

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE ANDERSON-FABRYJEVE BOLESTI

NEVENA GRBIĆ¹, MILJENKA-JELENA JURAŠIĆ¹, IRIS ZAVOREO¹, LUCIJA ZADRO MATOVINA¹
i VANJA BAŠIĆ KES^{1,2,3}

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, ²Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet i ³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Anderson-Fabryjeva bolest je rijetka X-vezana recesivna bolest u kojoj je prisutna smanjena aktivnost lizosomalnog enzima α -galaktosidaze. Posljedica smanjene aktivnosti navedenog enzima je nakupljanje glikosfingolipida u stanicama raznih organa te njihovo posljedično oštećenje. Bolest se najčešće manifestira komplikacijama. Neurološke komplikacije najčešće uključuju zahvaćenost cerebrovaskularnog sustava (tranzitorna ishemična ataka, moždani udar), zahvaćenost perifernog živčanog sustava (bolne parestezije u ekstremitetima, autonomni simptomi) te zahvaćenost osjetnih organa (poremećaji sluha i vida).

Ključne riječi: Anderson-Fabryjeva bolest, neurološke komplikacije, moždani udar

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Klinika za neurologiju
Vinogradska 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: kesvanja@gmail.com

UVOD

Anderson-Fabryjeva bolest je rijetka X-vezana recesivna bolest u kojoj je prisutna smanjena aktivnost lizosomalnog enzima α -galaktosidaze (1). Nakon Gaucherove bolesti jedna je od najčešćih lizosomalnih bolesti nakupljanja (2). Rezultat neaktivnosti enzima je progresivno i difuzno nakupljanje glikosfingolipida, posebno globotriaosilceramida (Gb3) u stanicama raznih organa, primjerice u vaskularnom endotelu, bubrezima, srcu, mozgu, koži i rožnici. Nakupljanje Gb3 u organima dovodi do oštećenja zahvaćenih organa (1,2). Oštećenja organa klinički se očituju kao akroparestezije, angiokeratomi, promjene na leći, hipo- i/ili anhidroza, gastrointestinalne tegobe, zatajenjem bubrega i srca. Bolest češće zahvaća muškarce zbog X-vezanog recesivnog načina nasljeđivanja, iako mogu biti zahvaćene i žene koje su nositeljice defektnog gena. Kod bolesnika je očekivani životni vijek smanjen (muškarci oko 20 godina, žene oko 10-15 godina). U središnjem živčanom sustavu lipidi se nakupljaju u neuronima i krvnim žilama. Manifestacije od središnjeg živčanog sustava uključuju cerebrovaskularne komplikacije (tranzitorna ishemična ataka, moždani

udar), zahvaćenost perifernog živčanog sustava (bolne parestezije u ekstremitetima, autonomni simptomi) te zahvaćenost osjetnih organa (poremećaji sluha i vida) (tablica 1) (1).

Tablica 1.
Neurološke komplikacije Anderson-Fabryjeve bolesti.

| Središnji živčani sustav |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Ishemijski moždani udar Hemoragijski moždani udar Epilepsija Kognitivno oštećenje Promjene u ponašanju |
| Periferni živčani sustav |
| <ul style="list-style-type: none"> Neuropatija malih živčanih vlakana Autonomna disfunkcija |
| Osjetni organi |
| <ul style="list-style-type: none"> Uho - poremećaj sluha, vrtoglavica, tinitus Oko - cornea verticillata, subkapsularna mrena, vijugaste žile mrežnice |

(Preuzeto i modificirano prema: Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I i sur. Neurological complications of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des* 2013; 19(33): 6014-30).

KOMPLIKACIJE PERIFERNOG ŽIVČANOG SUSTAVA

Kod Anderson-Fabryjeve bolesti karakteristična je tzv. neuropatija malih živčanih vlakana (engl. *Small fiber neuropathy*). Neuropatija koja zahvaća mala živčana vlakana uzrokuje neuropatsku bol. Neuropatska bol jedan je od prvih simptoma u većine pacijenata. Javlja se u 60 % - 80 % dječaka i djevojčica. U literaturi se opisuju dvije vrste boli – tzv. "Fabryjeva kriza" i kronična bol. "Fabrijeva kriza" je karakterizirana jakim boli te osjećajem pečenja u ekstremitetima, a mogu ju provocirati umor, stres, vrućica te nagle i brze promjene temperature. Kronična bol ili nelagoda u ekstremitetima (akroparestezije) karakterizirana je žarećom i sijevajućom boli te disestezijama u rukama i nogama (2,3). Često se kod djece s gore navedenim simptomima postavi dijagnoza reumatizma, viroze, psihogene boli i sl. (3).

