

# ANDERSON-FABRYJEVA NEFROPATIJA – TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI I POGLED U BUDUĆNOST

JELENA ŠIMIĆ<sup>1</sup>, VALENTINO RAČKI<sup>2</sup>, BOŽIDAR VUJIČIĆ<sup>1</sup> i SANJIN RAČKI<sup>1</sup>

*Klinički bolnički centar Rijeka, <sup>1</sup>Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega i <sup>2</sup>Klinika za neurologiju, Rijeka, Hrvatska*

Anderson-Fabryjeva bolest uzrokovana je nedostatnom aktivnošću enzima  $\alpha$ -galaktozidaze A što rezultira nakupljanjem glikosfingolipida u lizosomima stanica različitih organskih sustava. Bolest se nasljeđuje X-vezano te je zastupljena u oba spola, no u muškaraca, koji su hemizigoti za mutirani gen, simptomi se ispoljavaju ranije uz izraženiji fenotip. Nakupljanje u stanicama bubrega uzrokuje isprva reverzibilne, a potom i ireverzibilne patološke promjene u svim segmentima nefrona što dovodi do proteinurije i bubrežne disfunkcije s postepenom progresijom do terminalnog stadija bubrežnog zatajenja. U ovom radu osvrnuli smo se na trenutne terapijske mogućnosti u obliku intravenske enzimske nadomjesne terapije agalzdazom alfa i agalzdazom beta uz noviju peroralnu metodu liječenja molekularnim šaperonima. Razmotreni su trenutni dosezi istraživanja genske terapije ugradnjom funkcionalnog GLA gena u genom bolesnika, što je budućnost liječenja nasljednih bolesti. Pravovremeno prepoznavanje i liječenje Anderson-Fabryjeve bolesti značajno smanjuju mortalitet i morbiditet pacijenata te povećavaju njihovu kvalitetu života.

**Ključne riječi:** Anderson-Fabryjeva bolest, alfa-galaktozidaza A, globotriaozilceramid, enzimska nadomjesna terapija, genska terapija

**Adresa za dopisivanje:** Jelena Šimić, dr. med.  
Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega  
Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka  
Tome Stržića 3  
51000 Rijeka, Hrvatska  
E-pošta: simicjel@gmail.com

## UVOD

Anderson-Fabryjeva bolest (u daljnjem tekstu Fabryjeva bolest) je X-vezana nasljedna lizosomska bolest nakupljanja u kojoj, zbog patološke mutacije GLA gena za enzim  $\alpha$ -galaktozidazu A i posljedične nedostatne enzimske aktivnosti, dolazi do intracelularnog nakupljanja glikosfingolipida što rezultira multiorganskim oštećenjem (1). Do sada je zabilježeno više od 800 genskih varijanti i broj kontinuirano raste, no samo su pojedine dovedene u korelaciju s razvojem bolesti, a najveći dio zabilježenih mutacija ipak nema kliničko značenje (2). Bolest se može razviti u oba spola, no s obzirom da su muškarci hemizigoti za GLA gen, fenotip je izraženiji te se bolest ranije manifestira. Ovisno o vrsti mutacije muškarci mogu imati klasični oblik bolesti kod kojeg postoje vrlo niske aktivnosti enzima ili aktivnosti uopće nema što dovodi do cerebrovaskularnih, bubrežnih te srčanih manife-

stacija bolesti uz akroparestezije, angiokeratome i/ili vrtložastu keratopatiju, dok se kod atipičnog oblika bolest javlja kasnije uz raznolike fenotipske značajke koje mogu varirati od minimalnih simptoma do pune manifestacije bolesti kao u bolesnika s klasičnim oblikom. Žene su se dugo smatrale isključivo nositeljicama mutacije, no posljedično nasumičnoj inaktivaciji X kromosoma u svakoj stanici kod njih se bolest također može manifestirati kao i kod muškaraca s atipičnim oblikom bolesti (1).

