

HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEUROVASKULARNE POREMEĆAJE HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA
 HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEUROIMUNOLOGIJU I NEUROGENETIKU HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA
 HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEUROLOGIJU HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA
 HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEFROLOGIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE ANDERSON-FABRYJEVE BOLESTI

VANJA BAŠIĆ KES, MARIJAN CESARIK¹, IRIS ZAVOREO, SILVA SOLDI BUTKOVIĆ², PETAR KES³,
 NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ³, SANJIN RAČKI⁴, MARKO JAKIĆ⁵, DIANA DELIĆ-BRKLJAČIĆ⁶,
 ZLATICA JUKIĆ⁷, ZLATKO TRKANJEC¹, VESNA ŠERIĆ, VESNA VARGEK SOLTER, IVAN BIELEN⁸,
 SILVIO BAŠIĆ⁹ i VIDA DEMARIN¹⁰

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Zagreb; ¹*Opća bolnica Požega, Odjel za neurologiju, Požega;* ²*Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za neurologiju, Osijek;*
³*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb;* ⁴*Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za nefrologiju i dijalizu, Rijeka;* ⁵*Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za dijalizu, Osijek;* ⁶*Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za kardiologiju, Zagreb;*
⁷*Klinički bolnički centar Osijek; Klinika za dermatologiju, Osijek;* ⁸*Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za neurologiju, Zagreb;* ⁹*Klinička bolnica Dubrava, Klinika za neurologiju,*
¹⁰*Medicinski centar Aviva, Zagreb, Hrvatska*

Fabryjeva bolest (Anderson-Fabryjeva bolest) jedna je od najčešćih lizosomskih bolesti nakupljanja (nakon Gaucherove bolesti) uzrokovana smanjenom aktivnošću enzima α -galaktosidaze A (α -Gal A) uz posljedično nakupljanje globotriaosilceramida u različitim stanicama, ponajprije u endotelnim i vaskularnim glatkim mišićnim stanicama uz posljedične multisistemske manifestacije. Pojavnost bolesti u muškaraca je 1:40.000-60.000, dok je u općoj populaciji oko 1 : 117.000. Bol je najčešće prvi simptom bolesti u 60-80 % djece, kao i simptomi probavnog sustava, oftalmološki simptomi, gubitak sluha. Smanjenje bubrežne funkcije, hipertrofična miokardiopatija ili moždani udar mogu se iskazati kao izolirani simptomi bolesti. U bolesnika s Fabryjevom bolešću skraćuje se očekivani životni vijek i to u muškaraca za oko 20 godina, a u žena za 10-15 godina, pa je stoga uvođenje nadomjesne enzimske terapije nužno u svih bolesnika koji zadovoljavaju kriterije za terapiju ove bolesti bez obzira na dob i spol.

Ključne riječi: Anderson-Fabryjeva bolest, dijagnoza, terapija

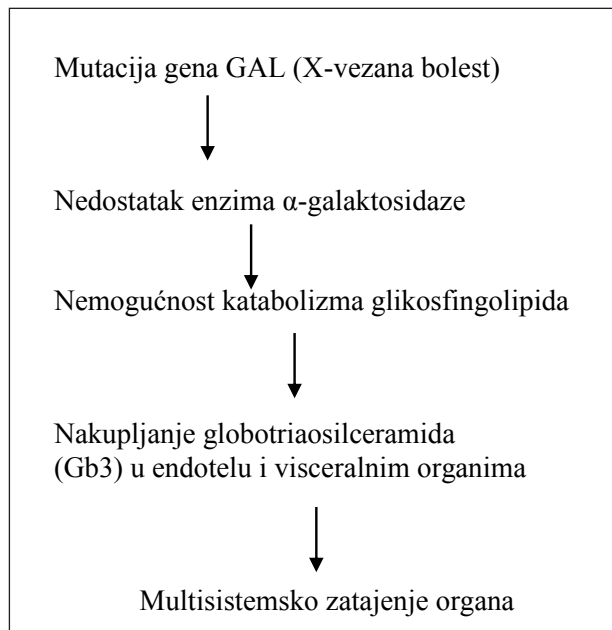
Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.
 Klinika za neurologiju
 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
 Vinogradska c. 29
 10000 Zagreb, Hrvatska
 E-pošta: vanjakes@net.hr

PATOFIZIOLOGIJA

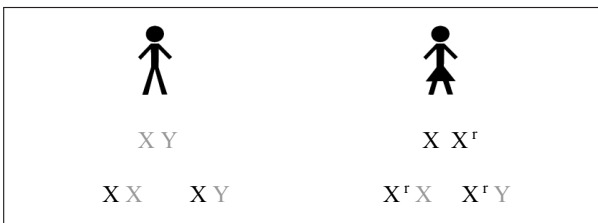
Fabryjeva bolest (Anderson-Fabryjeva bolest, AFB) jedna je od najčešćih lizosomskih bolesti nakupljanja (nakon Gaucherove bolesti). William Anderson je 1897. godine prvi opisao kliničke manifestacije Fabryjeve bolesti kao višestruke telangiectazije u 39-godišnjeg bolesnika, dok je Johannes Fabry 1898. godine opisao "angiokeratoma corporis diffusum" i proteinuri-

ju u 13-godišnjeg dječaka. Fabryjeva bolest je X-povezana recesivna lizosomska bolest nakupljanja uzrokovana nedostatnom aktivnošću enzima α -galaktosidaze A (α -Gal A), što dovodi do progresivnog nakupljanja globotriaosilceramida u raznim stanicama, poglavito endotela i vaskularnih glatkih mišića, uz višesistemske kliničke manifestacije uključujući živčani sustav (sl. 1.). Gen za α -galaktosidazu A smješten je na Xq22, a identificirano je više od 585 mutacija. Većinom su to *mi-*

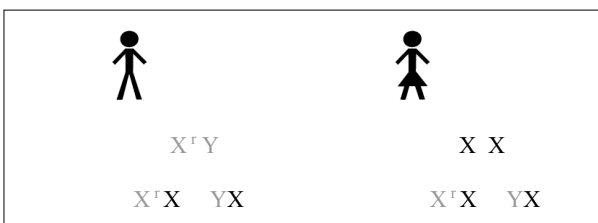
ssense mutacije, dok se ostale mogu klinički očitovati kao monosimptomatska bolest ili oligosimptomatska bolest (klasična klinička slika). Zbog X-povezanog recesivnog načina nasljeđivanja Fabryjeva bolest pretežito zahvaća muški spol, iako su često zahvaćene i ženske osobe, nositeljice defektnog gena (sl. 2-4) (1,2).



