

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ФАБРИ

Р. Иванова¹,
А. Сухомясова^{1,2},
Е. Гуринова¹,
Ф. Васильев²,
П. Гурьева²,
А. Горохова¹,
Н. Максимова²

¹Медико-генетический центр «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины», Якутск

²Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск

E-mail: ya.irr84@yandex.ru

Описан семейный случай редкой лизосомной болезни накопления. По данным клинической симптоматики, энзимодиагностики, молекулярно-генетической диагностики был поставлен диагноз болезни Фабри (БФ). Проведен анализ фенотипического спектра, обсуждены ранняя диагностика и применение ферментозаместительной терапии у детей с БФ в Республике Саха (Якутия). Диагностика орфанного заболевания представляет собой сложную задачу из-за неспецифических симптомов. Для раннего выявления БФ рекомендуется проведение скринингового обследования лиц из групп высокого риска.

Ключевые слова: генетика, болезнь Фабри, α -галактозидаза А, гемизиготное носительство, болевые кризы, ферментозаместительная терапия.

Болезнь Фабри (БФ, OMIM №301500) представляет собой прогрессирующее наследственное, сцепленное с X-хромосомой нарушение метаболизма гликофинголипидов, обусловленное снижением или полным отсутствием активности лизосомальной α -галактозидазы А (α -гал А) [1]. БФ относится к редким (орфанным) заболеваниям.

БФ – одна из наиболее распространенных лизосомных болезней накопления [2], встречается во всех расовых группах [3, 4]; ее распространенность варьирует от 1 на 117 000 населения (Австралия) [5] до 1 на 476 000 (Нидерланды) [6]. У мужчин и женщин с ранним инсультом частота БФ составляет соответственно 4,2 и 2,15%, с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) неясного происхождения – 0,9–3,9 и 1,1–11,8%, с терминальной почечной недостаточностью – 0,33 и 0,10%. Частота новых случаев БФ, оцененная на выборах новорожденных мальчиков по снижению активности α -гал А, составила на Тайване 1 на 2400, в Италии – 1 на 3100 [7].

Считается, что БФ наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, а клинические проявления у женщин минимальны или отсутствуют. Однако ряд исследований продемонстрировали наличие яркой клинической картины болезни у гетерозиготных женщин [8, 9]. У большинства из них уровень циркулирующего фермента – в пределах нормы.

Клинические проявления БФ могут возникать в первые годы жизни. Заболевание начинается со жгучих болей в пальцах рук и ног, парастезий, недомогания, повышения темпера-

туры тела и вегетативных расстройств. Типичный признак – поражение кожи, проявляющееся диффузной ангиокератомой. С возрастом по мере прогрессирования заболевания появляется сердечно-сосудистая, церебральная и почечная симптоматика. Наиболее ранними симптомами поражения сердца являются гипертрофия ЛЖ, пороки сердца и нарушения проводимости. Прогрессирование заболевания сопровождается также цереброваскулярной недостаточностью, проявляющейся тромбозами, транзиторными ишемическими атаками, ишемией базилярных артерий, аневризмами, судорогами, гемиплегиями, гемианестезиями, афазией, дисфункцией лабиринта и даже внутричерепным кровоотечением. С детского возраста анализы мочи носят патологический характер (белок, эритроциты, цилиндры), который усугубляется с возрастом, включая выраженную полиурию и синдром, сходный с проявлениями вазопрессин-резистентного несахарного диабета.

Для БФ характерно вовлечение в патологический процесс органа зрения. Типичный и ранний симптом – извитость сосудов конъюнктивы и сетчатки. Наблюдается также помутнение хрусталика – двусторонняя передняя капсулярная или подкапсулярная катаракта, очень специфичная для БФ (катаракта Фабри). На поздней стадии БФ констатируют почечную и сердечную недостаточность, что, как правило, ведет к летальному исходу после 40 лет [10–12].

