

# Transplantacija bubrega i Fabryeva bolest

---

**Boca, Ani**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:853594>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Ani Boca

TRANSPLANTACIJA BUBREGA I FABRYEVA BOLEST

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Ani Boca

TRANSPLANTACIJA BUBREGA I FABRYEVA BOLEST

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Izv.prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 20.5.2024. u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. Nasl.doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med. (predsjednik Povjerenstva)
2. Izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.
3. Izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

Rad sadrži 27 stranica, 0 slika, 1 tablicu, 13 literaturnih navoda.

## ZAHVALE I POSVETE

*Zahvaljujem se mentoru izv.prof.dr.sc. Deanu Markiću, dr.med. na podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se mojoj obitelji, prijateljima i dečku koji su svih 6. godina bili uz mene te zbog kojih su neki teški trenutci bili puno lakši.*

*Ovaj rad posvećujem mojoj teti Ani i noni Nevenki koje više nisu s nama, ali znam di bi bile vrlo ponosne.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. ANATOMIJA BUBREGA.....	1
1.2. HISTOLOGIJA BUBREGA.....	3
2. SVRHA RADA .....	4
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	5
3.1. TRANSPLANTACIJA BUBREGA.....	5
3.2. INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA.....	5
3.2.1. KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST .....	6
3.2.1.1.SIMPTOMI KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI .....	7
3.3. KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA .....	8
3.4. PRIMATELJ BUBREGA .....	8
3.5. ODABIR DONORA BUBREGA .....	9
3.6. NEFREKTOMIJA DONORA.....	10
3.7. TRANSPLANTACIJA BUBREGA.....	11
3.8. FABRYEVA BOLEST .....	13
3.8.1. POVIJEST OTKRIVANJA BOLESTI .....	14
3.8.2. PATOFIZIOLOGIJA FABRYEVE BOLESTI .....	15
3.8.3. SIMPTOMI FABRYEVE BOLESTI .....	16
3.8.4. FABRYEVA NEFROPATIJA.....	17
3.8.5. DIJAGNOZA FABRYEVE BOLESTI .....	18
3.8.6. LIJEČENJE FABRYEVE BOLESTI.....	18
3.8.7. TRANSPLANTACIJA BUBREGA U FABRYEVOJ BOLESTI .....	19
3.8.8. DONACIJA BUBREGA OD ŽIVOG ROĐAKA KOD PACIJENATA S FABRYEVOM BOLESTI.....	20
4. RASPRAVA .....	21
5. ZAKLJUČAK .....	22
6. SAŽETAK.....	23
7. SUMMARY .....	24
8. LITERATURA.....	25
9. ŽIVOTOPIS.....	27

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

DBD – eng. *Donation after brain death*

DCD – eng. *Donation after circulatory death*

DM – diabetes mellitus

ECS – eng. *Expanded Criteria Donors*

eGFR – eng. *Estimated glomerular filtration rate*

ERT – eng. *Enzyme Replacement Therapy*

ESRD – eng. *End Stage Renal Disease*

Gb3 - globotriaosilceramid

GBM – glomerularna bazalna membrana

HCV – hepatitis C virus

HIV – eng. *Human Immunodeficiency Virus*

ITM – indeks tjelesne mase

KBB – kronična bubrežna bolest

KDIGO – eng. *Kidney Disease/ Improving Global Outcome*

KDPI – eng. *Kidney Donor Profile Index*

KDRI – eng. *Kidney Donor Risk Index*

SDC – eng. *Standard Criteria Donors*

## 1. UVOD

Fabryeva bolest klasificirana je kao rijetka X-vezana bolest uzrokovana potpunim ili djelomičnim nedostatkom enzima alfa-galaktozidaze A, zbog mutacija gena GLA. Ovaj poremećaj dovodi do intracelularnog taloženja globotriaosilceramida (Gb3) povezanog s povećanim razinama Gb3 u plazmi. Većina simptoma bolesti, koji uključuju bubrege, srce i živčani sustav, rezultat su ovog progresivnog taloženja Gb3. Incidencija se procjenjuje na 1:50,000 do 1:117,000 kod muškaraca. Fabryeva nefropatija započinje mikroalbuminurijom i/ili proteinurijom, koje se uglavnom javljaju u djetinjstvu. Stoga, progresivni pad bubrežne funkcije može započeti u mladoj dobi i razviti se u zatajenje bubrega, zahtijevajući dijalizu ili transplantaciju bubrega. Terapija nadomjeskom enzima (ERT od eng. enzyme replacement therapy), dostupna od 2001. za Fabryevu bolest, sve se više uvodi u kliničku praksu, s općenito pozitivnim kratkoročnim i dugoročnim učincima. Transplantacija bubrega predstavlja važnu terapijsku opciju za Fabryevu nefropatiju kod pacijenata koji dosegnu stadij terminalne bubrežne bolesti, ali malo se zna o dugoročnim ishodima, ukupnom preživljavanju pacijenata ili mogućoj ulozi ERT-a nakon transplantacije.(1)

