

ANDERSON-FABRIJEVA BOLEST I TRANSPLANTACIJA BUBREGA

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, PETAR KES, TVRTKO HUDOLIN¹,
INES MESAR, MARIJANA ĆORIĆ² i ŽELJKO KAŠTELAN¹

Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, ¹Klinika za urologiju i ²Zavod za patologiju, Zagreb, Hrvatska

Anderson-Fabrijeva bolest (AFB) je rijetka bolest nakupljanja koja se prenosi putem X kromosoma, a dovodi do progresivnog nakupljanja globotriaozilceramida u visceralnim organima i endotelu krvnih žila. Bolest prevenstveno zahvaća muškarce. Dugo se smatralo da su žene asimptomatski nositelji, ali novija istraživanja pokazuju da se manifestna bolest javlja i u značajnom broju žena. Prikazujemo posttransplantacijski tijek u bolesnica koje su dobile presadak od darivatelja s Anderson-Fabrijevom bolesti, te u primatelja presatka kojemu su vlastiti bubrezi zatajili zbog Anderson-Fabrijeve bolesti.

Ključne riječi: Anderson-Fabrijeva bolest, transplantacija bubrega, ishod

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu
Klinika za unutrašnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Lizosomske bolesti nakupljanja su skupina bolesti koja obuhvaća više od 45 različitih genetskih poremećaja koje za posljedicu imaju specifičan poremećaj funkcije lizosoma. Prekid pojedinačnog metaboličkog puta zbog poremećene funkcije lizosoma dovodi do progresivnog nakupljanja tvari koja bi se u normalnim uvjetima razgradila.

Anderson-Fabrijeva bolest (AFB) (1,2) je rijetka bolest nakupljanja koja se prenosi putem X kromosoma, a dovodi do progresivnog nakupljanja globotriaozilceramida u visceralnim organima i endotelu krvnih žila. Bolest je uzrokovana genskim defektom koji zahvaća GLA gen na Xq22 lokaciji X kromosoma, što uzrokuje djelomičan ili potpuni deficit lizosomskog enzima alfa-galaktozidaze A (3,4). Bolest prvenstveno zahvaća muškarce. Dugo se smatralo da su žene asimptomatski nositelji, ali novija istraživanja pokazuju da se manifestna bolest javlja i u značajnom broju žena (5,6).

Smatra se da na 117 000 poroda dolazi jedan slučaj AFB (7). Kako bolest često prolazi neprepoznata, a u velikog dijela bolesnika biva zahvaćen samo jedan organski sustav, vjerojatno je AFB znatno češća nego što je to moguće potvrditi dosadašnjim istraživanjima (5,8,9).

Kliničke manifestacije AFB mogu obuhvaćati angiokeratome, bol (akroparestezije), zamućenje korneje, smanjenu mogućnost znojenja, gastrointestinalne tegobe, oslabljen sluh, glavobolje, depresiju, zahvaćanje srca i bubrega. Bolest se obično javlja u djetinjstvu ili adolescenciji s progresivnim napredovanjem simptoma. Patohistološki se nalaze stanice ispunjene pjenušavim materijalom, što je najizraženije u podocitima, kao i vakuolizacija vaskularnih endotelnih stanica. Napredovanjem bolesti dolazi do razvoja intersticijske fibroze, u bubregu praćene glomerulosklerozom i atrofijom tubula. Na elektronskom mikroskopu su vidljiva tzv. zebra tjelešca (povećani lizosomi). Zahvaćanje srca, krvnih žila i bubrega u konačnici dovodi do infarkta miokarda,

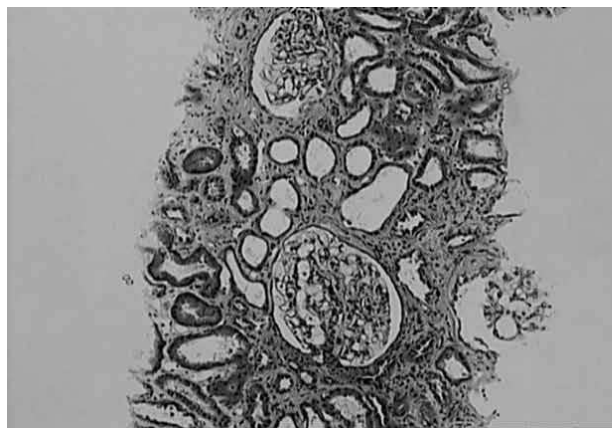
moždanog udara i razvoja završnog stadija kronične bubrežne bolesti (10-14). Životni vijek bolesnika s AFB je skraćen za 15 do 20 godina u odnosu na opću populaciju.

