



УДК 616-071+616-08+616.71-007.15

ЛЕМБРИК І.С., ЯКИМІВ С.І.¹, ЛЕСЮК О.В.¹

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

¹ОДКЛ м. Івано-Франківськ

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СИНДРОМ ДЕ ТОНІ — ДЕБРЕ — ФАНКОНІ: ДАНІ ЛІТЕРАТУРИ ТА ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Резюме. Вступ. У статті відображені особливості перебігу хвороби (синдрому) де Тоні — Дебре — Фанконі у дітей різного віку залежно від форми захворювання. **Мета дослідження** полягала у вивченні клініки синдрому в дитячому віці. **Матеріал і методи.** Наведено дані зарубіжної літератури за останні 5–10 років, присвячені цій проблемі. Описано випадок недуги у хворого 16 років. **Результати та обговорення.** Встановлено, що даний синдром успадковується за автосомно-рецесивним типом, зустрічається рідко й уражає переважно кісткову тканину, скелет та нирки. Це, в свою чергу, суттєво впливає на ріст і розвиток дитини загалом. Серед клінічних особливостей патології, крім ознак рахіту, слід виділити поліурію, полідипсію, затримку зросту, а також різні ступені дегідратації. Лабораторне дослідження у хворих із синдромом де Тоні — Дебре — Фанконі демонструє наявність протеїнурії, гіпофосфатемії, гіпокаліємії та метаболічного ацидозу. Лікування передбачає замісну терапію залежно від дисбалансу основного обміну, а також призначення діуретиків та метаболітів вітаміну D. У нашому випадку пацієнт отримав адекватну дозу вітаміну D з лікувальною метою, метаболічні препарати, а також курс масажу та лікувальної фізкультури. **Висновки.** Синдром де Тоні — Дебре — Фанконі є рідкісною ензимопатією, що переважно уражає кісткову тканину, скелет та нирки. Знання особливостей перебігу захворювання у різні вікові періоди суттєво допомагає клініцисту у верифікації діагнозу, залученні вузьких спеціалістів, розробці адекватної тактики лікування.

Ключові слова: діти, синдром (хвороба) де Тоні — Дебре — Фанконі, діагностика, лікування.

Вступ

Хвороба (синдром) де Тоні — Дебре — Фанконі більш відома в літературі як глюкозо-амінофосфат-діабет, або рахітоподібне захворювання [1, 6, 10].

Мета дослідження — вивчити особливості перебігу синдрому де Тоні — Дебре — Фанконі у дитячому віці.

Матеріал і методи

На першому етапі дослідження нами проведено аналіз наукової літератури за останні 5–10 років, присвяченої даній проблемі, на другому — клінічне обстеження та спостереження за хворим із синдромом де Тоні — Дебре — Фанконі. Окрім загальноклінічних лабораторно-інструментальних методів обстеження, пацієнту проведено дослідження сечі на уринолізис, рентгенографію органів грудної клітки та кистей для оцінки антропометричних параметрів, ендокринного статусу, а також ультразвукове дослідження щитоподібної залози.

У процесі обстеження було досягнуто повного комплайенсу із хворим, узято згоду матері на проведення усіх лікувально-діагностичних заходів.

Результати та обговорення

Вперше симптоматику вказаної нозології у 1903 році описав Abderhalden, який виявив кристали цистину в печінці та нирках 21-місячної дитини [5].

Із 1924 по 1931 рік Lignas та Fanconi незалежно один від одного спостерігали декілька випадків тяжкого рахіту із затримкою фізичного розвитку (карликовістю), глюкозурією та альбумінурією [3, 5, 6].

Через 2 роки інший дослідник de Toni додав до клінічної симптоматики, згаданої вище, гіпофосфатемію, а Дебре із співавтором — аміноацидурию [1, 3, 5, 8].