### 1.1. ANATOMIJA BUBREGA

Bubreg je parni organ koji je smješten u retroperitonealnom prostoru. Bubrezi sudjeluju u životno važnoj funkciji, a to je stvaranje mokraće. Bubrezi su organi oblika graha, s medijalnom udubinom i lateralnom konveksnošću, teže od 150 do 200 g kod muškaraca i otprilike od 120 do 135 g kod žena. Dimenzije su obično duljina od 10 do 12 cm, širina od 5 do 7 cm i debljina od 3 do 5 cm. Svaki bubreg je otprilike veličine zatvorene šake.(2) Oba gornja pola obično su orijentirana malo medijalno i posteriorno, u odnosu na donje polove. Nadalje, desni bubreg obično je malo niži u položaju od lijevog bubrega zbog položaja jetre.



Bubrezi su sastavljeni od dvije regije: korteksa (kore) i medule (srži). Korteks se nalazi na i između piramida bubrega (*pyramide renales*) i tamo tvori *columnne renales*. Sastavljen je od bubrežnih korpuskula (*corpusculum renale*) zbog kojih je korteks zrnat. Sadrži uvijene tubule (*pars convoluta*), radijarne izdanke srži (*striae medullares corticis*), te ravne tubule (*pars radiata*). Medula se sastoji od 10 do 20 već spomenutih piramida (*pyramide renales*). Piramide su konične strukture formirane sakupljanjem tubula u meduli, orijentirane s bazom prema korteksu i vrhovima prema hilusu (*hilus renalis*) što je ulaz u prostor koji se naziva *sinus renalis*. Papile (*papille renales*) na vrhovima piramida protežu se u male čašice i dreniraju putem sakupljačkih kanala na njihovim vrhovima, u područje koje se zove *area cribrosa*. Sakupljački kanal i skup nefrona koje drenira nazivaju se lobulom.(2-3)

Nefroni su funkcionalne jedinice bubrega. U prosječnom odraslom bubregu nalazi se otprilike 2 milijuna nefrona. Aferentna arteriola (*arteriola afferens*) opskrbljuje mrežu kapilarnih petlji nazvanu *glomerulus*, koju okružuje dvostruki sloj epitela, Bowmanova kapsula, kako bi zajedno formirali bubrežni korpuskul. Eferentna arteriola (*arteriola efferens*) odvodi krv iz glomerula i postaje *vasa recta* (peritubularne kapilare) koja opskrbljuje bubrežne tubule. Nakon Bowmanove kapsule slijede proksimalni zavijeni tubul (*tubulus contortus I. reda*), Henleova petlja koja ima izgled slova U, sastoji se od silaznog (tanki segment) i uzlaznog kraka (debeli segment), distalni zavijeni tubul (*tubulus contortus II. reda*), spojni tubul, kortikalni sabirni kanal, medularni sabirni kanal, papilarni kanal, mala čašica, velika čašica, bubrežna zdjelica (pijekon) i ureter. Tubuli počinju u korteksu, spuštaju se u medulu, prave petlju u rubu Henleove petlje, i penju se prema korteksu u blizini početnog bubrežnog korpuskula.(2-4)

## 1.2. HISTOLOGIJA BUBREGA

Barijera glomerularne filtracije bubrežnog korpuskula sastoji se od endotela glomerularnih kapilara, glomerularne bazalne membrane (GBM) i visceralnog sloja Bowmanove kapsule koji sadrži podocite koji se protežu oko kapilara. Noge koje se protežu od podocita povezuju se, ostavljajući prostore između njih nazvane filtracijski procjepi. GBM se sastoji od lamine rara externa, lamine rara interna i lamine densa. Parijetalni sloj Bowmanove kapsule sastoji se od jednostavnog pločastog epitela.(2) Odvojen je Bowmanovim prostorom od visceralnog sloja. Mezangijalne stanice nalaze se diljem bubrežnog korpuskula izvan kapilara. Jukstaglomerularni aparat sastoji se od specijaliziranih mezangijalnih stanica izvan bubrežnog korpuskula, jukstaglomerularnih stanica (koje luče renin) i macule dense. Jukstaglomerularni aparat je važan za regulaciju svakog neurona u bubregu.