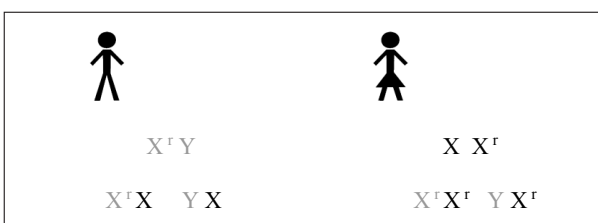
Sl. 1. Genetska i molekulska osnova Fabryjeve bolesti.



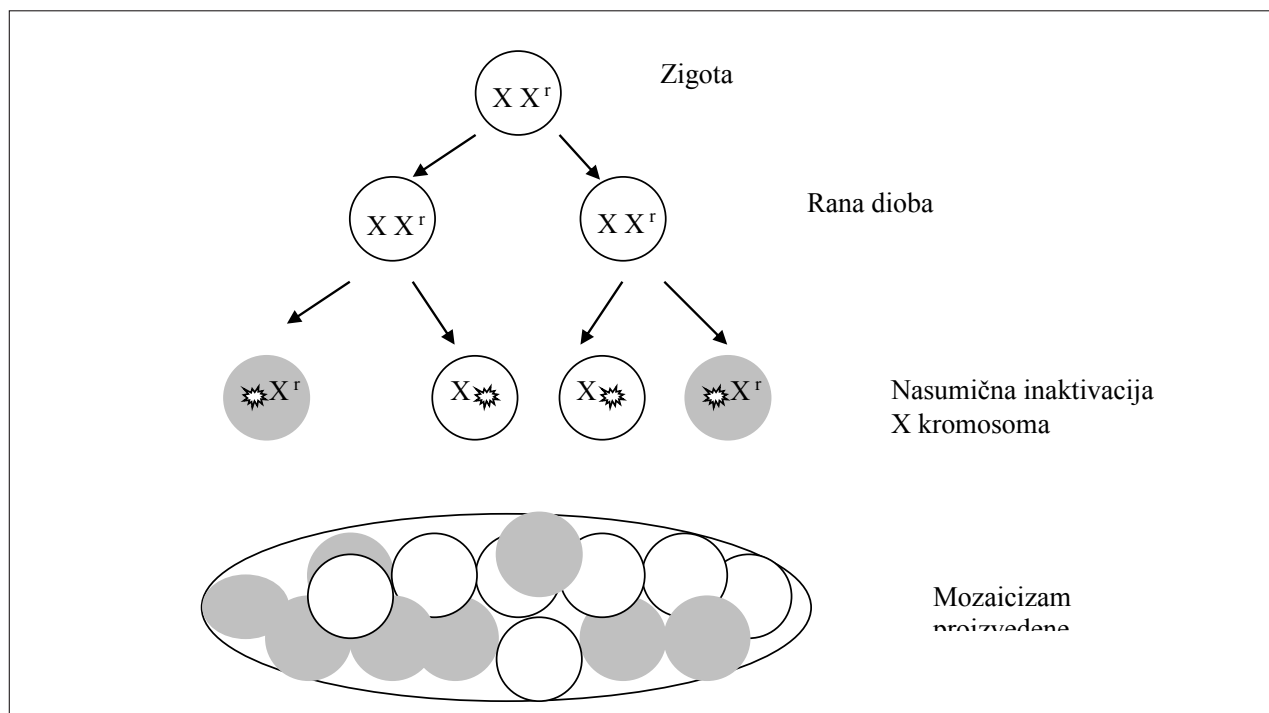
Sl. 2. Segregacija prema ženskom X-povezanom recesivnom obilježju.



Sl. 3. Segregacija prema muškom X-povezanom recesivnom obilježju.



Sl. 4. Segregacija prema muškom i ženskom X-povezanom recesivnom obilježju.



Sl. 5. X-inaktivacija (poznata i kao lionizacija) je proces kojim se jedna od dvije kopije X kromosoma prisutne kod ženskih sisavaca inaktivira uz posljedični mozaicizam stanica. X-inaktivacija sprječava da imaju dvostruko genskih proizvoda X kromosoma kao muški – dozirna kompenzacija. Izbor X kromosoma koji će se inaktivirati je nasumičan, ali kad je X kromosom jedanput inaktiviran ostaje neaktivan za čitavo vrijeme života stanice i njezinih potomaka u organizmu.

Tablica 1.

