

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 ŠUĆUR, 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 Šućur, 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.

mosomom, ima bolest koja se očituje kasnije i blažih je simptoma ili uopće nema tegoba.<sup>5,6</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 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 Fabryjeve 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. 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. Radi se o prvim takvim smjernicama, uz smjernice za liječenje Gaucherove bolesti u odraslih, u Republici Hrvatskoj pa se ovom inicijativom Hrvatska priključuje ostalim europskim državama koje su donijele smjernice iz područja rijetkih bolesti metabolizma. Izrada ovih smjernica nije bila financirana ni od koje organizacije ili tvrtke.

### 1. Inicijalna procjena

Klinički znakovi AFB-a mogu se javiti već u djetinjstvu i adolescenciji, najčešće prije 16. godine života s ovim tegobama: akroparestezije, bolni napadaji, kožni angiokeratomi, dishidroza, poremećaji sluha i vida, zamućenje rožnice odnosno *cornea verticillata*, brzo zamaranje.<sup>1,3,7</sup> U mladenačkoj dobi javljaju se još proteinurija i edemi, hipohidroza ili anhidroza<sup>8</sup> i probavne tegobe.<sup>9</sup> U odrasloj dobi uz prije opisane znakove bolesti javljaju se srčane tegobe sve do popuštanja srca. Česte su preuranjene tranzitorne ishemijske atake (TIA) i cerebrovaskularni inzulti te zatajenje bubrežne funkcije.<sup>3,10,11</sup>

### 2. Postavljanje dijagnoze Anderson-Fabryjeve bolesti

Dijagnoza AFB-a često se previdi i prosječno protekne više od 8 godina od početka simptoma do postavljanja dijagnoze bolesti. Nakon postavljanja sumnje na Fabryjevu bolest potrebno je provesti dijagnostičke postupke koji će dokazati ili isključiti bolest:

- osobna i obiteljska anamneza uz osobitu pozornost na bolne napadaje i kvalitetu života,
- klinički pregled,
- laboratorijske pretrage (KKS, koagulogram, elektroliti, urin, kreatinin, glomerularna filtracija, proteinurija, jetrene probe, lipidogram),
- radiološke pretrage (UZ trbušnih organa, rendgenogram srca i pluća),

- elektrokardiogram (EKG), EKG Holter, UZ srca,
- magnetsku rezonanciju (MR) mozga,
- oftalmološki pregled procijepnom svjetiljkom (*cornea verticillata*) i fundus,
- audiovestibulogram.

Definitivna dijagnoza postavlja se pretragom u specijaliziranim laboratorijima dokazivanjem nedostatka aktivnosti enzima *alfa-galaktozidaze A* te genskom analizom kojom se otkriva postojanje mutacija specifičnih za AFB.<sup>12</sup>

Bez dokazivanja nedostatka aktivnosti enzima i specifične mutacije nije opravdano davanje enzimskog nadomjesnog liječenja (ENL).<sup>7</sup>

### 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 ili internist koji se bave metaboličkim bolestima, nefrolog, oftalmolog, kardiolog, radiolog, dermatolog, neurolog te liječnik primarne zdravstvene zaštite.

### 4. Liječenje Anderson-Fabryjeve bolesti

U liječenju AFB-a rabe se dvije vrste liječenja: specifično enzimsko nadomjesno liječenje (ENL) i potporna (suportivna) terapija.

#### a. Specifično liječenje (ENL)

Liječenje AFB-a može se započeti samo u referentnom centru uz suradnju multidisciplinarnog tima. Trenutačno postoje dva specifična lijeka za ENL ove bolesti, agalozidaza alfa i agalozidaza beta. Ciljanim ENL-om ostvaruje se nadoknada enzima, čime se uspostavlja normalni metabolički ciklus u lizosomima.<sup>13</sup> S liječenjem treba započeti prije nastanka ireverzibilnih promjena na ciljnim organima, primarno na srcu i bubrezima jer u stadiju kroničnih promjena na tim organima bolest najčešće više ne odgovara na specifično liječenje.<sup>14-16</sup> Jednom započeto enzimsko nadomjesno liječenje traje doživotno ako ne postoje neki od razloga za prekid liječenja. Enzimsko nadomjesno liječenje nije opravdano u svih odraslih bolesnika s Fabryjevom bolešću.

Kriteriji za započinjanje ENL-a u odraslih jesu ovi:

- u muškaraca s dokazanom mutacijom i izostankom ili znatnim smanjenjem aktivnosti alfa-galaktozidaze ENL se započinje odmah nakon postavljanja dijagnoze.

