

БОЛЕСТ НА АНДЕРСЪН-ФАБРИ (ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM)

З. Демерджиева

Клиника по дерматология, Болница Токуда – София

Тази статия е спонсорирана от компанията 

ANDERSON-FABRY DISEASE (ANGIOKERATOMA CORPORIS DIFFUSUM)

Z. Demerdjieva

Department of Dermatology, Tokuda Hospital – Sofia

This is a sponsored article by the company 

| | |
|---|--|
| <p>Резюме:</p> | <p>Angiokeratoma Corporis diffusum (болест на Фабри) е наследствено заболяване, свързано с X-хромозомата, причинено от дефицит на лизозомния ензим алфа-галактозидаза. Тази вродена грешка на метаболизма води до непрекъснато отлагане на гликофинголипиди в лизозомите на съдовия ендотел, във фибробластите и в перицити на дермата, сърцето, бъбреците, и автономната нервна система. Генът на болестта на Фабри сега е известен като ген GLA, което е съкращение от алфа-галактозидаза. Класическото представяне на болест на Фабри е мъж с начални прояви, срещащи се в детството или юношеството. Първоначалните данни са периодични или хронични парестезии и епизоди на тежък акрален и/или ГИ дистрес (Фабри криза), топлина нетърпимост, хипо- или анхидроза и генерализирани ангиокератоми.</p> |
| <p>Ключови думи:</p> | <p>болест на Фабри, ангиокератома, алфа-галактозидаза, бъбречна недостатъчност</p> |
| <p>Адрес за кореспонденция:</p> | <p>Д-р Здравка Демерджиева, дм, Клиника по дерматология, Болница Токуда, бул. "Никола Й. Вапцаров" № 51Б, 1407 София, e-mail: z.demerdjieva@bol.bg</p> |
| <p>Summary:</p> | <p>Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry disease) is an X-linked inherited disorder caused by a deficiency of the lysosomal enzyme alpha-galactosidase. This inborn error of metabolism results in unremitting deposition of neural glycosphingolipids in the lysosomes of the vascular endothelium, in fibroblasts and in pericytes of the dermis, heart, kidneys, and autonomic nervous system. The Fabry disease gene is now known as the GLA gene, which stands for alpha-galactosidase. The classic presentation of Fabry disease is a male with initial manifestations occurring in childhood or adolescence. The initial findings are intermittent or chronic paresthesias and episodes of severe acral and/or GI distress (Fabry crisis), heat intolerance, hypohidrosis or anhidrosis, and generalized angiokeratomas.</p> |
| <p>Key words:</p> | <p>Fabry, angiokeratoma, alpha-galactosidase, renal failure</p> |
| <p>Address for correspondence:</p> | <p>Zdravka Demerdjieva, MD, PhD, Department of Dermatology, Tokuda Hospital, 51B, Nikola Y. Vaptsarov Blvd., Bg – 1407 Sofia, e-mail: z.demerdjieva@bol.bg</p> |

Болестта на Андерсон-Фабри е рядко срещано X свързано рецесивно заболяване с лизозомно натрупване, причинено от дефицит на ензима α-галактозидаза А. Описано е за първи път

през 1898 г. от немския дерматолог Йоханес Фабри и Андерсон.

Разпространението на болестта на Андерсон-Фабри е 1:117 000¹, или 1 на 40 000^{2, 3} мъ-

же, като са засегнати основно млади индивиди, предимно мъже.

Установява се вариабилна експресия на клиничните симптоми в зависимост от хомозиготно или хетерозиготно засягане, като резултат от което се наблюдава частична или пълна липса на ензима α -галактозидаза А.

Натрупването на неутрални гликофинголипиди в плазмата и лизозомите на клетките и съдовия ендотел на много вътрешни органи – кожата, бъбреците, сърцето и ЦНС, води до клетъчна дисфункция и микроваскуларна патология.

Клиничната картина е разнообразна, полиморфна⁸ и се представя от невропатична болка¹¹ – акропарестезии¹⁴, гастро-интестинални симптоми¹⁴, ангиокератоми, абнормно потене¹¹, абнормна терморегулация, сърдечна и клапна дисфункция/аритмия, увреждане на клетките на сърдечния мускул^{6, 15, 16} и хипертония, бъбречна недостатъчност¹⁹.