Nastup simptoma Fabryjeve bolesti prema dobi kod muških bolesnika; kod bolesnica je nastup simptoma kasniji i u kliničkoj slici imaju širok raspon simptoma

Djetinjstvo	Adolescencija	Odrasla dob
Akroparestezije	Akroparestezije	Akroparestezije
Bolovi u ekstremitetima	Bolovi u ekstremitetima	Bolovi u ekstremitetima
Promjene leće i rožnice	Promjene leće i rožnice	Promjene leće i rožnice
Groznica	Groznica	Groznica
Nepodnošenje vrućine i hladnoće	Nepodnošenje vrućine i hladnoće	Nepodnošenje vrućine i hladnoće
Psihosocijalne promjene	Psihosocijalne promjene	Psihosocijalne promjene
	Proteinurija	Proteinurija
	Probavni simptomi	Probavni simptomi
	Angiokeratom	Angiokeratom
	Malaksalost	Malaksalost
		Zatajenje bubrega
		Zatajenje srca
		Moždani udar
		Gubitak sluha i tinitus

Prema lyonskoj hipotezi i posljedičnom mozaicizmu X kromosoma kod bolesnica heterogenost simptoma tu je još jače izražena (sl. 5.). Isto tako, kod njih simptomi obično započinju kasnije u životu nego kod muških bolesnika, progresija je sporija, a kliničke manifestacije su blaže (tablica 1).

Procjene incidencije kreću se od 1 na 40.000 do 60.000 muškaraca; u općoj populaciji procjenjuje se na 1/117.000 u Australiji (3), 1/476.000 u Nizozemskoj (4) te čak 1/15.000 u Novoj Scotiji (5).

KLINIČKI ZNAKOVI I SIMPTOMI

Kako je prije opisano, klinički znaci i simptomi razlikuju se između muškaraca i žena po broju, težini i vremenu pojave. Simptomi se obično pojave u djetinjstvu ili adolescenciji (6), dok se kod neliječenih bolesnika za život opasne komplikacije često razvijaju do srednjih godina. Kod klasične Fabryjeve bolesti simptomi su bubrežne, srčane i cerebrovaskularne manifestacije koje dovode do rane smrti. Ovi bolesnici uopće nemaju ili imaju vrlo male količine enzimske aktivnosti koje je moguće otkriti, dok je kod blažih oblika enzimska aktivnost smanjena. Klinički, bolesnici trpe kroničnu neuropskičku bol, imaju probavne smetnje, angiokeratom, progresivno pogoršanje bubrežne funkcije, kardiomiopatiju i moždani udar. Prepoznavanje Fabryjeve bolesti još uvijek je otežano zbog heterogenih manifestacija ove bolesti. Često se postavlja kriva dijagnoza zbog heterogenosti simptoma (7); rezultati ispitivanja nazvanog Pregled ishoda Fabryjeve bolesti (*Fabry Outcome Survey* - FOS) pokazali su da je srednje vrijeme od nastupa simptoma do dijagnoze bilo 12,4 godi-

ne kod žena i 12,2 godine kod muškaraca (8). Takozvana "srčana varijanta" (9,10), "bubrežna varijanta" (11) ili "varijanta moždanog udara" (12) mogla bi biti jedan od prvih i jedinih simptoma Fabryjeve bolesti. Klinički, one se iskazuju hipertrofičnom kardiomiopatijom kasnog nastupa, izoliranim moždanim udarom ili izoliranom bubrežnom bolešću zadnjeg stadija (*End-Stage Renal Disease* - ESRD) kao prvom manifestacijom.

Simptomi u djetinjstvu i adolescenciji mogu varirati, obično započinju u dobi od 3 do 10 godina, često nekoliko godina kasnije kod djevojčica nego kod dječaka (12,13). Bol je prvi simptom kod 60 % - 80 % zahvaćene djece. Moguće su akutne i neobjašnjive epizode bolnog osjeta pečenja u ekstremitetima, što je često praćeno ili potaknuto groznicom (epizodna ili Fabryjeva kriza). Bol umanjuje kvalitetu života, a može čak dovesti do tjeskobe ili depresije. Kronična bol ili nelagoda u ekstremitetima (akroparestezija) drugi je opisani oblik bolnih osjeta. Ovi simptomi nastaju zbog disfunkcionalnog stanja malih živčanih vlakana (14). Neobjašnjive probavne smetnje (mučnina, povraćanje, proljev, trbušne tegobe ili bolovi, gubitak težine) vrlo su česte. Najočitiiji rani klinički znak je angiokeratom, male ispućene tamno crvene mrlje koje se najčešće nalaze na stražnjici, preponama, pupku i bedrima. Mogu se naći oftalmološke nenormalnosti, osobito *cornea verticillata* i vijugaste žile mrežnice te slušni poremećaj ili dishidroza (hipohidroza ili anhidroza). Nemogućnost znojenja dovodi do nepodnošenja vrućine, hladnoće i tjelovježbe (tablica 1). Rani znaci srčanih i bubrežnih nenormalnosti mogu biti prisutni tijekom adolescencije (proteinurija, mikroalbuminurija, poremećaj koncentracije, poremećena varijabilnost srčane frekvencije, aritmije, nenormalnosti na EKG, blaga valvularna insuficijencija) (15).

