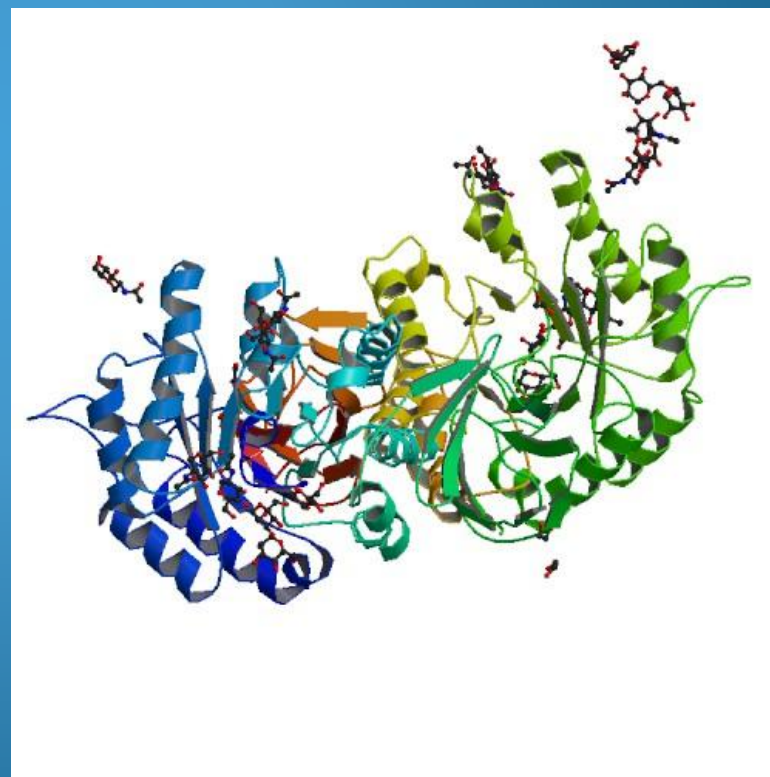


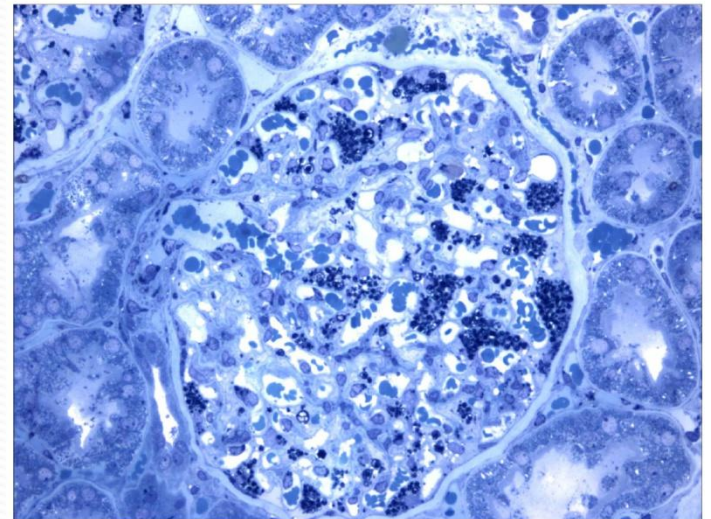
# Болезнь Фабри

Наумова Дарья  
6 курс  
ЛФ



Болезнь Фабри или болезнь Андерсона-Фабри – наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления, обусловленное значительным снижением активности или отсутствием фермента  $\alpha$ -галактозидазы А.

Причиной возникновения болезни Фабри являются мутации гена *GLA*, контролирующего структуру  $\alpha$ -галактозидазы А.



THE BRITISH  
JOURNAL OF DERMATOLOGY.

APRIL, 1908.

A CASE OF "ANGEIO-KERATOMA."

BY WILLEBRAND ANDERSON, F.R.C.S.

It is twenty years ago since the disease now known as Angio-keratoma was first described by Cottle in the *St. George's Hospital Reports* (1874), but the record long escaped notice. A case seen by Crocker in 1855 is mentioned in his work on "Diseases of the Skin." In 1886 and 1899 a number of cases were published independently by Colcott Fox. In 1890 the anatomical seat of the condition was recognised by Mibelli, and further careful and minute observations were added by Fringle in 1891. Since this time many cases have been reported by Dubreuilh, Tommasoli, Thibierge, Audry, Joseph, Pordyco, and others.

