение на данните от различни автори. Всички жени, носители на БФ, трябва да се считат като рискови за развитие на усложнения на заболяването и трябва да бъдат оценявани от лекар с опит в болестта на Фабри. Симптоматичните носители трябва да се проследяват един път годишно в съответствие с протокола, даден в таблица 3, с особено внимание върху сърдечно-съдовите и мозъчно-съдовите усложнения на болестта.

Табл. 3: Мониторирание на пациенти с потвърдена диагноза болест на Фабри.

параметър	начално	периодичност
24 ч. урина за протеинурия (или отношение протеин/креатинин)	X	1 год. - ХБЗ-1 и 2 ст. и протеинурия <1 g/24 h 6 м. - ХБЗ-3 ст. 3 м. - ХБЗ-1 и 2 ст. и протеинурия >1 g/24 h
Електролити	X	Същата периодичност
Анализ на сърдечно-съдови рискови фактори	X	Ежегодно
Стомашно-чревни прояви	X	Ежегодно 6 м. - при персистиране независимо от лечението
Ехокардиограма	X	Ежегодно
Очен преглед	X	Ежегодно
Холтер мониториране	X	При суспектна аритмия

### Лечение

Пациентите, с доказана БФ, или носителите на болестта трябва да се считат за много рискови относно съдови събития и поради това другите рискови фактори за съдови събития като хипертония, дислипидемия и диабет трябва да бъдат адекватно и агресивно лекувани. Хипертонията трябва да се лекува своевременно и ефикасно, за да се минимизира бъбречното, сърдеч-

но-съдовото и мозъчно-съдовото заболяване. Инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин-рецепторни блокери (ARB) трябва да се имат в съображение за лечение на хипертония, свързана с БФ. Понастоящем има данни в подкрепа на това, че използването на ACE инхибитори при пациенти с БФ е благоприятно по отношение на протеинурията, респ. ще повлияе позитивно на бъбречната функция. Профилактиката на съдовите събития с аспирин трябва да се прецени при пациенти без противопоказания за използване на медикамента. Неуспешната профилактика с аспирин може да бъде показателно за добавянето на антитромботични медикаменти (дипиридамол). Пациентите с БФ не трябва да пушат.

При пациенти с ХБЗ – 3-5 ст. трябва да се коригира наличният витамин Д недостиг или костно-мозъчни и електролитни нарушения. Този подход може да намали наличната протеинурия, която е водещ рисков фактор при тези пациенти.

Наличие на болка и болезнени епизоди налага съответното лечение. Промените в начина на живот (особено избягване на стимули, които провокират болката при БФ - умора, недостатъчен сън, студ, горещина) и определени профилактични медикаменти могат да бъдат полезни за овладяване на симптомите. Дифенилхидантоин (Dilantin), карбамазепин (Tegretol) и габапентин (Neurontin) са ефикасни при голяма част от пациентите. Нестероидни противовъзпалителни средства, инхибитори на серотонин или трициклични антидепресанти могат да бъдат полезни при интермитентна болка.

Коремните оплаквания (болка, диария) изискват задължително и навременно лечение. Метоклопрамид е с данни за добър ефект при по-голяма част от пациентите, т. е. подобряват стомашно-чревните симптоми.

Авансирало бъбречно заболяване налага сериозни терапевтични решения. Диализата или трансплантацията удължават живота на пациента, но не променят хода на заболяването в другите органи и системи. Лечението е по-ефективно в по-ранни степени на ХБЗ с общоприетите принципи на това лечение. Това води до забавяне на прогресията на бъбречното увреждане.

Наличие на сърдечно заболяване изисква пациентите да бъдат под наблюдение на кардиолог, като при някои пациенти може да се наложи сърдечна трансплантация.

Психосоциална помощ се налага поради хроничния инвалидизиращ характер на БФ. Психосоциалните потребности на тази група са значителни.

Ензимно-заместващо лечение (ЕЗЛ) при пациенти с БФ е основно лечение с решаващо значение върху протичането на заболяването. Макар че БФ може да не се прояви клинично до зряла възраст, ясно е, че патологичните промени започват в ранното детство. Затова очакванията за най-добра продължителност на живота се свързват с ранното започване на лечението. ЕЗЛ се осъществява с ензимните препарати агалзидаза алфа 0,2 mg/kg на всеки две седмици и агалзидаза бета -1 mg/kg на всеки две седмици (26 пъти годишно). Данните от проучванията показват добри резултати

при сърдечни, бъбречни и цереброваскуларни промени, както и когато крайната цел е намаляването на смъртността. Двата ензимни препарата се използват в Европа от 2001 г. Има проучвания, които демонстрират ефект от ЕЗЛ при пациенти с ХБЗ – 1-2 ст. без протеинурия или при протеинурия <1 g/24 h, която остава стабилна, т.е. без влошаване. ЕЗЛ не оказва ефект върху протеинурия >1g/24 h и ХБЗ – 3-5 ст. ЕЗЛ е свързано с някои странични ефекти – втрисания по време на трансфузията на ензимния препарат, образуване на антитела при голяма част от пациентите и към двата продукта. Антителата имат инхибиращ ефект върху ензимната активност *in vitro*.