Однак найбільш суттєвий внесок у вивчення даного рахітоподібного захворювання вніс Fanconi,

© Лембрик І.С., Якимів С.І., Лесюк О.В., 2013

© «Здоров'я дитини», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

назвавши патологію «нефротично-глюкозурична карликовість у поєднанні з гіпофосфатемічним рахітом» та встановивши, що в основі її розвитку лежить порушення функції проксимального сегмента нефрона [6, 10].

Етіологія синдрому де Тоні — Дебре — Фанконі невідома. Розрізняють такі варіанти перебігу захворювання: первинний вроджений (спадковий), ідіопатичний та вторинний варіант, який зустрічається найчастіше [1, 5, 6].

Первинний синдром, або хвороба де Тоні — Дебре — Фанконі, — це генетично детермінована ензимопатія, частота її у популяції становить 1 : 20 000 або 1 : 40 000 населення відповідно [1, 3, 6, 10]. Успадковується захворювання за автосомно-рецесивним типом, причому гетерозиготи практично не хворіють. Для даної нозології характерне порушення транспорту через ниркові каналці фосфатів, глюкози, амінокислот [6, 10].

Ідіопатичний синдром де Тоні — Дебре — Фанконі виявляють у випадку відсутності будь-якої явної причини [5]. Для цього варіанта характерні повторні епізоди дегідратації, ознаки рахіту та затримка розвитку. Не всі симптоми можуть виявлятися одразу: іноді захворювання маніфестує у більш старшому віці лише з явищ ниркової недостатності.

Серед причин *вторинного синдрому де Тоні — Дебре — Фанконі* найбільш поширені спадкові хвороби обміну: цистиноз, галактоземія, тирозинемія [2, 9].

Цистиноз виникає внаслідок мутацій специфічного гена CTNS із подальшим розвитком дефектів у лізосомах, через що у них починає накопичуватися цистин [2, 9]. Малюковий, або нефропатичний, цистиноз характеризується акумуляцією цистину в усіх клітинах організму і зустрічається приблизно в 1 випадку з 200 000 малюків, народжених живими. Цистиноз у підлітковому та дорослому віці поєднується з низьким умістом цистину в рогівці та кістковому мозку і нерідко призводить до грубих порушень функції нирок.

Галактоземія викликається дефіцитом активності галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази, що призводить до накопичення галактозо-1-фосфату в органах та системах, зокрема у печінці, нирках, головному мозку, яєчниках, кристалику ока [3, 4, 6, 10].

Тирозинемія (I тип) є результатом дефіциту фумарилацетоацетатної гідролазної активності, ген якої розміщений на 15-й хромосомі. Мутації цього гена призводять до порушень тирозинового метаболізму та ураження печінки, нирок і периферійних нервів [3, 4, 6, 10].

У літературі також описані випадки синдрому де Тоні — Дебре — Фанконі після вживання антибіотиків тетрациклінового ряду, аміноглікозидів (гентаміцину), цитостатиків (6-меркаптопурину), а також отруєнь солями важких металів [6, 10].

В основі усіх варіантів перебігу синдрому де Тоні — Дебре — Фанконі лежить порушення реабсорбції нутрієнтів у проксимальних каналцях не-

фрона [6, 10]. Усі порушення транспорту поділяють на 3 основні категорії: альтерація транспортної функції носіїв через люмінальну мембрану; порушення енергетичного метаболізму клітини; патологічні зміни на рівні тубулярних мембран [6, 8, 10].

Розрізняють малюкову та дорослу форми синдрому де Тоні — Дебре — Фанконі [1, 3, 6, 10].

Малюкова форма починається на першому році життя. Проявляється частою блювотою, відсутністю апетиту, відставанням у фізичному та розумовому розвитку, схильністю до частих інфекційних захворювань із тяжким перебігом. Пропорційний нанізм, деформації скелета та ниркова недостатність при цій формі розвиваються поступово [1].