БФ обусловлена мутациями в гене *GLA* (galactosidase- α), который кодирует фермент α -галактидазу А (α -гал А). Ген *GLA* локализован на длинном плече X-хромосомы Xq22 [13], имеет размер 12 тыс. п.о. и состоит из 7 экзонов [14]. К настоящему времени идентифицировано >600 мутаций, приводящих к БФ. Большинство их уникальны в каждой семье. Наиболее частые мутации в гене *GLA* – миссенс- и нонсенс-мутации. Большая часть мутаций поражают 2 последних экзона *GLA*. Мутации в гене *GLA* приводят к недостаточности лизосомального фермента α -гал А [15], а дефицит α -гал А – к накоплению в лизосомах гликофинголипидов, которые постепенно накапливаются почти во всех органах (сердце, почки, кожа, легкие, центральная нервная система – ЦНС). Основным накапливаемым сфинголипидом является глоботриазилцерамид (globotriaosylceramide – Gb3). Gb3 накапливается в эндотелиальных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, а также в клетках почечного эпителия, кардиомиоцитах и ганглиоцитах вегетативной нервной системы [16], что приводит к дисфункции органов и появлению клинической симптоматики. Определение количества глоботриазилсфингозина (Lyso-Gl-3) в плазме крови – наиболее информативный тест; он позволяет проводить мониторинг ферментозаместительной терапии [17].

Далее представлен семейный случай БФ, выявленный в Медико-генетическом центре (МГЦ) Республиканской больницы №1 – Национальном центре медицины (РБ№1-НЦМ) Республики Саха (Якутия).

Семья (пробанд, сибсы, мать, бабушка) была обследована с использованием клинико-генеалогического метода. От всех членов семьи получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования. Исследовались образцы крови. Секвенирование гена *GLA* проведено в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии Национального научно-практического центра здоровья детей Минздрава РФ (Москва, Россия). Уровень глоботриазилсфингозина (Lyso-Gl-3) и активность фермента α -гал А в сухом пятне крови определяли в лаборатории ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия). От

матери пробанда получено разрешение на публикацию результатов исследования.

Пробанд И., мальчик 11 лет, якутской национальности. В 10 лет поступил в нефрологическое отделение РБ№1-НЦМ с жалобами на слабость, потемнение мочи, боли в конечностях, которые не купировались анальгетическими препаратами.

Из анамнеза: ребенок от 2-й нормально протекавшей беременности и родов в срок. Физическое развитие — по возрасту, обучается в специализированной школе. С 7 лет беспокоят выраженные боли в области ладоней и подошв, периодически возникают эпизоды гипертермии до 38–39°C, проходящие самостоятельно в течение 1 сут. При болевых кризах ребенок занимает вынужденное согнутое положение. Семья проживает в отдаленном труднодоступном районе Республики Саха (Якутия). При нарастании болевого синдрома мать ребенка неоднократно обращалась в центральную районную больницу, однако мальчика не направляли на обследование в специализированные лечебно-профилактические учреждения.

Когда ребенку было 10 лет, в период болевого криза мать самостоятельно обратилась в приемно-диагностическое отделение Педиатрического центра РБ№1-НЦМ. Пациент был госпитализирован в отделение нефрологии, где патология со стороны почек была исключена. Ввиду наличия у пациента выраженного болевого синдрома он был переведен в психоневрологическое отделение РБ№1-НЦМ, в котором проведены магнитно-резонансная томография головного мозга, рентгенография голеностопных суставов и электромиография. Патологических изменений не выявлено. Общие и биохимические анализы крови — без отклонений от нормы. Из отделения ребенка выписали с диагнозом: резидуально-органическое поражение ЦНС со снижением интеллекта; артралгия голеностопных суставов.

Ребенок направлен нефрологом для исключения БФ в МГЦ на консультацию у генетика, прошедшего краткосрочное обучение по орфанным болезням в Москве. В МГЦ мальчик был проконсультирован в возрасте 11 лет. На момент осмотра отмечались слабо-выраженные ангиокератомы на ладонях; других фенотипических проявлений не обнаружено.

Проведена энзимодиагностика на БФ. Выявлено снижение активности фермента α -гал А до 0,99 мкмоль/л/ч (норма — $\geq 1,89$ мкмоль/л/ч), что подтвердило предполагаемый диагноз БФ. Уровень Lyso-GL-3 в плазме крови был в 26 раз выше нормы — 91,5 нг/мл. Для подтверждения диагноза БФ проведено также секвенирование гена GLA, и в 5-м экзоне гена GLA обнаружена мутация с.680G>A (р.Arg227Gln) в гемизиготном состоянии, приводящая к развитию БФ. Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных, энзимодиагностики и молекулярно-генетического анализа пациенту был поставлен диагноз БФ.



