

© В.Г.Сиповский, В.А.Титова, И.К.Клемина, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, 2006
УДК 616.5-003.871:612.383-07

*В.Г. Сиповский, В.А. Титова, И.К. Клемина, А.В. Смирнов,
В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян*

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АНДЕРСОНА–ФАБРИ (ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM UNIVERSALE)

*V.G. Sipovsky, V.A. Titova, I.K. Klemina, A.V. Smiornov, V.A. Dobronravov,
I.G. Kayukov, A.M. Essaian*

A CASE OF THE DIAGNOSIS OF ANDERSON–FABRY DISEASE (ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM UNIVERSALE)

Научно исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Ключевые слова: болезнь Андерсона–Фабри, глобтризилцерамиды, нефробиопсия, миелинодобные тела.

Key words: Anderson–Fabry disease, globotrilceramides, myelin-like bodies.

Болезнь впервые описана в 1898 году Джоном Фабри в Германии и Вильямом Андерсоном в Великобритании [1,2].

Точных статистических данных о частоте встречаемости болезни Андерсона–Фабри (БАФ) мы не имеем, однако есть информация о том, что например в США 0,5–1% пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе страдают данной патологией. По данным педиатров, новорожденные с болезнью накопления из-за дисфункции лизосом, куда входит БАФ, встречаются с частотой 1:50 000–1:4 000 000 [3].

Болезнь Андерсона–Фабри – наследственное заболевание, связанное с дисфункцией лизосомального аппарата клеток, в частности с дефицитом активности специфического лизосомального фермента альфа-галактозидазы А (GALA). Результатом блокады гликофинголипидного метаболизма является нарушение обмена гликофинголипидов и накопление в различных типах клеток (эндотелиоциты, миоциты, эпителиоциты, периневральные клетки и др.) нейтральных гликофинголипидов из группы глобтризилцерамидов (ГЛ), таких как глоботриаозилцерамид, галабиозилцерамид, гликофинголипиды Б-группы крови.

Избыток в клетках и тканях ГЛ, вызывает нарушение их структуры и функции и соответственно определенные клинические проявления. Поскольку накопление ГЛ происходит в клетках ряда тканей, болезнь имеет мультисистемные проявления [2, 4]. В частности для БАФ характерно развитие патологических процессов в коже (анги-

оцератомы), нервной системе (акропарестезия), глазах (cornea verticillata), сердечно-сосудистой, цереброваскулярной системе (тромбозы, геморрагии и др.) и почках [4, 6].

БАФ наследуется с дефектным геном X – хромосомы (X g 22) [1]. Наблюдаются как внутрисемейные так и межсемейные варианты клинических проявлений дефекта фермента [1,7].

Вместе с тем у некоторых гомо- и гетерозиготных пациентов болезнь может протекать асимптоматически, практически на протяжении всей жизни, или клинические признаки могут быть лабильными вследствие резидуальной активности GALA.

Из вышеизложенного становится очевидным, что своевременная диагностика и назначение адекватного эффективного лечения данной группе больных, уже разработанного в современной клинической практике [2, 8], до настоящего времени вызывает порой ряд затруднений. В связи с чем нами приводится случай диагностики БАФ в НИИ нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета им акад. И.П. Павлова.

Больной М., 29 лет, инвалид 2 группы, поступил в клинику 28.01.98 с жалобами на общую слабость, эпизодические боли в пояснице. До 1994 года считал себя здоровым, проходил военную службу в ракетных войсках.

Семейный анамнез – родной брат больного умер от хронической почечной недостаточности.

