

# СТРЕМЛЕНИЕ К ЗАЩИТЕ ОРГАНОВ

**Болезнь Фабри: Неврологические аспекты диагностики**



©Авторское право 2021 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Все права защищены. Takeda и логотип компании Takeda являются зарегистрированными торговыми марками Takeda Pharmaceutical Company Limited. Данный материал предназначен для медицинских работников за пределами США и Соединенного Королевства, заинтересованных в болезни Фабри.  
C-ANPROM/KZ/REP/0016  
Дата составления: октябрь 2023. Срок действия материала 12 месяцев.



## БОЛЕЗНЬ ФАБРИ: СТРЕМЛЕНИЕ К ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАЩИТЫ

### БОЛЕЗНЬ ФАБРИ: ТРУДНОСТИ С ДИАГНОСТИКОЙ

Болезнь Фабри – это одна из наиболее распространенных лизосомальных болезней накопления, которая возникает **в результате мутаций в гене GLA**, который находится на X хромосоме, **и зашифровывает фермент альфа-галактозидазы A(α-Гал А)**.<sup>1-3</sup> Болезнь – прогрессирующее, опасное для жизни заболевание, которое развивается в результате дефицита ферментативной активности альфа галактозидазы A и накопления гликосфинголипидов (Gb3, лизо-Gb3) на клеточном уровне. Накопление этих гликосфинголипидов в клетках может привести к прогрессирующему повреждению жизненно важных органов<sup>3-8</sup>.

Болезнь Фабри встречается редко, поражая примерно 1 из 40,000 мужчин<sup>8</sup> и 1 из 20,000 женщин<sup>9</sup> и очень часто ее диагностируют неправильно, так как болезнь Фабри проявляется разнообразными неспецифичными симптомами со стороны различных органов. Эти симптомы часто совпадают с другими заболеваниями, что затрудняет постановку диагноза. В статье, опубликованной в 2004 году, у 25% из 366 пациентов, зарегистрированных в Исследовании болезни Фабри (ИБФ\*), этот диагноз был ранее поставлен ошибочно.<sup>4</sup>

Клинические проявления болезни Фабри фенотипически неоднородные. Симптомы неспецифические, и могут изменяться от фенотипа классической формы болезни Фабри, когда поражается несколько разных органов, до поражения только одного органа, в виде позднего начала болезни Фабри.<sup>10,11</sup>

*\*ИБФ – это постоянно действующий регистр пациентов, доступный для пациентов с болезнью Фабри, инициированный и финансируемый с 2001 года компанией Shire (теперь часть компании Takeda), а теперь продолжаемый и финансируемый компанией Takeda.<sup>12</sup>*

# ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Болезнь Фабри может проявляться в виде классической формы или болезни с поздним началом, когда течение заболевания отличается в зависимости от пациентов с их фенотипом.

Частота встречаемости признаков и симптомов, и возраст на момент начала проявления заболевания также могут варьироваться.<sup>5,13</sup>

1

## КЛАССИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

- ✓ Классическая болезнь Фабри характеризуется отсутствием или небольшой (<1 %) α-Гал А ферментативной активностью из-за мутаций в гене GLA.<sup>3,14,15</sup>
- ✓ Начальные признаки классической болезни Фабри, как правило, проявляются в детстве.<sup>16</sup>
  - Ранние клинические симптомы включают в себя акропарестезию, ангиокератомы, непереносимость жары, воронковидную кератопатию и желудочно-кишечные осложнения.<sup>16</sup>
  - По мере прогрессирования болезни, осложнения могут включать в себя прогрессирующую почечную недостаточность, гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), неврологические осложнения и нарушения мозгового кровообращения, в конечном счете приводящие к сокращенной продолжительности жизни.<sup>16</sup>