Рис. 1. Пробанд в возрасте 11 лет; вынужденное положение при болевом кризе

В июле 2016 г. мальчик был госпитализирован в Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр (СЗФМИЦ) им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург) для подбора ферментозаместительной терапии. Результаты лабораторно-инструментальных исследований: общий и биохимический анализы крови без изменений; электрокардиография — вариант возрастной нормы; эхокардиография — размеры камер сердца и толщина миокарда — в пределах нормы; нарушений локальной сократимости ЛЖ и патологии клапанов не выявлено. Результаты консультации специалистов: офтальмолог — патология зрительного анализатора отсутствует; невролог — признаки дистальной сенсорной полинейропатии, цефалгический синдром на фоне БФ, дизартрия. Пациент выписан с диагнозом: болезнь Фабри, кризовое течение (мутация с.680G>A гена GLA; по МКБ-10 — E75.2); осложнения: полинейропатия сенсорная дистальная верхних и нижних конечностей. С учетом прогрессивного характера течения генетически детерминированной болезни, наличия осложнений с высоким риском вовлечения в патологический процесс других систем и органов была назначена постоянная ферментозаместительная терапия препаратом агалсидаза- β (Фабразим, Genzyme Europe B.V., Нидерланды) в дозе 1 мг/кг — внутривенные инфузии 1 раз в 2 нед.

В октябре 2016 г. пациент был госпитализирован в нефрологическое отделение РБ№1-НЦМ для начала ферментозаместительной терапии препаратом Фабразим по схеме: 30 мг 1 раз в 2 нед внутривенно. В отделении у ребенка отмечался выраженный болевой синдром. При болевом кризе пациент занимал вынужденную позу (рис. 1).

Назначенные болеутоляющие препараты не давали эффекта. Обтирание холодной водой кратковременно снижало болевой приступ; 2 инфузии пациент получил в дневном стационаре МГЦ, в дальнейшем — по месту жительства. Медицинскому персоналу центральной районной больницы был выслан видеоролик обучающего характера.

До проведения ферментозаместительной терапии уровень Lyso-GL-3 в плазме крови составлял 125,9 нг/мл (выше нормы в 36 раз). За 3 мес терапии отмечена положительная динамика: прекратились болевые кризы, улучшилось самочувствие. После 4 курсов ферментозаместительной терапии количество Lyso-GL-3 составило 39,7 нг/мл, что свидетельствовало о снижении активности накопления сфинголипидов (рис. 2).

В МГЦ проведено обследование других членов семьи.

Брат пробанда, 10 лет, якутской национальности. Родился в срок, психомоторное и физическое развитие — по возрасту. С 8 лет, со слов родителей, также возникали эпизоды гипертермии (38–39°C), проходящие самостоятельно в течение 1 сут (см. таблицу).

ЗАМЕТЬ! ЗАПОДОЗРИ! ИСКЛЮЧИ!

ЭТО МОЖЕТ БЫТЬ БОЛЕЗНЬ ФАБРИ



Несмотря на то, что болезнь Фабри – редкое заболевание, она часто встречается среди родственников пациентов².

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ НА СЛЕДУЮЩИЕ НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ:



ПОЧКИ:⁵

- Микроальбуминурия, протеинурия
- Увеличенная экскреция GL-3 с мочой
- Изменение тубулярной реабсорбции, секреции и экскреции
- Поражение почек, которое может привести к ХПН и необходимости проведения диализа



СЕРДЦЕ:^{3, 5}

- Гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмия
- Сосудистая недостаточность
- Инфаркт миокарда
- Митральная недостаточность



КОЖА:²

- Ангиокератомы: скопление темно-красных пятен, которые не бледнеют при надавливании, располагаются в основном на ягодицах, в области паха, пупка и верхней части бедер
- Пониженное потоотделение / отсутствие потоотделения



