

DESET GODINA ISKUSTVA U LIJEČENJU ANDERSON FABRYJEVE BOLESTI U KLINICI ZA NEUROLOGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SESTRE MILOSRDNICE

LUCIJA ZADRO MATOVINA¹, MILJENKA-JELENA JURAŠIĆ¹, IRIS ZAVOREO¹, NEVENA GRBIĆ¹
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, Zagreb i ³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Anderson Fabryjeva bolest je rijetka genetska bolest koja pokazuje X-vezano nasljeđivanje. U podlozi bolesti nalazi se lizosomski poremećaj koji obuhvaća smanjenu aktivnost odnosno odsutnost enzima alfa-galaktozidaze zbog mutacije gena GLA. Prevalencija se procjenjuje na oko 1 na 40 000 stanovnika. Bolest se manifestira predominantno u muškaraca. Posljedica nedostatka enzima alfa galaktozidaze je nakupljanje glikosfingolipida u lizosomima svih tkiva. U kliničkoj se slici najčešće uočavaju simptomi vezani uz moždani, srčani i bubrežni sustav. Neurološka prezentacija uključuje simptome moždanog udara, kao što su hemipareza, vrtoglavica, dizartrijska, hemianopsija te gubitak osjeta. Srčane manifestacije uključuju hipertrofiju lijevog ventrikla, smetnje provođenja, valvularnu insuficijenciju te srčane infarkte. Nefrološki znakovi uključuju proteinuriju te progresivno bubrežno zatajenje uz posljedični nastanak arterijske hipertenzije. Dijagnostika Fabryjeve bolesti obuhvaća laboratorijske pretrage urina te serumske razine globotriaosilceramida. Konačna dijagnoza postavlja se molekularnim genetskim testiranjem. Liječenje Anderson Fabryjeve bolesti moguće je primjenom jednog od dva enzima, algazidaze alfa i algazidaze beta čime se stabilizira i usporava progresiju Fabryjeve bolesti. Smatra se da bi u Hrvatskoj moglo biti oko 80 bolesnika koji boluju od Anderson Fabryjeve bolesti, ali stvarni podatci pokazuju nedovoljno prepoznavanje bolesti.

Ključne riječi: Anderson Fabryjeva bolest, bolest nakupljanja, lizosomska bolest, simptomi, liječenje

Adresa za dopisivanje: Lucija Zadro Matovina, dr. med.
Klinika za neurologiju
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: lucija.zadro@gmail.com

Anderson Fabryjeva bolest je rijedak, X-vezani lizosomski poremećaj koji obuhvaća smanjenu aktivnost odnosno odsutnost enzima alfa-galaktozidaze zbog mutacije gena GLA. Prevalencija se procjenjuje na oko 1 na 40 000 stanovnika. Bolest se manifestira predominantno u muškaraca, heterozigotne žene obično imaju blaže simptome i kasniji nastup simptoma, iako mogu biti i asimptomatske, ali i s potpuno ispoljenom kliničkom slikom (1). Posljedica nedostatka enzima alfa galaktozidaze je nakupljanje glikosfingolipida u lizosomima svih tkiva što potiče proliferaciju i povećanje volumena endotelinih stanica. Poremećaj građe krvnih žila i intraluminalnog tlaka precipitiraju nastanak angiektazije i doliohektazije koje u kombinaciji s

protrombotskim stanjem dovode do okluzije krvnih žila, osobito u području malih penetrantnih arterija što u konačnici rezultira moždanim udarom (2).

U kliničkoj slici najčešće se uočavaju simptomi povezani s moždanim, srčanim i bubrežnim sustavom. Neurološka prezentacija uključuje simptome moždanog udara kao što su hemipareza, vrtoglavica, dizartrijska, hemianopsija te gubitak osjeta. Stopa pojave moždanog udara procjenjuje se na 10-24 %, od čega oko 70 % otpada na moždane udare u području vertebralne cirkulacije. Nije neočekivana i pojava recidivnih moždanih udara. Srčane manifestacije uključuju hipertrofiju lijevog ventrikla, smetnje provođenja,

valvularnu insuficijenciju te srčane infarkte. Nefrološki znakovi uključuju proteinuriju te progresivno bubrežno zatajenje uz posljedični nastanak arterijske hipertenzije. Letalan ishod obično je uzrokovan bubrežnim ili srčanim zatajenjem odnosno moždanim udarom (3).

