FABRY NEFROPATIJA

Marius Miglinas¹, Pranas Šerpytis², Urtė Gargalskaitė³, Justė Danieliūtė³, Algirdas Utkus⁴

¹Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikų Nefrologijos centras, ²Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras, ³Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ⁴Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra

Raktažodžiai: Anderson – Fabry liga, Fabry nefropatija, pakaitinė fermento terapija, hemodializė, inkstų transplantacija.

Santrauka

Anderson-Fabry liga – tai įgimtas glikosfingolipidų apykaitos sutrikimas, paveldimas su X chromosoma susijusiu recesyviniu būdu. GLA geno mutacija lemia fermento alfa-galaktozidazės A trūkumą ir nesuskaldytų glikosfingolipidų kaupimąsi viso organizmo ląstelių lizosomose. Liga pasireiškia skausmo priepuoliais, galūnių parestezijomis, angiokeratomomis odoje ir gleivinėse, hipohidroze, inkstų, širdies ir centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimais. Pastarosios trys šio sutrikimo komplikacijos yra pagrindinės mirties priežastys sergant Anderson-Fabry liga. Vaikystėje Fabry nefropatija gali nepasireikšti jokiais klinikiniais simptomais, tačiau vyresniame amžiuje atsiradus reikšmingai proteinurijai, liga progresuoja labai greitai iki galutinės inkstų ligos. Proteinurija, hipertenzija, padidėjęs serumo kreatinino kiekis ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis yra pagrindiniai progresuojančios inkstų ligos požymiai. Daugelio AFL pacientų, sergančių galutine inkstų ligos stadija, kraujospūdis yra didesnis už rekomenduojamą, todėl dėl reikšmingos koreliacijos su proteinurijos dydžiu turėtų būti taikoma adekvati jo kontrolė. Gydant Fabry nefropatiją sergančius pacientus pirmiausia daugiausia dėmesio skiriama kraujospūdžio, lipidų ir proteinurijos kontrolei, o pagrindinis gydymo metodas pacientams, kuriems pasireiškia galutinės stadijos inkstų liga, yra inkstų transplantacija. Dažnai dėl kitų klinikinų AFL manifestacijų trūkumo, daugeliui pacientų, kuriems nustatomas inkstų pažeidimas, pradinė diagnozė formuluojama kaip lėtinis glomerulonefritas. Tokia preliminarinė diagnozė buvo nustatyta ir šiame

straipsnyje nagrinėjamo klinikinio atvejo metu. Atliktas histologinis inksto biopsijos tyrimas ir molekulinis genetinis ištyrimas leido patvirtinti Anderson-Fabry ligą.

Išvadas

Anderson-Fabry liga (AFL) – tai įgimtas su X chromosoma susijęs glikosfingolipidų apykaitos sutrikimas, sukeltas fermento alfa-galaktozidazės A trūkumo dėl GLA geno, koduojančio šį fermentą, mutacijos, lemiančios nesuskaldytų glikosfingolipidų kaupimąsi kraujagyslių endotelio, kardiomiocitų, laidžiosios sistemos ląstelių, vožtuvų fibrocitų, lygiųjų raumenų ląstelių, inkstų ir nervų ląstelių lizosomose [1]. Kliniškai liga pasireiškia odos pažeidimais (angiokeratomos), pilvo skausmo priepuoliais ir diareja, ragenos drumstumu, hipohidroze, periferinėmis neuropatijomis [2]. Hemizigotams vyrams odos angiokeratomos, akroparestezijos ir sumažėjęs prakaitavimas yra tipiniai ankstyvieji AFL simptomai, prasidedantys dažniausiai vaikystėje. Gyvybei pavojingos komplikacijos yra Fabry kardiomiopatija, cerebrovaskulinės ligos ir inkstų pažeidimas [3]. Dažnai liga pradėdama vaikystėje ir vėliau pasireiškia kardiovaskulinės sistemos sutrikimais ar terminalinės stadijos inkstų liga [4]. Nuo 1898 m., kai ši liga buvo aprašyta pirmą kartą, apie ją sukaupta nemažai duomenų, atpastas saugus ir veiksmingas gydymo metodas – pakaitinė fermento terapija (PFT) [5]. Šiame straipsnyje pateikiame neseniai diagnozuotą ligos atvejį Lietuvoje.