НЕРВНАЯ СИСТЕМА:^{1, 4}

- Акропарестезии, характеризующиеся онемением, покалыванием, жгучей болью и дискомфортом в ладонях и подошвах стоп
- «Кризисы Фабри» – острые приступы, мучительная боль, которая обычно начинается в конечностях и иррадирует к центру, могут длиться от нескольких минут до нескольких недель
- Непереносимость жары, холода и физических нагрузок
- Снижение слуха и шум в ушах
- Ранние инсульты, гемиплегия, гемианестезия
- Транзиторные ишемические атаки



ГЛАЗА:^{2, 6}

- Помутнение роговицы в виде завитка, которое не ослабляет зрение
- Повреждение сосудов конъюнктивы и сетчатки



ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ:^{2, 6}

- Метеоризм и боли, возникающие после приема пищи, спазмы, тошнота и диарея
- Другие признаки желудочно-кишечных расстройств

ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА БОЛЕЗНЬ ФАБРИ КРАЙНЕ ВАЖНО ПРОВЕСТИ ДИАГНОСТИКУ. ДЛЯ ЭТОГО ВЫ МОЖЕТЕ НАПРАВИТЬ ПАЦИЕНТА К ВРАЧУ-ГЕНЕТИКУ ИЛИ ПОЗВОНИТЬ НА ГОРЯЧУЮ ЛИНИЮ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ, ПРОВОДЯЩИХ БЕСПЛАТНУЮ ДИАГНОСТИКУ 8 (800) 100-24-94

ДАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

1. Arning K, Naleschinski D, Maag R et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. J Neurol (2012) 259:2393–2400. 2. Robert J, Desnick, Roscoe Brady, John Barranger et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. Ann Intern Med. 2003; 138:338–346. 3. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease natural history data from the Fabry registry. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(9):1093–1099. 4. Sims K, Politei J, Banikazemi M, et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke. 2009; 40(3):788–794. 5. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24(7):2102–2111. 6. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. Genet Med. 2010 Nov; 12(11):713–20

Санофи Джензайм, представительство АО «Санофи Авентис Груп», 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон 8 (495) 721-14-00

Фенотип сибса – без особенностей. Молекулярно-генетическое исследование выявило наличие мутации с.680G>A в гене *GLA*. Уровень *Lyso-GL-3* – 85,2 нг/мл (в 24 раза выше нормы). Ребенок был госпитализирован вместе с пробандом в СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ. Нарушений со стороны зрительного анализатора, сердечно-сосудистой и нервной систем обследование не выявило. Пациенту назначена пожизненная ферментозаместительная терапия. С ноября 2016 г. ребенок получает лечение препаратом Фабразим.

Мать пробанда, 34 лет, якутской национальности. С 11 лет наблюдается у эндокринолога по поводу периодических приступов чувства удушья, узлового токсического зоба. В 2013 г. была проконсультирована у эндокринолога в РБ№1-НЦМ, который направил ее на обследование. УЗИ щитовидной железы выявило ее увеличение и узел в правой доле; гормональный профиль щитовидной железы без изменений. С 31 года начали беспокоить боли в области сердца. Пациентка находилась под наблюдением терапевта, который на-

значил милдронат и кардиомагнил. С 2015 г. появились повышенная утомляемость, общая слабость, головокружение. Наблюдалась по месту жительства у невролога. Молекулярно-генетическое исследование выявило гетерозиготное носительство мутации с.680G>A. В 2016 г. пациентка была обследована в неврологическом отделении Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург). Клинические проявления БФ были минимальными. В период обследования выявлена беременность. Инвазивная пренатальная диагностика (плацентобиопсия) выявила наличие у плода семейной мутации с.680G>A в гетерозиготном состоянии. Беременная приняла решение о пролонгировании беременности. 07.01.17 от преждевременных родов (на 29–30-й неделе) родилась девочка с массой тела 2033 г и длиной тела 42 см.

Генеалогический анамнез. В семье 6 детей. Молекулярно-генетическое исследование (секвенирование гена *GLA*) проведено всем членам семьи. Мутация с.680G>A выявлена у матери пробанда, брата и пренатально – у плода. У бабушки (I-2) по линии матери и у других 3 сибсов БФ была исключена. Со стороны бабушки пробанда родословная неинформативна, так как с бабушкой в браке не состоял. Дедушка (I-1) по этнической принадлежности – русский, бабушка и отец пробанда – якуты (рис. 3).

