

KLINIKINIAI ATVEJAI

Fabry liga (klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga)

Rasa Dobrovolskienė, Algirdas Utkus^{1,2}, Birutė Tumienė^{1,2},
Tatjana Rainienė³, Barbara Czartoryska⁴

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nefrologijos centras, ¹Medicinos genetikos centras,

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra,

³Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centras, Lietuva,

⁴Varšuvos psichiatrijos ir neurologijos instituto Genetikos skyrius, Lenkija

Raktažodžiai: Fabry liga, angiokeratomos, galūnių parestzijos, lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas, pakaitinė fermento terapija.

Santrauka. Fabry liga – tai įgimtas glikosfingolipidų apykaitos sutrikimas, paveldimas recesyviniu su X chromosoma susijusiu būdu, pasireiškiantis būdingais skausmo priepuoliais, galūnių parestzijomis, angiokeratomomis odoje ir gleivinėse, hipohidroze, inkstų, širdies pažeidimais ir kitais simptomais. Nuo 2001 m. ši liga yra viena iš veiksmingiausiai pakaitine fermento terapija gydomų paveldimų medžiagų apykaitos ligų. Pastaraisiais metais atrastos dvi nebūdingos ligos formos ir atlikti pirmieji tyrimai, kurie rodo, kad Fabry liga gali būti žymiai dažnesnė nei manyta anksčiau. Taigi su ligoniais, sergančiais šia liga, gali susidurti ne tik pediatrai, bet ir suaugusius pacientus gydantys bendrosios praktikos gydytojai, nefrologai, kardiologai, neurologai ir kiti specialistai. Šiame straipsnyje pateikiamas klinikinis atvejis ir aptariami aktualūs Fabry ligos diagnostikos, gydymo ir kiti klausimai. Nors liga pasireiškė būdingais simptomais, diagnostika užsitęsė: ištyrus α -galaktozidazės A aktyvumą sausame kraujo mėginyje, nustatytas normalus α -galaktozidazės A aktyvumas, tik po to, kai lizosominių fermentų aktyvumas iširtas heparinizuoto kraujo leukocituose, Fabry ligos diagnozė buvo patvirtinta.

Įvadas

Fabry liga – tai įgimtas glikosfingolipidų apykaitos sutrikimas, paveldimas recesyviniu su X chromosoma susijusiu būdu, pasireiškiantis būdingais skausmo priepuoliais, galūnių parestzijomis, angiokeratomomis odoje ir gleivinėse, hipohidroze, inkstų, širdies pažeidimais ir kitais simptomais. Ligos simptomus sukelia dėl α -galaktozidazės A trūkumo nesuskaldyti ir besikaupiantys laštelių lizosomose ir organizmo skysčiuose glikosfingolipidai. Nuo 1898 m., kai ši liga buvo aprašyta pirmą kartą, apie ją sukaupta nemažai duomenų, atrastas saugus ir veiksmingas gydymo metodas – pakaitinė fermento terapija. Šiame straipsnyje pateikiame pirmą diagnozuotą klinikinį ligos atvejį Lietuvoje. Nors ligos simptomai šiuo atveju buvo būdingi, diagnostika užsitęsė: 2003 metais, tiriant fermento α -galaktozidazės A aktyvumą sausame kraujo mėginyje, nustatytas nepakitęs šio fermento aktyvu-

mas. Tik 2006 m., ištyrus lizosominių fermentų aktyvumą heparinizuoto kraujo leukocituose, diagnozuota Fabry liga. Tai rodo, kad šios ligos diagnostika, tiriant fermento α -galaktozidazės A aktyvumą sausame kraujo mėginyje, gali būti nepatikima.

Klinikinis atvejis

Vyriškosios lyties 21 metų ligonis, sergantis IV stadijos inkstų nepakankamumu, hospitalizuotas į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nefrourologijos skyrių tyrimui dėl galimo inkstų persodinimo ir gydymo hemodializėmis. Atvykęs ligonis skundėsi bendru silpnumu, mieguistumu, varginančiais deginančio pobūdžio priepuoliniais rankų ir kojų skausmais.

