

# GAUCHEROVA BOLEST – SMJERNICE ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA

## GAUCHER DISEASE – GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ADULT PATIENTS

MARIJAN MERKLER (†), IVETA ŠIMIĆ, IVAN PEĆIN, DIANA MUAČEVIĆ-KATANEC,  
NEDILJKO ŠUĆUR, ŽELJKO REINER\*

**Deskriptori:** Gaucherova bolest – dijagnoza, genetika, liječenje; Glukocerebrozidaza – terapijska primjena; Enzimsko nadomjestno liječenje; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Gaucherova bolest autosomno je recesivna bolest koju karakteriziraju snižene vrijednosti enzima glukocerebrozidaze u lizosomima. Ovaj nedostatak ima za posljedicu smanjenu razgradnju glukocerebrozida koji se nakupljaju u lizosomima monocita i makrofaga. Ova je bolest najčešći oblik sfingolipidoza. Klinički, najvažniji znakovi Gaucherove bolesti jesu hepatosplenomegalija, promjene kostiju, hematološke promjene, kao i promjene središnjega živčanog sustava. Dijagnoza Gaucherove bolesti potvrđuje se mjerenjem aktivnosti enzima glukocerebrozidaze u leukocitima ili fibroblastima i genskom analizom. Unatrag više od deset godina postoji učinkovita terapija za liječenje Gaucherove bolesti. Radi se o doživotnoj terapiji, intravenskoj primjeni enzima glukocerebrozidaze. Ako se enzimsko nadomjestno liječenje započne na vrijeme, dolazi do znatnog poboljšanja stanja bolesnika i kvalitete života. Cilj je ovog članka predstaviti medicinskoj javnosti smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika s Gaucherovom bolešću. Smjernice su sastavili stručnjaci iskusni u radu s pacijentima s rijetkim bolestima metabolizma i plod su dugogodišnjeg iskustva na radu s rijetkim bolestima u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Zavod je ujedno Referentni centar Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti. Navedene smjernice prihvaćene su na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora. Radi se o prvim takvim smjernicama u Republici Hrvatskoj pa se Hrvatska priključuje ostalim europskim zemljama koje su donijele smjernice iz područja rijetkih bolesti i metabolizma.

**Descriptors:** Gaucher disease – diagnosis, genetics, therapy; Glucosylceramidase – therapeutic use; Enzyme replacement therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

**Summary.** Gaucher disease is an autosomal recessive disorder, characterized by decreased levels of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase. This deficiency results in a decreased breakdown of this glycosphingolipid glucocerebroside, which accumulates in the lysosomes of the monocyte-macrophage system. It is the most common form of sphingolipidosis. Clinically, the principle signs of Gaucher's disease are hepatosplenomegaly, bone involvement, hematological changes and CNS involvement. The diagnosis of Gaucher disease has to be confirmed by the measurement of the activity of the enzyme glucocerebrosidase in leukocytes or fibroblasts and genetic testing. An effective therapy for Gaucher disease has now been available for more than 10 years. It consists of life-long intravenous replacement of the deficient enzyme – glucocerebrosidase. If enzyme replacement therapy is started early enough, it leads to significant improvement in patient's general condition and quality of life. The aim of this document is to provide to the Croatian medical audience the guidelines for diagnosis and management of adult patients with Gaucher disease. These guidelines are produced by specialists who have long lasting experience with patients with rare metabolic diseases working in the Division of Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Zagreb which is the Referral Center for Rare and Metabolic diseases of the Ministry of Health, Republic of Croatia. They were endorsed by the Croatian Society for Rare Diseases, Croatian Medical Association. These are the first guidelines published in Croatia on diagnosis, treatment and follow-up of Gaucher disease.

Liječ Vjesn 2014;136:130–133

Gaucherova bolest rijetka je autosomno recesivna nasljedna lizosomska bolest nakupljanja.