Patofiziološki glikolipidi se nakupljaju u perineuriju, senzornim ganglijima, mišićnom sloju stijenke krvne žile, fibroblastima i endotelnim stanicama. Mala osjetna živčana vlakna su ili A-delta mijelinizirana (prenose mehanički osjet, osjet boli, ali i topline i hladnoće) ili nemijelinizirana C vlakna (prenose osjet topline, hladnoće i boli). U Anderson-Fabryjevoj bolesti najprije i najčešće su zahvaćena A-delta vlakna što ukazuje u prilog da su osjetljivija na Gb3. Senzacije u osjetu topline izraženiji su u nogama nego u rukama, a tek vremenom zahvaćaju i proksimalnije dijelove. Oštećenja autonomnih živčanih vlakana objašnjavaju gastrointestinalne tegobe (abdominalni grčevi, proljev i mučnina), hipohidrozu, nepravilno lučenje sline (3,4).

LIJEČENJE

Za liječenje kronične boli koriste se antiepileptici i antidepresivi. Često se koristi gabapentin. Njegove prednosti uključuju nisku toksičnost, mali broj interakcija i smanjeno metaboliziranje u jetri. Prije uvođenja lijeka treba provjeriti bubrežnu funkciju. Djeci mlađoj od 12 godina gabapentin se primjenjuje 10-15 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze. Kod djece starije od 12 godina i odraslih početna doza je 300 mg 3x/dan. Maksimalna doza na dan varira od 1800 do 2400 mg. Liječenje se može započeti i karbamazepinom ili kombinacijom karbamazepina i pregabalina (1). Karbamazepin je dosta učinkovit, ali inducira P450 sustav u jetri pa treba biti oprezan kod pacijenata koji uzimaju više lijekova. Amitriptilin u niskim dozama rijetko uzrokuje nuspojave. Prije uvođenja u terapiju preporuča se učiniti elektrokardiogram, jer korištenje lijeka može dovesti do promjena u provođenju srčanog impulsa. Doza lijeka kod djece je 0,1 mg/kg navečer, a tijekom 2-4 tjedna može se povećati na 0,5-2 mg/kg navečer (5).

CEREBROVASKULARNE KOMPLIKACIJE

Cerebrovaskularne komplikacije najčešće su uzrokovane vaskulopatijom te su glavni uzrok morbiditeta i ranog mortaliteta muškaraca i žena koji boluju od Anderson-Fabryjeve bolesti. Moždani udar se često pojavljuje prije kardioloških i bubrežnih komplikacija Anderson-Fabryjeve bolesti.

Cerebrovaskularne komplikacije najčešće uključuju ishemijski moždani udar te tranzitornu ishemičnu ataku. Ipak, u literaturi se opisuju slučajevi s intracerebralnim krvarenjem, subarahnoidnim krvarenjem, mikrokrvarenjima, trombozom venskih sinusa i cervikalnom disekcijom karotide (6).

U registru pacijenata s Anderson-Fabryjevom bolesti 87 % moždanih udara bili su ishemijski. Srednja dob u kojoj se javio moždani udar bila je kod muškaraca 39 godina, a kod žena 45,7 godina. Rizik za moždani udar kod muškaraca u dobi između 35 i 45 godina s klasičnim oblikom Anderson-Fabryjeve bolesti je 10 x veći u usporedbi sa zdravom populacijom iste dobi.

Rizični faktori za moždani udar kod pacijenata s Anderson-Fabryjevom bolesti isti su kao u općoj populaciji. Rizični faktori uključuju: pušenje, pretilost, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju te manjak tjelesne aktivnosti. Postoje i genetski faktori koji povećavaju vjerojatnost moždanog udara (npr. hiperhomocisteinemija). Prevencija moždanog udara uključuje standardnu primarnu i sekundarnu prevenciju. Potrebno je uvesti antiagregacijsku terapiju. Češće se preporuča klopogrel u dozi od 75 mg nego aspirin, jer je prema podacima koji su do sada objavljeni došlo do ponavljanja moždanog udara u pacijenata koji su uzimali aspirin.