Anamnezė. Vienintelis vaikas šeimoje. Gimė išnešiotas, padarius cezario operaciją, hipoksijos būklės, po gimimo kūdikiui išsivystė sepsis. Iki 4 metų

berniukas augo normaliai. 1989 m., būdamas ketverių metų, susirgo pūline angina. Nepaisant gydymo antibiotikais ir antipiretikais, berniukas kelias savaites karščiavo, temperatūra febrili. Po kelių savaičių, remiantis kraujo ir šlapimo tyrimų rodmenimis, diagnozuotas sepsis ir antrinis inkstų pažeidimas, skirta prednizolono (2 mg/kg, dozė laipsniškai mažinant) ir antibiotikų kursas. Iki 1992 m. berniukas kelis kartus gydytas stacionare, jam diagnozuotas alerginis subsepsis ir antrinė nefropatija, nuolat buvo gydomas prednizolonu. Nuo 1992 m. vasario iki 1993 m. vasario prednizolono vartojimas nutrauktas, vaiko savijauta neblogo. 1993 m., diagnozavus infekcinę mononukleozę, berniukas vėl paguldytas į ligoninę, skirtas gydymas prednizolonu (20 mg/kg, dozė laipsniškai mažinant) ir antibiotikų kursas. 1994 m. gydymas prednizolonu nutrauktas. Nuo 1994 iki 2000 m. vaikas ne kartą gydytas įvairiuose stacionaruose, nuolat buvo stebimi kraujo ir šlapimo tyrimų pokyčiai. 2000 m. rugsėjį vaikui staiga ėmė skaudėti plaštakas ir pėdas, skausmas buvo deginančio pobūdžio ir labai stiprus, atsirado šaltkrėtis. Po to pakilo kūno temperatūra, padidėjo limfmazgiai, atsirado aftinis bėrimas burnos gleivinėje, rankų ir kojų pirštų landuonis, konjunktyvitas. Tokie priepuoliai kartojo skirtingais laiko tarpais. Tarp šių priepuolių pacientas kartais juto silpnesnį rankų ir kojų skausmą. Maždaug tuo pačiu metu atsirado ir smulkus hemoraginis bėrimas liemens, šlaunų srityse. Nuo 2000 iki 2006 m. berniukas ne kartą tirtas imunologų, hematologų, nefrologų ir kitų specialistų. Atliktos kaulų čiulpų ir limfmazgio biopsijos, rašyta lėtinio pielonefrito, lėtinio tonzilito, įgimto imunodeficito ir neaiškios kilmės neutropenijos diagnozė. Nuo 2001 m. į veną skirta imunoglobulinų. Dėl augimo atsilikimo diagnozuotas hipopituitarinis nanizmas ir vaikas gydytas augimo hormonu. Blogėjant inkstų funkcijai, ryškėjant uremijai, antrinei anemijai, 2006 m. balandį suformuota arterioveninė fistulė, o 2006 m. gegužės mėnesį pradėtas gydymas hemodializėmis du kartus per savaitę.

2003 m. berniukas pirmą kartą konsultuotas gydytojo genetiko, įtarta Fabry liga, atlikti fermentų aktyvumo tyrimai iš sauso kraujo mėginio Turino universiteto Metabolinių ligų laboratorijoje (Italijoje), tačiau tyrimo rezultatas buvo neigiamas: išmatuotas α -galaktozidazės A aktyvumas buvęs normalus. Nuo to laiko berniukas kiekvienais metais lankėsi pas gydytoją genetiką. Kadangi pacientui buvo stebimi Fabry ligai būdingi klinikiniai požymiai, 2006 m. nutarta pakartotinai atlikti α -galaktozidazės A aktyvumo tyrimą Varšuvos psichiatrijos ir neurologijos instituto Metabolinių ligų laboratorijoje. Ištyrus lizosominių fer-

mentų aktyvumą kraujo leukocituose, nustatyta, kad α -galaktozidazės A aktyvumas yra maždaug 2 proc. normos atveju nustatomo aktyvumo, kitų tirtų fermentų aktyvumas – normos ribose. Šio tyrimo duomenys patvirtino Fabry ligos diagnozę.