Darbo tikslas yra pateikti naujausius duomenis apie Anderson – Fabry ligos sukeltą nefropatiją, išanalizuoti ligos patogenezės ypatumus, pagrindinius simptomus, diagnostikos ir gydymo galimybes, šią informaciją iliustruojant Vilniaus universitetinės ligoninės Santariškių klinikose nustatytą ligos atvejį.

Klinikinis atvejis

Moteriškos lyties 43 metų ligonė atvyko į Vilniaus uni-

versiteto ligoninės Santariškių klinikų (VUL SK) nefrologijos skyrių (2013-07-12). Atvykusi skundėsi skausmais nugaros srityje, galvos skausmais, rankų tirpimu. Taip pat kojų, rankų ir veido tinimu bei širdies plakimais. Pacientė pastebėjo, kad kartais pakyla arterinis kraujo spaudimas. Tikrinantis ambulatoriškai aptinkamas baltymas šlapime.

Anamnezė. Pacientės žodžiais, pielonefritai pradėjo kartotis po pirmojo gimdymo (tuo metu ligonei buvo 17 metų ir nėštumo metu buvo labai ištinusi), kartodavosi vieną – du kartus per metus. Nuo trisdešimties metų amžiaus pielonefritai pradėjo kartotis dažniau, o prieš ketverius metus šlapime rasta baltymo.

2011 m. balandžio mėn atsiųsta gydytojo nefrologo konsultacijai į VUL SK. Atlikta inkstų echoskopija, patologijos nerasta. Nustatyta proteinurija (bendras baltymas šlapime 0,668 g/l; bendras baltymas paros šlapime 1,088 g/24 val.). Antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA) – neigiami; antikūnai prieš neutrofilų citoplazmą (ANCA) – neigiami. Nustačius neaiškios etiologijos proteinuriją pacientė hospitalizuota į VULSK Nefrologijos centrą 2011-05-24 – 26 inksto biopsijai.

Preliminari diagnozė: lėtinis glomerulonefritas; antrinė ŽSGS.

Atlikus histologinį inksto bioptato ištyrimą, suformuluota patologijos diagnozė: minimalūs ir nespecifiniai pokyčiai inksto bioplate, su saikinga glomerulų hipertrofija ir podocitų vakuolizacija, be imunoreaktantų depozicijos. Papildomas atsakymas, atlikus elektroninės mikroskopijos tyrimą: patologinės sankaupos podocitų lizosomose (Zebra kūneliai), būdingos Fabry ligai arba jos nešiojimui (1 pav.).

Genealogija: pacientės motina sirgo inkstų liga, buvo dializuojama ir mirė 60 metų amžiaus; pacientės senelė iš motinos pusės taip pat sirgo inkstų liga ir mirė 67 metų amžiaus (2 pav.).

Fenotipas (2011-07-05): ūgis 167 cm, svoris 93 kg, KMI 33,35 (I laipsnio nutukimas), galvos apimtis 56 cm, krūtinės ląstos apimtis 106 cm. Hipersteninio kūno sudėjimo. Krūtinės vidurinėje linijoje rausva angiokeratoma. Pastoziškos blauzdos. Vidaus organuose auskultacijos, perkusijos ir palpacijos metodais patologijos nėra.

Tyrimai

- Lizosomų fermentų aktyvumo tyrimai (2011 07 08): nustatytas sumažėjęs alfa-galaktozidazės A aktyvumas iš sauso kraujo lašo mėginio - 175,96 pmol/spot 20 val. (norma 450-2000). Kitų tirtų fermentų aktyvumas normalus.
- Molekuliniai genetiniai tyrimai (2011 07 24): atliktas GLA geno tyrimas ir nustatyta mutacija 6 egzone c.811G>T G271C – heterozigotinė būklė.
- Instrumentiniai tyrimai: širdies magnetinio rezo-

nanso tomografija (2012 11 08) – širdies ertmės nepadidėję; kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija 66% (norma >50%); KS sienelės nesustorėjusios, pagrausėjusi trabekuliarizacija; miokarde židinių pakitimų neišryškėjo.

Vidaus organų ultragarsiniai tyrimai: urogenitalinės sistemos sonoskopija (2011 05 04): pakitimų nerasta; virškinimo sistemos sonoskopija (2012 10 05): nustatyta hepatomegalija, hepatosteatozė; inkstų sonoskopija (2012 10 05): pakitimų nerasta.