U osoba muškog spola dijagnoza Fabryjeve bolesti postavlja se u slučaju snižene aktivnosti  $\alpha$ -galaktozidaze A u leukocitima periferne krvi. Dijagnoza se potvrđuje analizom GLA gena, koja je korisna i u svrhu daljnjeg planiranja specifičnog liječenja. Kod žena se aktivnost enzima nije pokazala dovoljno osjetljivom dijagnostičkom pretragom stoga je za dijagnozu Fabryjeve bolesti potrebno odrediti vrijednosti globotriaozilsfin-

gozina (LysoGb3) ili globotriaosilceramida (Gb3) čije su razine povišene u krvnoj plazmi oboljelih osoba te učiniti gensku analizu (tablica 1) (3).

Tablica 1  
Postavljanje dijagnoze Fabryjeve bolesti

Muškarci	Žene
Snižena aktivnost $\alpha$ -galaktozidaze A u leukocitima ↓ Potvrđivanje dijagnoze analizom GLA gena	Snižena ili uredna aktivnost $\alpha$ -galaktozidaze A u leukocitima + Povišene vrijednosti globotriaosilceramida (LysoGb3) ili globotriaosilceramida (Gb3) u krvnoj plazmi + Prisutnost klinički značajne mutacije GLA gena

## RENALNE POSLJEDICE LIZOSOMSKOG NAKUPLJANJA

Progresivni poremećaj bubrežne funkcije jedan je od glavnih uzroka pobola i smrtnosti u Fabryjevoj bolesti, koji nastaje zbog nakupljanja Gb3 i srodnih glikosfingolipida u lizosomima podocita, stanicama tubula, glomerularnog endotela, mezangija i intersticija. Nakupljanje glikosfingolipida dovodi do multifaktorskog patofiziološkog slijeda koji uključuje oslabljeni energetska metabolizam, povećani oksidativni stres, poremećenu funkciju stanične membrane, membrane lizosoma i autofagosoma te ishemiju i apoptozu bubrežnih stanica (6). U patogenetskom slijedu nazočna je i značajna vaskulopatija koja doprinosi disfunkciji energetskog metabolizma, što zajedno s apoptozom i nekrozom dovodi do razvitka lokalne upalne reakcije (7,8). Navedene promjene konačno dovode do začaranog kruga i ireverzibilnog oštećenja te fibroze tkiva (5). Prvi klinički znakovi slabljenja bubrežne funkcije jesu poliurija i nikturija, koji se javljaju zbog oslabljene mogućnosti koncentriranja urina (6). Oštećenje podocita ima za posljedicu proteinuriju, koja najčešće ne doseže nefrotski stupanj, a može se zamijetiti u drugom desetljeću bolesnikova života (6,7). Proteinurija je u Fabryjevoj bolesti od kliničkog značenja ne samo kod dijagnostike, već i kod praćenja učinka liječenja kao signal aktivnosti bolesti. Ako se bolest ne prepozna i ne započne liječiti na vrijeme, tijekom godina dolazi do ireverzibilnog gubitka podocita što rezultira sklerozom bubrežnih glomerula (7). Navedeno doprinosi postepenom napretku nefropatije koja u muškaraca već u četvrtom desetljeću života dovodi do terminalnog bubrežnog zatajenja (1).

Patohistološka analiza bubrežnog bioptata može biti važan korak pri dijagnozi. Bitno je imati u vidu da standardna patohistološka bojanja dovode do ispiranja lipida te je potrebno pravovremeno obavijestiti patologa o radnoj dijagnozi kako bi se mogle upotrijebiti

alternativne tehnike bojanja koje bi očuvale i istaknule karakteristične lipidne nakupine. Patohistološke promjene uočljive su i u endotelu arterija i arteriola kao i u pripadajućim pericitima i glatkim mišićnim stanicama krvožilja. Elektronskom mikroskopijom vidljivi su sekundarni lizosomi s granuliranim ili češće lameliranim inkluzijama (8).

Najčešći nalaz ultrazvučnog pregleda bubrega u bolesnika s Fabryjevom bolešću su malene homogene ciste predominantno subkapsularne lokalizacije uz hiperehogenost bubrežnog parenhima i smanjenu debljinu bubrežne kore unatoč urednoj veličini bubrega. Magnetnom rezonancijom vidljiva je smanjena kortikomedularna diferencijacija čiji intenzitet nije u korelaciji s razinom bubrežne funkcije (9).