Odrasli često dolaze s pogoršanjem simptoma iz djetinjstva, a mogući su i simptomi izoliranog bubrežnog zatajenja zadnjeg stadija, hipertrofične kardiomiopatije ili moždanog udara. Čest je gubitak sluha, obično naglog nastanka. Mogu biti prisutni prošireni angiokeratomi ili ih se nalazi samo u području genitalija. Nefropatija je jedna od težih komplikacija Fabryjeve bolesti i važan uzrok smrti. Bubrežno zatajenje zadnjeg stadija obično nastupa u tridesetim godinama i ne nalazi se u djetinjstvu. Nenormalnosti uključuju proteinuriju, hematuriju, nefrotski sindrom i kronično bubrežno zatajenje koje zahtijeva dijalizu i/ili presađivanje bubrega (16). Češće srčane mane su hipertrofija lijeve i desne klijetke, povećanje lijeve pretklijetke, nenormalnosti srčanih zalistaka, atrijska aritmija i poremećaj provodljivosti, angina, zadihanost, malaksalost i sinkopa. Zahvaćenost srca može biti jedini simptom kod nekih hemizigotnih muških bolesnika (10), dok nekih 40 % muških bolesnika s hipertrofičnom kardiomiopatijom može imati "srčanu" varijantu AFD (10). Zahvaćenost živčanog sustava očituje se prolaznim ishemijskim ispadima (*Transient Ischemic Attack* - TIA) ili moždanim udarom (17). Procjenjuje se da bi 1-2 % bolesnika s moždanim udarom u dobi od 18 do 55 godina moglo imati Fabryjevu bolest (18). Srednja dob nastupa cerebrovaskularnih ispada je za oko 5 godina ranije u muškaraca nego u žena (19,20). Ishemijski moždani udar znatno je češći od hemoragijskog moždanog udara (19,20), većinom infarkti malih krvnih žila. Nedavne studije (19) pokazuju kako gotovo polovica bolesnika s Fabryjevom bolešću (45,9 %) doživi prvi moždani udar prije postavljanja dijagnoze. Zapravo, medijan vremena od moždanog udara do dijagnoze bio je 4,8 godina. Objavljena je učestalost Fabryjeve bolesti kod mlađih bolesnika s kriptogenim moždanim udarom od čak 4,9 % u muškaraca i 2,4 % u žena (18). Druge studije ukazuju na to da bi nedostatak α -Gal A mogao igrati ulogu kod 1% mlađih bolesnika koji dolaze s cerebrovaskularnom bolešću (21). Vertebrobasilarna doliohektazija također je opisana kod bolesnika s Fabryjevom bolešću (17,22). Hiperintenzitet u pulvinaru na T1 snimkama čest je nalaz kod Fabryjeve bolesti, a vjerojatno odražava prisutnost kalcifikacije. Noviji nalazi ukazuju na to da je znak u pulvinaru visoko specifičan i izrazito znakovit za Fabryjevu bolest (21,22). Prisutan može biti i poremećaj koncentracije, vrtoglavica, demencija, glavobolje i teškoće u učenju. Zahvaćen može biti i periferni živčani sustav, uz poremećaje osjeta dodira, boli i temperature (8). Zahvaćenost respiracijskog sustava, česta u bolesnika s Fabryjevom bolešću obaju spolova, očituje se kao dispneja kod napora, kronični kašalj i hripanje (tablica 1) (23,24).

Očekivano trajanje života skraćeno je i kod muških i kod ženskih bolesnika za otprilike 20 odnosno 10-15 godina. Studija FOS je pokazala da je glavni uzrok smrti muškaraca bubrežno zatajenje, te srčani i cere-

brovaskularni ispadi. Kod bolesnica su glavni uzrok smrti bile srčane bolesti (8).

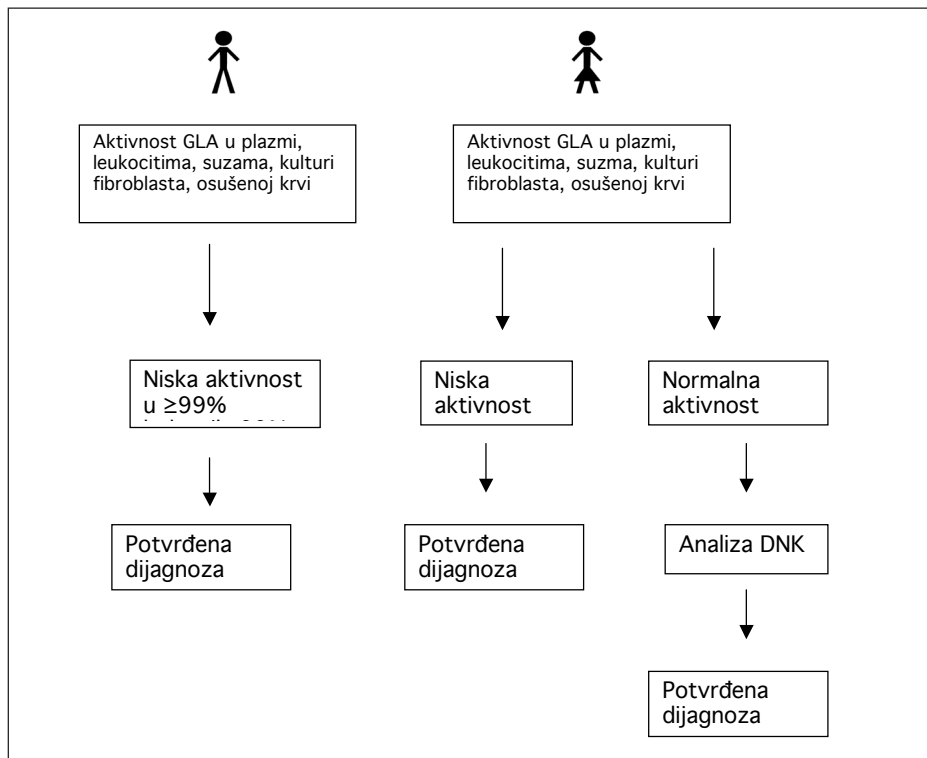
DIJAGNOSTIČKE PRETRAGE ZA FABRYJEVU BOLEST

Diferencijalna dijagnostika Fabryjeve bolesti ovisi o vodećim znacima i simptomima, a neka od najčešćih stanja navedena su u tablici 2. Kako je prije spomenuto, Fabryjevu bolest teško je rano dijagnosticirati. Rani simptomi u djetinjstvu često su gotovo neprimjetni i nespecifični pa ih je lako krivo protumačiti. U studiji FOS, medijan dobi kod postavljanja dijagnoze u 688 bolesnika bio je oko 28 godina, odnosno oko 16 godina od početka prvih simptoma (8). Bolesnici često moraju obići nekoliko medicinskih specijalista prije negoli se postavi točna dijagnoza. Dijagnozu će najvjerojatnije postaviti specijalisti koji se brinu za bolesnike s bubrežnim i srčanim bolestima ili moždanim udarom, što je veoma važno, jer nadomjesna enzimska terapija može značajno poboljšati kvalitetu života i medicinsku skrb ovih bolesnika. Isto tako, ispravna dijagnoza do-

Tablica 2.