Specialistų konsultacijos. Neurologo konsultacija: 2012-10-05 konsultuota gydytojo neurologo VUL SK Neurologijos centre. Pacientei atlikta elektroneurografija – polineuropatija ir riešo kanalo sindromas nenustatytas; ekstrakranijinių kraujagyslių dvigubas skenavimas – reikšmingų pokyčių nebuvo rasta. Gydytojas neurologas diagnozavo somatoforminę autonominę disfunkciją su cefaliniu, vestibuliniu sindromu ir mėšlungiu rankose.

Oftalmologo konsultacija: 2012-11-08 konsultuota VUL SK gydytojo oftalmologo. Diagnozuoti specifiniai pokyčiai, būdingi Fabry ligai – *corneae verticillatae* ou.

Galutinė diagnozė: remiantis klinikiniais požymiais bei objektyvių tyrimų (fermentinis – sumažėjęs fermento alfa – galaktozidazės aktyvumas, ir molekulinis genetinis – GLA geno mutacija) rezultatais diagnozuojama Anderson -Fabry liga.

Gydymas: siekiant sulėtinti ligos progresavimą tikslinga pakaitinė fermento terapija agalsidase beta preparatu 1 mg/kg kūno svorio infuzija vieną kartą kas dvi savaites.

Literatūros apžvalga

Istoriniai faktai. Pirmą kartą ligą nepriklausomai vienas nuo kito 1898 m. aprašė du dermatologai: anglas Dr. William Anderson ir vokiečių Dr. Johannes Fabry. Jie paskelbė straipsnius, kuriuose apibūdino pacientus su odos pažeidimais, žinomais kaip angiokeratomos, kurios dabar laiko-

1 pav. Inkstų bioptato elektroninės mikroskopijos tyrimas. Rodyklėmis pažymėti Zebra kūneliai

mos pagrindiniu Anderson – Fabry ligos simptomu. Liga turi keletą pavadinimų: angiokeratoma corporis diffusum, alfa-galaktozidazės A trūkumo liga, Anderson – Fabry liga. Šiuo metu pastarasis pavadinimas yra populiariausias, dažniausiai jis sutrumpinamas ir liga vadinama tiesiog Fabry liga.

Epidemiologija. Fabry liga pasaulyje pradėta registruoti nuo 2001 metų balandžio mėnesio. Iki 2012 metų 304 gydytojai iš įvairių pasaulio šalių užregistravo 4167 pacientus, sergančius Fabry liga [6]. AFL pasireiškia nuo 1 iš 40 000 iki 1 iš 117 000 gimusių gyvų vyriškos lyties naujagimių. Naujausiose publikacijose teigiama, kad dėl dažno atipinių ligos formų, tokių kaip inkstų, širdies ar neurologinės, pasireiškimo vis dažniau stebima Fabry ligos hipodiagnostika. Šių formų (inkstų, širdies ir neurologinės) pasitaikymo dažnis yra 1 iš 3 100 (klasikinis AFL variantas su vėlyvu Fabry ligos simptomų atsiradimu lyginant su atipiniu AFL variantu pasireiškia santykiu 11:1) [7]. Lėtinė inkstų liga yra viena iš pagrindinių Fabry ligos išraiškų, kuri, remiantis Europos ir Amerikos dializų registru, sudaro 0,01 proc. visų galutinės inkstų ligos stadijos atvejų. Tačiau atrankiniai fermentų patikros tyrimai dializuojamiems vyriškos lyties pacientams rodo, kad tikrasis paplitimas gali būti nuo 10 iki 100 kartų didesnis, nes dauguma vyrų dėl galutinės inkstų ligos miršta 5-ame dešimtmetyje nesulaukę dializės ar inkstų transplantacijos [3]. Fabry ligos hipodiagnostika yra susijusi su nespecifiniais multiorganinio pažeidimo simptomais, taip pat daugeliui heterozigočių moterų liga lieka nenustatyta dėl lengvesnio klinikinio pasireiškimo [8]. Tiek AFL sergančiųjų vyrų, tiek moterų skaičius yra labai panašus: 2019 vyrų ir 2148 moterų. Daugiausia pacientų registruota Europoje ir Šiaurės Amerikoje. Vidutinis Fabry liga sergančių vyrų amžius yra 41 metai, moterų – 45 metai. Pirmą kartą liga diagnozuojama vidutiniškai 25 metų vyrams ir 33 metų moterims [6].