2

## ПОЗДНЕЕ НАЧАЛО БОЛЕЗНИ ФАБРИ

- ✓ Позднее начало болезни Фабри характеризуется остаточными уровнями (≥0.5–30%) ферментативной активности α-Гал А из-за мутаций в гене GLA.<sup>15,17,18</sup>
- ✓ У пациентов могут отсутствовать характерные симптомы классической болезни Фабри, и может быть поражен только один или несколько органов.<sup>10,19</sup>
  - Типичные сердечные и почечные симптомы могут появиться в более позднем возрасте (от сорока до восьмидесяти лет)<sup>15,20-22</sup>, а церебро-вазкулярные симптомы, такие как криптогенный инсульт, могут проявляться в молодом возрасте.<sup>23,24</sup>
  - Церебро-вазкулярные осложнения являются основной причиной ранней заболеваемости и смертности у пациентов с болезнью Фабри.<sup>25</sup> Молодых взрослых пациентов с церебро-вазкулярными нарушениями на фоне инфаркта миокарда и почечной дисфункции следует рассматривать с точки зрения возможного наличия болезни Фабри.<sup>26</sup>
  - У пациентов с болезнью Фабри ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки (ТИА) являются наиболее распространенными церебро-вазкулярными нарушениями и возникают в более раннем возрасте, чем обычно в общей совокупности популяции.<sup>25</sup>



# ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА ПРИ БОЛЕЗНИ ФАБРИ



- ✓ Данные, полученные в декабре 2007 года при обследовании 1453 взрослых пациентов с болезнью Фабри из ИБФ, показали, что наиболее распространенными общими клиническими признаками были неврологические, наблюдавшиеся у 75% из 699 пациентов мужского пола и 61% из 754 пациентов женского пола со средним (стандартное отклонение) возрастом начала заболевания 15,1 (15,0) лет и 20,9 (17,9) лет, соответственно.<sup>13</sup>
- ✓ Неврологические признаки и симптомы при болезни Фабри могут включать: акропарестезию; изменение температурной чувствительности<sup>27</sup>; атаксию<sup>23</sup>; аномалии мозга, обнаруживаемые магнитно-резонансной томографией (МРТ); когнитивные проблемы; диплопию<sup>28</sup>; головокружение; дизартрию<sup>23</sup>; гастропарез<sup>29</sup>; генерализированную боль<sup>27</sup>; потерю слуха<sup>28</sup>; гипогидроз<sup>30</sup>; мигрень или рецидивирующую головную боль<sup>28</sup>; тошноту<sup>23</sup>; невропатическую боль<sup>30</sup>; нистагм<sup>23</sup>; ортостатическую непереносимость<sup>29</sup>; инсульт, обычно возникающий в раннем возрасте<sup>31</sup>; ТИА<sup>32</sup>; и вазомоторные нарушения.<sup>29</sup>
- ✓ Неврологические проявления болезни Фабри захватывают периферическую и центральную нервную систему и возникают в результате накопления Gb3 в клетках Шванна, ганглиях задних корешков, а также в нейронах центральной нервной системы. Накопление Gb3, вероятно, приводит к нарушению функционирования сосудов, вторичному по отношению к дисфункции эндотелия.<sup>30</sup>



## ИНСУЛЬТ: ГЛАВНОЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

- ✓ Болезнь Фабри является важным фактором, вызывающим инсульт у молодых людей и криптогенный инсульт. Церебральная васкулопатия с высокой частотой инсульта является одним из ключевых неврологических проявлений у пациентов с болезнью Фабри.<sup>30</sup>
  - Данные 2005 г. о 688 пациентах, зарегистрированных в ИБФ, свидетельствуют, что 13,2% пациентов перенесли ишемический инсульт или ТИА, как правило, в раннем возрасте.<sup>31</sup>
- ✓ У многих пациентов с болезнью Фабри почечные или сердечные проявления не обнаруживаются до первого инсульта, что означает, что болезнь Фабри может быть и не диагностирована до такого события.<sup>34</sup>
  - Данные Регистра болезни Фабри\* в 2007 г. показали, что 38,3% из 52 пациентов женского пола и 50,0% из 86 пациентов мужского пола перенесли первый инсульт до того, как у них была диагностирована болезнь Фабри.<sup>34</sup>
- ✓ Инсульт может стать причиной преждевременной смерти у пациентов с болезнью Фабри, о чем сообщалось у 45,2% из 42 пациентов с болезнью Фабри, умерших и включенных в исследование ИБФ в 2007 г.<sup>13</sup>