The disease may be described as a multiple capillary angiectasis, tending to the formation of small tumour-like prominences under the epidermis. It is almost invariably localised to the hands or feet, or both, but occasionally invading other parts of the body. In the hands and feet it is nearly always associated with a tendency to chilblains, and sometimes with more or less local asphyxia, and the superjacent epidermis undergoes a verrucose thickening (whence the name "keratoma"), but the cuticular hypertrophy is absent when the growths affect other parts of the body, and is, therefore, not an essential part of the complaint. It appears to be equally common in

\* The case was shown at the Dermatological Society of London in December last, but the notes were held over until they could be published in full.

† *Journal of Cutaneous and Genito-Urinary Diseases*, N.Y., March, 1906.

Full bibliographical references will be found in this article.

vol. X.



Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura  
haemorrhagica nodularis (Purpura papu-  
losa haemorrhagica Hebrae).

Von

Dr. med. Joh. Fabry in Dortmund.

(Hierzu Tafel VII-X.)

Die im Folgenden mitgetheilte Krankengeschichte, welche wir in letzter Zeit zu beobachten Gelegenheit hatten, bietet, wie wir glauben, ein nicht geringes Interesse dar, weil der Fall nach genauer Durchsicht der Literatur klinisch als ein Unicum bezeichnet werden muss und ebenso pathologisch-anatomisch. Zugleich aber begreifen wir uns überhaupt auf ein Gebiet der Dermatosen, welches nach der Eintheilung der verschiedenen zur Hauptgruppe gehörenden Krankheitsbilder, nach der pathologischen Anatomie und endlich nach der Aetiologie ein allerdings viel behauptes, aber keineswegs ausgebautes Feld darstellt.

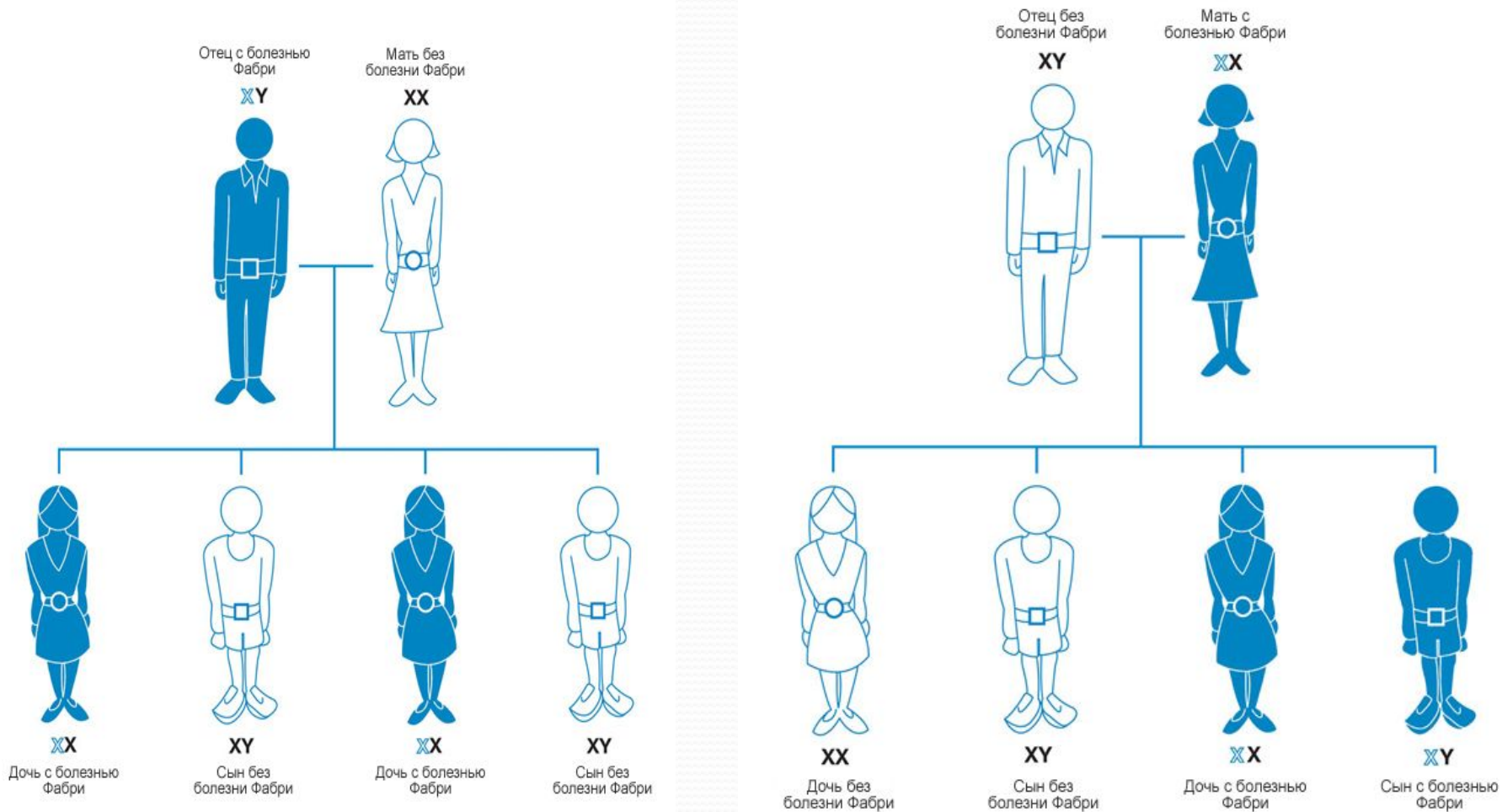
Es zeigt sich das heispielerweise schon darin, dass selbst die Lehrbücher über Hautkrankheiten, auch die neueren, kaum einen übereinstimmenden Standpunkt einnehmen.