2 pav. Genealogija. Rodykle pažymėta straipsnyje nagrinėjama pacientė

Etiopatogenezė. Anderson-Fabry liga yra įgimtas su X chromosoma susijęs paveldimas susirgimas, pasireiškiantis lizosominio fermento α – galaktozidazės A trūkumu [9]. AFL lemia lizosominį fermentą α – galaktozidazę koduojančio geno defektas (*GLA* geno mutacija). *GLA* genas lokalizuojasi X chromosomos ilgaame petyje Xq22.1 srityje [9,10]. Jis atsakingas už fermento α – galaktozidazės A gamybą, kurio aktyvumas pasireiškia ląstelių lizosomose, atsakingose už ląstelėse susidariusių metabolitų perdirbimą ir medžiagų apykaitos produktų pašalinimą iš ląstelės. Įvykus geno mutacijoms alfa-galaktozidazė A visiškai arba iš dalies nesusintezuojama, glikosfingolipidų (ypač Gb3) degradacijos kelias blokuojamas ir jie ima kauptis viso organizmo audiniuose, pirmiausia sukeldami kraujagyslių endotelio ląstelių proliferaciją, pažeisdami nervų sistemos, inkstų, odos ir raumenų (įskaitant ir širdies raumens) ląsteles [11,12]. Kaip ir kitais tipiniais su X chromosoma susijusiais ligų paveldėjimo atvejais, Fabry liga dažniausiai sunkesnė homozigotams vyrams nei heterozigotėms moterims.

Endotelio ląstelių disfunkcija lemia nefrologines Fabry ligos komplikacijas, tačiau patologiniai mechanizmai, dėl kurių sutrinka endotelio ląstelių funkcija, yra labai mažai išnagrinėti. M. Hee Lee et al. atliko tyrimą su Fabry liga sergančiomis ir sveikomis pelėmis, kurio metu siekė išsiaiškinti, ar augimo faktorius $\beta 1$ (*transforming growth factor- $\beta 1$ (TFG- $\beta 1$)*) ir kraujagyslių endotelio augimo faktorius (*vascular endothelial growth factor (VEGF)*) turi įtakos Fabry nefropatijos patogenezėi. Buvo nustatytas šių faktorių ekspresijos Fabry pelių inkstuose padidėjimas ir padarytos išvados, kad *TFG- $\beta 1$* ir *VEGF* faktorių hiper ekspresija gali dalyvauti Fabry nefropatijos patogenezėje kaip ląstelių apoptozę indukuojantis mechanizmas, dėl kurios vystosi glomerulosklerozė ir intersticinė fibrozė [13]. Taigi inkstų pažeidimas žymiai dažniau gali būti susijęs su intersticine ir glomerulų fibroze bei randėjimu nei su Gb3 kaupimusi parietalinėse ir visceralinėse glomerulų epitelio ląstelėse. Gb3 kaupimasis podocituose nėra tiesiogiai susijęs nei su proteinurijos dydžiu, nei su Fabry nefropatijos progresavimo greičiu ir ligos sunkumu [14].

Fabry nefropatijos klinika ir diagnostika. Lėtinė inkstų liga AFL sergantiems pacientams yra viena iš klasikinių Fabry ligos išraiškų, kartu su kardiovaskuliniu pažeidimu lemiančių daugumą šių pacientų ankstyvų mirčių [15]. Pirmiausia, tipiniai AFL simptomai yra angiokeratomos ir neuropatinio galūnių skausmo epizodai, atsirandantys vaikystėje. Vėliau AFL pasireiškia kairiojo skilvelio hipertrofija, proteinurija, galutine inkstų liga ir insultu. Šios vėlyvosios ligos manifestacijos nėra specifinės ir taip pat būdingos cukriniam diabetui, hipertenzijai ir ateromatozei, todėl daugelis klinikistų nepagalvoja apie AFL [15].