## LIJEČENJE

Terapijski pristup bolesnicima s Fabryjevom bolešću danas se temelji na prevenciji daljnje progresije oštećenja tkiva i organa. Osnovu liječenja čini specifična nadomjesna enzimska terapija uz odgovarajuće simptomatsko liječenje različitih sustavnih manifestacija bolesti. U bolesnika s Fabryjevom nefropatijom korisno je uključiti ACE inhibitore ili blokatore angiotenzinskih receptora radi njihovih učinaka na smanjenje proteinurije te ostalu antihipertenzivnu terapiju prema potrebi. Nužno je prepoznati i liječiti sekundarnu anemiju i poremećaj mineralno-koštanog metabolizma u sklopu kronične bubrežne bolesti te u slučaju napredovanja bubrežne insuficijencije do terminalnog stadija započeti s nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom ili transplantacijom. Srčane se manifestacije mogu kontrolirati medikamentnom terapijom uz tromboprofilaksu antikoagulantima i implantaciju uređaja za kontrolu srčanog ritma prema važećim smjernicama, bolesniku je potrebno osigurati adekvatnu analgeziju, prema potrebi uklanjanje angiokeratoma te preporučiti smanjeni unos masnoća u prehrani (10).

Kod specifičnih mutacija gdje je moguće popraviti sekundarne i tercijarne strukture enzima  $\alpha$ -galaktozidaze A koristi se novoodobrena terapija šaperonima, a trenutno su u tijeku ispitivanja genskog liječenja.

Ne postoji jedinstveni stav o vremenu početka specifičnog liječenja. Tkivne promjene uzrokovane lizosomskim nakupljanjem glikosfingolipida dokazane su već u prenatalnom razdoblju (1) zbog čega se pojedini stručnjaci zalažu za što raniji početak liječenja nakon postavljene dijagnoze klasičnog tipa Fabryjeve bolesti. U svih se bolesnika muškog spola s klasičnim oblikom bolesti svakako preporuča započeti terapiju nakon navršene šesnaeste godine života neovisno o simptomima

tologiji. Liječenje se preporuča i ranije, ako su prisutni znakovi bolesti. U bolesnika s atipičnim oblikom Fabryjeve bolesti i u osoba ženskog spola potrebno je redovito praćenje kako bi se liječenje započelo po prvoj manifestaciji bolesti (11).

Nije utvrđena gornja granica životne dobi bolesnika u kojoj se više ne može očekivati značajna korisnost specifične terapije te započinjanje ili nastavlanje liječenja ne bi bilo indicirano (3), stoga bi se odluka trebala temeljiti na ekspertnoj multidisciplinarnoj procjeni. Prema konsenzusu Europske radne skupine za Fabryjevu bolest iz 2015. godine primjena terapije trebala bi se obustaviti u bolesnika koji zbog nesuradljivosti propuštaju više od 50 % primjena lijeka i zakazane liječničke kontrolne preglede, onih koji svjesno odbijaju primanje terapije te kod pacijenata s perzistentnim teškim ili životno ugrožavajućim infuzijskim reakcijama unatoč primjeni profilaktičkih lijekova. Također je potrebno razmotriti prekid odnosno nezapočinjanje liječenja u bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem u kojih ne dolazi u obzir transplantacijsko liječenje uz istovremeno prisustvo kroničnog srčanog zatajivanja NYHA klase IV, u osoba s očekivanim životnim vijekom manjim od 1 godine te u onih s teškim kognitivnim propadanjem. Upitna je i opravdanost liječenja osoba s atipičnim oblikom bolesti čije je liječenje započeto isključivo zbog prisutnosti neuropatske boli, no kontrola simptoma nije uspostavljena nakon godine dana primjene specifične terapije uz najviše doze analgetske terapije. Kod bolesnika s isključivo kardijalnom manifestacijom bolesti i uznapredovalim stadijem srčanog zatajivanja uz opsežnu fibrozu, prema konsenzusu radne skupine nije indicirano započinjanje specifičnog liječenja (12).