Fizikalnim pregledom ponekad je moguće primijetiti potkožne nakupine ektatičnih krvnih žila, angiokeratome, najčešće u području trupa. Auskultacijom je moguće evidentirati poremećaje srčanog ritma. U razdoblju djetinjstva i adolescencije često se zbog periferne neuropatije javlja simptom akroparestezija koji se prezentira akutnom ili kroničnom boli u šakama i stopalima. Akutne epizode akroparestezija mogu biti provocirane visokim/niskim temperaturama, stresom, povišenim emocijama i/ili umorom. Od gastrointestinalnih smetnji javlja se proljev i abdominalna bol, a od ostalih simptoma moguća je pojava poremećaja znojenja, najčešće u smislu hipohidroze ili anhidroze, hipoakuzije, senzornog gubitka sluha te paroksizmalne vrtoglavice zbog oštećenja labirinta. *Cornea verticillata* je opacitet rožnice vidljiv procjepnom lampom. Ostali oftalmološki znakovi uključuju lentikularnu kataraktu, aneurizmatsko proširenje i izvijuganost konjunktivalnih i retinalnih krvnih žila (4).

Dijagnostika Fabryjeve bolesti obuhvaća laboratorijske pretrage od kojih se izdvaja mikroskopski pregled urina kojim se u sedimentu urina mogu opaziti kupinasta tjelešca koja su distalne epitelne stanice s akumuliranim globotriaozilceramidom. Moguć je i nalaz proteinurije. Zbog renalnog zatajenja moguć je nalaz elektrolitskog poremećaja. Razina globotriaozilceramida može biti povišena. Konačna dijagnoza postavlja se molekularnim genetskim testiranjem budući da razina globotriaozilceramida i alfa-galaktozidaze A može u heterozigotnih žena biti uredna. Biopsijom kože verificiraju se stanice s povećanim sadržajem lipida. EKG može ukazivati na smetnje provođenja. Radiološkim pretragama utvrđuje se nalaz kardiomegalije. Ultrasonografijom srca verificira se prisutnost ranije nabrojanih znakova srčane bolesti. Neurografijom se može utvrditi smanjena brzina provodljivosti te produžena distalna latencija. Neuroradiološkim slikovnim pretragama mozga prikazuju se moždani udar, dilatacijska arteriopatija, stenoze i okluzije (5).

Liječenje Anderson Fabryjeve bolesti moguće je primjenom jednog od dva enzima, algazidaze alfa i algazidaze beta, čija je učinkovitost veća pri ranom započinjanju liječenja. Enzimska nadomjesna terapija stabilizira i usporava progresiju Fabryjeve bolesti. Transplantacija bubrega je indicirana u slučaju renalnog zatajenja, iako ona ne utječe na progresiju bolesti u drugim organskim sustavima (6).

Smatra se da bi u Hrvatskoj moglo biti oko 80 bolesnika koji boluju od Anderson Fabryjeve bolesti, međutim stvarni podatci ukazuju da ih je prepoznata i liječena tek jedna četvrtina. Od tog broja je u razdoblju od 2008. do 2015. g. dijagnoza Fabryjeve bolesti u 9 slučajeva postavljena u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice. Kao kod mnogih drugih rijetkih nasljednih bolesti od velikog značenja je izrada rodoslovnog stabla koje obuhvaća oboljelog, barem jednu generaciju prije njega i jednu ili više generacija nakon njega. Značenje rodoslovnog stabla je u otkrivanju mogućih oboljelih i što ranijem početku primjene terapije s ciljem smanjenja pojave neuroloških, kardioloških i nefroloških komplikacija koje smanjuju kvalitetu života te su potencijalno i životno ugrožavajuće. U polovine bolesnika koji se liječe u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice dijagnoza je postavljena prije njihove 35. godine života, dok je u ostatku bolesnika dijagnoza postavljena u četvrtom, petom i šestom desetljeću života. Od simptoma koji su neposredno prethodili postavljanju dijagnoze Anderson Fabryjeve bolesti, šest bolesnika imalo je ishemijski moždani udar, dok ih je dvoje imalo hematuriju (tablica 1). Većina bolesnika je, međutim, od djetinjstva ili rane mladosti imala određene simptome (tablica 2). Najčešći neurološki simptomi koji su se

Tablica 1.