Първите симптоми на болестта обикновено стартират в детска или по-голяма възраст, като с напредване на възрастта прогресират. Започва с повтарящи се остри болки в крайниците, характерни кожни лезии (ангиокератоми), подуване на горните клепачи, периферни вазоспазми и очни аномалии¹⁷.

Ангиокератомите са доброкачествени образувания на кожата с подчертано съдов произход. В дерматологичната практика се наблюдават следните варианти: *Angiokeratoma solitaire*, *Angiokeratoma circumscriptum*, *Angiokeratoma Mibelli*, *Angiokeratoma scrotalis* (Fordyce), *Angiokeratoma corporis diffusum* (Fabry).

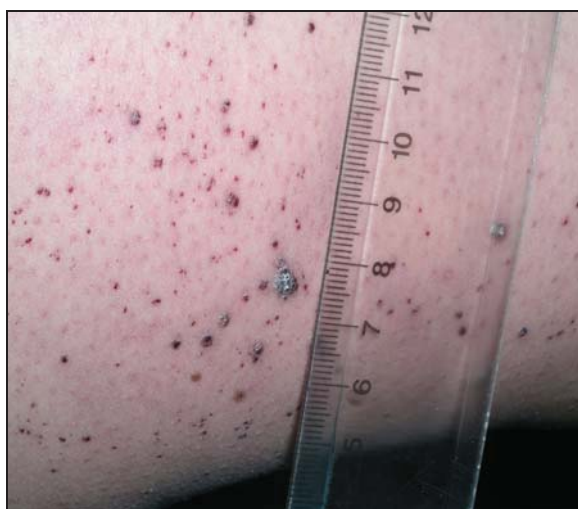
Ангиокератомите^{3, 4, 6} се срещат при около 40% от болните със синдрома на Фабри. Представяват малки тъмночервени възелчета⁶ с хиперкератотична повърхност, обикновено са по-малки от 5 mm. Най-често се появяват преди пубертета в периумбиликалната област, бедрата и гениталиите. Подобни кожни промени са описани и при болни с лимфом на Hodgkin⁹ като паранеопластична проява.

Новите проучвания показват, че болестта на Фабри е по-разпространена, отколкото се смяташе.

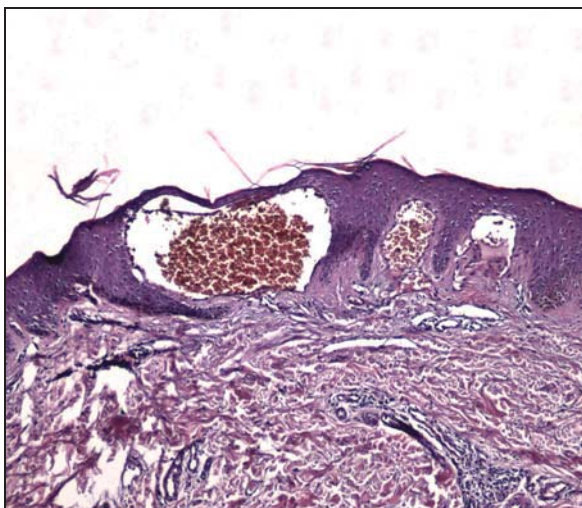
Други чести прояви са шум в ушите, умора, световъртеж, диария, гадене, отслабване на килограми. Наскоро бяха добавени и два нови симптома на заболяването. Ако мъж под 55 г., получи мозъчен инсулт^{10, 21} без явна причина, то най-вероятно той страда от болестта на Фабри. Азооспермия¹⁹ също е описана като относително нов симптом на болестта.



Снимка 1. Множествени ангиокератоми (д-р Демерджиева)



Снимка 2. Ангиокератоми с различна форма и големина (д-р Демерджиева)



Снимка 3. Повърхностно разположени васкуларни структури в папиларната дерма (д-р Демерджиева)

Също така се установява, че един на всеки 80 мъже, който без изяснена причина е на хемодиализа, страда от рядката болест.