#### *Nadomjesno enzimsko liječenje*

Nadomjesna enzimaska terapija postoji u obliku agalidaze alfa i agalidaze beta. Oba lijeka primjenjuju se intravenski svaka dva tjedna u dozi od 0,2 mg/kg za agalidazu alfa, odnosno 1,0 mg/kg u slučaju primjene agalidaze beta, te oba imaju dokazanu učinkovitost, no do sada nije učinjena studija koja ih izravno uspoređuje (11,13). Primjenjuju se u sporu intravenskoj infuziji, prema preporuci za agalidazu alfa tijekom 40 minuta, dok se za agalidazu beta pri početnim primjenama lijeka savjetuje vremenska titracija do 15 mg/sat, a u slučaju da bolesnik dobro podnosi lijek vrijeme infuzije se tijekom sljedećih terapija može skratiti (14,15). Ako dođe do infuzijske reakcije potrebno je privremeno zaustaviti primjenu nadomjesnog enzimskog liječenja te primijeniti simptomatsku terapiju dostupnim parenteralnim antihistaminikom i parenteralno kortikosteroidima, uz doziranje simptomatskog liječenja prilagođeno tjelesnoj težini i dobi bolesnika prema pripadajućoj uputi o lijeku. Nakon povlačenja simptoma može se nastaviti primjenom infuzije iste

enzimske nadomjesne terapije u dvostruko sporijoj infuziji od inicijalne. Sistemske alergijske reakcije su rijetke (7,11).

U studiji koja je ispitala učinak enzimskog nadomjesne terapije (agalidaze alfa i beta) učinjene su biopsije bubrega u bolesnika dobi 7-33 godine prije početka specifičnog liječenja te nakon pet godina primanja terapije, kada je uočena potpuna regresija Gb3 inkluzija u stanicama glomerularnog endotela i mezangija. U četiri bolesnika koja su primala najveću dozu inkluzije više nisu bile vidljive ni u podocitima (16). Osim što oporavak podocita pozitivno korelira s kumulativnom dozom lijeka, dokazano je da liječenje započeto prije navršene četrdesete godine života rezultira očuvanom bubrežnom funkcijom te smanjenjem hipertrofije miokarda (7). U bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem liječenje se preporuča kako bi se smanjile posljedice lizosomske akumulacije u ostalim organskim sustavima i na taj način smanjilo ukupni pobol i smrtnost (11).

Intravenski primijenjeni rekombinantni enzimi često uzrokuju stvaranje IgG protutijela. Protutijela se stvaraju kod pacijenata neovisno o tome jesu li liječeni aglazidazom alfa ili beta te su križno reaktivna na oba enzimaska pripravka, no primijećeno je da je imunološka reakcija češća u muškaraca s „nonsense“ mutacijom. Cochraneova meta-analiza iz 2016. godine ukazuje da serokonverzija nije imala učinak na kliničke ishode pacijenata na enzimskoj terapiji (13). Novija studija Lendersa i sur. iz 2018. godine zabilježila je bolje renalne i kardijalne ishode kod eskalacije doza nadomjesne enzimskog terapije u svrhu zasićenja prisutnih protutijela, no zamijećen je i porast samih protutijela te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdio dugoročni klinički učinak viših doza lijeka (17). Svojstva nadomjesne enzimskog terapije mogu se poboljšati povećanjem bioraspodivnosti lijeka. Nadalje, moguće smanjenje imunološke reakcije leži u novim kemijskim spojevima, koji se trenutno testiraju na animalnim modelima, kao što je modifikator  $\alpha$ -N-acetilgalaktozaminidaze (18).