Wenn wir nun etwas weiter abholen, so würden wir hinsichtlich der Purpura-Erkrankungen am liebsten der Auffassung Schwimmer's in Ziemssen's Handbuch folgen, der 1. Purpura simplex laevis, 2. Purpura rheumatica haem., 3. Morbus maculosus Werthoffi und 4. Purpura scorbutica unter ein Genus bringen und als Abarten ein und derselben Erkrankung bezeichnen will. Und zwar aus folgenden Gründen mit Recht.

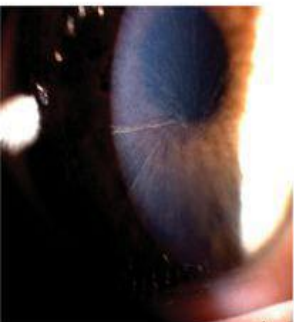
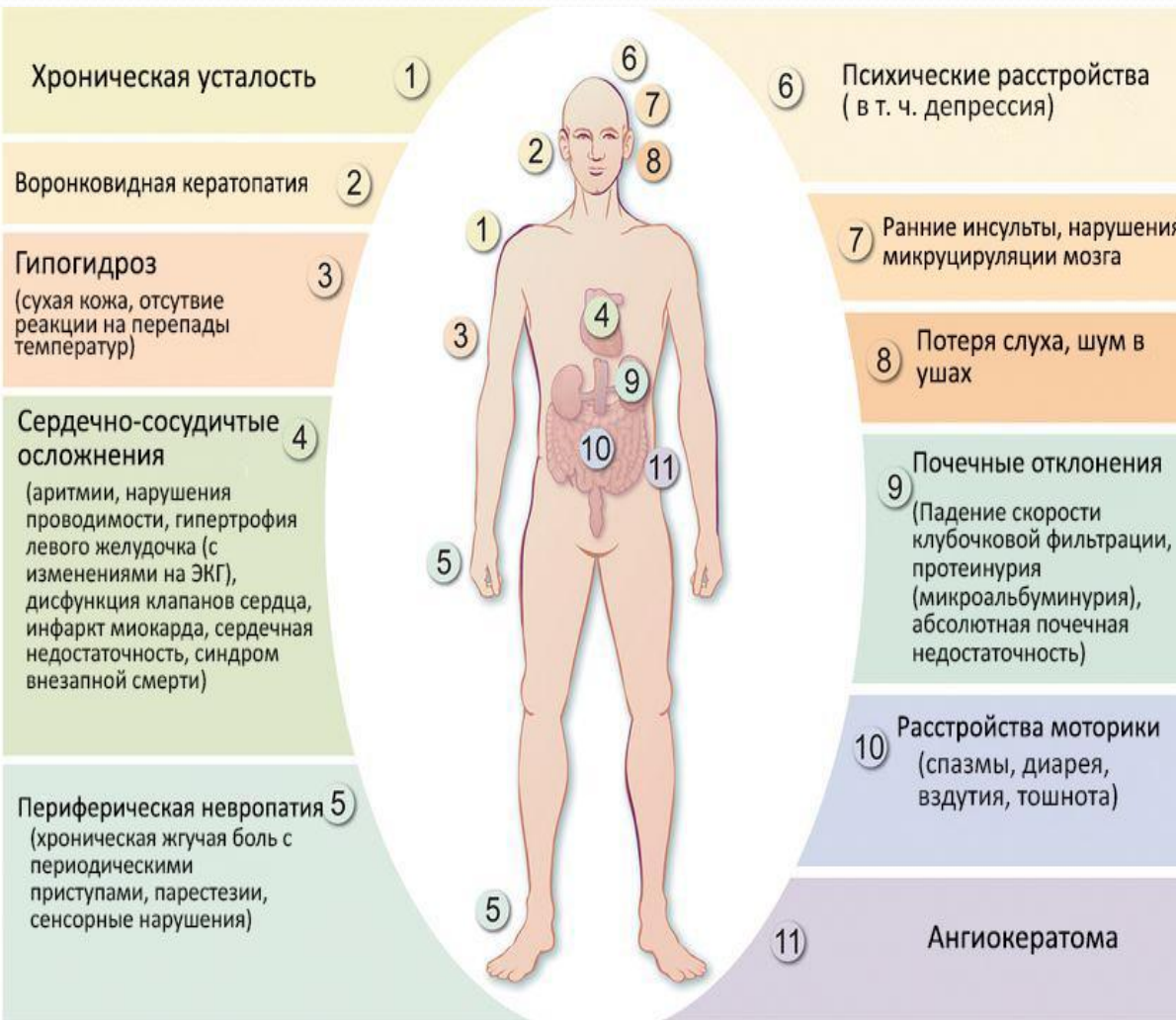
Einheitlich und allen Affectionen gemeinsam ist die Primäreflorescenz, das klinische Charakteristicum, nämlich ein tief dunkelblauer bis braunrother Fleck, der auf Fingerdruck etwas abbläut, aber nicht verschwindet. Petechien, Vibices, Ecchymosen und Ecchymomata sind nichts weiter als Bezeich-