Fenotipas. Asteniškos, taisyklingos kūno sandaros. Ūgis – 177 cm, kūno masė – 58 kg, KMI – 18,5. Krūtinės laštos deformacija, įdubęs krūtinkaulis. Oda blyški. Visame kūne smulkios iki 1 mm skersmens angiokeratomos (žr. paveikslą). Širdies tonai aiškūs, ritmiški, širdies susitraukimų dažnis – 76 kartai per minutę. Plaučiuose alsavimas vezikulinis, be karkalų. Arterinis kraujospūdis – 140/80 mmHg. Periferinių edemų nėra.

Tyrimai

- Laboratoriniai tyrimai. Atlikus bendrąjį kraujo ir biocheminį tyrimus, rasta pakitimų, būdingų lėtiniam inkstų nepakankamumui.

Lizosominių fermentų aktyvumo tyrimai: α -galaktozidazės A aktyvumas: 0,2 nmol/mg baltymo/val. (normos ribos: 10±2,5). Kitų tirtų fermentų aktyvumas normalus.

- Instrumentiniai tyrimai

EKG: ritmas minusinis, sutrumpėjęs PQ (0,13 s), galima išemija priekinėje šoninėje sienoje.

Širdies echokardiografinis tyrimas: saikinga kairiojo skilvelio hipertrofija, dviburio vožtuvo I° nesandarumas.

Audiograma: abipusis neurosensorinis priekurtimas.

Vidaus organų ultragarsinis tyrimas: difuzinis inkstų pažeidimas, sukeltas lėtinės ligos, abipusė nefrosklerozė. Dešiniojo inksto parenchiminės cistos.

Elektroneurografinis tyrimas: nežymus visų motorinių ir jutiminių nervų laidumo sulėtėjimas.

- Specialistų konsultacijos

Oftalmologo konsultacija: akių junginės venos vingiuotos, matomi ampulės formos išplatėjimai. Dešinės akies ragenos viršutinėje šoninėje dalyje – švelnių epitelio drumsčių salelė. Lešiukas skaidrus. Akių dugne venos vingiuotos, arterijos susiaurėjusios.

Neurologo konsultacija: viršutinių ir apatinių galūnių metabolinės kilmės sensorinė vegetacinė polineuropatija, motorinių nervų lengvas mielininio ir aksoninio tipo pažeidimas.

Diagnozė: Fabry liga, klasikinė forma. Lėtinis inkstų nepakankamumas, IV laipsnis. Uremija. Antrinė anemija. Simptominė hipertenzija, didelės rizikos grupė (kairiojo skilvelio hipertrofija). Dviburio vožtuvo I° nesandarumas. Abipusis neurosensorinis priekurtimas. Viršutinių ir apatinių galūnių metabolinės kilmės sensorinė vegetacinė polineuropatija, motori-



Pav. Angiokeratomos paciento krūtinės laštos srityje.

nių nervų lengvas mielininio ir aksoninio tipo pažeidimas.

Gydymas. Pacientui skiriamas simptominis gydymas: nesteroidiniais priešūždegiminiais preparatais gydomi skausmo priepuoliai, dėl lėtinio inkstų nepakankamumo du kartus per savaitę daromos hemodializės. Pacientas yra potencialių inkstų persodinimo recipientų sąrašė. Atsiradus galimybei, numatoma persodinti inkstą. Dėl pakaitinės fermento α -galaktozidazės A terapijos kreiptasi į Valstybinę ligonių kasą.