Prikaz neposrednih simptoma koji su prethodili postavljanju dijagnoze Anderson-Fabryjeve bolesti bolesnicima u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice

Bolesnici	Dob pri pojavi simptoma neposredno prije dijagnoze	Dob pri postavljanju dijagnoze	Ishemijski moždani udar	Hematurija	Pozitivna obiteljska anamneza
ž., 67 g.	64	64	da	da	nepoznato
ž., 59 g.	50	50	da	ne	nepoznato
ž., 27 g.	bez neposrednih simptoma	24	ne	ne	da
ž., 38 g.	bez neposrednih simptoma	35	ne	ne	da
m., 53 g.	44	44	da	ne	nepoznato
ž., 26 g.	20	20	da	ne	nepoznato
m., 47 g.	24	24	ne	da	ne
ž., 60 g.	43, 43	52	da x 2	ne	nepoznato
m., 31 g.	20	20	da	ne	ne
ž., 36 g.	bez neposrednih simptoma	33	ne	ne	da

Tablica 2.

Prikaz ranih simptoma u bolesnika s Anderson-Fabryjevom bolesti u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice

Bolesnici	Neurološki simptomi	Bubrežni simptomi	Kožni simptomi	Očni simptomi	Srčani simptomi	Dob početka simptoma
ž., 67 g.	akroparestezije, vrtoglavice	kronična renalna insuficijencija	angiokeratom	-	hipertrofija L.V., dijastolička disfunkcija mitralnog ušća	mladost
ž., 59 g.	akroparestezije	-	-	-	-	nakon postavljanja dijagnoze
ž., 27 g.	akroparestezije	-	-	-	-	djetinjstvo
ž., 38 g.	-	renalna hipertenzija	-	netipični za Fabryjevu bolest	-	32 g
m., 53 g.	-	-	-	-	-	-
ž., 26 g.	-	-	-	-	-	-
m., 47 g.	akroparestezije	-	angiokeratomi	-	-	mladost
ž., 60 g.	-	-	-	-	-	-
m., 31 g.	vrtoglavice, dvoslike	-	Raynaudov sindrom, akro-keratomi	-	-	djetinjstvo
ž., 36 g.	vrtoglavice, akroparestezije	-	-	-	-	mladost