В 1994 году – многооскольчатый перелом бедра, по поводу которого перенес операцию остеосинтеза. Во время пребывания в травматологическом отделении были выявлены изменения в моче. В 1996 году после

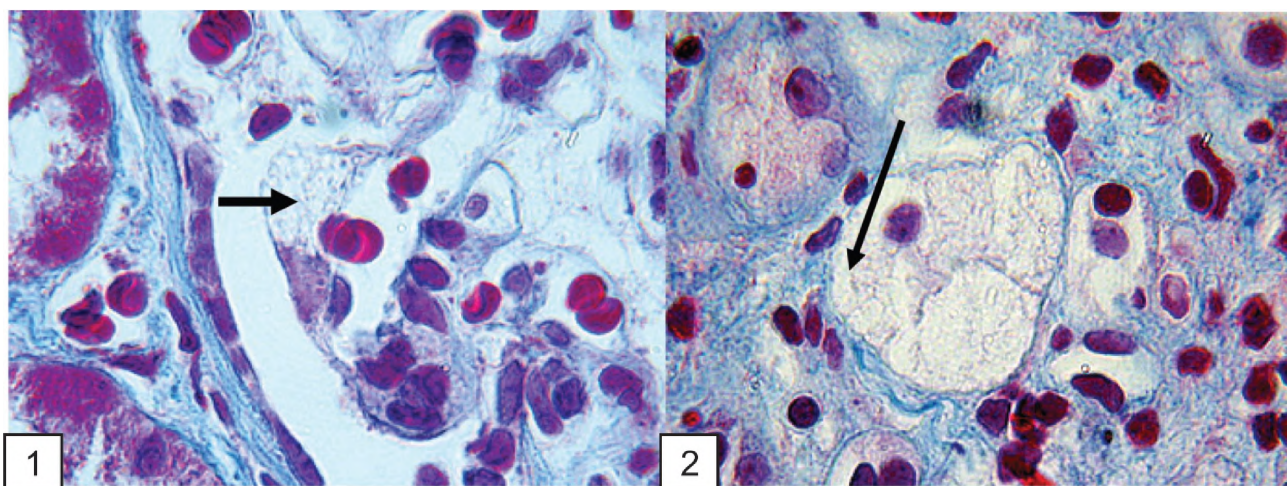


Рис. 1, 2. Световая микроскопия клеток клубочка и тубулярного эпителия. Мелковакуолярная цитоплазма подоцитов и тубулярного эпителия (черные стрелки), содержащая множество небольшого размера прозрачных Шифф-негативных гранул, которые напоминают «пенистое» перерождение клеток (окраска трихром X600).