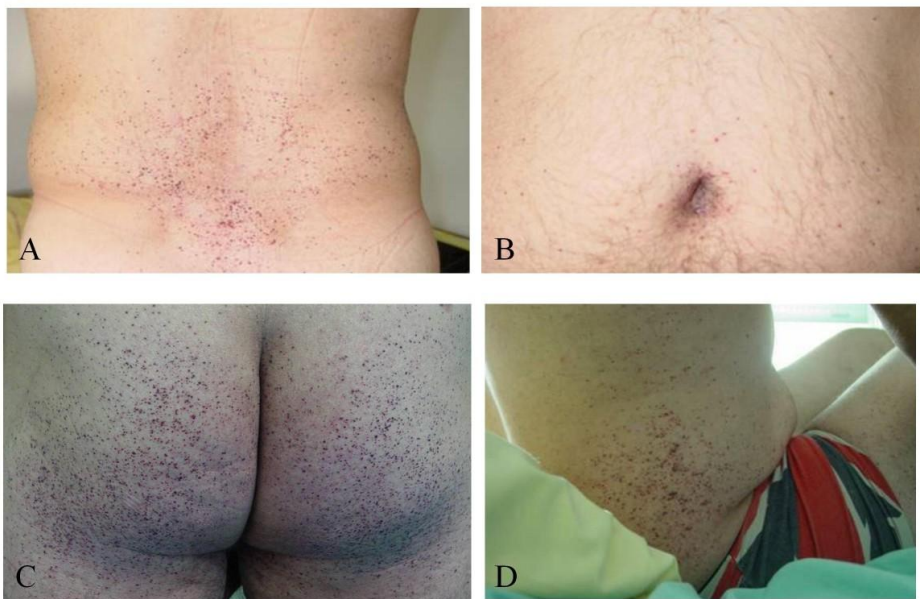


# Распространенность болезни в различных странах мира варьирует в широких пределах (от 1 на 117000 до 1 на 476000 населения)