Diferencijalna dijagnostika Fabryjeve bolesti prema vodećim simptomima

Angiokeratom	Petehije meningokoknog meningitisa (tijekom krize Anderson-Fabryjeve bolesti) Nasljedne hemoragijske telangiektazije Fordyceova bolest, Schindlerova bolest, fukocidoza i sijalidoza (bolesti lizosomske bolesti nakupljanja) Sistemski eritematozni lupus
Bol (povišena sedimentacija eritrocita)	Reumatoidni artritis Reumatska groznica Raynaudova bolest "Sve jači bolovi"
Neurološki simptomi	Multipla skleroza i druge demijelinizacijske bolesti Moždani udar (uzrokovan konvencionalnim čimbenicima rizika, vaskulitis, trombofilija) Različiti uzroci polineuropatije
Poremećaj bubrežne funkcije	Prije biopsije – češći uzroci ranog nastupa bubrežnog zatajenja zadnjeg stadija, npr. glomerulonefritis, pijelonefritis, izloženost silikonskoj prašini
Srčana bolest	Kardiomiopatija (hipertrofična i restriktivna) Amiloidoza Kongestivno zatajenje srca Koronarna bolest srca
Probavni poremećaji	Apendicitis Sindrom iritabilnih crijeva Insuficijencija gušterače



Sl. 6. Kod većine bolesnica je obvezno sekvencioniranje DNK kao prvi korak u postavljanju dijagnoze Fabryjeve bolesti, dok kod muških bolesnika to treba napraviti kako bi se potvrdio broj i tip mutacije gena GLA.

vodi do obiteljskog probira i identificiranja drugih rođaka koji su zahvaćeni bolešću ili su nositelji bolesti, što pak omogućava genetsko savjetovanje i prenatalnu dijagnostiku (sl. 6.).

Kad se postavi radna dijagnoza Fabryjeve bolesti od velike je važnosti procijeniti aktivnost GLA u plazmi ili leukocitima periferne krvi (plazmatska i lizosomska GLA), koncentraciju Gb3 u serumu i mokraći, te provesti genetske pretrage kako bi se utvrdile mutacije gena GLA.

Biokemijska ili molekularna prenatalna dijagnostika Fabryjeve bolesti može se provesti određivanjem aktivnosti α -Gal A u izravnim i/ili kultiviranim korionskim resicama u gestacijskoj dobi od 10 tjedana ili u kultiviranim amnijskim stanicama u gestacijskoj dobi od 14 tjedana. Uvođenjem nadomjesne enzimske terapije u liječenje Fabryjeve bolesti prenatalna dijagnostika je postala etički i medicinski upitna.

Kod bolesnika sa sumnjom na Fabryjevu bolest treba provesti sljedeće dijagnostičke pretrage:

- Opće stanje, kvaliteta života, obavljanje školskih ili radnih obveza, depresija, anksioznost, uporaba lijekova, somatski rast
- Potpuni fizikalni pregled
- Neurološki pregled, upitnici (*Brief Pain Inventory*)
- Potpuna laboratorijska dijagnostika (krvna slika, sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, krea-

tinin u serumu, ionogram, BUN (*blood urea nitrogen*); omjer proteina/kreatinina u mokraći, omjer albumina/kreatinina u mokraći, testovi jetrene funkcije, razine glukoze, hormona štitnjače, kreatin fosfokinaze, laktat dehidrogenaze)

- Aktivnost alfa-galaktosidaze A, razine Gb3 u serumu i mokraći, te genotip
- EKG, doplerova 2-D ehokardiografija
- Praćenje holterom
- MR srca
- Koronarna angiografija
- MR mozga bez kontrasta
- MR angiografija
- Procjena krvnih žila glave i vrata ultrazvukom (ehopraćenje, debljina intime medije, mjerenje vazoreaktivnosti, snimke pomoću *Color Coded Flow* i *Power Doppler*)
- Komorbidni čimbenici rizika za moždani udar: kolesterol (ukupni, LDL, HDL), trigliceridi, Lp(a), ukupni homocistein u plazmi, testiranje na vaskulitis i trombofiliju
- Ultrazvuk abdomena
- Biopsija bubrega u odabranim slučajevima
- Opći oftalmološki pregled
- Spirometrija
- Endoskopska procjena probavnog sustava
- Audiometrija, timpanometrija, otoakustične emisije
- Dermatološki pregled i biopsija kože u odabranim slučajevima
- Mineralna gustoća kostiju, razine 25(OH) vitamina D

Tablica 3.

Nastup simptoma Fabryjeve bolesti prema dobi kod muških bolesnika; kod bolesnika je nastup simptoma kasniji i imaju širok raspon simptoma u kliničkoj slici

Djetinjstvo	Adolescencija	Odrasla dob
Akroparestezije	Akroparestezije	Akroparestezije
Bolovi u ekstremitetima	Bolovi u ekstremitetima	Bolovi u ekstremitetima
Promjene leće i rožnice	Promjene leće i rožnice	Promjene leće i rožnice
Groznica	Groznica	Groznica
Nepodnošenje vrućine i hladnoće	Nepodnošenje vrućine i hladnoće	Nepodnošenje vrućine i hladnoće
Psihosocijalne promjene	Psihosocijalne promjene	Psihosocijalne promjene
	Proteinurija	Proteinurija
	Probavni simptomi	Probavni simptomi
	Angiokeratom	Angiokeratom
	Malaksalost	Malaksalost
		Zatajenje bubrega
		Zatajenje srca
		Moždani udar
		Gubitak sluha i tinitus

EPIDEMIOLOGIJA I POTREBA PROBIRA

Ne preporučamo probir u općoj populaciji (nestupnjavana tvrdnja)

Preporučamo pribaviti obaviješteni pristanak bolesnika prije probira primjenom dotičnog obrasca izrađenog u suradnji s kliničkim genetičarom (nestupnjavana tvrdnja)

Preporučamo probir na Fabryjevu bolest u muških bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (KBB) mlađih od 50 godina kod kojih ne postoji pouzdana dijagnoza. (nestupnjavana tvrdnja) (tablica 3).