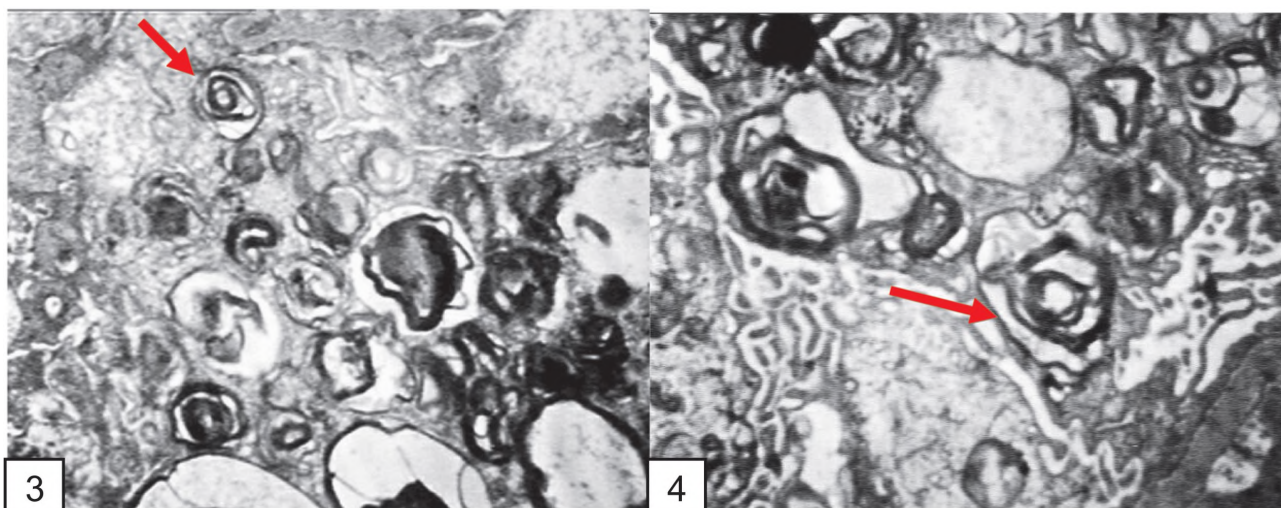


Рис. 3, 4. Электрограммы клеток висцерального гломерулярного эпителия. В цитоплазме клеток выявляются округлые «миелиноподобные» лизосомальные ультраструктуры различного размера (красные стрелки), содержащие осмиофильные, слоистые, мембраноподобные, концентрические включения, чередующиеся с электроннегативными зонами (периодичность 35-50 Е). Увеличение 10 и 15 тыс. соответственно.

физической нагрузки впервые возник приступ сильной головной боли и головокружение, АД поднялось до 180/120, в моче белок 1,6 г/л. Больной был госпитализирован в нефрологическое отделение б-цы N 26, где была произведена нефробиопсия. По данным нефробиопсии был поставлен диагноз: **хронический интерстициальный нефрит**. Получал лечение преднизолоном по 120 мг через день, затем 60 мг ежедневно с постепенным снижением и поддерживающей дозой в течение 14 месяцев. На фоне лечения сохранялась протсинурия, отсков не было. АД периодически поднималось до 170/100. В декабре 1997 года преднизолон был отменен. С января 1998 года наступило ухудшение самочувствия в виде слабости, потливости, появления болей в пояснице.

При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы чистые, суставы не изменены. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, отеков нет.

Пульс 80 уд./мин., ритмичный, обычных свойств. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца чистые. Артериальное давление 140/90 мм. рт. ст. При перкуссии ясный легоч-

ный звук, границы легких не изменены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Клинический анализ крови: Hb – 153 г/л, Eг – 4.6×10^9 /л, цветовой показатель – 1,0.

Тромбоциты 63% – 286,0. L – $7,6 \times 10^9$ /л (палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 59 %, эозинофилы – 4%, лимфоциты – 29%, моноциты – 7%), СОЭ – 24 мм/час.

Биохимическое исследование сыворотки крови. Общий белок крови – 57 г/л (альбумины 61 %, глобулины – 39 %, α_1 – 3,3%, α_2 глобулины 10,0, β – глобулины 17,0, γ – глобулины 10,0. А/Г коэффициент 1,5.

K – 5,1 мм/л, Na – 147,5 мм/л, Ca^{2+} – 1,15 ммоль/л, АЛТ – 0,35 мм/л, АСТ – 0,2 мм/л, билирубин 8,3 мкмоль/л.

Креатинин 0,12 мм/л, глюкоза 3,7 мм/л, мочевиная кислота 0,32 г/л, амилаза 17,1 г/л, щелочная фосфатаза 1,91 мм/л, тимоловая проба 1,6 ед.

Протромбиновый индекс 85%, фибриноген 2,66 г/л.

Пробы на HCVAb и HbsAg отрицательные, форма 50 отрицательная. Иммунологическое исследование крови.

Комплексное иммунологическое исследование; Т –

лимфоциты – 20 % , В – лимфоциты 11% , циркулирующие иммунные комплексы 0,025.

Исследование мочи. Клинический анализ мочи; белок 3,1 г/л . сахар –нет. Л- 0-1 в п/зр. Эр 3-5 в п/зр. Цилиндры гиалиновые – 0 – 1 в п/зр. Проба Реберга – креатинин мочи 9,4мм/л, концентрационный индекс 85,5, клубочковая фильтрация 68,4мл/мин, канальцевая реабсорбция воды 98,8%. Суточная потеря белка с мочой – 2,6 г/24 часа.