ЕЗЛ трябва да се провежда при пациенти на всяка възраст и без разлика в пола, които отговарят на следните критерии:

1) Стартиране на терапията – при възрастни – в момента на диагностицирането; за деца – при развитие на значими симптоми, характерни за болестта; а при асимптоматични деца лечението стартира в периода 8-10 г. възраст.

2) Бъбречна функция – наложително ЕЗЛ при влошаваща се бъбречна функция с намаляващ креатининов клирънс под 80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, а намаляване с 10% на креатининовия клирънс, отнесено към стабилни нормални предшествващи нива, е индикация за ензимно заместващо лечение, ако то не е започнато.

3) Сърдечни прояви – наложително при всеки пациент с БФ и сърдечно заболяване, дефинирано с критериите за сърдечна диагноза (таблица 1).

4) Неврологични прояви – наложително при преходни исхемични пристъпи, документирани от невролог или ранно започващо инфарктиране на ЦНС, или необясними, прогресиращи промени на бялото вещество, идентифицирани като съдови промени при изследване с ЯМР.

5) Стомашно-чревни прояви – наложително при тежки стомашно-чревни симптоми: коремна болка и диария, рефрактерни на друго лечение.

6) Болка – наложително при неповлияваща се невропатична болка, рефрактерна на друго лечение.

ЕЗЛ може да се осъществява и по време на заместващо бъбречно лечение. При пациенти на диалзно лечение инфузията на ензимния препарат успоредява хемодиализата или перитонеалната диализа.

Пациенти с БФ и ХБЗ – 4-5 ст. подлежат на бъбречна трансплантация.

Преживяемостта на пациентите с БФ на заместващо бъбречно лечение е недостатъчна. Тригодишната преживяемост се определя на 60-63% в сравнение с тази при недиабетни пациенти. ЕЗЛ може да подобри екстрареналните симптоми и качеството на живот на пациентите. Тези ефекти са основна цел на комплексното лечение на пациенти с БФ.

Книгопис:

1. Argoff, C. E., Barton N. W., Brady R. O., Ziessman H. A. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nucl Med Commun* 1998, 19, 887-891.
2. Brady, R. O., Gal A. E., Bradley R. M., et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967, 276, 1163-1167.
3. Brady, R. O., Schiffman R. S. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 2000, 284, 2771-2775.
4. Desnick, R. J., Ioannou Y. A., Eng C. M.  $\alpha$  Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw Hill, 2001, 3733-3774.
5. Desnick, R.J., Brady R., Barranger J., et al. Fabry Disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management and enzyme replacement therapy. *An Intern Med*. 2003, 138, 338-346.
6. Desnick, R.J., Allen K. Y., Desnick S. J., et al. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973, 81, 157-171.
7. Eng, C. M., Banikazemi M., Gordon R. E., et al. A Phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001, 68, 711-722.
8. Eng, C. M., Guffon N., Wilcox W. R., et al. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A replacement therapy in Fabry disease. *N Engl J Med* 2001, 345, 9-16.
9. Eng, M. C., P. G. Dominique, M. Banikazemi, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine*, 2006, 8, 539-547.
10. Germain, D. P. Fabry disease ( $\alpha$ -galactosidase A deficiency): new therapeutic perspectives. *J Soc Biol* 2002, 196 (2), 183-190.
11. Kint, J. A. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science* 1970, 167(922), 1268-1269.
12. Kramer, W., Thormann J., Mueller K., Frenzel H. Progressive cardiac involvement by Fabry's disease despite successful renal allotransplantation. *Internat J Cardiol* 1985, 7, 72-75.
13. Lenoir, G., Rivron M., Gubler M. C., et al. La maladie de Fabry. Traitement du syndrome acrodyniforme par la carbamazepine. *Arch Fr Pediatr* 1977, 34, 704-716.
14. Lockman, L. A., Hunninghake D. B., Krivit W., Desnick R. J. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology* 1973, 23, 871-875.
15. Nakao, S., Takenaka T., Maeda M., et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995, 333, 288-293.
16. Nakao, S., Kodama C., Takenaka T., et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a „renal variant“ phenotype. *Kidney Int*.



2003, Sep, 64(3), 801-807.