Paprastai proteinurija, hipertenzija, padidėjęs serumo kreatinino kiekis ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis yra pagrindiniai progresuojančios inkstų ligos požymiai, o proteinurijos ir serumo kreatinino matavimai yra svarbiausi monitoruojant inkstų funkciją. Tačiau šie testai yra mažai jautrūs norint nustatyti ankstyvą inkstų pažeidimą, o ne-normalios reikšmės dažniausiai yra jau pažengusios inkstų ligos požymiai, kai atsiranda negrįžtami inkstų struktūros pažeidimai [16]. Inkstų pažeidimas, sergant AFL, vaikystėje gali nepasireikšti jokiais klinikiniais simptomais, tačiau vyresniame amžiuje atsiradus reikšmingai proteinurijai, Fabry nefropatija progresuoja labai greitai iki galutinės inkstų ligos. PFT nėra labai veiksminga išsivysčius prote-inurijai ar sumažėjus glomerulų filtracijos greičiui. Todėl ankstyva Fabry nefropatijos diagnostika ir gydymas yra labai svarbūs norint išvengti inkstų pažeidimo. Nepaisant šio žinojimo, nėra atlikta pakankamai studijų, kurios parodytų, kada reikia pradėti PFT [16].

Albuminurija ir proteinurija yra pagrindiniai progresuojančios Fabry nefropatijos radiniai, galintys pasiekti nefrozinį lygį. Tačiau proteinurijos nebuvimas neleidžia atmesti AFL galutinę inkstų ligą sergantiems pacientams. Albuminurija galėtų būti jautresnis žymuo nustatant inkstų pažeidimą Fabry ligoniams, tačiau jo prognostinė vertė, kaip galutinės inkstų ligos progresavimo rizikos įvertinimo žymuo, turėtų būti įrodoma tolimesnėse studijose [3]. Daugelio AFL pacientų, sergančių galutine inkstų liga, kraujospūdis yra didesnis už rekomenduojamą, todėl turėtų būti taikoma adekvati jo kontrolė, nes nustatyta, kad sisteminis kraujo spaudimas koreliuoja su proteinurijos dydžiu tiek vyrams, tiek moterims [3]. Dažnai dėl kitų klinikinių AFL manifestacijų trūkumo, daugeliui pacientų, kuriems nustatomas inkstų pažeidimas, pradinė diagnozė formuluojama kaip lėtinis glomerulonefritas [8].

Kiekvienam AFL sergančiam pacientui turėtų būti atliekami šie tyrimai, norint įvertinti inkstų pažeidimą: kraujo serumo elektrolitai, kreatininas; 24 val. šlapimo ar vienkartinio šlapimo tyrimas nustatant bendrą baltymą/kreatinimą, albuminą/kreatinimą, natrij, kreatinimą ir (pagal galimybes) Gb3. Inkstų biopsija gali būti naudinga kaip pradinis pažeidimo įvertinimas pacientams su atipiniu ligos pasireiškimu, taip pat pakartotinės biopsijos atliekamos tuomet, kai nepaisant adekvataus gydymo liga progresuoja [14].

Nefrologijoje patikrą dėl Fabry ligos rekomenduojama atlikti tuomet, kai pasireiškia nepaaiškinama lėtinė inkstų liga jaunesniems nei 50 metų vyrams ir bet kokio amžiaus moterims. Vyrams tai gali būti atliekama nustatant alfa-galaktozidazės A aktyvumą kraujo plazmoje, leukocituose ar sausame kraujo laše. Šiuo metu tai yra auksinis standartas diagnozuojant AFL vyrams, fermento tyrimo jautrumas ir

specifiškumas siekia beveik 100 proc., taip pat neigiama prognostinė vertė yra 100 proc. Moterims būtinas molekulinis genetinis ištyrimas, nes atlikus tik fermentinį tyrimą, dėl X chromosomos inaktyvacijos, AFL nediagnozuojama vienam trečdaliui sergančių moterų. Patikra dėl AFL rekomenduojama taip pat ir tiems pacientams, kurie turi neigiamą šeiminių AFL anamnezę, nes gali pasireikšti *de novo* mutacijos [15].