Predlažemo probir na Fabryjevu bolest kod žena s neobjašnjenom KBB bez obzira na dob, koje imaju druge neobjašnjene simptome moguće povezane s Fabryjevom bolešću. (nestupnjavana tvrdnja)

Preporučamo razgovarati s bolesnikom o implikacijama dijagnosticiranja genetske bolesti i mogućim implikacijama za rođake s istim rizikom (razina 1C.)

Metode probira

Preporučamo mjerenje aktivnosti enzima α -Gal A kao primarnog sredstva kod muškaraca, što se onda potvrđuje analizom mutacija u slučaju pozitivnog nalaza (nestupnjavana tvrdnja)

Predlažemo analizu mutacija kao primarnog sredstva kod žena (nestupnjavana tvrdnja)

Tablica 4.

Diferencijalna dijagnostika Fabryjeve bolesti prema vodećim simptomima

Angiokeratom	Petehije meningokoknog meningitisa (tijekom krize Anderson-Fabryjeve bolesti) Nasljedne hemoragijske telangiectazije Fordyceova bolest, Schindlerova bolest, fukocidoza i sijalidoza (bolesti lizosomske bolesti nakupljanja) Sistemske eritematozni lupus
Bol (povišena sedimentacija eritrocita)	Reumatoidni artritis Reumatska groznica Raynaudova bolest "Sve jači bolovi"
Neurološki simptomi	Multipla skleroza i druge demijelinizacijske bolesti Moždani udar (uzrokovan konvencionalnim čimbenicima rizika, vaskulitis, trombofilija) Različiti uzroci polineuropatije
Poremećaj bubrežne funkcije	Prije biopsije – češći uzroci ranog nastupa bubrežnog zatajenja zadnjeg stadija, npr. glomerulonefritis, pijelonefritis, izloženost silikonskoj prašini
Srčana bolest	Kardiomiopatija (hipertrofična i restriktivna) Amiloidoza Kongestivno zatajenje srca Koronarna bolest srca
Probavni poremećaji	Apendicitis Sindrom iritabilnih crijeva Insuficijencija gušterače

Tablica 5.

Fabryjeva bolest – procjena zahvaćenosti bubrega

Organski sustav	Procjena	Preporuka
Bubreg	Serumski elektroliti, kreatinin, BUN; ukupni protein/kreatinin, albumin/kreatin, natrij, kreatinin u 24-h mokraći	Bazalno, svaka 3 mjeseca ako je KBB stadij 1 or 2 i >1 g/dan proteinurija ili KBB stadij 4
		Svakih 6 mjeseci ako je KBB stadij 3
		Svakih 12 mjeseci ako je KBB stadij 1 ili 2 i <1 g/dan proteinurija

BUN = blood urea nitrogen; KBB = kronična bolest bubrega

SMJERNICE ZA LIJEČENJE

Nadomjesna enzimski terapija

Nadomjesnom enzimskom terapijom (*Enzyme Replacement Therapy* - ERT) organi se opskrbljuju rekombinantnim enzimom, čime se smanjuje količina nakupljenog Gb3 u tkivima i time uzrokovana multisistemska oštećenja. Liječenje Fabryjeve bolesti pomoću ERT dostupno je od 2001. godine u obliku dva-ju pripravaka rekombinantnog GLA – agalsidaza alfa (Replagal, Shire Human Genetic Therapies, Cambridge, MA, 0,2 mg/kg infuzijom) i agalsidaza beta (Fabrazyme, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, 1 mg/kg infuzijom) (25-27).

Primjenu ERT treba razmotriti u bolesnika bilo koje dobi i spola koji ispunjavaju bilo koji od postavljenih kriterija.

Dijagnostičku obradu i uvođenje ERT treba provoditi u kliničkim bolničkim centrima, potom nastaviti prema mjestu stanovanja.

Bubrežna funkcija

Uvođenje ERT ne preporuča se u bolesnika s proteinurijom [omjer proteina i kreatinina >1 g/g (>0,1 = gram/mol) kreatinina] ili procijenjena stopa glomerularne filtracije (*estimated Glomerular Filtration Rate* - eGFR <60 mL/min/1,73 m², osim kod ne-bubrežnih indikacija. (1D)

Kad se ERT smatra indiciranom, preporučamo započeti je kao dio dobro razrađenog kliničkog ispitivanja, opservacijskog ili intervencijskog (nestupnjavana tvrdnja)

U bolesnika na hemodijalizi i onda kad se ERT smatra indiciranom preporučamo davanje ERT tijekom hemodijalize (1A)

Preporučamo presađivanje bubrega kao vrijednu mogućnost kod bolesnika prikladnih za ovu intervenciju (nestupnjavana tvrdnja).

Nakon presađivanja bubrega ne preporučamo ERT zbog bubrežnih indikacija, ali se tom terapijom može nastaviti zbog ne-bubrežnih indikacija. (nestupnjavana tvrdnja)

Preporučamo da se za živu donaciju ne uzimaju u obzir ženski davatelji, osim u iznimnim slučajevima. U takvim slučajevima preporučamo biopsiju bubrega kako bi se procijenio rizik za davatelja i primatelja. (nestupnjavana tvrdnja) (29-42).