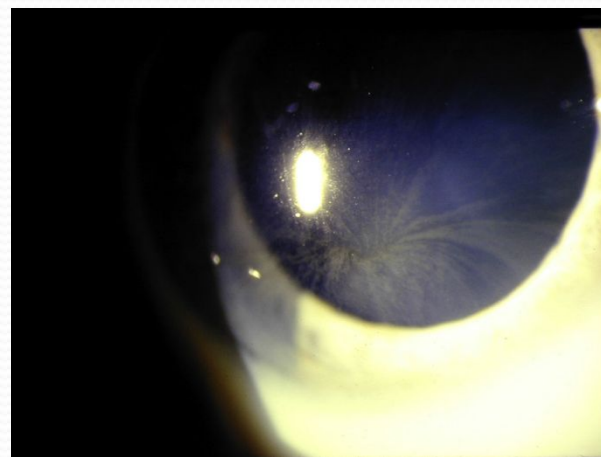


# Клиника





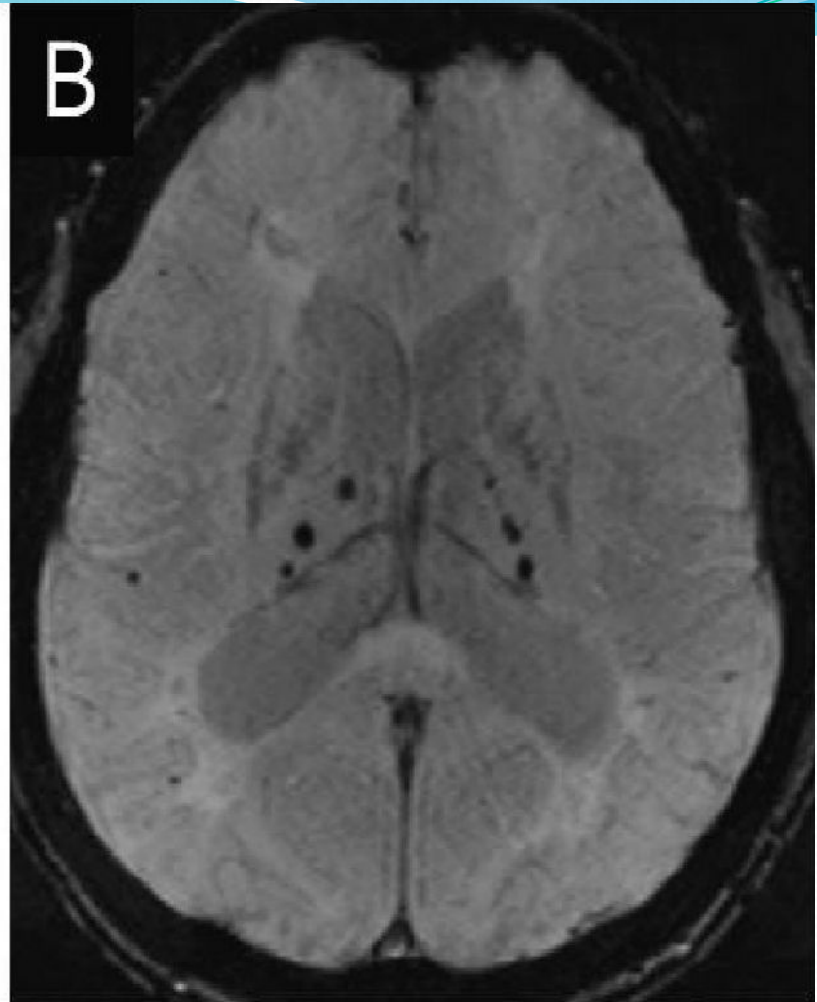
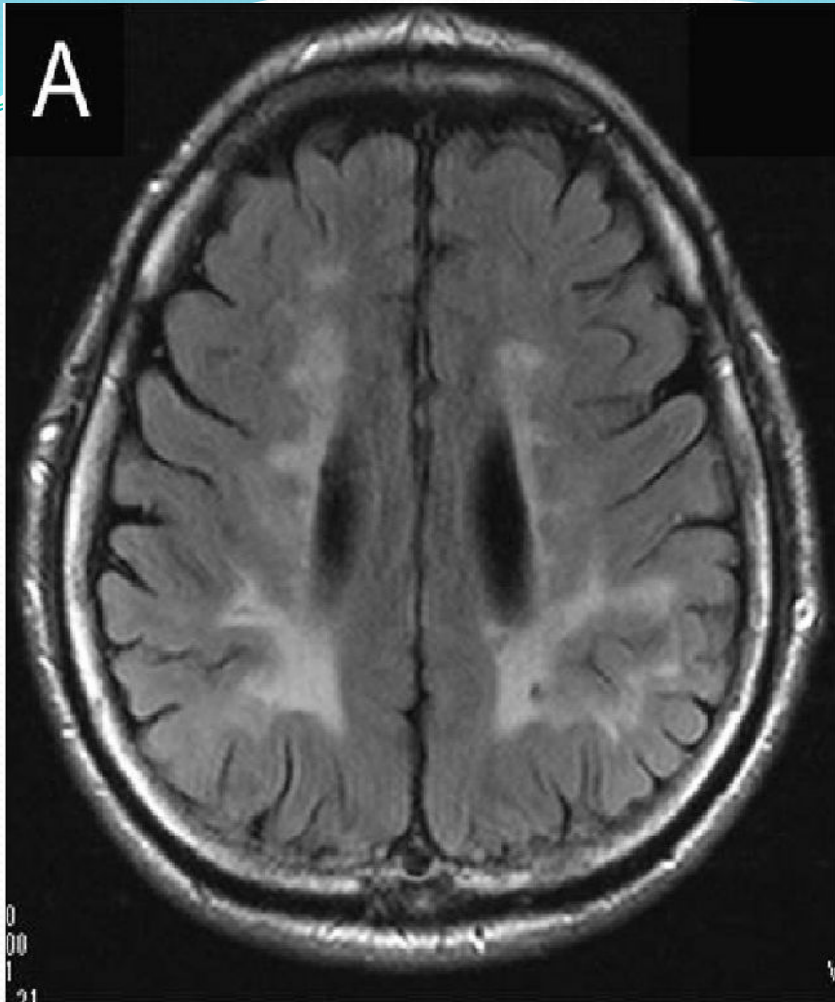
ангиокератомы