Gydymas. Specifinis gydymas. Dar visai neseniai AFL gydymą sudarė tik paliatyvi simptominė terapija: neuropatinio skausmo malšinimas analgetikais, prieštraukuliniais (antikonvulsiniais) ir nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo [17,18]. Požiūris į AFL gydymą pasikeitė į klinikinę praktiką 2001 metais įdiegus specifinę Fabry ligai – pakaitinę fermento terapiją (PFT) [10, 17]. Šiuo metu žinomi du rekombinantiniai fermento α – galaktozidazės A preparatai: agalzidazė- α (Replagal®), gaunama iš modifikuotų žmogaus ląstelių linijos, ir algalzidazė- β (Fabrazyme®), gaminama Kinijos žiurkėnų kiaušidžių ląstelėse [10]. Preparatai skiriami intraveniškai per 40 min. kas dvi savaites, skiriasi tik jų dozavimas: agalzidazė- α po 0,2 mg/kg, algalzidazė- β po 1 mg/kg, pradedant nuo 0,25 mg/min. [18] Daugelio klinikinių tyrimų įrodyta, kad šie preparatai mažina ligos simptomus (skausmo priepuolius, parestezijas), stabdo inkstų nepakankamumo, klausos pažeidimo progresavimą, pagerina gyvenimo kokybę [5].

Gydant Fabry nefropatiją sergančius pacientus pirmiausia daugiausia dėmesio skiriama kraujospūdžio, lipidų ir proteinurijos kontrolei. AKF inhibitoriai ir angiotenzino receptorių blokatoriai yra labai svarbūs gydant bet kokios kilmės proteinuriją pasireiškiančias inkstų ligas. Svarbiausias pagalbinės terapijos principas pacientams, kuriems skiriama PFT, yra inkstų funkcijos stabilizavimas bei proteinurijos ir albuminurijos sumažinimas iki minimumo [15]. Naujausios studijos atskleidžia, kad antiproteinurinė terapija kartu su angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais ir/arba angiotenzino receptorių blokatoriais gali sustabdyti glomerulų filtracijos greičio mažėjimo progresavimą pacientams, gydomiems Fabrazyme PFT skiriant 1mg/kg kas 2 savaites. Vis dėlto šių tyrimų išvados turėtų būti ratifikuotos didesnėse perspektyvinėse studijose [3].

Inksto persodinimo galimybės. Inkstų transplantacija yra pagrindinis gydymo metodas pacientams, kuriems pasireiškia galutinės stadijos inkstų liga. Svarbu tai, kad transplantuotame inkste Gb3 kaupimas nepasireiškia, nes α -galaktozidazės A aktyvumas jame yra normalus (donoras turėtų būti ištirtas, ar nėra mutavusio *GLA* geno nešiotojas) [14]. Lietuvoje ištirti inkstų kadaverinio inksto donoro nėra galimybės, todėl inkstų persodinimas būtų atliktas, tikintis, kad inksto donoras nėra mutavusio *GLA* geno nešiotojas

[5]. Vis dėlto nepaisant gerų inkstų transplantacija gydomų Fabry nefropatija sergančių pacientų rezultatų, išlieka didelė kardiovaskulinių ir cerebrovaskulinių įvykių tikimybė, o mirštamumo dažnis dėl Fabry ligos transplantuotų ligonių yra didesnis nei bendras trasplantuotų pacientų mirštamumas [15,19].

Išvados

1. Anderson-Fabry liga yra įgimtas su X chromosoma susijęs, recesyviniu būdu paveldimas susirgimas, lemiamas *GLA* geno mutacijos ir pasireiškiantis lizosomų fermento α – galaktozidazės A trūkumu.

2. Lėtinė inkstų liga AFL sergantiems pacientams yra viena iš klasikinių Fabry ligos išraiškų, kartu su kardiovaskuliniu pažeidimu lemiančių daugumą šių pacientų anksstyvų mirčių.

3. Proteinurija, hipertenzija, padidėjęs serumo kreatinino kiekis ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis yra pagrindiniai progresuojančios inkstų ligos požymiai, o proteinurijos ir serumo kreatinino matavimai yra svarbiausi monitoruojant inkstų funkciją.

4. Diagnozė patvirtinama vyrams nustatant alfa-galaktozidazės A aktyvumą kraujo plazmoje, leukocituose ar sausame kraujo laše. Šiuo metu tai yra auksinis standartas diagnozuojant AFL vyrams. Moterims dėl X chromosomos inaktyvacijos fermentinis tyrimas gali būti normalus, todėl būtinas molekulinis genetinis ištyrimas.

5. Specifinis gydymas – pakaitinė fermento terapija (PFT), šie preparatai mažina ligos simptomus (skausmo priepuolius, parestezijas), stabdo inkstų nepakankamumo, klausos pažeidimo progresavimą, pagerina gyvenimo kokybę. Taip pat būtina kraujospūdžio, lipidų ir proteinurijos kontrolė.