Donosimo prikaz bolesnica koje su dobile presadak bubrega s osobe koja je umrla od posljedica moždanog i srčanog udara zbog neprepoznate AFB, te bolesnika koji je zbog AFB razvio završni stadij kronične bubrežne bolesti nakon čega mu je učinjena transplantacija bubrega.

PRIKAZI BOLESNIKA

Darivatelj s Anderson-Fabrijevom bolesti

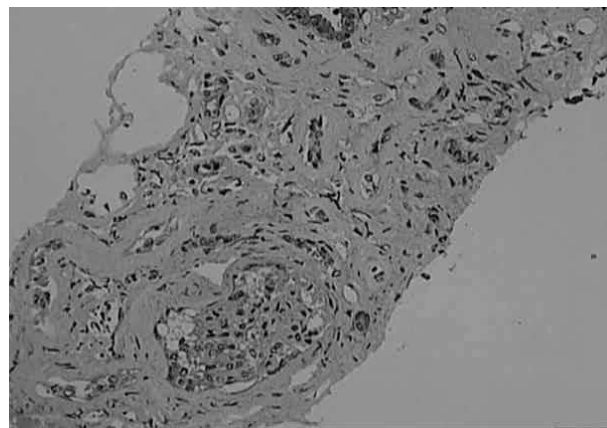
Ženi u dobi od 62 godine u srpnju 2006. godine učinjena je transplantacija bubrega s umrle osobe. Osnovna bolest je bila endemska nefropatija. Bolesnica je od 2002. godine bila u programu kronične hemodijalize. Dobila je presadak sa 3 nepodudarnosti u HLA antigenima. Primijenjen je trojni imunosupresijski protokol (ciklosporin A 3 mg/kg, steroidi i mikofenolat mofetil). Funkcija presatka je bila normalna sve do 6 mjeseci nakon transplantacije kada dolazi do porasta kreatinina sa 120 na 150 $\mu\text{mol/L}$ uz proteinuriju od 1,2 g/dan.



Kako bi dokazali AFB donora, tri mjeseca kasnije (9 mjeseci poslije transplantacije) učinjena je biopsija i drugoj primateljici, 45-godišnjoj ženi koja je započela liječenje hemodijalizom zbog kroničnog pijelonefritisa. Također je imala 3 nepodudarnosti u HLA antigenima. Primala je ciklosporin A, steroide i mikofenolat mofetil. Imala je stabilnu funkciju presatka s proteinurijom 1,02 g/dan. Svjetlosnim mikroskopom su nađene pjenušave stanice i vakuolizacija podocita, a elektronskim mikroskopom „zebra“ tjelešca. Promjene su bile manje izražene nego u biospiji bubrega prve primateljice.

Davateljica je bila 54-godišnja talijanska državljanka koja je provodila godišnji odmor na našoj obali. Svi laboratorijski parametri davateljice su bili u granicama normale bez proteinurije (15).

Prva primateljica je nastavila liječenje dijalizom u svom matičnom centru. Druga primateljica je pod trajnim praćenjem našeg Zavoda, ima urednu funkciju presatka s klirensom kreatinina 83,5 mL/min, i proteinurijom 0,25 g/L. Bolesnica je dobila 20 kg na tjelesnoj težini, te je razvila poslijetransplantacijsku šećernu bolest koja zahtijeva liječenje inzulinom. U kontrolnoj biopsiji su depoziti globotriaozilceramida bili značajno manje izraženi nego u prvoj učinjenoj biopsiji. Značajno su manje nakupine pjenušavih stanica unutar glomerula, a izraženija je intersticijska fibroza uz atrofiju tubula (sl. 1 A, B).



Sl. 1. A. Patohistološki nalaz biopsije bubrega (Mallory Weiss x 20). Vidi se blaga periglomerularna fibroza uz glomerul s brojnim pjenušavim podocitima: B. Biopsija presatka iste bolesnice učinjena godinu dana kasnije. Vidi se jača, većinom periglomerularna intersticijska fibroza uz atrofiju kanalića, a u održanom glomerulu u jednom se dijelu vide pjenušavi podociti.