БФ – редкая X-сцепленная лизосомная болезнь накопления, возникающая вследствие дефицита активности α-гал А. В результате недостаточности фермента формируется неспособность к катаболизму гликофинголипидов, что приводит к полиорганному поражению [1].

Низкая выявляемость БФ обусловлена клиническим разнообразием, неспецифичными симптомами, наличием атипичных форм с поздней манифестацией, недостаточной осведомленностью медицинского персонала о данном орфанном заболевании. Ранняя диагностика БФ имеет большое практическое значение. Своевременное начало патогенетической ферментозаместительной терапии позволяет снизить тяжесть заболевания, частоту ранней инвалидизации пациентов и смертность среди них. Диагностика БФ сложна, когда в семье нет больных. В мире у большинства пациентов БФ диагностируется в результате скрининговых исследований, после того как диагноз подтвержден у 1 члена семьи. БФ чаще диагностируется по достижении больным пубертатного возраста, когда появляются выраженные клинические признаки заболевания. У детей диагностика крайне затруднительна в связи с вариабельностью клинических проявлений, неспецифичностью признаков, симптомов и редкостью болезни [12].

В представленном нами случае 1-е медико-генетическое консультирование пробанда было проведено в возрасте 11 лет. Обучение узких специалистов диагностике орфанных заболеваний позволило заподозрить у ребенка тяжелое генетическое заболевание. 1-м симптомом у него явились выраженные болевые кризы, не купирующиеся анальгетическими препаратами. Приступы часто провоцировались температурными изменениями

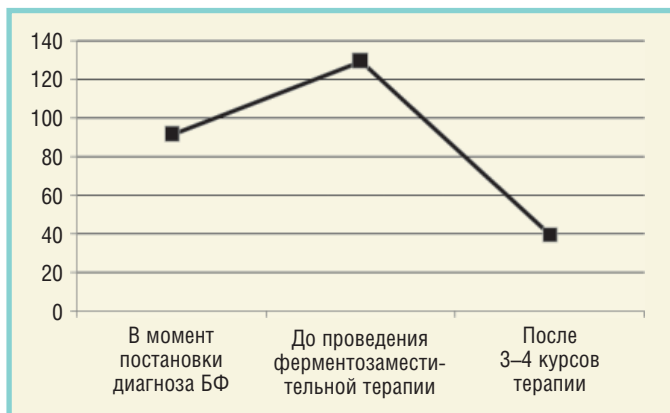


Рис. 2. Активность *Lyso-GL-3* у пробанда; уровень *Lyso-GL-3* в норме – 0,0–3,5 нг/мл

Сравнительная характеристика фенотипических признаков и данных лабораторных исследований

Показатель	Пробанд	Сибс
Возраст на момент первичного медико-генетического консультирования, годы	11	10
Болевые кризы	+	–
Эпизоды гипертермии	+	+
Ангиокератома	+	–
Непереносимость жары	+	+
Психологические проблемы	+	–
Снижение общего качества жизни	+	–
Отставание в психомоторном развитии	–	–
Активность α-гал А, моль/л/ч	0,99	Не определена
Уровень глоботриазилсфингозина <i>Lyso-GL-3</i> , нг/мл	125,9	85,2
Молекулярно-генетическое исследование (секвенирование гена <i>GLA</i>)	Мутация с.680G>A	Мутация с.680G>A

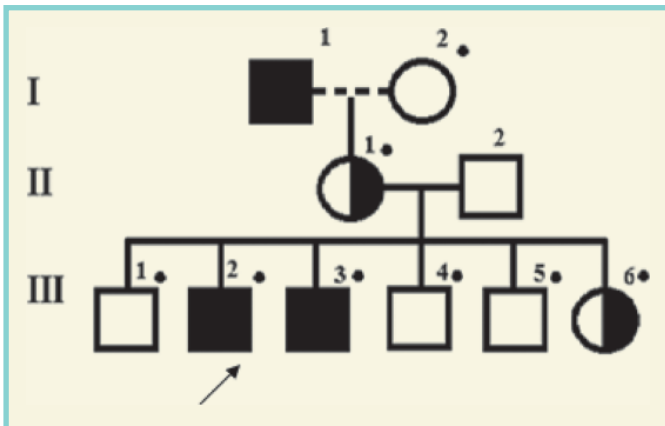


Рис. 3. Родословная семьи И.: больные – I-1, III-2, III-3; гетерозиготные носители – II-1, III-6; черной точкой отмечены обследованные