КФО; Гомеостатическая функция почек существенно не нарушена. Обращает на себя внимание, что креатининемия находится на верхней границе нормы, однако концентрационный индекс креатинина на нижней границе нормы, а индекс креатинина снижен. Отмечается нерезкое снижение экскреции К и Са со снижением расчетных клиренсовых показателей. Кислотно-выделительная функция почек, суточная экскреция H⁺-ионов снижены.

УЗИ почек: почки обычных размеров, признаков отека паренхимы не определяется.

ФГДС – хронический повехностный гастрит.

Осмотр окулиста. Глазное дно – артерии нормально-го калибра, вены слегка расширены, очаговых изменений нет.

ЭКГ: нормальное положение электрической оси сердца. Начальное проявление гипертрофии левого желудочка.

Результаты исследования нефробиопсии:

СВЕТОВАЯ МИКРОСКОПИЯ: В срезах мозговой и корковый слой с числом клубочков до 21. В одной части среза представлено 10 полностью склерозированных клубочков и 2 клубочка, уменьшенные в размерах, с перигломерулярным склерозом, сморщенными петлями капилляров, сегментарным склерозом, а также выраженный фиброз интерстиция с атрофией канальцев, очаговыми мононуклеарными инфильтратами, очаги фиброза с отсутствием канальцев. Артерио- и артериолосклероз с сужением просветов. В другой части среза представлено 9 увеличенных в размерах клубочков, без гиперклеточности, с тонкими развернутыми петлями капилляров, тонкими базальными мембранами, без фуксинофильных отложений. В ряде клубочков отмечалось пенообразное набухание цитоплазмы подоцитов с мелкогранулярной цитоплазмой, имевшей фуксин-отрицательную реакцию (рис. 1). В канальцах клетки тубулярного эпителия имели признаки выраженной зернистой и гиалиново-капельной дистрофии эпителия. Кроме того наблюдались участки фокального «вспенивания» цитоплазмы клеток (рис. 2) Реакция с конго-рот отрицательная.

ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: В срезах до 5 клубочков. IgG не выявлено, IgM (++) незначительные, мелкогранулярные, редколежащие в мезангии (по типу «звездного неба»). Имеются белковые цилиндры, содержащие IgM (+++), IgA – в клубочках отсутствуют. В канальцах – белковые цилиндры, содержащие IgA (+++).

ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ: Исследованы 2 клубочка. 1-й клубочек был большой, частично склерозированный. Капсула слоиста. Определяется участок пролиферации клеток капсулы. Мочевое пространство сужено. Определяются коллабированные петли. Базальные мембраны капиллярных петель утолщены, извилисты. 2-й

клубочек сохранный, капиллярные петли свободны, ножковые отростки подоцитов преимущественно утрачены. Подоциты клубочков содержат множество миелиноподобных структур. Умеренное количество подобных образований содержат также клетки капсулы, мезангиоциты, эндотелий капилляров клубочка, эндотелий перитубулярных капилляров и в единичных наблюдениях – клетки канальцевого эпителия (рис. 3, 4).

Заключение: обнаруженные в нефробиопсии большого патоморфологические изменения характерны для болезни Андерсона–Фабри.

Обычно клинические проявления БАФ имеют три стадии. Первая – развивается в детстве, юности и наиболее часто манифестации БАФ [9] проявляются повреждением кожи в виде появления красновато-пурпурных пятен величиной от нескольких микрометров до нескольких миллиметров, которые локализуются в области живота, ягодиц, бедер и гениталий. В ряде случаев определяются менее характерные находки в виде подошвенной эритемы, геморагий и щечных телеангиоэктазий. Кроме того, у пациентов отмечается артралгия, миалгия, акропарестезия, помутнение роговицы. Вторая клиническая фаза характеризуется вовлечением почек в патологический процесс с развитием протеинурии, липидурии и нарушении основных функций почечной паренхимы. Обычно у больных выявляются признаки гиперфильтрации, аналогичные диабетической нефропатии. На третьей фазе развития заболевания ренальные расстройства прогрессируют от минимальной гематурии, нефритического синдрома и гипертензии к нарастающему падению ренальной функции [5], вплоть до (end-stage) терминальной хронической болезни почек (ХБП) с вовлечением в процесс сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем. В частности, у пациентов находят неврологические нарушения [2, 7] включая парестезии, гипогидроз, сужение зрачков, изменения слюно- и слезоотделения, расстройства кишечной моторики, сосудистые повреждения, миокардиальная ишемия и гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия [1,10]. Достаточно часто наблюдаются офтальмологические нарушения в виде отека ретины и глазных век, развитие катаракты задней капсулы, изменения конъюнктивальных сосудов. Кроме того, описано появление анемии, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, асептических некрозов костей, миопатии, гипогаммаглобулинемии и гипоальбуминурии [2].