Bolest karakterizira nedostatak enzima glukocerebrozidaze.<sup>1,2</sup> Zbog nedostatka tog enzima dolazi do nakupljanja glukozilceramida u lizosomima te postupno do propadanja stanica.<sup>3</sup>

Prevalencija Gaucherove bolesti je oko 1/60 000 u općoj populaciji do 1/1000 u populaciji aškenaskih Židova. Klinička slika može varirati od asimptomatskih do smrtonosnih oblika.<sup>4,5</sup>

### Način rada

Tijekom 2012. i 2013. godine održano je nekoliko skupova u organizaciji Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora o rijetkim bolestima. S obzirom na

to da navedene bolesti imaju veliko socio-medicinsko-ekonomsko značenje, tijekom navedenih sastanaka iskristalizirala se potreba za pisanjem smjernica, dijagnostičkih algoritama, u dijagnostici, liječenju i praćenju odraslih bolesnika

\* Referentni centar Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti, Hrvatsko društvo za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb (prim. dr. sc. Marijan Merkler (†), dr. med.; doc. dr. sc. Iveta Šimić, dr. med.; mr. sc. Ivan Pećin, dr. med.; prof. dr. sc. Diana Muačević-Katanec, dr. med.; Nediljko Šućur, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Šimić, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: imercep@gmail.com  
Primljeno 16. veljače 2014., prihvaćeno 28. travnja 2014.

s lizosomskim bolestima nakupljanja. Navedene smjernice sukladne su prijedlogu Nacionalnog plana za rijetke bolesti donesenog u proljeće 2013. godine koji je usuglašen s direktivom Europske komisije o donošenju nacionalnih planova i strategija za rijetke bolesti. Smjernice za liječenje Gaucherove bolesti odraslih sastavili su stručnjaci iskusni u radu s bolesnicima koji boluju od rijetkih bolesti metabolizma i plod su iskustva rada s rijetkim bolestima u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, Referentnog centra Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti. Ove su smjernice jednoglasno prihvaćene na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora u prosincu 2013. godine te su time postale Prve smjernice za liječenje Gaucherove bolesti u odraslih. Svoju prvu prezentaciju u javnosti doživjele su ove godine, koncem veljače, tijekom 3. Nacionalnog simpozija o rijetkim bolestima u organizaciji Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora. Uz smjernice za liječenje Fabryjeve bolesti ovom se inicijativom Hrvatska priključuje ostalim europskim državama koje su donijele smjernice iz područja rijetkih bolesti metabolizma.

### 1. Inicijalna procjena

Postoje tri glavna fenotipska oblika bolesti:

Tip I ili kronični neneuronopatski tip. To je najčešći oblik bolesti i od njega boluje oko 92% bolesnika, a može se dijagnosticirati u različitoj životnoj dobi, najčešće oko 20. godine života. Na Gaucherovu bolest treba posumnjati ako se u bolesnika uoči neki od ovih kliničkih simptoma:<sup>6,7</sup>

- zaostajanje u rastu ili astenija u djece,
- hepatosplenomegalija,
- hemoragijska dijateza i trombocitopenija,
- promjene na kostima (deformiteti, patološke frakture),
- promjene srca ili pluća (kardiomiopatija, plućna fibroza, dispneja).

Tip II bolesti javlja se u ranoj životnoj dobi, uglavnom u dojenačkoj dobi, odnosno u prvoj godini života i čini 1% oboljelih od Gaucherove bolesti. Klinička je slika karakteristična s pojavom organomegalije i oštećenjem moždanog debla. Ovaj je tip bolesti progresivan i dovodi do smrti bolesnika do 2. godine.<sup>8</sup>

Tip III bolesti ili subakutni neuronopatski javlja se u 7% bolesnika. Bolest je karakterizirana razvojem progresivne encefalopatije (okulomotorna apraksija – epilepsija – ataksija) uz znakove tipa I u djece i adolescenata.<sup>9</sup>

### 2. Postavljanje dijagnoze Gaucherove bolesti

Nakon postavljanja sumnje na Gaucherovu bolest potrebno je provesti dijagnostičke postupke koji će dokazati ili isključiti bolest.<sup>10-13</sup>

- klinički pregled,
- laboratorijske pretrage (KKS, koagulogram, CRP, transaminaze, kisela fosfataza, hitotrihoidaza),
- radiološke pretrage (UZ jetre i slezene, rendgensko snimanje skeleta te srca i pluća).