#### *Farmakološko šaperonsko liječenje*

Najnoviji lijek dostupan na tržištu je migalastat, proteinski šaperon koji se reverzibilno veže na aktivno mjesto postojećeg, pogrešno strukturiranog enzima u stanicama te ga adekvatno prostorno orijentira kako bi enzym bio funkcionalan i prošao kontrolu kvalitete u endoplazmatskom retikulumu stanice. Na taj način stabilizira se transport enzima u lizosome gdje služi za razgradnju štetnih Gb3 inkluzija. Nakon ulaza u lizosome dolazi do disocijacije šaperona zbog niskog pH i povišenog afiniteta vezivanja za Gb3 (19). Lijek je odobren u Europskoj uniji za liječenje bolesnika s Fabryjevom bolešću od navršene 16 godina, a prednost je što se primjenjuje peroralno, u dozi od jedne kapsule od

123 mg svakog drugog dana te se zbog načina primjene ne stvara imunološka reakcija na djelatnu tvar kao što je to slučaj sa enzimskom nadomjesnom terapijom (20).

Migalastat nije moguće primijeniti u svih bolesnika, već samo u onih koji imaju mutacije podložne terapiji šaperonima, a navedene su u uputi o lijeku (20). Prema podatcima dobivenima probirom novorođenčadi te pregledom ostale dostupne literature utvrđeno je da 35–50 % bolesnika ima mutaciju koja je podložna terapiji migalastatom (19). U istraživanju koje je pratilo učinak šaperonske terapije tijekom dvije godine uočeno je da je u bolesnika s podložnim mutacijama usporeno napredovanje kronične bubrežne bolesti uz regresiju hipertrofije lijeve klijetke, što je prednost u odnosu na enzimsku nadomjesnu terapiju čiji je učinak na hipertrofiju miokarda nedosljedan. Analizom kapilara intersticija nije primijećeno značajno smanjenje inkluzija nakon šest mjeseci liječenja u usporedbi s placebo, no nakon dvije godine skupina bolesnika liječena migalastatom s odgovarajućim mutacijama imala je značajno manje Gb3 inkluzija u kapilarama bubrežnog intersticija te sniženu koncentraciju plazmatskog LysoGb3 (21). Također, usporedbom šaperonske terapije s enzimskom nadomjesnom terapijom u studiji koja je trajala 18 mjeseci zabilježen je podjednaki učinak obih terapijskih pristupa na progresiju nefropatije i sniženje plazmatskog LysoGb3 (19). Nadalje, novije studije su pokazale da je u skupini pacijenata liječenih migalastatom znatnije viša razina  $\alpha$ -galaktozidaze A nego u skupini liječenih nadomjesnom enzimskom terapijom, uz manje nuspojave i slabiju imunološku reakciju (22). Nažalost, s obzirom da se lijek iz organizma pretežno izlučuje urinom, primjena migalastata je ograničena u bolesnika s uznapredovalom kroničnom bubrežnom bolesti. Prema uputi o lijeku, migalastat se ne preporuča primjenjivati u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti četvrtog i petog stupnja (eGFR manji od 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Također, zabilježen je toksički učinak na plod kod animalnih modela pa je potrebno izbjegavati primjenu lijeka u žena fertile dobi koje ne koriste kontracepciju (20).

#### Genska terapija

Genska terapija zasigurno je budućnost liječenja svih poznatih genetskih poremećaja pa tako i u slučaju Fabryjeve bolesti. Ubrzani razvoj genske terapije u posljednje vrijeme posljedica je ponajprije ogromnog napretka u analizi gena i mogućnosti popravljavanja mutacija, ali i sve jeftinijih mogućnosti genetskog sekvencioniranja koji će omogućiti individualiziranu terapiju u bolesnika s genskim poremećajima (23). Postoji nekoliko mogućih pristupa genskoj terapiji, no kod Fabryjeve bolesti trenutno je u fokusu *ex-vivo* modifikiranje matičnih stanica uz pomoć virusnih vektora ili metodom CRISPR (engl. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) te *in vivo* sustavna ili lokali-