Доросла (пізня) форма захворювання дебютує на 3–6-му роках життя і характеризується повільним наростанням явищ остеомаліяції та гіпокаліємічними паралічами [1]. Загальний стан хворого зазвичай мало порушується. Характерні поліурія та полідипсія, карликовість, тяжкі деформації скелета.

Захворювання виникає наприкінці першого — на початку другого року життя та характеризується тріадою симптомів: *гіпофосфатемічні ураження скелета, генералізована аміноацидурія та ренальна глюкозурія*, спровоковані порушенням функцій тубулярного апарату нефрона [1, 6–8]. Спочатку з'являються анорексія, блювота, запори, поліурія, що супроводжуються зневодненням та виснаженням хворого, гіпотрофією, появою лихоманки. Згодом стають помітними патологічні зміни скелета у вигляді викривлення трубчастих кісток, кіфозу або кіфосколиозу, патологічних переломів.

Діагноз синдрому де Тоні — Дебре — Фанконі базується на порівнянні результатів клінічних та лабораторних досліджень із віковою нормою, а також на підставі кліренсу лактату до креатиніну як найбільш чутливого тесту щодо уражень проксимального каналця нефрона [1, 7, 8, 10]. Вибір діагностичного тесту визначається характером патології.

Електролітний дисбаланс, зокрема гіпокаліємія, характеризується м'язовою гіпотонією, артеріальною гіпотензією, адинамією та змінами на ЕКГ [1, 3, 7]. Має місце метаболічний ацидоз, підвищення вмісту лужної фосфатази у сироватці крові [1, 3, 5, 9]. У хворих виявляють порушення концентраційної функції нирок (гіпостенурію, поліурію), іноді помірну протеїнурію, генералізовану гіпераміноацидурію, підвищену екскрецію фосфатів, глюкози, кальцію, калію, цитратів. Реакція сечі зазвичай лужна або нейтральна. Глюкозурія іноді буває першим симптомом недуги.

Рентгенологічно виявляють виражений остеопороз із тяжкими порушеннями в метаепіфізарних росткових зонах кісток [6, 8, 10].

При морфологічному дослідженні у нирках поряд із інтерстиційним фіброзом, атрофією та кістозним розширенням каналців нирок виявляють кристали цистину всередині інтерстиційних клітин [6, 8, 10]. Крім цього, у кожному конкретному ви-

падку можуть спостерігатися інші тубулярні дефекти, які виявляють шляхом світлової мікроскопії (дегенерація, атрофія) або ж методом мікродисекції (звуження та вкорочення проксимального каналця нефрона у вигляді лебединої шиї). Від інших тубулопатій та кісткових деформацій його відрізняє поєднане ураження багатьох парціальних функцій проксимальних та/або дистальних відділів нефрона [4, 7, 9, 10].

Основним у лікуванні є дієтотерапія з обмеженням ацидогенних амінокислот, вуглеводів та вживанням продуктів, які містять фосфор, тобто капуста-морквяна дієта [1, 4]. Слід відзначити, що кількість білка у раціоні хворої дитини суттєво не обмежують, а кількість рідини навіть збільшують у порівнянні з віковою нормою. Деякі форми синдрому де Тоні — Дебре — Фанконі вимагають елімінації нутрієнтів, таких як тирозин, галактоза, фруктоза та фенілаланін [1, 3, 5, 7, 9].

Відновлення водно-електролітного дисбалансу слід проводити як пероральним, так і парентеральним уведенням рідини [2, 4, 6, 8, 10]. Метаболічний ацидоз коригують введенням 3–10 мг/кг/д натрію бікарбонату, а введення петлевих діуретиків у дозі 1–3 мг/кг/д є необхідним для зниження ниркового порогу при виведенні бікарбонатів із рідиною. Паралельно діуретики мають здатність у підвищеній кількості виводити калій з організму, тому його нестачу слід компенсувати препаратами калію. Компенсація дефіциту фосфатів (1–3 г/д) та вітаміну D слід проводити відповідними препаратами (1,25-дигідроксивітамін D₃ або 1 α -гідроксивітамін D₃ — метаболіти вітаміну D) [2, 4, 6, 8, 10].