Definitivna dijagnoza postavlja se u specijaliziranim laboratorijima dokazivanjem nedostatka aktivnosti enzima glukocerebrosidaze u leukocitima i fibroblastima te genskom analizom kojom se otkriva postojanje mutacija specifičnih za Gaucherovu bolest.<sup>14,15</sup>

Bez dokazivanja nedostatka aktivnosti enzima i specifične mutacije nije opravdano davanje enzimskoga nadomjesnog liječenja (ENL).

### 3. Kliničko zbrinjavanje

Zbrinjavanje ove bolesti zahtijeva individualno prilagođen multidisciplinarni pristup koordiniran od dobro educiranih liječnika i uz pomoć kliničkih multidisciplinarnih timova, u sklopu referentnih centara za metaboličke bolesti djece i odraslih. U timove trebaju biti uključeni pedijatar, internist koji se bavi metaboličkim bolestima, hematolog, radiolog, reumatolog, neurolog i gastroenterolog te liječnik primarne zdravstvene zaštite.

### 4. Liječenje Gaucherove bolesti

Trenutačno postoje tri specifična lijeka za Gaucherovu bolest:<sup>17-19</sup>

- imigluceraza za enzimsko nadomjesno liječenje (ENL) svih odraslih bolesnika s potvrđenom dijagnozom Gaucherove bolesti tipa I i III uključujući trudnice i djecu svih životnih dobi,
- velagluceraza za ENL bolesnika sa potvrđenom dijagnozom Gaucherove bolesti tipa I osim trudnica i djece do 4 godine,
- miglustat – lijek za smanjenje supstrata bolesti (glikozilceramida).

Liječenje Gaucherove bolesti može se započeti samo u Referentnom centru uz suradnju multidisciplinarnog tima.<sup>20</sup>

#### Specifično liječenje

Ciljanim ENL-om ostvaruje se nadoknada enzima, čime se uspostavlja normalni metabolički ciklus u lizosomima. Enzimsko nadomjesno liječenje nije opravdano u svih bolesnika s Gaucherovom bolešću. S liječenjem treba započeti prije nastanka kroničnih ireverzibilnih promjena na ciljnim organima (hepatosplenomegalija s fibroznim promjenama, kronični deformiteti kostiju s nekrozom kostiju, fibrozne promjene pluća) jer u tom stadiju bolest najčešće više ne odgovara na specifično liječenje. Jednom započeto enzimsko nadomjesno liječenje traje doživotno.

Enzimsko nadomjesno liječenje (imigluceraza) primjenjuje se uvijek u intravenskoj infuziji, kroz periferni ili centralni venski kateter u dozi od 60 jedinica/kg tjelesne težine svakih 14 dana.<sup>21</sup> Infuzija lijeka traje 2–3 sata, a ako bolesnik dobro podnosi lijek, može se i skratiti na 1,5–2 sata.<sup>22</sup> Velagluceraza se primjenjuje u dozi od 15 do 60 jedinica/kg tjelesne težine svakih 14 dana. Infuzija traje 2–3 sata, a ako bolesnik dobro podnosi lijek, primjena se može skratiti na 1,5 do 2 sata.

Oba se lijeka uglavnom dobro podnose, uz blaže nuspojave, dok su teže nuspojave poput anafilaktičke reakcije izuzetno rijetke. U bolesnika u kojih se postigne poboljšanje i stabilizacija stanja može se pokušati sniziti dozu na 45 jedinica/kg tjelesne težine svakih 14 dana.<sup>22</sup>

Kriteriji za započinjanje ENL-a jesu ovi:<sup>23,24</sup>

- anemija i trombocitopenija,
- hepatosplenomegalija koja uzrokuje tegobe,
- simptomatska bolest kostiju (patološke frakture, deformacije kostiju, napadaji boli),
- zahvaćanje pluća ili srca,
- neurološki poremećaji (epilepsija, ataksija) kod tipa III,
- brza progresija znakova bolesti.