Таким образом, обнаруживаемые различные клинические формы манифестации БАФ в виде так называемых «масок» часто не позволяют клиницисту заподозрить и своевременно диагностиро-

вать данное заболевание, при том, что на сегодняшний день существуют клиничко-лабораторные тесты для определения дефицита GALA в сыворотке, лейкоцитах крови, а также наличия глобтриаозилцерамида в моче или ультраструктурного анализа слущенных нефроцитов [5]. В связи с тем, что повреждение почек является одним из ведущих проявлений БАФ существенное значение в клиничко-диагностическом процессе приобретает прижизненная нефробиопсия.

Проведение углубленного исследования клеточных структур с помощью светооптической и электронной микроскопии при нефробиопсии позволяет выявить характерные изменения, обусловленные накоплением гликофинголипидов, и классифицировать обнаруженные изменения как БАФ. В частности это является актуальным при ренальной форме течений БАФ.

При исследовании ренальной биопсии методами световой микроскопии на препаратах, как правило, обращает на себя внимание увеличение клубочков в размерах. В цитоплазме клеток, главным образом подоцитов, определяется большое число светлых, мелких, одинаковой формы вакуолей, в связи с чем в целом морфологическая картина напоминает характерные изменения клеток при пенистом перерождении (см. рис. 1, 2) [5]. На парафиновых срезах вакуоли не окрашиваются реактивом Шиффа либо другими красителями. Однако если ткань исследуется до погружения в жирорастворяющие реагенты, в вакуолях выявляются липиды, которые выявляются при использовании поряризационного метода, а также при окраске Суданом черным [6, 11].

Аналогичные структурные признаки могут наблюдаться в эндотелиальных и мезангиальных клетках клубочка. Тубулярные эпителиальные клетки проксимальных канальцев часто бывают интактны. Дистальные тубулы и клетки петли Генле чаще вовлечены в процесс, чем проксимальные. Причина, по которой клетки нефрона повреждаются избирательно, остается неясной [1, 6].

Эндотелиальные и гладкомышечные клетки артерий также могут иметь признаки накопления липидов. У гетерозиготных индивидуумов изменения те же самые, но, как правило, менее выражены.

Иммунофлюоресцентное исследование в целом мало информативно за исключением случаев с сегментарным склерозом., когда сегментарно определяется IgM и отложения комплемента. В литературе описано выявление IgA, что, однако, рассматривается авторами как сочетанная патология.

Ультраструктурные находки наиболее характерны и в связи с этим особенно диагностически

информативны [11]. Определяющиеся при световой микроскопии вакуоли выглядят как отдельные окруженные мембраной плотные миелиновые тела различной величины (1-3 мкм). Наиболее часто они имеют округлую форму с признаками структурной ламинизации. В этих ультраструктурах видны концентрические слои, подобные «луковой шелухе» (см. рис. 3, 4). Реже эти образования имеют овоидную форму с параллельным расположением слоев (миелиноподобные либо зебро-подобные тела), а иногда с аморфным содержимым. Однако при больших увеличениях и в этих структурах определяется слоистость материала в виде чередования светлых и темных полос периодичностью 35-50 Е.