Цистиноз слід коригувати спеціальними препаратами, не всі з яких, на жаль, зареєстровані в Україні. Це препарати, які знижують рівень цистину (цистеамін (цистафос, цистагон)); ліки, які зв'язують токсини (D-пеніциламін, трієтину гідрохлорид); інгібітор деградації тирозину (нітізінон) [2, 4, 6, 8, 10].

Слід зазначити, що втрати глюкози, амінокислот та сечової кислоти не є симптоматичними і не вимагають замісної терапії [2, 4, 8, 10]. У літературі з'являються дані щодо застосування L-карнітину для підвищення м'язового тону при синдромі де Тоні — Дебре — Фанконі, однак вони доволі суперечливі та вимагають доопрацювання.

У випадку тяжких уражень печінки при хворобі Вільсона (вторинний синдром де Тоні — Дебре — Фанконі) показана трансплантація печінки, а при цистинозі — трансплантація нирок (цистин акумулюватиметься у моноцитах та клітинах інтерстицію, однак не у клітинах проксимальних каналців нефрона) [2, 6, 10].

Прогноз захворювання. За умови неускладненого перебігу, після 8 років життя настає покращення чи навіть одужання. Прогноз перебігу є несприятливим у випадку розвитку ХНН.

Нижче наводимо витяг з історії хвороби № 10673/12.

Хворий Л.Т., 1996 р.н., надійшов у нефрологічне відділення ОДКЛ м. Івано-Франківська зі скаргами на відставання у фізичному та психомоторному розвитку, викривлення хребта. З анамнезу хвороби виявлено, що діагноз тубулопатії (синдром де Тоні — Дебре — Фанконі) вперше встановлено у 1996 році під час стаціонарного лікування на ендокринологічному ліжку. Отримувач неодноразове лікування вітаміном D₂, на фоні чого стан тимчасово покращувався.

Анамнез життя. Із виписки історії амбулаторного хворого відомо, що дитина народилася від термінових пологів. До 10 місяців хлопчик розвивався нормально. У 1998 році неврологом ОДКЛ діагностовано ДЦП. Атаксична форма. Від стаціонарного лікування у неврологічному відділенні мати відмовилася.

Об'єктивно: загальний стан хворого — середньої тяжкості. Виражене відставання у фізичному та психомоторному розвитку. Диспропорційна тілобудова: велика голова, коротка шия, деформація грудної клітки (сколіоз IV ступеня), О-подібна деформація нижніх кінцівок. Шкірні покриви та видимі слизові — звичайного кольору, язик — вологий, помірно обкладений білим нальотом. Перкуторно над легеньми — ясний легеневиий звук, аускультативно — везикулярне дихання. Межі серця відповідають віковій нормі, тони чисті, ритмічні. Живіт м'який, чутливий. Печінка +1,5 см. Селезінка не збільшена. Сечовипускання вільне, не болюче. Статевий розвиток за чоловічим типом, водянка лівого яєчка.