(непереносимость жары) и физическими нагрузками. Несмотря на сложности диагностики, врач-нефролог своевременно передал сведения о ребенке генетикам в МГЦ для проведения тщательного обследования. Пробанду было выполнено скрининговое обследование для определения активности фермента α -гал А по сухому пятну крови. В результате целенаправленной генетической диагностики в представленной семье выявлены 2 больных и 2 гетерозиготных носителя семейной мутации. В якутской популяции до настоящего времени больные БФ не выявлялись. Возможная причина заболевания – передача мутации по X-сцепленному рецессивному типу от дедушки европеоидного происхождения.

Ввиду неспецифических клинических симптомов болезни необходимо проведение селективного скрининга среди пациентов из группы высокого клинического риска (пациенты отделений гемодиализа, неврологии и кардиологии). Ранняя диагностика заболевания в детском возрасте и ферментозаместительная терапия существенно улучшают состояние детей, задерживая прогрессирование болезни и предотвращая осложнения со стороны органов-мишеней.

Литература

- Schiffmann R., Ries M. Fabry Disease: A Disorder of Childhood Onset // *Pediatr. Neurol.* – 2016; 64: 10–20.
- Mehta A., Ricci R., Widmer U. et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2004; 34: 236–42.
- Tse K., Chan K., Tin V. et al. Clinical features and genetic analysis of a Chinese kindred with Fabry's disease // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2003; 18 (1): 182–6.

- Owada M., Kitigawa T. Lysosomal storage diseases // *Nippon Rinsho.* – 2001; 8: 317–27.
- Meikle P., Hopwood J., Clague A. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders // *JAMA.* – 1999; 281: 249–54.
- Poorthuis B., Wevers R., Kleijer W. et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands // *Hum. Genet.* – 1999; 105: 151–6.
- Новиков П.В., Асанов А.Ю., Копишинская С.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри / М., 2013; 26 с.
- MacDermot K., Holmes A., Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females // *J. Med. Genet.* – 2001; 38 (11): 769–75.
- Wang R., Lelis A., Mirocha J. et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life // *Genet. Med.* – 2007; 9 (1): 34–45.
- Байер Е.М., Карпова Е.А., Удалова О.В. и др. Биохимическое исследование необычных случаев болезни Фабри / М., 1996; 494–500.
- Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей / М.: Фохат; 2005; 364 с.
- Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. Практическое руководство / М.: Литера, 2011; 352 с.
- Bishop D., Kornreich R., Desnick R. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988; 85: 3903–7.
- Garman S., Garboczi D. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase // *J. Mol. Biol.* – 2004; 337: 319–35.
- The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>. – 03.02.2017.
- Germain D., Giugliani R., Hughes D. et al. Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on α -galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two phase 2 clinical studies // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2012; 7: 91.
- Aerts J., Groener J., Kuiper S. et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008; 105 (8): 2812–7.

A FAMILY CASE OF FABRY DISEASE

R. Ivanova¹, A. Sukhomyasova^{1,2}, E. Gurinova¹, F. Vasilyev², P. Guryeva²; A. Gorokhova¹, N. Maksimova²

¹Center of Medical Genetics, Republican Hospital One – National Center of Medicine, Yakutsk

²M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk

The paper describes a family case of rare lysosomal storage disease. The diagnosis of Fabry disease (FD) is based on its clinical symptoms, enzyme diagnosis, and molecular genetic diagnosis. The paper also analyzes the phenotypic spectrum and discusses early diagnosis and enzyme replacement therapy in children with FD in the Republic of Sakha (Yakutia). The diagnosis of the orphan disease represents a challenge due to its nonspecific symptoms. Screening high-risk individuals is recommended for the early detection of FD.

Key words: genetics, Fabry disease, α -galactosidase A, hemizygous carriage, pain crises, enzyme replacement therapy.