Kliničko poboljšanje uz ENL očekuje se 3 – 6 mjeseci nakon započinjanja liječenja, a regresija hepatosplenomegalije nakon 1 – 2 godine.

Terapija za smanjenje supstrata bolesti (miglustat) primjenjuje se peroralno u obliku tableta i provodi se kao dru-

ga linija liječenja u tipu I Gaucherove bolesti ako ENL nije moguć.

Nuspojave ovog liječenja uključuju gastrointestinalne smetnje, posebno proljeve u više od 80% slučajeva, gubitak težine u 6 do 7% bolesnika, znatno rjeđe perifernu neuropatiju, uglavnom osjetilnu.<sup>25,26</sup> Zbog dokazane teratogenosti kod životinja miglustat se ne preporučuje primjenjivati tijekom trudnoće ili dojenja, kao ni u muškaraca koji planiraju potomstvo.

*Kirurško liječenje*<sup>27</sup> uključuje:

- splenektomija koja se prije ENL-a često provodila u bolesnika s Gaucherovom bolešću danas se rijetko indicira, samo u bolesnika s fibrozno promijenjenom velikom slezenom koja ne reagira na ENL,
- ortopedski zahvati kod osteonekroze ili patoloških fraktura kostiju.

*Suportivno liječenje* uključuje:

- liječenje boli,
- liječenje srčanih i plućnih tegoba (diuretici, kisik, antianginozni lijekovi, antikoagulansi, antiaritmiци, elektrostimulator srca),
- liječenje neuroloških poremećaja,
- dijetna prehrana.

## 5. Trudnoća

Kad god je moguće, trudnoća u žena s Gaucherovom bolešću mora biti planirana i brižljivo praćena jer se u trudnoći bolest često može pogoršati.<sup>28,29</sup> Imigluceraza se primjenjuje u trudnica samo kada je to strogo indicirano i nakon pomnog ocjenjivanja da prednosti ENL-a nadmašuju rizike i za majku i za fetus. Velagluceraza se ne može primjenjivati u trudnica.

## 6. Praćenje tijekom bolesti

Kliničko praćenje odraslih bolesnika trebaju provoditi educirani specijalisti u Referentnom centru za liječenje metaboličkih bolesti odraslih. Kontrole se provode:

- u bolesnika kod kojih još nije indicirano započinjanje ENL-a svakih šest mjeseci ako nema pogoršanja,
- u liječenih bolesnika svaka 3 mjeseca na početku liječenja, a potom svakih 6 mjeseci kada je postignut terapijski efekt te nakon svake promjene u doziranju ENL-a,
- na kontrolnim pregledima potrebno je učiniti laboratorijske nalaze (KKS, koagulogram, jetrene probe, ukupni proteini, CRP, Ca, P).

UZ pregled jetre i slezene radi se svakih godinu dana radi praćenja veličine organa. Radiološke kontrole kostiju provode se prema kliničkim indikacijama.

Protutijela na imiglucerazu određuju se svakih 6 mjeseci tijekom prve godine liječenja, a potom svaku 1 – 2 godine.

Razlozi za prekid liječenja jesu:

- nepodnošenje lijeka ili učestale teže nuspojave (razvijanje protutijela na ENL),
- maligne ili druge teške interkurentne bolesti,
- zahtjev bolesnika,
- promjene u životnim navikama bolesnika koje onemogućavaju adekvatno liječenje i kontrolu (abuzus narkotika).

Između specijalističkih pregleda i praćenja u Referentnom centru liječnik obiteljske medicine treba liječiti sve

interkurentne bolesti u suradnji s liječnikom u Referentnom centru.