Об'єм досліджень. Загальний аналіз крові: Нв — 110 г/л, ер. — 3,4 ммоль/л, Кп — 0,9, л. — 4,6 • 10¹²/л, е. — 2 %, п. — 4 %, с. — 66 %, л. — 22 %, м. — 6 %, ШОЕ — 3 %. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін — 15,22, прям. — 2,56, непрям. — 12,66, загальний білок — 70,2, АлАТ — 0,46, АсАТ — 0,42, холестерин — 2,66, β -ліпопротеїди — 2500, К — 4,48, Na — 143,4, Р — 50,2, Са — 1,5, креатинін — 45,0, сечовина — 5,10. УЗД ОЧП: ознаки периваскулярної інфільтрації печінки, збільшення селезінки. УЗД кистей: виражених деструктивних змін не виявлено. Біологічний вік відповідає паспортному. Рентгенографія ОГК: S-подібне викривлення хребта у грудному відділі вправо, у поперековому — вліво. Величина кута викривлення становить у грудному відділі 61 градус, у поперековому — 38 градусів. Виражена ротація хребців на вершині. Рентгенографія колінних суглобів: ознаки рахіту. Тести уринолізису: тест на аміноацидурию різко позитивний. Консультація ендокринолога: субнанизм на фоні ендокринопатії. Консультація невролога: метаболічна енцефалопатія. Консультація генетика: рахітоподібне захворювання (тубулопатія). Синдром де Тоні — Дебре — Фанконі. Автосомно-рецесивний тип успадкування. Лікування: збагачена фосфором дієта, мілдронат 1 табл. 3 рази/день — 12 днів, D₃ (аквадетрим) 2 краплі щоденно — 1,5 міс. шокквартиально, кальцинова — 1 табл. 2 рази/день — 1 міс. шокквартиально, урохол — 10 крапель 3 рази/день

всерединою — 1 міс., ЛФК, масаж грудопоясничного відділу хребта, електростимуляція м'язів спини, парафінові аплікації кожного місяця — 10 разів.

Висновки

1. Синдром де Тоні — Дебре — Фанконі є генетично зумовленою ензимопатією, що має різні клінічні прояви залежно від віку та форми патології.

2. Знання особливостей перебігу даної нозології, незважаючи на спорадичність виявлення у популяції, дозволить клініцисту вчасно залучити до верифікації діагнозу фахівців вузького профілю, а також підібрати оптимальну терапевтичну тактику залежно від фонові патології.

Список літератури

1. Kapitsinou P. Acute renal failure in an AIDS patient on tenofovir: a case report / P. Kapitsinou, N. Ansari // *J. Med. Case Reports*. — 2008. — 31. — P. 2-94.
2. Knorr M. Fanconi syndrome caused by antiepileptic therapy with valproic Acid / M. Knorr, J. Schaper, M. Harjes // *Epilepsia*. — 2004. — 45(7). — P. 868-71.

3. Levchenko E.N. Strict cysteamine dose regimen is required to prevent nocturnal cystine accumulation in cystinosis / E.N. Levchenko, C.M. van Dael, A.C. de Graaf-Hess // *Pediatr. Nephrol.* — 2005; *Epub ahead of print*; [Medline].

4. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients / R. Kleit, I. Bernardini, M. Ueda et al. // *J. Pediatr.* — 2004. — 145(4). — P. 555-60.

5. Nitisinone: new drug. Type 1 tyrosinemia: an effective drug // *Prescribe Int.* — 2007. — 16(88). — P. 56-8.

6. Quimby D. Fanconi syndrome associated with use of tenofovir in HIV-infected patients: a case report and review of the literature / D. Quimby, M. Brito // *AIDS Read.* — 2005. — 15(7). — P. 357-64.

7. Riva S. The Fanconi-Bickel syndrome: a case of neonatal onset / S. Riva, C. Ghisalbetti, R. Parini // *J. Perinatol.* — 2004. — 24(5). — P. 322-3.

8. Thirumurugan A. Urinary L-lactate excretion is increased in renal Fanconi syndrome / A. Thirumurugan, A. Thewles, R. Gilbert // *Nephrol. Dial Transplant.* — 2004. — 19(7). — P. 1767-73.

9. Watanabe T. Secondary renal Fanconi syndrome caused by valproate therapy / T. Watanabe, H. Yoshikawa, S. Yamazaki // *Pediatr. Nephrol.* — 2005. — 20(6). — P. 814-7.

10. Wilmer M.J. Elevated oxidized glutathione in cystinotic proximal tubular epithelial cells / M.J. Wilmer, A. de Graaf-Hess, H.J. Blom // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2005. — 337(2). — P. 610-4.