Literatūros apžvalga

Istoriniai faktai. Pirmą kartą šią ligą nepriklausomai vienas nuo kito 1898 m. aprašė dermatologai anglas W. A. Anderson ir vokiečių J. Fabry (1, 2). XX a. 7-ojo dešimtmečio pabaigoje atrasta, kad Fabry liga sergantiesiems trūksta fermento α -galaktozidazės A (3). 1988 m. D. F. Bishop, R. Kornreich ir kt. paskelbė, kad nustatė α -galaktozidazę A koduojančio geno *GLA* seką (4). 1990–1991 m. aprašyti keli pacientai, kuriems nustatytas vienintelis simptomas – kairiojo skilvelio hipertrofija, o α -galaktozidazės A aktyvumas

buvo mažesnis už normą (5). 2003 m. S. Nakao ir kt. Japonijoje ištyrė 514 vyrų, atvykusių į Kagoshima universiteto ligoninę, kur jiems turėjo būti atliekamos hemodializės, ir nustatė, kad šešioms iš jų α -galaktozidazės A aktyvumas buvo mažesnis už normą (6). Taip atrastos dvi naujos netipiškos Fabry ligos formos – širdies ir inkstų. 2001 m. Europoje registruoti du pakaitinės fermentų terapijos preparatai Fabry ligai gydyti: *Replagal* (α -agalzidazė) ir *Fabrazyme* (β -agalzidazė). Didžiausia Fabry liga sergančių pacientų duomenų bazė – tai *Fabry Outcome Survey*, kurioje sukaupti duomenys apie 545 pacientus iš 11 Europos šalių.

Epidemiologija. Ilgą laiką manyta, kad Fabry liga yra labai reta. Iš tikrųjų klasikinė jos forma pasitaiko 1 iš 40000–60000 vyriškosios lyties naujagimių (7). Tačiau kartu su netipiškomis formomis Fabry ligos dažnis gali siekti 1 iš 3100 berniukų (8). Šia liga vienodai dažnai serga skirtingų rasių žmonės.

Molekulinė patologija ir patofiziologija. *GLA* genas yra X chromosomos ilgajame petyje, Xq22.1 srityje (7). Aprašyta daugiau kaip 300 mutacijų šiame

gene (4). α -galaktozidazė A yra lizosomų fermentas, skaidantis neutralius glikosfingolipidus su galine α -D galaktozilo grupe. Klasikine Fabry liga sergančiųjų kraujo plazmoje, leukocituose ar ląstelių kultūrose α -galaktozidazės A aktyvumas yra mažesnis nei 1 proc. normos atveju nustatomo aktyvumo, o netipiškais formomis sergančių asmenų – nuo 1 iki 30 proc. Kai šio fermento trūksta, nesuskaidyti glikosfingolipidai kaupiasi ląstelių lizosomose ir organizmo skysčiuose. Daugiausia jų susikaupia kraujagyslių endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelėse, todėl susiaurėja ar net užsikemša kraujagyslių spindžiai, atsiranda jų išsiplėtimai, prasideda audinių periferinė išemija, įvyksta net infarktas. Glikosfingolipidai kaupiasi ir kitose organizmo vietose: mioepitelinėse prakaito liaukų ląstelėse (dėl to sutrinka prakaitavimas), periferiniuose nervuose ir autonominiuose mazguose (atsiranda galūnių parestezijos), inkstų glomerulų ir kanalėlių ląstelėse (pažeidžiama inkstų funkcija), širdies raumens ir laidžiosios sistemos ląstelėse (sukelia širdies hipertrofiją ir širdies laidumo pažeidimus), ragenoje bei akies lęšiuose (7).

Klinika. Skiriama klasikinė Fabry ligos forma ir netipiškos širdies ir inkstų formos. Pagrindiniai šių formų skirtumai pateikiami lentelėje. Klasikinės ligos formai būdingi šie simptomai ir požymiai:

- Skausmo priepuoliai ir galūnių parestezijos. Skausmas dažnai labai stiprus, varginantis, deginantis, prasideda paduose ir delnuose ir plinta aukštyn, aprašyti net bandymai žudyti. Gali skaudėti pilvą

ar šonus, tuomet skausmas imituoja apendicitą ar inkstų akmenligę. Skausmo priepuoliai trunka nuo kelių minučių iki kelių dienų, juos sukelia fizinis krūvis, emocijos, nuovargis, karščiavimas, aplinkos temperatūrų pokyčiai. Dažnai šių priepuolių metu pakyla temperatūra, atsiranda laboratorinių uždegimo rodiklių pokyčių, todėl pacientams klaidingai diagnozuojamos infekcinės ligos. Pacientai dar gali skųstis nuolatinio ar protarpiniu deginimo, maudimo, dilgčiojimo jausmu galūnėse (7, 9–11).