Bolesnik i njegova bliža obitelj trebaju biti educirani o bolesti i razumjeti zbivanja i moguće komplikacije povezan s Gaucherovom bolešću. Moraju biti upoznati sa znakovima koji upućuju na promjenu ili pogoršanja simptoma bolesti, a koji zahtijevaju liječničku pomoć. Bolesnik i njegova obitelj moraju biti upoznati s mogućim učincima i nuspojavama liječenja, kao i s terapijskim ciklusima liječenja bolesti. U tome im znatnu pomoć mogu pružiti udruge bolesnika koji boluju od iste bolesti.

## LITERATURA

1. Reiner Ž. Gaucherova bolest. U: Vrhovac B i sur., ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1302–1305.
2. Saftig P, Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(9):623–35.
3. Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny E. Gaucher disease. U: Scriver CR, Beaudet A, Sly W, Valle D, ur. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001.
4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281(3):249–54.
5. Grabowski GA. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test* 1997;1(1):5–12.
6. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A i sur. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. *Consensus statements. Eur J Pediatr* 2004;163(2):58–66.
7. Fairley C, Zimran A, Phillips M i sur. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inher Metab Dis* 2008; 31(6):738–44.
8. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46(1):75–84.
9. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10(4):657–89.
10. Wenger DA, Clark C, Sattler M, Wharton C. Synthetic substrate beta-glucosidase activity in leukocytes: a reproducible method for the identification of patients and carriers of Gaucher's disease. *Clin Genet* 1978;13(2):145–53.
11. Katz R, Booth T, Hargunani R, Wylie P, Holloway B. Radiological aspects of Gaucher disease. *Skeletal Radiol* 2011;40(12):1505–13.
12. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P i sur. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2835–43.
13. Fairley C, Zimran A, Phillips M i sur. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inher Metab Dis* 2008; 31(6):738–44.
14. Strasberg PM, Triggs-Raine BL, Warren IB i sur. Genotype-phenotype pitfalls in Gaucher disease. *J Clin Lab Anal* 1994;8(4):228–36.
15. Lachmann RH, Grant IR, Halsall D, Cox TM. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. *QJM* 2004;97(4): 199–204.
16. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H i sur. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41(4 Suppl 5):4–14.
17. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N i sur. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inher Metab Dis* 2008;31(3):319–36.
18. Pastores GM. Velagluceraza alfa, a human recombinant glucocerebrosidase enzyme replacement therapy for type I Gaucher disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11(4):472–8.
19. Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease. The role of the iminosugar N-butyldeoxyojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement. *J Inher Metab Dis* 2003;26(6):513–26.
20. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005;129(2):178–88.
21. Pastores GM. Recombinant glucocerebrosidase (imigluceraza) as a therapy for Gaucher disease. *BioDrugs* 2010;24(1):41–7.
22. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imigluceraza therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007;90(2):157–63.
23. Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* 2012;2012:13–8.

24. *International Collaborative Gaucher Group U.S. Regional Coordinators.* Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 2005;7(2):105–10.
25. *Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely SV, Zimran A.* Low-dose N-butyl-deoxyynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28(2):127–33.
26. *Lachmann RH.* Miglustat. Oxford GlycoSciences/Actelion. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4(4):472–9.
27. *Zimran A, Elstein D, Schiffmann R i sur.* Outcome of partial splenectomy for type I Gaucher disease. *J Pediatr* 1995;126(4):596–7.
28. *Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S i sur.* Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):435–41.
29. *Zimran A, Morris E, Mengel E i sur.* The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis* 2009;43(3):264–88.