Скрининг 3904 пациентов мужского пола с преимущественно криптогенным или ишемическим инсультом выявил распространенность вариантов гена GLA, связанных с болезнью Фабри, на уровне 0,13% (n=5)<sup>36</sup>

\* Регистр болезни Фабри – это продолжающаяся международная многоцентровая обзорная программа, иницированная, финансируемая и поддерживаемая с 2001 г. компанией Sanofi Genzyme, которая отслеживает обычные клинические исходы у пациентов с болезнью Фабри.<sup>35</sup>



# РОЛЬ НЕВРОЛОГА В БОЛЕЗНИ ФАБРИ



- ✓ Неврологи могут помочь в ранней диагностике болезни Фабри и задокументировать неврологическое поражение, связанное с болезнью.<sup>32</sup>
- ✓ Неврологу необходимо знать, что акропарестезия может являться ранним признаком болезни Фабри у детей и подростков.<sup>27,32</sup> Акропарестезии или болевой криз характеризуется хроническим или эпизодическим ощущением жжения в ладонях рук или подошвах ног.<sup>6</sup>
- ✓ Болезнь Фабри также может являться основной причиной ТИА или инсульта, и ее следует иметь в виду у пациентов в возрасте 40–50 лет.<sup>32</sup> Неврологам следует помнить, что у таких пациентов могут также проявляться один или несколько признаков, таких как ангиокератома, ангидроз или гипогидроз, воронковидная кератопатия, непереносимость экстремальных температур и протеинурия.<sup>32</sup>
- ✓ Всем пациентам с криптогенным инсультом в возрасте 18–55 лет рекомендуется пройти скрининг на болезнь Фабри.<sup>23</sup>
- ✓ В некоторых случаях болезнь Фабри может быть ошибочно диагностирована как рассеянный склероз (РС), поскольку у пациентов и с тем и с другим заболеванием могут наблюдаться боли, и на МРТ проявляться поражения белого вещества.<sup>37</sup> В одном исследовании данных из центров болезни Фабри в Германии 11 из 187 пациентов (5,9%), у которых изначально был диагностирован РС, была обнаружена болезнь Фабри. Диагноз болезни Фабри выявлялся в среднем через 8,2 года после постановки диагноза РС.<sup>38</sup>
- ✓ Помощь неврологам в диагностике болезни Фабри у пациентов с первоначально диагностированным РС<sup>37</sup>:
  - Клинические проявления в различных органах, включая почки, сердце и глаза, должны быть проанализированы на возможность постановки диагноза болезни Фабри, особенно у мужчин
  - Болезнь Фабри следует подозревать во всех случаях предполагаемого РС с атипичной клиникой и атипичными данными МРТ, а также при отсутствии олигоклональных групп в спинномозговой жидкости.
  - Рекомендуется определение семейного анамнеза болезни Фабри или ее клинических проявлений, так как это важно для выбора соответствующего лечения.

## Если Вы подозреваете у своего пациента болезнь Фабри, рекомендуется:

- ✓ Провести биохимический или генетический анализ.<sup>17</sup>

## Если болезнь Фабри подтверждается у Вашего пациента, Вы можете:

- ✓ Направить пациента к соответствующему специалисту<sup>5</sup>
- ✓ Рекомендовать проведение генеалогического анализа с целью определения, не страдают ли другие члены семьи.<sup>40,41</sup>

# СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Платт Ф. М., д'АццоА., ДэвидсонБ. Л., и др. Лизосомные болезни накопления. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 27.
2. МейклеП. Дж., ХопвудДж. Дж., Клог А. Е, и др. Частота лизосомных болезней накопления. *JAMA* 1999; 281: 249-254.
3. Вардарли И., РишплерК., Германн К., и др. Диагностика и скрининг пациентов с болезнью Фабри. *Ther Clin Risk Manag*2020; 16: 551-558.
4. Мета А., Ричи Р., Видмер У., и др. Определенная болезнь Фабри: базовые клинические проявления у 366 пациентов в Исследовании болезни Фабри. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236-242.
5. Фелис А., Уитлоу М., Краус А., и др. Текущая и исследовательская клиническая медицина болезни Фабри. *Kidney Int Rep* 2019; 5: 407-413.
6. Бреди Р. О., Гал А. Е., БрэдлиР. М., и др. Ферментативный дефект при болезни Фабри. Недостаток церамидтригексоксида. *N Engl J Med* 1967;276: 1163-1167.
7. Шиффман Р., Хьюз Д. А., ЛинторстГ. Е., и др. Скрининг, диагностика и лечение пациентов с болезнью Фабри:заклучения Международного консорциума по улучшению глобальных результатов лечения болезней почек. *Kidney Int* 2017;91: 284-293.
8. ДесникР. Дж., Иоанноу И. А., Энг С. М. Недостаток  $\alpha$ -галактозидазы А:Болезнь Фабри. Скривер С., Боде А., Сли В., и др., ред. Виртуальные метаболические и молекулярные основы наследственного заболевания. 8 издание. Нью-Йорк, NY: McGraw-Hill, 2001, Глава 150,стр. 3733-3774.
9. ЛэниД. А., ФернхоффП. М. Диагностика болезни Фабри при помощи анализа семейного анамнеза. *J Genet Couns* 2008; 17: 79-83.
10. Арендс М., Ваннер С., Хьюз Д., и др. Характеристика классической и неклассической болезни Фабри: мультицентровое исследование. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1631-1641.
11. Рис М., Гал А. Генофенотипическая корреляцияпри болезни Фабри. Мета А., Бек М., Сандер-ПлассманГ., ред. Болезнь Фабри: перспективы через 5 лет ИБФ. Оксфорд, Соединенное Королевство: OxfordPharmaGenesis, 2006, глава 34.
12. ClinicalTrials.gov. Исследование болезни Фабри (ИБФ). Доступно на сайте:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03289065>. Доступно с августа 2021 г.
13. Мета А., Кларк Т. Р., Джуллиани Р., и др. Естественное течение болезни Фабри: изменяющаяся модель причин смерти в ИБФ – Исследование исходов Фабри. *J Med Genet* 2009; 46: 548-552.
14. Кларк Т. Р. Описательный обзор: Болезнь Фабри. *Ann Intern Med*2007; 146: 425-433.
15. Ортиц А., ГермаинД. П., ДесникР. Дж., и др. Еще раз о болезни Фабри:рекомендации по лечению взрослых пациентов. *Mol Genet Metab* 2018; 123: 416-427.
16. Эллавей С. Болезнь Фабри у детей. *Transl Pediatr* 2016;5: 37-42.
17. Мичауд М., МауинВ., БелматоугН., и др. Когда и как диагностировать болезнь Фабри в клинической практике. *Am J Med Sci* 2020;360: 641-649.
18. Дуро Г, Зиззо С., Каммарата Г. и др. Мутации в гене GLA и lysoGb3: это действительно болезнь Андерсона-Фабри? *Int J Mol Sci*2018; 19: 3726.
19. ГермаинД. П.Болезнь Фабри. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
20. ГермаинД. П., Брэнд Е., Бурлина А., и др. Фенотипические характеристики р.Asn215Ser (р.N215S) мутации GLA у мужчин и женщин с болезнью Фабри: многоцентровое регистрационное исследование Фабри. *Mol Genet Genomic Med* 2018; 6: 492-503.
21. ПателВ., О'МахониС., Хьюз Д., и др. Клинические и генетические прогностические факторы основных кардиологических явленийу пациентов с болезнью Андерсона-Фабри. *Heart* 2015; 101: 961-966.
22. ОливиераДж. П., ФеррейраС. Множественные фенотипические области болезни Фабри и их пригодность для установлениягенофенотипических корреляций. *Appl Clin Genet* 2019; 12: 35-50.