Učinjena je biopsija presatka, a patohistološki nalaz je upućivao na AFB. Bolesnici je zbog krvarenja iz renalne arterije nakon kirurške intervencije (drenaža limfocele) mjesec dana nakon postavljanja dija-gnoze AFB bila učinjena hitna graftektomija.

Primatelj s Anderson-Fabrijevom bolesti

Bolesniku u dobi od 48 godina je zbog razvoja završnog stadija kronične bubrežne bolesti u travnju 2006. godine započeto nadomještanje bubrežne

funkcije hemodijalizom. Iste je godine učinjena obrada kojom se verificirala Anderson-Fabrijeva bolest i započelo s nadomjesnom enzimskom terapijom agalsidasom beta svakih 14 dana. U veljači 2010. mu je učinjena transplantacija bubrega s umrle osobe. Dobio je bubreg sa 3 nepodudarnosti u HLA antigenima. Imunosupresijski protokol sastojao se od ciklosporina A 3 mg/kg, steroida i mikofenolat mofetila. Odmah poslije transplantacije je uspostavljena dobra funkcija presatka. Bolesnik je otpušten 15. posttransplantacijski dan s klirensom kreatinina 58,6 mL/min i proteinurijom 0,22 g/L. U kasnijem praćenju nije bilo porasta proteinurije. Nastavljena je nadomjesna enzimska terapija agalsidazom beta. Posttransplantacijski tijek se komplicirao razvojem limfocele koja je u dva navrata drenirana. U posljednjoj kontroli bolesnikov kreatinin je iznosio 193 μ mol/L, klirens kreatinina 43,2 mL/min, a proteinurija 0,09 g/L.

RASPRAVA

Opisali smo prvi slučaj transplantacije bubrega s umrle osobe oboljele od AFB (15). Čini se da normalna aktivnost enzima pomaže razgradnju globotriaosilceramida budući da su promjene bile manje izražene u biopsiji bubrega druge primateljice. U daljnjem praćenju nije došlo ni do pogoršanja bubrežne funkcije niti do porasta proteinurije. Nakon objave našeg rada (15) prikazano je još nekoliko slučajeva takve transplantacije, što pokazuje da bi AFB bolest mogla biti i češća nego što se to trenutčno smatra (16-18). Treba imati na umu da je vodeći uzrok smrti darivatelja bubrega u današnje doba moždanožilna bolest, a upravo su incidenti na krvnim žilama mozga vodeći uzrok smrti u bolesnika s AFB (8).

Postojala je dilema treba li primateljicama koje su dobile presadak darivatelja s AFB dati nadomjesnu enzimsku terapiju. Naše je mišljenje bilo da takav pristup liječenju nije opravdan zbog uredne vlastite enzimске aktivnosti. Literaturnih podataka na koje bi se mogli osloniti nije bilo pa je liječenje bilo zasnovano na kliničkoj intuiciji i zdravom razumu. Vrijeme je pokazalo da je vlastita enzimska aktivnost primateljice zaista bila dovoljna za gotovo potpuno uklanjanje depozita globotriaosilceramida iz transplantiranog bubrega. Primateljica je imala čak blago povišenu enzimsku aktivnost u odnosu na referentne vrijednosti laboratorija. To bi moglo značiti da su potrebne više doze enzimске nadomjesne terapije od onih koje se sada primjenjuju (19-21).

Prema dosadašnjim rezultatima nema razloga da se darivatelj s AFB bolesti odbije uz pretpostavku uredne funkcije bubrega i odsutnosti značajne proteinurije. Vjerojatno u tom stadiju bolesti kada laboratorijski ne možemo naći znakove patoloških promjena na bubregu, postoji mogućnost da normalna enzimska aktivnost primatelja barem u velikoj mjeri, ako ne i u potpunosti iščisti nakupine globotriaosilceramida (15).

Bolesnici koji razviju završni stadij kronične bubrežne bolesti zbog AFB mogu biti kandidati za transplantaciju bubrega uz pretpostavku da je učinjena detaljna prijetransplantacijska obrada s osobitim naglaskom na isključivanje koronarne bolesti s obzirom na hipertrofiju lijeve klijetke koja je ionako naglašena u toj skupini bolesnika, ali i općenito u bolesnika koji se liječe dijalizom (22-24). Opisani su slučajevi povrata AFB u transplantirani bubreg 11 i 14 godina nakon transplantacije (25,26). Još nije poznat dugotrajni ishod nakon transplantacije u bolesnika koji primaju nadomjesnu enzimsku terapiju agalsidazom.