17. Sachdev, B., Takenaka T., Teraguchi H., et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002, 105, 1407-1411.
18. Schiffmann, R., Murray G. J., Treco D., et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97, 365-370.
19. Schaefer, M. R., A. Tytki-Szymanska and M. J. Hilz. Enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Drugs*, 2009, 69, 2179-2205.
20. Schiffmann, R., Kopp J. E., Austin H. A., et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285, 2743-2749.
21. Sweeley, C. C., Klionsky B. Fabry's disease: classification as sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 1963, 238, 3148-31450.
22. Terryn, W., et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28: 505-517.
23. Von Scheidt, W., Eng C. M., Fitzmaurice T. F., et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991, 324, 395-399.
24. West, M., Dyack S., Riddell C., et al. Scotia kindred with Fabry disease. *Acta Paed* 2002, 91, 439S, 116.
25. Wilcox, W. R., J. P. Oliveira, R. J. Hopkin, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from Fabry registry. *Mol Genet Metab*, 2008, 93, 112-128.
26. Yoshitama, T., Nakao S., Takenaka T., et al. Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 2001, 87, 71-75.

## СИНДРОМ НА ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА

Ж. Филипов, Е. Паскалев, Б. Златков

### Определение

Синдромът на туберозната склероза (СТС) представлява автозомно доминантно заболяване, свързано с развитие на туморподобни формации (т. нар. хамартоми) в редица органи като бъбреци, мозък, сърце, бял дроб и кожа.

### Генетична основа и патогенеза на СТС

СТС е резултат на инактивираща мутация на един от двата гена – TSC1, разположен на хромозома 9q32-q34, и TSC2, разположен на хромозома 16p13, в близост до гена PKD1. Големи делеции, ангажиращи последните два гена, могат да доведат до смесен синдром – поликистоза/СТС. TSC1 и TSC2 представляват тумор-супресорни гени. Протеинът туберин (продукт на TSC2) взаимодейства с хамартин (продукт на гена

TSC1). Комплексът туберин/хамартин повлиява редица вътреклетъчни процеси, най-вече потискайки ензимната активност на протеина m-TOR (mammalian target of rapamycin). m-TOR стимулира приема на хранителни вещества от клетката, клетъчния растеж и делене, както и транслацията на протеините. Полицистин 1 (продукт на PKD1) формира комплекс с туберин и инхибира m-TOR пътя. При здрави възрастни бъбречният m-TOR е неактивен. При загуба на функцията на полицистин 1 или туберин активността на m-TOR нараства, което води до абнормно клетъчно делене и образуване на кисти. В допълнение, хамартин контролира структурната цялост на ресничестия епител по m-TOR независими механизми, което подсказва допълнителен механизъм за оформяне на СТС.

### Епидемиология

СТС се среща с честота 1:6 000. Пенетрантността на болестта е променлива. Около 66% от пациентите са със спорадични мутации, без фамилен анамнез, вероятно резултат на *de novo* мутации. При пациентите със спорадична форма на болестта превалират мутациите на TSC2 (съотношение TSC2:TSC1 е 5:1). При фамилените форми мутациите на TSC1 и TSC2 са с еднаква честота. СТС тип TSC1 е свързана с по-лека клинична картина, вероятно поради по-ниската честота на вторични мутации.

### Клинична картина

Клиничната картина на СТС при мутации на TSC1 и TSC2 е сходна, но при мутация на TSC2 клиничната картина е по-тежка. Най-честите прояви са епилептиформни припадъци, умствено изоставане или аутизъм, кожни прояви, засягане на белодробния интерстициум, туморни формации в мозък, ретина, бъбреци, сърце. При пациенти на възраст над 5 години най-честите кожни прояви са лицеви ангиофиброми, хипомеланотични макули, нокътни фиброми.

### Бъбречно ангажиране

Бъбречното увреждане при СТС е често, като проучванията показват честота на бъбречни увреждания в до 57% от болните. Основните прояви са ангиомиолиполи (85%), кисти (45%), малигнен неоплазми на бъбрека (4%). Част от малигнените тумори първоначално са смятани за бъбречноклетъчен карцином, но впоследствие се установява, че се касае за злокачествен епителоиден ангиомиолип. Установяват се още други видове неоплазми на бъбрека, интерстициална фиброза, огнищно-сегментна гломерулна склероза и фиброза, гломерулни микрохамартоми, перипелвикални и периренални лимфангиоматозни кисти. Бъбречното ангажиране има скрита прогресия, но води до тежки усложнения като ретроперитонеални кръвоизливи, бъбречна недостатъчност и смърт. Бъбречните усложнения са най-честата причина за смърт при СТС.

### Бъбречен ангиомиолип

Ангиомиолипомите са структури, състоящи се от абнормни съдове със задебелени стени, мастна тъ-