23. Богоуславский Дж., Пиерре П. Ишемический инсульт у пациентов в возрасте до 45 лет. *Neurol Clin* 1992; 10: 113-124.
24. Ролфс А., Ботчер Т., Цишише М., и др. Частота болезни Фабри у пациентов скриптогенным инсультом: перспективное исследование. *Lancet* 2005; 366: 1794-1796.
25. Линарт А. Сердце при болезни Фабри. Мета А., Бек М., Сандер-ПлассманГ. изд. Болезнь Фабри: перспективы через 5 лет ИБФ. Оксфорд, Соединенное Королевство: Oxford PharmaGenesis, 2006, стр. 189-201.
26. Фернандез А., ПолитейДж. Сердечные проявления болезни Фабри:отгипертрофической кардиомиопатии доранней диагностики и лечения пациентов без гипертрофии левого желудочка. *Inborn Errors Metab Screen* 2016; 4: 1-9.
27. МакДермот К. Д., Холмс А., МинерсА. Х. Болезнь Андерсона-Фабри:клинические проявления и влияние болезни в группе из 98гемизиготных мужчин. *J Med Genet* 2001; 38: 750-760.
28. МаронБ. Дж., ТоубинДж. А., Тиене Г., и др. Современные определения и классификация кардиомиопатий: научное заявление Американской ассоциации кардиологов отСовета по клинической кардиологии, комитет по сердечной недостаточности и трансплантации;качество ухода и результаты исследования, и функциональная геномика, и трансляционная биология междисциплинарных рабочих групп; и Совет по эпидемиологии и профилактике.Тираж 2006; 113: 1807-1816.
29. Бурке М. А., Кук С. А, СидманДж. Г. и др. Клинические имеханистические рассуждения о кардиомиопатии. *J Am Coll Cardiol*2016; 68: 2871-2886.
30. Адалштайнсдоттир Б., Тиикакирикул П., Марон Б. Дж. и др. Общенациональное исследованиегипертрофической кардиомиопатии в Исландии: подтверждение мутации основателяMYBPC3. Тираж в 2014 г.; 130: 1158-1167.
31. Кубо Т. Болезнь Фабри поражение сердца. *J Gen FamMed* 2017; 18: 225-229.
32. Линарт А., Палесек Т., Бултас Дж., и др. Новые взгляды на изменения структуры сердца у пациентов с болезнью Фабри. *Am Heart J*2000; 139: 1101-1108.
33. Очи И., Кубо Т., Китаока Х. Повторная сердечная недостаточность у 74-летнего пациента с гипертрофией левого желудочка. *Heart* 2014; 100: 710:обсуждение 742.
34. Линарт А., Кампманн С., ЗамораноДж. Л., и др. Сердечные проявления болезни Андерсона-Фабри: результаты международного исследования Фабри. *Eur Heart J* 2007; 28:1228-1235.
35. Дохени Д., Сринивасан Р., Пагант С., и др. Болезнь Фабри:преобладаниезаболевших мужчин и гетерозиготс патогенными мутациями GLA, идентифицированными при помощи почечной, сердечной клиники и клиники инсульта, 1995–2017. *J Med Genet* 2018; 55: 261-268.
36. СавариА. Л., МореллоР., Брассе-ЛагнельС., и др. Улучшение диагностики болезни Фабри в кардиологии с нацеленной информацией: контроль до и после – изучение влияния. *Open Heart*2017; 4: e000567.
37. Хагеге А. А., Каудрон Е., Дами Т., и др. Скрининг пациентов сгипертрофической кардиомиопатиейдля болезни Фабри с использованиемпробы методом капельного анализатора: исследование FOCUS. *Heart* 2011; 97: 131-136.
38. Хагеге А. А., Реант П., Хабиб Г., и др. Болезнь Фабри в кардиологической практике: обзор литературы и экспертная точка зрения. *ArchCardiovasc Dis* 2019; 112: 278-287.
39. Брито Д., Кардим Н., Лопес Л. Р. И др. Знание о болезни Фабри в кардиологии: пробелы, которые необходимо заполнить. *Rev Port Cardiol* (издание на английском языке) 2018;37: 457-466.
40. Лэни Д. А., БеннетР. Л., КларкВ., и др. Практическое руководство по болезни Фабри: рекомендацииНационального сообществаконсультантов по генетическим вопросам. *J Genet Couns* 2013; 22: 555-564.
41. Гал А., Хьюз Д. А., ВинчестерБ. По отношению к консенсусу в лабораторной диагностике болезни Фабри – рекомендацииЕвропейской экспертной группы. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 509-514.