zirana transfekcija stanica uz pomoć virusnih vektora (24). Osnovni cilj obih tipova liječenja implementacija je funkcionalnog GLA gena u genom stanica. U animalnim modelima se to zasad pokazalo kao siguran i učinkovit način za dugotrajni porast enzimske aktivnosti  $\alpha$ -galaktozidaze A, uz najveći uspjeh pri korištenju rekombinativnih adenoasociranih virusnih vektora (24,25). U humanom modelu kanadski su znanstvenici trenutno najbliži rješenju, koristeći *ex-vivo* modifikaciju CD34+ matičnih stanica s lentiviralnim vektorima što je trenutno u drugoj fazi kliničkog ispitivanja uz obećavajuće rane rezultate (27). Sličan pristup trenutno je u ispitivanju kompanije iz Sjedinjenih Američkih Država, koja je nedavno objavila da je u jednog bolesnika i dalje povišena enzimska aktivnost 18 mjeseci nakon genske terapije te je analizom koštane srži utvrđeno da se i dalje reproduciraju stanice koje imaju ugrađeni viralni vektor (28). Održavanje trajne enzimske aktivnosti s jednokratnom primjenom lijeka je glavni cilj razvijanja ovog tipa liječenja, što je veliki korak prema možebitnom izliječenju Fabryjeve bolesti.

#### ZAKLJUČAK

Rastuća dostupnost biokemijske i molekularne dijagnostike Anderson-Fabryjeve bolesti daje nadu za pravovremeno otkrivanje što većeg broja zahvaćenih osoba. U osoba muškog spola dijagnoza se može postaviti ako se utvrde niske razine aktivnosti  $\alpha$ -galaktozidaze A u leukocitima periferne krvi uz daljnju gensku analizu, dok su kod žena, s obzirom na slučajnu inaktivaciju X kromosoma u stanicama organizma, moguće uredne vrijednosti enzimske aktivnosti zbog čega je potrebna analiza GLA gena te određivanje razine LysoGb3 ili Gb3 u plazmi. Rana identifikacija bolesnika s Fabryjevom nefropatijom, u stupnju kada je specifičnim liječenjem još uvijek moguće postići oporavak oštećenja podocita, endotela glomerula, stanica tubula, mezangija i intersticija te spriječiti nastanak ireverzibilnih tkivnih promjena, vodi boljem preživljenju i kvaliteti života bolesnika. Prema sadašnjim uvriježenim stavovima, specifično liječenje enzimskom nadomjesnom terapijom ili šaperonima započinje se nakon prve manifestacije bolesti osim u muškaraca s klasičnim oblikom bolesti kod kojih se liječenje primjenjuje najkasnije nakon 16. godine života bez obzira je li izražena klinička slika. Ipak, ostaje za utvrditi optimalnu dob za započinjanje terapije u svrhu prevencije nastanka tkivnih oštećenja te dugoročne prednosti ali i nedostatke enzimske nadomjesne terapije i novog peroralnog liječenja šaperonima. Zbog velikog napretka u mogućnostima genske terapije postoji veliki optimizam da će se u skorije vrijeme primijeniti način liječenja svih genskih bolesti, pa tako i Fabryjeve bolesti.