LITERATURA

1. Anderson W. A case of angiokeratoma. *Br J Dermatol* 1989; 18: 113-7.
2. Fabry J. Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae. *Arch Derm Syph* 1898; 43: 187-200.
3. Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis for Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat* 1994; 3: 103-11.
4. Wood S, Nadler HL. Fabry's disease: absence of an alpha-galactosidase isoenzyme. *Am J Hum Genet* 1972; 24: 250-5.
5. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E i sur. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1047-53.
6. Deegan P, Baehner AF, Barba-Romero MA i sur. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006; 43: 347-52.
7. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
8. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M i sur. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1794-6.
9. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D i sur. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1323-9.

10. Brady RO, Schiffman R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA* 2000; 284: 2771-5.
11. Kes P, Basic-Jukic N, Brunetta B, Juric I. Anderson-Fabryjeva bolest. *Acta Med Croatica* 2006; 60: 55-8.
12. Spada M, Pagliardini S. Screening for Fabry disease in end-stage nephropathies. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25 (Suppl 1): 113.
13. Utsumi K, Kase R, Takata T i sur. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2000; 4: 49-51.
14. Whybra C, Kampmann C, Willers I i sur. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 715-24.
15. Basic-Jukic N, Coric M, Kes P, Bubic-Filipi LJ, Pardini J, Mokos I. Anderson-Fabry disease in kidneys from deceased donor. *Am J Transplant* 2007; 7: 2829-33.
16. Aasebø W, Strøm EH, Hovig T, Undset LH, Heiberg A, Jenssen T. Fabry disease in donor kidneys with 3-and 12-year follow-up after transplantation. *NDT Plus* 2010; 3: 303-5.
17. Kleinert J, Kotanko P, Spada M i sur. Anderson-Fabry disease: A case-finding study among male kidney transplant recipients in Austria. *Transplant International* 2009; 22: 287-92.
18. Kochar O, Wick MR, Kerr SE, Oglesbee D, Cathro HP. Unexpected Fabry disease in a renal allograft kidney: An underrecognized cause of poor allograft function. *Ultrastructural Pathology* 2011; 35: 92-6.
19. Basic-Jukic N, Kes P, Mokos I, Coric M. Do we need more intensive enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease? *Med Hypotheses* 2009; 72: 476-7.
20. Beck M, Ricci R, Widmer U i sur. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 838-44.
21. Morel CF, Clarke JTR. The use of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in the treatment of Fabry disease. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2009; 9: 631-9.
22. Schweitzer EJ, Drachenberg CB, Bartlett ST. Living kidney donor and recipient evaluation in Fabry's disease. *Transplantation* 1992; 54: 924-7.
23. Sessa A, Meroni M, Battini G i sur. Renal transplantation in patients with Fabry disease. *Nephron* 2002; 91: 348-51.
24. Desnick RJ, Simmons RL, Allen KY i sur. Correction of enzymatic deficiencies by renal transplantation: Fabry disease. *Surgery* 1972; 72: 203-11.
25. Mosnier JF, Degott C, Bedrossian J i sur. Recurrence of Fabry's disease in a renal allograft eleven years after successful renal transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 759-62.
26. Gantenbein H, Bruder E, Burger HR, Briner J, Binswanger U. Recurrence of Fabry's disease in a renal allograft 14 years after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 287-9.

SUMMARY

ANDERSON-FABRY DISEASE AND RENAL TRANSPLANTATION

N. BAŠIĆ-JUKIĆ, P. KES, T. HUDOLIN¹, I. MESAR, M. ĆORIĆ² and Ž. KAŠTELAN

Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb, Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis, ¹Department of Urology and ²Department of Pathology, Zagreb, Croatia

Anderson-Fabry disease is a rare disease associated with progressive accumulation of globotriaosylceramide in visceral organs and vascular endothelium. The disease primarily affects male patients. It has long been considered that females are asymptomatic carriers of Anderson-Fabry disease. However, recent results demonstrated a significant proportion of symptomatic affected females. We present our experience in the treatment of patients with Anderson-Fabry disease having received allograft from deceased donor, as well as follow-up of patients having received allograft from donor with unrecognized Anderson-Fabry disease.

Key words: Anderson-Fabry disease, renal transplantation, outcome