Поради определени особености в унаследяването на болестта на Фабри, протичането е по-тежко при мъжете, отколкото при жените. Мъжете страдат много по-често от това заболяване.

Диагностицирането на болестта на Фабри е сериозно предизвикателство, защото е изключително рядко срещана диагноза. От друга страна, симптомите са неспецифични¹⁸ и може да се дължат на редица други заболявания, което налага последователното им отхвърляне.

Библиография

1. Meikle PJ, et al. JAMA. 1999;281:249-54.
2. Desnick RJ, et al. Fabry disease. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 2001;3733-74;
3. Lane DA, et al. J Genet Counsel. 2008;17:79-83;
4. Suzuki N, Konohana I, Fukushima T, Kanzaki T. Beta-mannosidosis with angiokeratoma corporis diffusum. J Dermatol. Nov 2004; 31(11):931-5.
5. Larralde M, Boggio P, Amartino H, Chamoles N. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. Arch Dermatol. Dec 2004; 140(12):1440-6.
6. Nguyen Dinh Cat A, Escoubet B, Agrapart V, et al. Cardiomyopathy and response to enzyme replacement therapy in a male mouse model for fabry disease. PLoS One. May 4. 2012; e33743.
7. Molho-Pessach V, Bargal R, Abramowitz Y, et al. Angiokeratoma corporis diffusum in human beta-mannosidosis: Report of a new case and a novel mutation. J Am Acad Dermatol. Sep 2007; 57(3):407-12.
8. Zampetti A, Gnarr M, Borsini W, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-a) in Fabry disease: Association with cutaneous and systemic manifestations with vascular involvement. Cytokine. Jan 16, 2013.
9. Möhrenschräger M, Henkel V, Ring J. Fabry disease: more than angiokeratomas. Arch Dermatol. Dec 2004; 140(12):1526-8.
10. Møller AT, Jensen TS. Neurological manifestations in Fabry's disease. Nat Clin Pract Neurol. Feb 2007; 3(2):95-106.
11. Nance CS, Klein CJ, Banikazemi M, et al. Later-onset Fabry disease: an adult variant presenting with the cramp-fasciculation syndrome. Arch Neurol. Mar 2006; 63(3):453-7.
12. Han AF, Wang P, Li Z, et al. Angiokeratoma corporis diffusum in a patient with Hodgkin's lymphoma: a new paraneoplastic skin manifestation?. Br J Dermatol. Dec 22 2012;
13. Dominguez RO, Michref A, Tanus E, Amartino H. [Restless legs syndrome in Fabry disease: clinical feature associated to neuropathic pain is overlooked]. Rev Neurol. Oct 16-31 2007;45(8):474-8.
14. Jung S, Kim YC. Hypohidrosis: an early clue in the diagnosis of Fabry disease. Clin Exp Dermatol. Dec 24. 2014;
15. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J. May 2007; 28(10):1228-35.
16. Sadiq N, Thomas L. Cardiovascular manifestations in Fabry disease: a clinical and echocardiographic study. Heart Lung Circ. Jun 2007; 16(3):200-6.
17. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. Dec 2007; 5(12):1447-53.
18. Callegaro D, Kaimen-Maciel DR. Fabry's disease as a differential diagnosis of MS. Int MS J. Jan 2006; 13(1):27-30.
19. Papaxanthos-Roche A, Deminiere C, Bauduer F, Hocke C, Mayer G, Lacombe D. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. Fertil Steril. Jul 2007; 88(1):212.e15-8.
20. Sivley MD. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. Optom Vis Sci. Feb 2013; 90(2):e63-78.
21. Politei JM. Can we use statins to prevent stroke in Fabry disease?. J Inher Metab Dis. Aug 2009; 32(4):481-7.
22. Suzuki K, Miura N, Kitagawa W, Suzuki S, Komatsuda A, Nishikawa K, et al. Progressive renal failure despite long-term biweekly enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease secondary to a new alpha-galactosidase mutation of Leu311Arg(L311R). Clin Exp Nephrol. Jul 2011;
23. Linhart A, et al., in: Mehta et al. (eds). 2006.

Постъпила за печат на 23 юни 2015 г.