Klasifikacija moždanog udara u Anderson-Fabryjevoj bolesti može se podijeliti na zahvaćenost velikih i malih krvnih žila. Kod zahvaćenosti velikih krvnih žila najčešće dolazi do okluzije velike krvne žile ili pojave embolusa (npr. iz srca). Primijećena je i povećana učestalost proširenja i elongacije arterija mozga (dolihoektazija), posebno u vertebrobazilarnom slivu (6). Češće su zahvaćene male krvne žile pa se moždani udar javlja subkortikalno ili asimptomatski u bijeloj tvari. Zahvaćena bijela tvar na MR-u mozga vidi se kao hiperintenzitet u T2 vremenu (engl. *chronic white matter hyperintensity*, CWHM), a nastaje zbog mikrovasikularne ishemije (6).

Patofiziološki vaskulopatija je karakterizirana abnormalnostima u stijenci krvne žile, promijenjenim protokom i promijenjenim sastavom krvi. Promjene u širini stijenke krvne žile javljaju se zbog proliferacije endotela, stenoze ili opstrukcije koji potiču metabo-

lizam glukoze i ishemiju. Iz toga slijedi povećana aktivnost trombocita, promijenjena cerebrovaskularna reaktivnost zbog autonomne disfunkcije. Gb3 se nakuplja u vaskularnom endotelu krvne žile te u glatkim mišićnim stanicama. Akumulacija Gb3 dovodi do povećanja oksidativnog stresa koji uzrokuje dilataciju krvne žile i njenu sklonost oštećenju te povećanje ekspresije adhezivnih molekula. Ipak, cijeli mehanizam je kompleksniji te ga treba do kraja istražiti.

Od slikovnih metoda u dijagnostici Anderson-Fabryjeve bolesti ne postoji određena metoda za dijagnosticiranje bolesti. Najčešće se koristi MR mozga. Kod pacijenata sa stabilnom bolesti bi ju trebalo provoditi svake 3 godine. Za vizualizaciju krvnih žila rabe se MR angiografija te CT angiografija. Na MR mozga pojavljuju se CHWM kao pojedinačne, multiple ili konfluirajuće lezije u T2 vremenu. Najbolje su vidljive FLAIR metodom. Lezije mogu biti lokalizirane subkortikalno, duboko u bijeloj tvari ili periventrikularno. Obično su simetrične te je primijećeno da im se broj povećava s godinama. Lezije mogu podsjećati na one u multiploj sklerozi pa je važno diferencijalno-dijagnostički razmisliti o konačnoj dijagnozi. Visoko senzitivne tehnike snimanja MR-om kao što je DTI (od engl. *diffusion tensor imaging*) mogu biti korisne za praćenje CWMH. Tzv. "znak pulvinara" često se pojavljuje u pacijenata s Anderson-Fabryjevom bolesti. Bilateralni hiperintenzitet u T1 vremenu vidljiv je u posteriornom dijelu talamusa. Smatra se da do njegovog nastajanja dolazi zbog kalcifikacije zbog hiperper-fuzije u području talamusa.

PSIHIJATRIJSKI I KOGNITIVNI POREMEĆAJI

Pacijenti koji boluju od Anderson-Fabryjeve bolesti imaju povećani rizik za neuropsihološke simptome. Smatra se da do njih dolazi zbog cerebralne ishemije u određenim dijelovima mozga. Osim toga, pacijenti su izloženi bolovima koji vrlo vjerojatno pridonose razvoju psiholoških poremećaja. Od psihijatrijskih poremećaja česta je pojava depresije. Prema podatcima iz literature depresija se često pojavljuje kod muškaraca i žena. Povezana je s povećanim rizikom od suicida i mortalitetom (1).

LIJEČENJE ENZIMSKOM TERAPIJOM I ISHODS OBZIROM NA NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE

Za sada ne postoji lijek kojim bi se izliječila Anderson-Fabryjeva bolest, ali postoji enzimski nadomjesna terapija (alfa i beta agalsidaza) kojom se reducira progresija i razina oštećenja organa. U jednoj se studiji

promatralo pacijente (58) koji su uzimali alfa galzidazu tijekom 36 mjeseci te je ustanovljeno da je bol bila manje izražena. Recidiv moždanog udara ili tranzitorna ishemična ataka su se pojavili u 8,6 % pacijenata. Druga studija analizirala je muškarce koji uzimaju alfa galzidazu tijekom 4-4,5 godine te je primijećeno da je 16 % muškaraca imalo moždani udar.