- Angiokeratomos – dažniausiai smulkūs odos kraujagysliniai pažeidimai, raudonai mėlynos spalvos, su odos viršutinių sluoksnių hiperkeratoze, paspaudus neišnyksta. Daugiausia jų randama sėdmėnų, šlaunų, kapšelio ir varpos odoje, pasitaiko burnos gleivinėje bei akių junginėse (7, 9–11).
- Inkstų pažeidimas. Vaikų, sergančių Fabry liga, šlapime dažnai randama baltymo, cilindru, eritrocitų ir lipidų lašelių. Pamažu didėja proteinurija, atsiranda izostenurija, sutrinka inkstų kanalėlių funkcijos, blogėja inkstų funkcija, prasideda uremija. Paprastai galutinis inkstų nepakankamumas išsivysto 30–50 gyvenimo metais (7, 9, 11).
- Širdies pažeidimas. Širdyje kaupiantis glikosfingolipidams, pradžioje hipertrofuoją skilveliai, pažeidžiami vožtuvai ir širdies laidžioji sistema, dažni EKG pokyčiai, aritmijos. Dėl skilvelių hipertrofijos ir inkstų pažeidimo pasireiškia arterinė hipertenzija. Vėlesni požymiai – tai hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija, krūtinės angina, miokar-

Lentelė. Klasikinės, inkstų ir širdies Fabry ligos formų palyginimas

Ligos pasireiškimas	Klasikinė forma	Inkstų forma	Širdies forma
Ligos pradžia	4–8 metai	>25 metai	>40 metų
Angiokeratomos	++	–	–
Skausmo priepuoliai, parestezijos	++	–/+	–
Hipohidrozė	++	–/+	–
Ragenos ir lęšiuo drumstys	++	–	–
Širdies pažeidimas	Išemija/miokardo infarktas	Kairiojo skilvelio hipertrofija	Kairiojo skilvelio hipertrofija/miopatija
Smegenų kraujagyslių pažeidimas	Praeinanti išeminė ataka/insultas	–	–
Inkstų pažeidimas	Inkstų nepakankamumas	Inkstų nepakankamumas	Proteinurija
α -galaktozidazės A aktyvumas	<1 proc.	>1 proc.	>1 proc.

„+++“ – labai būdingas požymis; „–/+“ – požymis gali būti arba nebūti; „–“ – nebūdingas požymis.

- do infarktas ir širdies nepakankamumas (7, 9, 10).
- Dėl glikosfingolipidų susikaupimo smulkiosiose smegenų kraujagyslėse prasideda traukuliai, praeinanti išeminė ataka ar smegenų insultas (7, 9, 10).
- Akių, ypač ragenos ir lęšiuko, pažeidimai sergantiems Fabry liga yra labai būdingi ir gali padėti diagnozuoti ligą. Ragenos drumstys paprastai matomos, tiriant akis plyšine lempa, jos yra spiralinės formos ir išsidėsčiusios po ragenos epitelium (cornea verticillata). Lęšiuko padrumstėjimas randamas maždaug 30 proc. klasikine Fabry liga sergančių vyrų, drumsčių išsidėstymas būdingas: tiriant plyšine lempa, matomos spyglių pavidalo spinduliai nuo lęšiuko centro išsidėsčiusios balsvos drumstys. Kiti būdingi akių simptomai – tai junginės ir tinklainės kraujagyslių aneurizminiai išsiplėtimai ir vingiuotumas (7).
- Kiti klinikiniai požymiai. Smulkiosiose žarnyno kraujagyslėse ir autonominiuose mazguose susikaupę glikosfingolipidai gali sukelti protarpinį viduriavimą, pykinimą, vėmimą, absorbcijos sutrikimus ir pilvo skausmą. Kai kuriems pacientams pažeidžiami plaučiai, pasireiškia lėtinis bronchitas, dusulys ir obstrukcija, ypač rūkaliams. Dėl limfagyslių ir limfmazgių pažeidimo gali atsirasti edemų. Klausos pablogėjimas aukštiesiems tonams randamas beveik visiems sergantiems šia liga. Vyresnio amžiaus ligoniams atsiranda ir psichikos ligų simptomų: depresija, nerimas, asmenybės pokyčių, net psichozė. Hipohidrozė – labai dažnas klinikinis radinys (7).