При электронномикроскопическом исследовании наиболее достоверно определяется вовлечение в процесс всех клеток нефрона – висцерального и париетального гломерулярного эпителия, мезангиальных клеток, эндотелиальных клеток в гломерулярных почечных капиллярах, а также эндотелия гладкомышечных артерий. Клетки интерстиция также могут вовлекаться в процесс. В ряде случаев, когда при световой микроскопии специфической патологии не выявлялось, при ультраструктурном исследовании находили характерные признаки болезни [5, 10]. Кроме липидных накоплений часто определяется слияние ножковых отростков подоцитов. Поскольку патология со стороны подоцитов выявляется рано и, как правило, совпадает с началом развития протеинурии, это дает основание расценивать накопление липидов в качестве причины повреждения гломерулярного фильтра [4, 10]. Подоцитарные повреждения, сопровождающиеся вовлечением в процесс гломерулярного эндотелия [4], являются причиной сегментарного склероза. Вовлеченные в патологический процесс мезангиоциты могут за счет экспансии уменьшать площадь фильтрационного поля, что в свою очередь ведет к изменению клубочковой фильтрации. Диффузное и прогрессирующее вовлечение ренальных венул и артериол в связи с отложением ГЛ в эндотелии также ведет к прогрессирующей дисфункции почек [4]. Прогрессирование болезни характеризуется развитием ишемических повреждений, включая утолщение и коллапс базальной мембраны. Ишемическое повреждение как гломерул, так и интерстиция является причиной развития терминальной ХБП.

У нашего пациента отмечались клинические признаки, характерные для 1-2 стадии развития БАФ. Причем, учитывая анамнестические данные, можно предположить, что болезнь имела внутрисемейный вариант течения. Светооптическое и ультраструктурное исследование позволили обнаружить патогномичные изменения структуры почек: пенистая цитоп-

лазма клеток клубочка и канальцев, миелиновые тельца в цитоплазме клеток при ультраструктурном исследовании и др., что в конечном итоге дало возможность диагностировать болезнь Андерсона–Фабри. Особенностью данного случая, на наш взгляд, можно считать: во-первых, отсутствие мультисистемности клинических проявлений с преобладанием почечной симптоматики; во-вторых – светооптические методы позволили выявить определенные клеточные изменения, которые потенцировали проведение ультраструктурного анализа, что позволило прецизионно диагностировать казуистическую патологию. Отсюда следует заключить, что подозрение на болезнь Андерсона–Фабри является одним из показаний для проведения биопсии у пациентов с протеинурией неясной этиологии и требует обязательного ультраструктурного исследования.

Следует отметить, что своевременная диагностика БАФ позволяет назначить пациенту соответствующую энзимозамещающую терапию с очищенным GALA, полученным от генетически модифицированной человеческой линии клеток и ооцитов китайских хомяков. Альтернативными методами современного лечения БАФ могут быть использование стволовых гематопоетических клеток или стимуляция выработки GALA in vivo.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13 [Suppl 2]:134-138
2. Desnick RJ, Brady R, Barranger J et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138 (4):338-346
3. Meikle P, Panieri E, Simonson H et al. Newborn screening for lysosomal disorders: clinical evaluation of two-tier strategy. *Pediatrics* 2004;114:909-916
4. Kang DH, Kamellis J, Hugo C et al. Role of microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 806-816
5. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [suppl 2]: 134-138
6. Sessa A, Meroni MG, Battini G et al. Renal involvement in Anderson- Fabry disease. *J Nephrol* 2003;16(2): 310-313
7. Whybra C, Kampmann C, Willers I et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 715-724
8. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1323-1329
9. Karen JK, Hale EK, Ma L. Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry disease). *Dermatology online J* 2005;11: 8
10. Peters FP, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Lancet* 2001; 375:138-140
11. Sessa A, Tosoni A, Nebuloni M et al. Renal ultrastructural findings in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol* 2002;15:109-112

Поступила в редакцию 19.04.2006 г.