U žena i muškaraca sa simptomima bolesti koji se pojavljuju kasnije (*late onset*) trebaju biti zadovoljeni ovi kriteriji za započinjanje liječenja (barem tri od navedenih):

- opći simptomi AFB-a (bolne krize, slabija kvaliteta života),
- znakovi bubrežne bolesti (sniženje glomerularne filtracije, proteinurija, arterijska hipertenzija),
- znakovi bolesti srca (hipertrofija lijeve klijetke dokazana EKG-om ili UZ-om srca, smetnje provođenja, aritmije, valvularne greške, popuštanje srca),
- neurološki poremećaji (TIA, CVI, nalaz promjena na MR-u mozga),
- probavne tegobe,
- brza progresija znakova bolesti.

ENL se uvijek primjenjuje u intravenskoj infuziji, svakih 14 dana, kroz periferni ili centralni venski kateter u dozi ovisnoj o tjelesnoj težini.

Agalidaza alfa primjenjuje se u dozi od 0,2 mg/kg tijekom 40 minuta ili duže, a agalidaza beta u dozi od 1 mg/kg tijekom 2 – 4 sata.

Ako bolesnik dobro podnosi lijek, može se trajanje infuzije skratiti na 1,5 – 2 sata.

Lijekovi se uglavnom dobro podnose, uz blaže nuspojave (glavobolja, mučnina), dok su teže nuspojave poput anafilaktičke reakcije izuzetno rijetke.

#### b. Suportivno liječenje

- liječenje boli,
- dermatološko uklanjanje angiokeratoma,
- liječenje bubrežne bolesti (sve do dijalize i transplantacije bubrega),
- liječenje srčanih tegoba (diuretici, antianginozni lijekovi, antikoagulansi, antiaritmiци, elektrostimulator srca),
- dijetna prehrana s malo masti.

### 5. Trudnoća

Kad god je moguće, trudnoća u žena s AFB-om mora se planirati i brižljivo pratiti jer se u trudnoći bolest često može pogoršati.<sup>17</sup>

### 6. Praćenje tijeka 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 kod svake primjene ENL-a
  - klinički status, nuspojave, konkomitantni lijekovi.

Svakih 6 mjeseci:

- anamnestički podaci o bolesti i kvaliteti života (standardni upitnik SF-36) te o broju i trajanju bolnih napadaja,
- klinički pregled,
- laboratorijski nalazi (KKS, ureja, elektroliti, jetrene probe, lipidogram, mokraćna, proteinurija),
- EKG.

Svakih 12 mjeseci:

- 24-satna proteinurija i glomerularna filtracija (MDRD),
- UZ srca,
- 24-satno snimanje EKG-a,
- određivanje antitijela na agalaktozidazu,
- MR mozga (ako je u početku bio patološki, inače svake 2 – 3 godine).

Cilj je liječenja poboljšanje ili sprečavanje pogoršanja:<sup>18</sup>

- kvalitete života i bolnih napadaja,
- funkcije i strukture bubrega,
- funkcije i strukture srca,
- neuroloških tegoba,
- rasta i razvoja kod djece i adolescenata.

Razlozi za prekid liječenja:

- 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 (abuzus narkotika, kronični alkoholizam),
- iseljavanje bolesnika iz Republike Hrvatske.

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 povezane uz AFB. 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. Fabryjeva bolest. U: Vrhovac B i sur., ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1305–1306.
2. Zarate YA, Hopkin RJ. Lysosomal storage disease 3: Fabry's disease. Lancet 2008;372:1427–5.
3. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Pinto A, Licata G. Anderson-Fabry disease: a multiorgan disease. Curr Pharm Des 2013; 19(33):5974–96.
4. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alphasgalactosidase A gene. Nucleic Acids Res 1989;17:3301–2.
5. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein i sur. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:4859–63.
6. Garman SC, Garbocki DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. J Mol Biol 2004;337: 319–35.
7. Mehta A, Beck M, Eyskens F i sur. Fabry disease: a review of current management strategies. QJM 2010;103(9):641–59. doi: 10.1093/qjmed/hcq117. Epub 2010 Jul.
8. Lao LM, Kumakiri M, Mima H i sur. The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a Fabry disease patient with hypohidrosis. J Dermatol Sci 1998;18:109–17.
9. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. Am J Gastroenterol 1981;76:246–51.
10. 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(3):505–17. doi: 10.1093/ndt/gfs526. Epub 2012 Dec 12.
11. Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14:87–95.
12. Laney DA, Bennett RL, Clarke V i sur. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 2013;22(5):555–64. doi: 10.1007/s10897-013-9613-3. Epub 2013 Jul 17.
13. Schiffmann R, Kopp JB, Austin H i sur. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2743–9.
14. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR i sur. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001;345:9–16.
15. Weidemann F, Breunig F, Beer M i sur. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. Circulation 2003;108:1299–301.
16. Waldek S. Burden of Fabry disease in females and the importance of early therapy: An analysis of Fabry Registry Data. J Inher Metab Dis 2005;28(Suppl 1):165.
17. Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. J Obstet Gynaecol Res 2010;36(2):428–9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01164.x.
18. Merkler M, Reiner Ž. Fabryjeva bolest u odrasloj dobi. Medix 2008;14: 91–5.