Srčana funkcija

Svako bolesnika s Fabryjevom bolešću i srčanom bolešću prema kriterijima za srčanu dijagnozu treba smatrati kandidatom za nadomjesnu enzimsku terapiju pod uvjetom da su isključeni drugi uzroci srčanih nalaza(40-42).

Neurološka funkcija

Prolazni ishemijski ispadi dokumentirani neurološkom obradom ili rani infarkt središnjega živčanog sustava, progresivne promjene bijele tvari prepoznate kao mikrovaskularne promjene na MR (25-27).

Probavna funkcija

Teški probavni simptomi: bolovi u abdomenu i proljev otporni na druge terapije (25-27).

Bol

Neuropatska bol otporna na druge terapije (25-27).

Liječenje drugih istodobno prisutnih bolesti

Osobitu pozornost treba obratiti cerebrovaskularnim i kardiovaskularnim čimbenicima rizika. Bolesnici s Fabryjevom bolešću imaju vrlo visok rizik od vaskularnih događaja, stoga liječenje drugih vaskularnih čimbenika rizika (hipertenzija, dislipidemija, dijabetes melitus, prekomjerna težina, pušenje) treba biti agresivno (25-27).

Simptomatsko liječenje

Bol i bolne epizode

Promjene u načinu života (naročito izbjegavanje podražaja koji pojačavaju bolnost kod Fabryjeve bolesti, tj. umor, nedostatak sna) i određeni profilaktični lijekovi mogu se pokazati korisnima u liječenju simptoma. Kod nekih bolesnika učinkovitima su se pokazali difenilhidantoin (Dilantin) (15), karbamazepin (Tegretol)(16) i gabapentin (Neurontin) (17). Kod povremenih bolova mogu se primijeniti nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori ponovne pohrane serotonina ili triciklični antidepresivi. Kroničnu bol koja onesposobljava bolesnika najbolje će zbrinuti stručnjak za liječenje boli.

Probavni simptomi

Probavne simptome najbolje će poboljšati pankrelipaza ili metoklopramid (23).

Psihosocijalna potpora

Fabryjeva bolest, osobito ona ranog nastanka u djetinjstvu ili adolescenciji, ali i kasnije u životu, uzrokuje mnoge psihosocijalne probleme, stoga je veoma važno

uključiti psihijatra rano u liječenje bolesnika s ovom bolešću.

Praćenje Fabryjeve bolesti

Klinički tijek bolesti odredit će učestalost pretraga i kliničke procjene. Za sve bolesnike s utvrđenom Fabryjevom bolešću treba detaljne bazalne podatke i one zabilježene praćenjem unijeti u središnji registar. Obvezno je provoditi bazalnu i kasnije godišnju procjenu asimptomatskih bolesnika s Fabryjevom bolešću, a kod simptomatskih bolesnika češće (svaka 3 mjeseca). Ovu procjenu provodi multidisciplinarni tim, a uključuje bubrežnu funkciju i albuminuriju u svih bolesnika s utvrđenom Fabryjevom bolešću (kardiološke, neurološke i nefrološke dijagnostičke pretrage).

NAZIVLJE I OPIS ZA STUPNJEVANJE PREPORUKA U SMJERNICAMA

U svakim preporukama snaga preporuke označena je kao razina 1. i razina 2. ili Nije stupnjevano* (tablica 6) a kvaliteta dokaza koju ju podupiru izražena je kao A, B, C ili D (tablica 7).

Tablica 6.

Snaga preporuke označena kao razina 1 i razina 2

Implikacije			
Stupanj	Bolesnici	Kliničari	Donositelji odluka
Razina 1. (preporučamo)	Većina ljudi u vašoj situaciji željela bi preporučiti slijed intervencija, a samo manji dio ne bi	Većina bolesnika treba primiti preporučeni slijed intervencija	Preporuku se može procjenjivati kao mogućnost za razvoj politike ili mjera koje će se poduzeti
Razina 2. (predlažemo)	Većina ljudi u vašoj situaciji željela bi preporučiti slijed intervencija, ali mnogi ipak ne bi	Za različite bolesnike primjereni su različiti izbori. Svaki bolesnik treba pomoć kako bi došao do onakve odluke o svom liječenju koja će biti u skladu s njegovim/njezinim vrijednostima i željama	Preporuka će zahtijevati opsežnu raspravu i uključenost donositelja odluka prije nego se utvrdi dotična politika

*Dodatna kategorija "Nije stupnjevano" upotrebljena je kako bi označila smjernicu zasnovanu na zdravom razumu ili tamo gdje tema ne dopušta odgovarajuću primjenu dokaza. Najčešći primjeri su preporuka za vremenske razmake u praćenju, savjetovanje i upućivanje bolesnika drugom kliničkom specijalistu. Nestupnjevanje preporuke uglavnom su napisane kao jednostavna tvrdnja, ali ih ne treba tumačiti kao preporuke snažnije od preporuka Razine 1. ili Razine 2.

Tablica 7.

Kvaliteta dokaza izražena od A do D

Stupanj	Kvaliteta dokaza	Značenje
A	Visoka	Uvjereni smo da je stvarni učinak blizu procjene učinka.
B	Umjerena	Stvarni učinak vjerojatno je blizu procjene učinka, no moguće je i da se bitno razlikuje od te procjene.
C	Niska	Stvarni učinak bi se mogao razlikovati od procjene učinka.
D	Vrlo niska	Procjena učinka vrlo je nesigurna i često daleko od istine.