## FABRYJEVA BOLEST – SMJERNICE ZA DIJAGNOZU I LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA

### FABRY DISEASE – GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ADULT PATIENTS

MARIJAN MERKLER (†), IVAN PEĆIN, IVETA ŠIMIĆ, DIANA MUAČEVIĆ-KATANEC,  
NEDILJKO ŠUČUR, ŽELJKO REINER\*

**Deskriptori:** Fabryjeva bolest – dijagnoza, genetika, farmakoterapija; Alfa-galaktosidaza – terapijska primjena; Izoenzimi – terapijska primjena; Enzimsko nadomjesno liječenje; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Rano postavljanje dijagnoze i liječenje bolesnika s Fabryjevom bolesti zahtijeva multidisciplinarni pristup niza stručnjaka. Cilj je ovog dokumenta predstaviti našoj medicinskoj javnosti smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika s Fabryjevom bolesti. Smjernice su sastavili stručnjaci iskusni u radu s bolesnicima koji boluju od rijetkih bolesti metabolizma i plod su iskustva rada s rijetkim bolestima u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, Referentnog centra Ministarstva zdravlja i Socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti. Ove su smjernice jednoglasno prihvaćene na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora. Radi se o prvim takvim smjernicama u Republici Hrvatskoj pa se ovom inicijativom Hrvatska priključuje ostalim europskim državama koje su donijele smjernice iz područja rijetkih bolesti metabolizma. Ove smjernice daju sažetak o Fabryjevoj bolesti, o tome kako dijagnosticirati, liječiti i pratiti bolesnike koji boluju od ove rijetke lizosomske bolesti nakupljanja.

**Descriptors:** Fabry disease – diagnosis, genetics, drug therapy; Alpha-galactosidase – therapeutic use; Isoenzymes – therapeutic use; Enzyme replacement therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

**Summary.** Early diagnosis and management of patients with Fabry disease (FD) requires a multidisciplinary approach of several different experts. The aim of this document is to provide health care professionals with guidelines for management of adult patients with Fabry disease. These guidelines were produced by the staff of the Division of Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Zagreb, which is the Referral Expert Center for Rare and Metabolic Diseases of the Ministry of Health, Republic of Croatia. The first guidelines ever published in Croatia concerning a rare metabolic disease are presented. This document provides a short summary on Fabry disease, how to diagnose Fabry disease, management of patients with this disease, follow-up of the patients, and gives recommendations on therapy and genetic testing.

Liječ Vjesn 2014;136:133–135

Fabryjeva bolest (Anderson-Fabryjeva bolest – AFB) rijetka je, nasljedna, uz X-kromosom vezana, lizosomska bolest nakupljanja.<sup>1,2</sup> AFB je nakon Gaucherove bolesti druga najčešća lizosomska bolest nakupljanja.<sup>3</sup> Prevalencija AFB-a je u općoj populaciji oko 1:117000 do 1: 40000 u muškoj populaciji. Bolest karakterizira nedostatak enzima *alfa-galaktosidaze A*. Zbog nedostatka tog enzima dolazi do nakupljanja globotriazilceramida u lizosomima te postupno do propadanja stanica. Klinički uočljivi simptomi javljaju se kada se aktivnost enzima smanji na 1%.<sup>1</sup> AFB se obično javlja u djetinjstvu, kronična je i progresivna bolest, a klinička slika može varirati od asimptomatskih do smrtonosnih oblika. Gen za *alfa-galaktosidazu A* je na Xq22 kromosomu i do danas je poznato više od 600 mutacija.<sup>4</sup>

U heterozigotnog muškarca nosioca mutiranog X-kromosoma razvijaju se klinički znakovi AFB-a, a žena nositeljica istog kromosoma, kao heterozigot, s jednim zdravim X-kro-

\* Referentni centar Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti, Hrvatsko društvo za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb (prim. dr. sc. Marijan Merkler (†), dr. med.; mr. sc. Ivan Pećin, dr. med.; doc. dr. sc. Iveta Šimić, dr. med.; prof. dr. sc. Diana Muačević-Katanec, dr. med.; Nediljko Šučur, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. I. Pećin, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, e-mail: ipecin@fbc-zagreb.hr  
Primljeno 19. veljače 2014., prihvaćeno 28. travnja 2014.