Netipinė inkstų forma sergantiems pacientams paprastai nerandama angiokeratomų, jiems gali nebūti ir parestezijų, tačiau dažnai pažeidžiama širdis, hipertrofuojama kairysis skilvelis. Tokiems pacientams inkstų nepakankamumas progresuoja iki galutinės stadijos (6).

Netipinė širdies forma sergantiems asmenims paprastai nebūna jokių ligos simptomų iki 60–80 metų, kai išsivysto hipertrofinė kardiomiopatija, dviburio vožtuvo nesandarumas, proteinurija, tačiau paprastai nebūna inkstų nepakankamumo (5, 7).

Mutavusio *GLA* geno nešiojoms moterims, kurių giminės vyrai serga klasikine Fabry ligos forma, dėl atsitiktinės X chromosomos inaktyvacijos simptomų gali visiškai nebūti, bet gali pasireikšti ir klasikinės ligos fenotipas. Moterims, kurių giminės vyrai serga netipinėmis ligos formomis, iki šiol jokių klinikinių simptomų neaprašyta (7, 12).

Diagnostikos etapai

- Anamnezė ir klinikinis paciento ištyrimas.

- Laboratoriniai biocheminiai tyrimai: α -galaktozidazės A aktyvumo nustatymas kraujo plazmoje, leukocituose arba ląstelių kultūrose.
- Molekuliniai genetiniai *GLA* geno tyrimai.

Inksto persodinimo galimybės. Esant galutiniam inkstų nepakankamumui ir planuojant inksto persodinimą, donoras turėtų būti iširtas, ar nėra mutavusio *GLA* geno nešiojas. Šiuo atveju persodintame inkste glikosfingolipidai nesikaups, nes α -galaktozidazės A aktyvumas jame bus normalus (7, 11). Lietuvoje iširti kadaverinio inksto donoro nėra galimybės, todėl inkstų persodinimas būtų atliktas, tikintis, kad inksto donoras nėra mutavusio *GLA* geno nešiojas.

Specifinis gydymas – pakaitinė fermento terapija. Europoje registruoti du pakaitinės α -galaktozidazės A terapijos preparatai: *Replagal* (Transkaryotic Therapies, Inc.) ir *Fabrazyme* (Genzyme Corp). Daugelio klinikinių tyrimų įrodyta, kad šie preparatai mažina ligos simptomus (skausmo priepuolius ir parestezijas), stabdo inkstų nepakankamumo (13, 14), kurtumo progresavimą (15), pagerina gyvenimo kokybę (13, 14, 16).

Genetiko konsultacija. Genetikas konsultacijos metu paaiškina pacientui ir jo šeimos nariams ligos prigimtį, paveldėjimo būdą, riziką susirgti ir kitiems palikuonims toje pačioje santuokoje ir kitą susijusią informaciją. Tokia informacija padeda pacientui ir jo šeimos nariams priimti svarbius sprendimus dėl tolesnių tyrimų, šeimos planavimo būdų, prenatalinės diagnostikos ir kt. (11). Sergančio vyriškosios lyties asmens motina dažniausiai yra mutavusio geno nešioja (jei atmetama *de novo* mutacijos galimybė, kuri šios ligos atveju nustatoma retai), o tėvas – sveikas. Kiekvieno nėštumo metu mutavusio geno perdavimo rizika palikuonims yra 50 proc. Paveldėję šį geną moteriškosios lyties palikuonys gali turėti simptomų, arba ne, o vyriškosios lyties palikuonys, turintys tik vieną mutavusio geno kopiją, sirgs. Sergančio vyriškosios lyties asmens visos dukterys bus nešiojos (simptomai gali pasireikšti arba ne), o visi sūnūs – sveiki.