L I T E R A T U R A

1. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramide trihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276: 1163-7.
2. Peters FPJ, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry's disease: α -galactosidase deficiency. *Lancet* 2001; 357: 138-40.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
4. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ i sur. The frequency of lysosomal storage diseases in Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-6.
5. West M, Dyack S, Riddell C, LeMoine K, Camfield C, Camfield P. A Nova Scotia kindred with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2002; 91: 439S:116.
6. Ries M, Ramaswami U i sur. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study of 35 European children. *Eur J Paediatr* 2003; 162: 767-72.
7. Mehta A, Lewis S, Lavery C. Treatment of lysosomal storage disorders. *BMJ* 2003; 327: 462-3.
8. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford PharmaGenesis Ltd., England, 2006.
9. Elleder M, Bradova V, Smid F i sur. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virch Arch Pathol Anat Histopathol* 1990; 417: 449-55.
10. Nakao S, Takenaka T, Maeda M i sur. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288-93.
11. Nakao S, Kodama C, Takenaka T i sur. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 2003; 64: 801-7.
12. Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurol Sci* 2010; 31: 299-306.
13. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
14. Tsakiris D, Simpson HKL, Jones EHP i sur. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 4-20.
15. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 8-17.
16. 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.
17. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosing and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40: 788-94.
18. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M i sur. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2102-11.
19. Brouns R, Thijs V, Eyskens F i sur. Belgian Fabry Study: Prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2010; 41: 863-8.
20. Passero SG, Calchetti B, Bartalini S. Intracranial bleeding in patients with vertebrobasilar dolichoectasia. *Stroke* 2005; 36: 1412-5.
21. Moore DF, Ye F, Schiffmann R, Butman JA. Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1096-101.
22. Burlina AP, Manara R, Caillaud C i sur. The pulvinar sign: frequency and clinical correlations in Fabry disease. *J Neurol* 2008; 255: 738-44.
23. Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD i sur. Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. *Am J Med* 1980; 68: 898-905.
24. Brown LK, Miller A, Bhuptani A i sur. Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1004-10.
25. Motabar O, Sidransky E, Goldin E, Zheng W. Fabry disease – current treatment and new drug development. *Curr Chem Genomics* 2010; 4: 50-6.
26. Deegan PB. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 227-43.
27. Elstein D, Altarescu G, Beck M. Fabry Disease. Dordrecht-Heidelberg-London-New York: Springer, 2010.
28. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M i sur. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8: 539-48.
29. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M i sur. Sustained, longterm renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1547-57.
30. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA i sur. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet* 2010; 47: 217-22.
31. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M i sur. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 769-75.
32. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S i sur. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1600-7.
33. Paschke E, Fauler G, Winkler H i sur. Urinary total globotriaosylceramide and isoforms to identify women with Fabry disease: a diagnostic test study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 673-81.
34. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M i sur. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2102-11.
35. Shah T, Gill J, Malhotra N i sur. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009; 87: 280-5.
36. Terryn W, Cochat P, Froissart R i sur. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 505-17.

37. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A i sur. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2220-8.

38. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M i sur. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 1042-9.

39. Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB i sur. European best practice *quo vadis?* From European Best Practice Guidelines (EBPG) to European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2162-6.

40. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H i sur. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2002; 105: 1407-11.

41. Nakao S, Takenaka T, Maeda M i sur. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1995; 333: 288-93.

42. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F i sur. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2399-403.

SUMMARY

CROATIAN SOCIETY FOR NEUROVASCULAR DISORDERS OF CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
CROATIAN SOCIETY OF NEUROIMMUNOLOGY AND NEUROGENETICS OF CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
CROATIAN SOCIETY OF NEUROLOGY OF CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
CROATIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, DIALYSIS AND TRANSPLANTATION OF CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, THERAPY AND FOLLOW UP OF ANDERSON-FABRY DISEASE

V. BAŠIĆ KES, M. CESARIK¹, I. ZAVOREO, S. SOLDO-BUTKOVIĆ², P. KES³, N. BAŠIĆ-JUKIĆ³, S. RAČKI⁴, M. JAKIĆ⁵, D. DELIĆ-BRKLJAČIĆ⁶, Z. JUKIĆ⁷, Z. TRKANJEC, V. ŠERIĆ, V. VARGEK SOLTER, I. BIELEN⁸, S. BAŠIĆ⁹ and V. DEMARIN¹⁰

Sestre milosrdnice University Hospital Center, Clinical Department of Neurology, Zagreb; ¹Požega General Hospital, Department of Neurology, Požega; ²Osijek University Hospital Center, Department of Neurology, Osijek; ³Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb; ⁴Rijeka University Hospital Center, Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka; ⁵Osijek University Hospital Center, Department of Dialysis, Osijek; ⁶Sestre milosrdnice University Hospital Center, Department of Cardiology, Zagreb; ⁷Osijek University Hospital Center, Department of Dermatology, Osijek; ⁸Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, ⁹Dubrava University Hospital, Department of Neurology, and ¹⁰Aviva Medical Center, Zagreb, Croatia

Fabry disease (Anderson-Fabry disease) is one of the most common lysosomal storage diseases (after Gaucher disease) caused by deficient activity of the α -galactosidase A (α -Gal A) enzyme, which leads to progressive accumulation of globotriaosylceramide in various cells, predominantly in endothelium and vascular smooth muscles, with multisystem clinical manifestations. Estimates of the incidence range from one *per* 40,000 to 60,000 in males, and 1:117,000 in the general population. Pain is usually the first symptom and is present in 60%-80% of affected children, as well as gastrointestinal disturbances, ophthalmologic abnormalities and hearing loss. Renal failure, hypertrophic cardiomyopathy, or stroke as the presenting symptom may also be found even as isolated symptoms of the disease. Life expectancy is reduced by approximately 20 years in males and 10-15 years in females, therefore enzyme replacement therapy should be introduced in patients of any age and either sex, who meet treatment criteria for Anderson-Fabry disease.

Key words: Anderson-Fabry disease, diagnosis, treatment