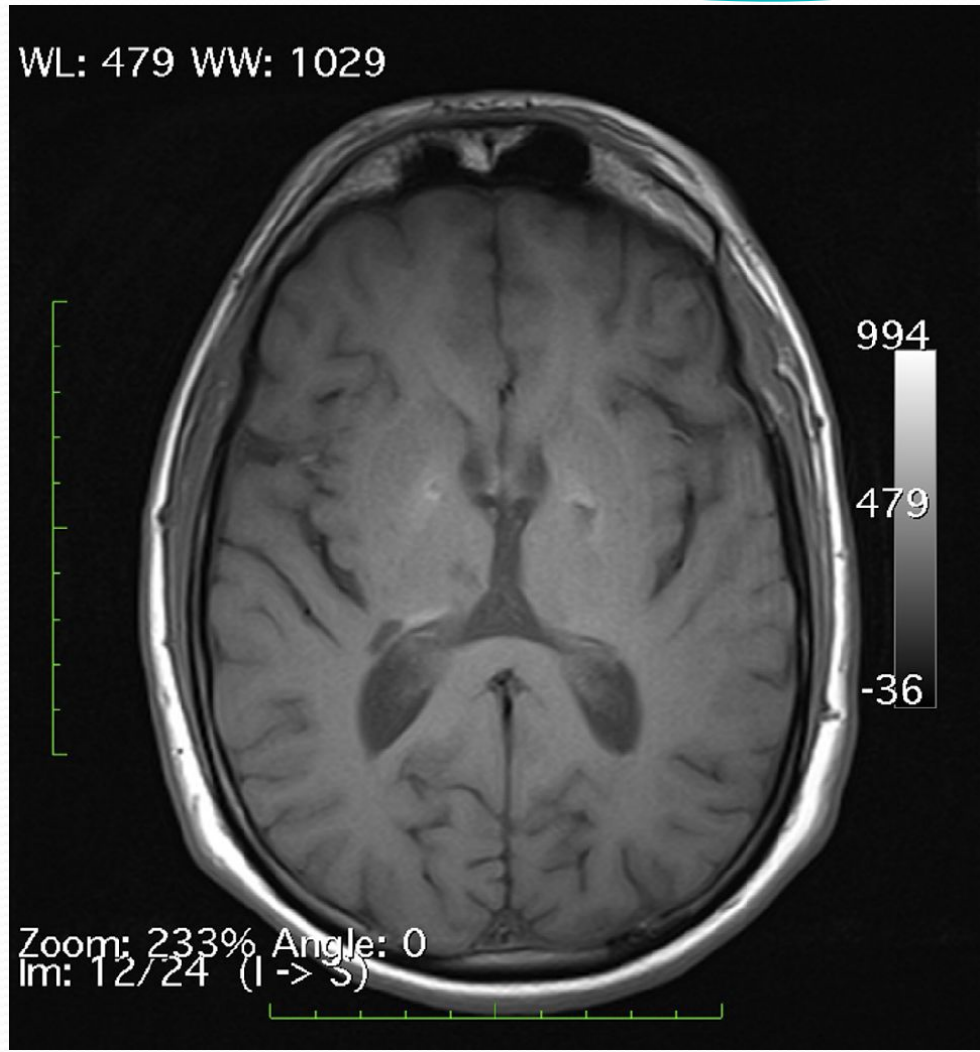
помутнение роговицы

# Поражение НС

- акропарестезии
- хроническая выраженная, изнуряющая невропатическая боль в конечностях
- болевые кризы
- поражение вегетативных нервных волокон
- **оптический неврит, проявляющийся нарушениями полей зрения с формированием центральных скотом**
- **нейросенсорная тугоухость - шум (звон) в ушах (одно- или двусторонний)**
- **цереброваскулярные нарушения, сопровождающиеся повышенным риском инсульта**







# Диагностика

У мужчин болезнь Фабри диагностируется путем определения активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А.

Для женщин наиболее точными диагностическими методами являются молекулярно-генетический анализ и обнаружение специфических (патогенетических) мутаций в гене GLA.

При наличии семейных анамнестических данных о болезни Фабри используют методы ее пренатальной диагностики – исследование ворсин хориона и/или культуры клеток амниотической жидкости на 9–11-й неделе беременности с последующим изучением активности альфа-галактозидазы А и проведением ДНК-анализа

# Ферментозаместительная терапия

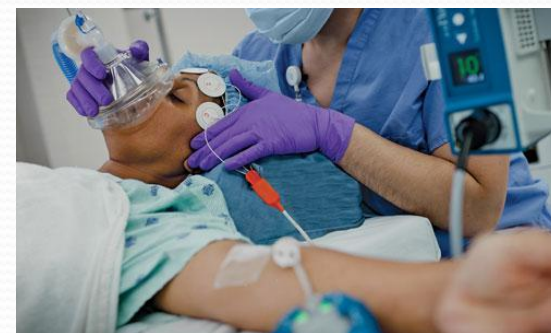


При проведении ферментозаместительной терапии возможна выработка нейтрализующих антител к препарату агалсидазы бета



## *Нецелесообразно назначать ферментозамещающую терапию:*

- *при беременности и в период кормления грудью;*
- *если имеется другое опасное для жизни заболевание, при котором прогноз вряд ли будет улучшен путем ФЗТ;*
- *пациентам с болезнью Фабри, у которых имеются очень серьезные осложнения (например, тяжелый инсульт, реанимационные больные).*