Apibendrinimas

Fabry liga – tai viena iš veiksmingiausiai pakaitine fermento terapija gydomų paveldimų medžiagų apykaitos ligų, todėl ją diagnozuoti ir šį gydymą skirti reikėtų kaip įmanoma anksčiau. Nustatytos dvi netipiškos šios ligos formos, kurių dažnis gali būti žymiai didesnis nei klasikinės.

Fabry's disease: a clinical case and literature review

Rasa Dobrovolskienė, Algirdas Utkus^{1,2}, Birutė Tumienė^{1,2}, Tatjana Rainienė³, Barbara Czartoryska⁴

Center of Nephrology, ¹Center for Medical Genetics, Santariškės klinikos of Vilnius University Hospital,

²Department of Human and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Vilnius University,

³Center of Laboratory Diagnostics, Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital, Lithuania,

⁴Department of Genetics, Warsaw Institute of Psychiatry and Neurology, Poland

Key words: Fabry's disease; angiokeratomas; acroparesthesias; chronic renal failure; enzyme replacement therapy.

Summary. Fabry's disease is a congenital disorder of glycosphingolipid metabolism with an X-linked recessive inheritance, presenting with typical symptoms of pain crises, acroparesthesias, cutaneous and mucosal angiokeratomas, hypohidrosis, heart and kidney lesions, and other symptoms, which are described below. From 2001, this disease is one of inborn errors of metabolism in which enzyme replacement therapy is applied very effectively. Two atypical forms of the disease were discovered, and the first surveys were done revealing that the incidence of Fabry's disease can be much more higher than it was considered before. Not only pediatricians can encounter with these patients in their practice, but also family doctors, nephrologists, cardiologists, neurologists, and physicians of other specialties. A clinical case of Fabry's disease is described, and actual issues of diagnostics and treatment of Fabry's disease are discussed. In spite of very typical symptoms, delayed diagnosis was made: after the first investigation of α -galactosidase A activity in dry blood sample, diagnosis of Fabry's disease was rejected; only after lysosomal enzyme activity assay in heparinized blood leukocytes, this diagnosis was confirmed.

Correspondence to R. Dobrovolskienė, Center of Nephrology, Santariškės Clinics of Vilnius University Hospital, Santariškių 2, 08861 Vilnius, Lithuania. E-mail: rasa.dobrovolskiene@santa.lt

Literatūra

- Anderson WA. Case of angiokeratoma. *Br J Dermatol* 1898; 10:113.
- Fabry J. Purpura papulosa hemorrhagica Habrae. *Arch Dermatol Syph* 1898;43:187.
- Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warsaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967;276:1163-7.
- Bishop DF, Konreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase a gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1988;85:3903.
- Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333(5):288-93.
- Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 2003;64(3):801-7.
- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alfa-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
- Spada M, Pagliardini S, Yasudo M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79:31-40.
- Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plasmann G, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006;95:86-92.
- Schaeferi E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2005;94(Suppl 447):87-92.
- Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, Barranger JA, Johnson J, MacDermot KD, et al. Fabry disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling* 2002;11(2):121-46.
- Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero M-A, Hughes DA, Kampmann C, Beck M, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006; 43:347-52.
- Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004;34:838-44.
- Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R, et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005;42(3):247-52.
- Hajioff D, Hegemann S, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, et al. Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2006;36:663-7.
- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(2):77-86.

Straipsnis gautas 2007 02 23, priimtas 2007 05 08
Received 23 February 2007, accepted 8 May 2007