6. Inkstų transplantacija yra pagrindinis gydymo metodas pacientams, kuriems pasireiškia galutinės stadijos inkstų liga.

Literatūra

- Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E. et al. Effects of enzyme – replacement therapy in patients with Anderson – Fabry disease: a prospective long – term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009 Jul; 95 (13): 1103-1107.
- Hilz M J, Brys M, Marthol H. et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, A δ -, and A β -nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004; 62: 1066.
- Ortiz A, Oliveira J P, Waldek S, Warnock D G, Cianciaruso B, Wanner Ch. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23: 1600–1607.
- Desnick R J, Brady R, Barranger J, Collins A J, Germain D P, Goldman M. et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Annals of Internal Medicine* 2003; 138: 338-346.
- Dobrovolskienė R., Utkus A., Tumienė B., Rainienė T., Czartoryska B. Fabry liga (klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga). *Medicina (Kaunas)* 2007; 43 Suppl 1.
- Charrow J, Politei J M, Wanner Ch, Warnock D G. Fabry Registry Annual Report 2012.
- http://www.lysosomalstoreresearch.ca/Fabry_eClinic/ebook-home.html. The FabryCardiac eBook. Visited in 2013 10 06.
- Rozenfeld PA. Fabry Disease: Treatment and Diagnosis; Critical Review. *IUBMB Life* 2009 November; 61(11): 1043–1050.
- <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/GLA>. Genetics Home Reference. Visited in 2013 10 06.
- O'Mahony C, Elliott P. Anderson-Fabry Disease and the Heart. *Progress in Cardiovascular Diseases* 52 (2010); 326–335.
- Krüger R, Bruns K, Grünhage S. et al. Determination of globotriaosylceramide in plasma and urine by mass spectrometry. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2010; 48(2): 189-198.
- De Valbuena Bueno CR. Fabry Disease: Pathogenesis and Histopathology. 2012.
- Lee MH, Choi EN, Jeon YJ, Jung SC. Possible role of transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in Fabry disease nephropathy. *International Journal of Molecular Medicine* 2012; 30: 1275-1280.
- Eng Ch M, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner Ch, Hopkin R J. et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine* 2006; 8(9): 539–548.
- Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B. et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; 28: 505–517.
- Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatric Nephrology* 2013; 28: 679–687.
- Sheppard MN. The heart in Fabry's disease, Review Article. *Cardiovascular Pathology* 2011; 20: 8-14.
- Alegria T, Vairo F, de Souza MV, Krug B C, Schwartz IVD. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genetics and Molecular Biology*. 2012; 35, 4 (suppl): 947-954.
- Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP. et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; 25: 769–775.

FABRY NEFROPATHY

**M. Miglinas, P. Šerpytis, U. Gargalskaitė,
J. Danieliūtė, A. Utkus**

Key words: Anderson – Fabry disease, Fabry nephropathy, enzyme replacement therapy, hemodialysis, kidney transplantation.

Summary

Anderson-Fabry disease (AFD) is a X-linked lysosomal storage disorder caused by mutations of the *GLA* gene that encodes α -galactosidase A, what causes intracellular accumulation of globotriaosylceramide. The main manifestations of AFD are pain attacks, acroparasthesias, cutaneous angiokeratomas, hypohydrosis, kidney, heart and cerebrovascular disorders. Late life-threatening complications include cardiomyopathy, cerebrovascular disease and renal injury. Fabry nephropathy may not appear with clinical signs and symptoms in childhood, but in the older adulthood occurs with significant proteinuria which leads to terminal kidney disease.

Proteinuria, hypertension, high level of serum creatinine and low glomerular filtration rate are the main symptoms of progressive kidney disease. Adequate blood pressure control is

recommended as proteinuria appears to be correlated with systemic blood pressure in both sexes. Fabry nephropathy treatment focus on control of hypertension, lipids and proteinuria and the main method of patients with terminal kidney disease treatment is kidney transplantation. When there are lack of the other classical manifestations for patients with renal disease, most of these cases are initially diagnosed as chronic glomerulonephritis. In this clinical case chronic glomerulonephropathy was also stated as preliminary diagnosis. AFD was verified by kidney biopsy and genetic testing.

Correspondence to: marius.miglinas@santa.lt

Gauta 2013-12-11