javljali tijekom života bolesnika obuhvaćaju akroparestezije (7 bolesnika) i vrtoglavice (3 bolesnika). Od bubrežnih simptoma javila se u jednog bolesnika kronična renalna insuficijencija te renalna hipertenzija u drugog. Jedna bolesnica razvila je simptome disfunkcije srčanog sustava u obliku hipertrofije lijevog ventrikla te dijastoličke disfunkcije mitralnog ušća. Od ostalih simptoma u tri bolesnika verificirani su angiokeratomi, dok je u jednog bolesnika bio prisutan Raynaudov sindrom. Dijelu bolesnika dijagnoza je postavljena ciljanim testiranjem na Fabryjevu bolest u Zavodu za neuroimunologiju i neurogenetiku Klinike za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice, dok je dijelu bolesnika Fabryjeva bolest potvrđena sudjelovanjem u studiji SIFAP 1 koja je provedena u oko 50 centara (KBSCM kao jedan od njih) u 15 europskih država s ciljem utvrđivanja frekvencije javljanja Fabryjeve bolesti. Iako je dio bolesnika inicijalno liječen algazidazom beta zbog razvoja nuspojava trenutno svi bolesnici primaju terapiju algazidazom alfa. Lijek se aplicira svaka dva tjedna hospitalno što omogućuje izvanredno praćenje bolesnika. Predviđeno rutinsko praćenje bolesnika s Anderson Fabryjevom bolesti u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice odvija se jednom godišnje i obuhvaća kontrolu neurološkog, dermatološkog, kardijalnog i renalnog statusa čime se osigurava mogućnost pravovremenog reagiranja na pojavu novih znakova napredovanja bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, German DP, Intern Fabry Disease Study Group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75(1): 65-74.
2. Hilz MJ, Kolodny EH, Brys M, Stemper B, Haendl T, Marthol H. Reduced cerebral blood flow velocity and impaired cerebral autoregulation in patients with Fabry disease. *J Neurol* 2004; 251(5): 564-70.
3. Fabry disease. NIH. Dostupno na URL adresi: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fabry-disease#statistics>. Datum pristupa informaciji: 3. travnja 2018.
4. Yano T, Takahashi R, Yamashita T i sur. Detection of Urinary Mulberry Bodies Leads to Diagnosis of Fabry Cardiomyopathy: A Simple Clue in the Urine Sediment. *Circ Heart Fail* 2017; 10(12): e004538.
5. Moore DF, Ye F, Brennan ML i sur. Ascorbate decreases Fabry cerebral hyperperfusion suggesting a reactive oxygen species abnormality: an arterial spin tagging study. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20(4): 674-83.
6. Alegria T, Vairo F, de Souza MV, Krug BC, Schwartz IV. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Biol* 2012; 35(Supl4): 947-54.

SUMMARY

TEN-YEAR EXPERIENCE IN TREATING ANDERSON-FABRY DISEASE AT THE DEPARTMENT OF NEUROLOGY, SESTRE MILOSRDNICE UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE

L. ZADRO MATOVINA¹, M. J. JURAŠIĆ¹, I. ZAVOREO¹, N. GRBIĆ¹ 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 an X-linked lysosomal disorder that leads to excessive deposition of neutral glycosphingolipids in vascular endothelium of several organs and in epithelial and smooth muscle cells. It is highly suspected in patients with signs and symptoms of a stroke along with previous skin lesions, renal insufficiency and cardiac symptoms. The diagnosis of Fabry disease has considerable implications regarding treatment, management, and counseling. The diagnosis and treatment of Fabry disease sometimes can be challenging. If the family history suggests a diagnosis of Fabry disease, genetic testing and counseling should be offered to all family members, regardless of their sex. **Aim:** Our aim was to present Anderson-Fabry disease and to give an inspection into our clinical experience with Anderson-Fabry patients in order to provide more information for physicians to reconsider and diagnose this rare disease. **Methods:** We performed MEDLINE search and also collected and analyzed information from hospitalization documents of our Anderson-Fabry patients. **Results and Discussion:** It is presumed that there are about 80 patients with Anderson-Fabry disease in Croatia. However, the majority of them are still not recognized, not diagnosed or misdiagnosed. At Department of Neurology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre, ten patients have been treated so far. Half of the patients were diagnosed before age 35 years. Most of the patients were admitted to hospital with symptoms of ischemic stroke. Also, during childhood or early adulthood, most of the patients had some symptoms that were underestimated and were not investigated. Currently, there are two treatment options available, both parenteral. A novel therapeutic, oral pharmacological chaperone, migalastat is being developed and will be available soon to our patients as the first oral Fabry therapy. **Conclusion:** The goal of this article is to introduce physicians more closely to the symptoms, clinical features, diagnostic procedures and treatment options in Anderson-Fabry disease. Reconsidering Fabry disease is important for early diagnosis and early treatment initiation, which will lead to reducing serious complications of unrecognized and untreated disease. As it is a genetically inherited disorder, family tree also plays an important role in detecting the next generation of possible patients. Additional education of physicians should be performed in order to boost awareness of this rare but important disease, as it can be treated with replacement therapy.

Key words: Anderson-Fabry disease, storage disorder, lysosomal disorder, symptoms, treatment