# Симптоматическое лечение

- НПВС
  - Антikonвульсанты (прегабалин, габапентин, дифенилгидантоин, карбамазепин), возможна их комбинация с трициклическими антидепрессантами
- Наркотические анальгетики не используют**



# *Фармакологические шапероны*

Значительное число мутаций, вызывающих заболевание, являются миссенс-мутациями, приводящими к нестабильности вновь синтезированных лизосомальных протеинов, сохраняющих, тем не менее, каталитическую активность. Мутантные ферменты задерживаются в эндоплазматическом ретикулуме и разрушаются в результате ЭПР-ассоциированной деградации в связи с их изменённой конформацией.

Предполагается использовать шапероны, специфичные к активным участкам, для стабилизации конформации или уменьшения неправильной упаковки мутантного протеина с тем, чтобы предотвратить преждевременную деградацию

# Генотерапия

Цель генотерапии – введение функциональной копии дефектного гена в некоторые или во все клетки организма. Успешная трансфекция гена кодирующего  $\alpha$ -галактозидазу А в клетки костного мозга, полученных от пациентов с болезнью Фабри, была продемонстрирована в ряде исследований.

В стволовые клетки костного мозга больного болезнью Фабри вносился вирус, модифицированный геном, который отвечает за синтез фермента альфа-галактозидазы А.

Благодаря корректирующему функциональному гену альфа-галактозидазы А клетки стали производить нормальный фермент. Предполагается, что подобным образом ген будет работать и в организме донора стволовых клеток, то есть у пациента.