Отримано 16.09.13 □

Лембрик І.С., Якимив С.І.¹, Лесюк О.В.¹

ГВУЗ «Івано-Франковський національний медичинський університет»

¹ОДКБ г. Івано-Франковск

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА СИНДРОМ ДЕ ТОНИ — ДЕБРЕ — ФАНКОНИ: ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Резюме. Введение. В статье отображены особенности течения болезни (синдрома) де Тони — Дебре — Фанконі у детей разного возраста в зависимости от формы заболевания. **Цель исследования** состояла в изучении особенностей течения синдрома в детском возрасте. **Материал и методы.** Представлены данные иностранной литературы за последние 5–10 лет, посвященные этой проблеме. Описан случай заболевания у больного 16 лет. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что данный синдром имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, встречается редко и поражает преимущественно костную ткань, почки. Это, в свою очередь, существенно влияет на рост и развитие больного ребенка в целом. Среди клинических особенностей синдрома, кроме признаков рахита, следует выделить полиурию, полидипсию, задержку роста, а также различную степень дегидратации. Лабораторное исследование у больных синдромом де Тони — Дебре — Фанконі демонстрирует наличие протеинурии, гипофосфатемии, гипокальциемии и метаболического ацидоза. Лечение предусматривает заместительную терапию в зависимости от метаболического дисбаланса, а также назначение диуретиков и метаболитов витамина D. В нашем случае пациент получил адекватную дозу витамина D с лечебной целью, метаболические препараты, а также курс массажа и лечебной физкультуры. **Выводы.** Синдром де Тони — Дебре — Фанконі является редкой энзимопатией, преимущественно поражающей костную ткань, позвоночник, почки. Знание особенностей течения заболевания в разные возрастные периоды существенно помогает клиницисту в постановке диагноза, привлечении узких специалистов, выработке адекватной тактики лечения.

Ключевые слова: дети, синдром де Тони — Дебре — Фанконі, диагностика, лечение.

Lembryk I.S., Yakymiv S.I.¹, Lesyuk O.V.¹

State Higher Educational Institution «Ivano-Frankivsk National Medical University»

¹Regional State Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

MODERN VIEWS ON DE TONI — DEBRE — FANCONI SYNDROME: THE LITERATURE DATA AND CASE REPORT

Summary. Introduction. In the article features of clinical course of de Toni — Debre — Fanconi disease (syndrome) in children of different age, depending on form of the disease are represented. **The objective of investigation** was to study clinical peculiarities of the syndrome in childhood. **Materials and Methods.** Data of foreign literature on this problem for the last 5–10 years are shown. Case report of the disease in 16-year-old patient is described. **Results and Discussion.** It was proved that this syndrome has autosomal-recessive pattern of inheritance. It is rare in population, and injures mostly bone tissues, kidneys. This condition, in turn, has significant influence at the development and height of the child in general. Clinical features of the syndrome, besides signs of rickets, include: polyuria, polydipsia, growth inhibition, and different degrees of dehydration. Laboratory findings in children with de Toni — Debre — Fanconi syndrome demonstrates presence of proteinuria, hypophosphatemia, hypokalemia and metabolic acidosis. Treatment involves replacement therapy depending on the metabolic imbalance, as well as administration of diuretics and vitamin D metabolites. In our case, the patient received an adequate dose of vitamin D for therapeutic purposes, metabolic products, as well as a course of massage and physical therapy. **Conclusions.** De Toni — Debre — Fanconi syndrome is a rare enzymopathy, mainly affecting bone, spine, kidneys. Knowledge of the characteristics of the disease in different age periods greatly help the clinician in establishing diagnosis, involvement of highly specialized doctor, developing an adequate treatment strategy.

Key words: children, de Toni — Debre — Fanconi syndrome, diagnostics, treatment.