Zaključno, enzimski nadomjesna terapija za sada ne dovodi do smanjenog rizika za moždani udar, ali dovodi do redukcije boli čime se poboljšava kvaliteta života pacijenata (5).

ZAKLJUČAK

Anderson-Fabryjeva bolest je rijetka bolest koja može imati razne manifestacije. Često se njena dijagnoza postavi nakon pojave komplikacija, a jedna od njih je i moždani udar. Zbog toga je jako važno u mladih osoba istražiti etiologiju moždanog udara. Osim toga, kod bolesnika je česta manifestacija, pogotovo u mladosti i djetinjstvu, neuropatska bol koja umanjuje kvalitetu života te pridonosi depresiji. Pravovremenim postavljanjem dijagnoze i provremenim uvođenjem enzimske nadomjesne terapije može se spriječiti progresija bolesti i poboljšati kvaliteta života pacijenata koji boluju od Anderson-Fabryjeve bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I i sur. Neurological complications of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des* 2013; 19(33): 6014-30.
2. Bašić Kes V, Cesarik M, Zavoreo I i sur. Smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 223-32.
3. Politei JM, Durand C, Schenone AB. Small Fiber Neuropathy in Fabry Disease: a Review of Pathophysiology and Treatment. *J Inher Metab Dis* 2016; 4: 1-5.
4. Dütsch M, Hilz MJ. Neurological complications in Fabry disease. *Rev Med Interne* 2010; (Suppl 2): 243-50.
5. UpToDate [Internet]. Fabry disease: Neurologic manifestations. c2016-07 [cited 2018 March 02]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-neurologic-manifestation>.
6. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ i sur. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke* 2015; 46(1): 302-13.

SUMMARY

NEUROLOGIC COMPLICATIONS OF ANDERSON-FABRY DISEASE

N. GRBIĆ¹, M. J. JURAŠIĆ¹, I. ZAVOREO¹, L. ZADRO MATOVINA¹ and V. BAŠIĆ KES^{1,2,3}

¹*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, ²University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and ³Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

Introduction: Anderson-Fabry disease is a rare X-linked inborn error and one of the most prevalent lysosomal storage diseases. It is characterized by deficiency of the lysosomal enzyme α -galactosidase, which leads to the accumulation of glycosphingolipids, especially globotriaosylceramide (Gb3), in cells of various organs. Accumulation of glycosphingolipids leads to multisystem organ damage. The most affected organs are brain, kidney and heart. In nervous system, accumulation of Gb3 is noticed in endothelial, perithelial and smooth muscle cells of the vascular system, dorsal root ganglia, and cells of the autonomic nervous system. According to these information, complications of the nervous system include cerebrovascular involvement, peripheral nervous system involvement, and sensory organ involvement. **Aim:** As all authors work at neurology department, our aim was to collect the newest data on neurological complications of Anderson-Fabry disease. **Methods:** We searched MEDLINE and included literature dating back from the year 2005 by entering the terms Fabry disease and neurological manifestations. We also searched the Croatian scientific database Hrčak. **Results:** We found 19 review articles by searching MEDLINE but chose only the most systematic ones. On the Croatian scientific page Hrčak, we found Croatian guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease. **Discussion:** Small fiber neuropathy is one of the most common complications of the peripheral nervous system. It can manifest as burning sensation in the limbs. Cerebrovascular complications are mostly caused by vasculopathy and they include ischemic stroke and transient ischemic attack. Stroke appears to occur at a younger age in men than in women. Stroke also usually occurs earlier than nephrologic and cardiac manifestations. Stroke localization is usually subcortical or it is asymptomatic in white matter, and that is why the lesions in Anderson-Fabry disease can mimic multiple sclerosis lesions. According to this information, it is important to make good differential diagnosis. Also, neuropsychological symptoms are often noticed in Anderson-Fabry disease. It is considered that they are caused by ischemia in certain parts of the brain and because of long-lasting chronic pain. **Conclusion:** Anderson-Fabry disease is one of the causes of stroke in young adults and that is why it is important to determine the etiology of stroke in young adults. Besides this, one of the manifestations is pain in the limbs, which leads to lower quality of life and tendency to develop neuropsychological symptoms. All of up above are the reasons why it is important to diagnose the disease on time and start enzyme replacement therapy.

Key words: Anderson-Fabry disease, neurologic complications, stroke