## L I T E R A T U R A

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
2. GLA gene homepage [Internet]. Leiden (NL): LOVD-team. c2018 [citirano 14. rujna 2018.]. Dostupno na: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/GLA>
3. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE i sur. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2017; 284-93.
4. Safyan R, Whybra C, Beck M, Elstein D, Altarescu G. An association study of inflammatory cytokine gene polymorphisms in Fabry disease. *Eur Cytokine Netw* 2006 ; 17: 271-5.
5. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol* 2014 ;15: 72.
6. Kes P, Basic-Jukić N. Kidneys in Anderson-Fabry disease. *Acta Clin Croat* 2005; 44: 59-63.
7. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ i sur. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018; 123: 416-27.
8. Alroy J, Sabnis S, Kopp J. Renal Pathology in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; (3): 134-8..
9. Lidove O, Klein I, Lelièvre JD i sur. Imaging Features of Fabry Disease. *Am J Roentgenol* 2006; 186(4): 1184-91.
10. Merkler M, Pećin I, Šimić I i sur. Fabryjeva bolest – smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. *Lijec Vjesn.* 2014; 136: 133-5.
11. Mauer M, Kopp J. Fabry disease: Treatment. UpToDate [Internet]. 2018 [citirano 14. rujna 2018.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-treatment>
12. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F i sur. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 36.
13. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP i sur. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;7 [citirano 14. rujna 2018.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481759/pdf/CD006663.pdf>
14. Replagal - European public assessment report (EPAR) [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency. c2008 [citirano 28. siječnja 2019.] Dostupno na: Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/replagal>
15. Fabrazyme - European public assessment report (EPAR) [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency. c2009 [citirano 28. siječnja 2019.] Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fabrazyme>
16. Tondel C, Bostad L, Larsen KK i sur. Agalsidase Benefits Renal Histology in Young Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:137-48.
17. Lenders M, Neußer LP, Rudnicki M i sur. Dose-Dependent Effect of Enzyme Replacement Therapy on Neutralizing Antidrug Antibody Titers and Clinical Outcome in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 2879-89
18. Tajima Y, Kawashima I, Tsukimura T i sur. Use of a Modified  $\alpha$ -N-Acetylgalactosaminidase in the Development of Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 569-80.
19. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP i sur. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017; 54: 288-96
20. Galafold - European public assessment report (EPAR) [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency. c2016. [Citirano 14. rujna 2018.] Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/galafold>
21. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K i sur. Treatment of Fabry’s Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016; 375: 545-55.
22. Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X i sur. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med* 2017; 19: 430-8.
23. Judge DP, Okwuosa IS, Hagege AA. GLA-Ring Opportunities and Challenges for Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(23): 2564-6.
24. Ruiz de Garibay AP, Solinís MÁ, Rodríguez-Gascón A. Gene Therapy for Fabry Disease: A Review of the Literature. *BioDrugs* 2013; 27(3): 237-46.
25. Grieger JC, Samulski RJ. Adeno-Associated Virus Vectors: Biology, Manufacturing, and Clinical Applications. *Methods Enzymol* 2012; 507: 229-54.
26. Ziegler RJ, Cherry M, Barbon CM i sur. Correction of the Biochemical and Functional Deficits in Fabry Mice Following AAV8-mediated Hepatic Expression of  $\alpha$ -galactosidase A. *Mol Ther* 2007; 15(3): 492-500.
27. Gene therapy used to treat Fabry disease - a world first [Internet]. Alberta (CA): Alberta Health Services. c2018 [citirano 14. rujna 2018.] Dostupno na: [https://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2017-02/ahs-gtu021517.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2017-02/ahs-gtu021517.php)
28. AVROBIO Announces Updated Clinical Data for AVR-RD-01 Gene Therapy in Fabry Disease [Internet]. Cambridge (MA):AVROBIO Inc. c 2018 [citirano 28. siječnja 2019.]. Dostupno na: <https://globenewswire.com/news-release/2018/10/01/1587610/0/en/AVROBIO-Announces-Updated-Clinical-Data-for-AVR-RD-01-Gene-Therapy-in-Fabry-Disease.html>

## SUMMARY

### ANDERSON-FABRY NEPHROPATHY – CURRENT THERAPEUTIC OPTIONS AND FUTURE PERSPECTIVES

J. ŠIMIĆ<sup>1</sup>, V. RAČKI<sup>2</sup>, B. VUJIČIĆ<sup>1</sup> and S. RAČKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rijeka University Hospital Centre, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Dialysis and Renal Transplantation, Rijeka and <sup>2</sup>Rijeka University Hospital Centre, Department of Neurology, Rijeka, Croatia

Anderson-Fabry disease is a lysosomal storage disorder caused by insufficient  $\alpha$ -galactosidase A enzyme activity. It is a hereditary X-linked disease that affects both men and women, although males express more typical symptoms at earlier age since they are hemizygotes for the mutated gene. Accumulation of glycosphingolipids in kidney cells has an impact on all nephron segments and causes proteinuria with progressive renal dysfunction, which can ultimately end in terminal renal failure. In this review of the literature, we present therapeutic options including intravenous enzyme replacement therapy with agalsidase alpha and agalsidase beta and oral treatment with molecular chaperons for patients with amenable mutations. Moreover, we investigated current progress in gene therapy of Fabry disease, which is an evolving field with promising results. Timely recognition and early start of treatment significantly reduces morbidity and mortality of patients with Fabry disease, leading to improved quality of life.

**Key words:** Anderson-Fabry disease, alpha-galactosidase A, globotriaosylceramide, enzyme replacement therapy, gene therapy