Bubrezi obavljaju nekoliko važnih funkcija, uključujući izlučivanje otpadnih produkata poput amonijaka i ureje, regulaciju elektrolita i ravnotežu kiselina i baza. Igraju ključnu ulogu u kontroli krvnog tlaka i održavanju intravaskularnog volumena putem renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Odgovorni su za resorpciju aminokiselina, elektrolita, kalcija, fosfata, vode i glukoze, kao i sekreciju hormona kalcitriola i eritropoetina.(2)

## 2. SVRHA RADA

Fabryeva bolest zahvaća bubrege kod gotovo svih muških i kod mnogih ženskih pacijenata, rezultirajući terminalnom bubrežnom bolesti (ESRD od eng. end stage renal disease) i ranim smrtnim ishodom. Zna se da u sklopu Fabryeve bolesti bubrezi mogu biti zahvaćeni rano u životu, čak i tijekom djetinjstva, i kod muškaraca i žena. Progresivno pogoršanje bubrežne funkcije rezultira ESRD-om kod većine bolesnika oko 50. godine života. Kod pacijenata s Fabryevom bolešću preživljavanje na dijalizi je smanjeno u usporedbi s pacijentima s drugim bubrežnim bolestima; međutim, transplantacija bubrega omogućuje zadržavanje presadaka i bolje preživljavanje pacijenata te lakši način života. Krajnji cilj ERT-a i drugih terapija trebao bi biti prevencija manifestacija bolesti. Svrha ovoga rada ukazati na važnost transplantacije bubrega kod osoba koje su u sklopu Fabryeve bolesti dobile kroničnu bubrežnu bolest (KBB).

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Transplantacija bubrega često je najpoželjniji način liječenja za one s terminalnom bubrežnom bolesti. Disciplina transplantacije bubrega iznimno je napredovala tijekom posljednjih 50 godina. Pacijenti s terminalnom bubrežnom bolesti imaju bolje dugoročno preživljavanje ako su stavljeni na listu čekanja i podvrgnuti transplantaciji bubrega, nego oni koji ostaju na dijalizi.

Štoviše, oni koji se podvrgnu transplantaciji često imaju bolju kvalitetu života i predviđeno preživljavanje od 10 godina više, u odnosu na one koji ostaju na dijalizi. Od kada je transplantacija bubrega prvi put uspješno izvedena kod jednojajčanih blizanaca od strane dr. Josepha Murraya (dobitnik Nobelove nagrade za medicinu) 1954. godine, došlo je do velikih napretka u transplantaciji i imunologiji, što omogućuje širi odabir prihvatljivih donora i primatelja.(5)

Bitno je naglasiti kako je prva transplantacija bubrega u Rijeci učinjena 1971. pod vodstvom prof. dr. sc. Vinka Frančiškovića.

#### 3.2. INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA

Incidencija terminalne bubrežne bolesti brzo raste. Najčešći uzroci zatajenja bubrega su dijabetes i hipertenzija. Ostali uzroci ESRD-a grupiraju se u prerenalne (kronične ili akutne ishemije), renalne (glomerulonefritis, fokalno-segmentalna glomeruloskleroza) ili postrenalne kategorije (refluksna nefropatija, opstrukcija). Pacijenti koji dosegnu stadij KBB-a 4, što korelira s procijenjenom stopom glomerularne filtracije (eGFR od eng. estimated glomerular filtration rate) manjom od 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, trebaju se obratiti nefrologu i educirati o zatajenju bubrega i opcijama liječenja, uključujući transplantaciju.

U odsutnosti kontraindikacija za transplantaciju, nefrolog će uputiti pacijenta u transplantacijski centar, osim što će pokrenuti potrebne intervencije za moguće pokretanje dijalize. Postoji jasna korist u preživljavanju za primatelje transplantacije bubrega u odnosu na one koji ostaju na dijalizi. Duljina vremena provedena na dijalizi neovisan je čimbenik rizika za lošije ishode.(5)

### 3.2.1. KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

Kronična bolest bubrega (KBB) definira se kao prisutnost oštećenja bubrega ili eGFR-a manje od 60 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>, koje traje 3 mjeseca ili duže. To je stanje progresivnog gubitka funkcije bubrega, što u konačnici rezultira potrebom za dijalizom ili transplantacijom. Oštećenje bubrega odnosi se na patološke abnormalnosti koje su dijagnosticirane slikovnim pretragama ili biopsijom bubrega, abnormalnostima u urinarnom sedimentu ili povećanim stopama izlučivanja albumina u urinu. Klasifikacija KBB prema KDIGO (eng. Kidney Disease/ Improving Global Outcome) iz 2012. preporučuje detalje o uzroku KBB i klasificira ga u 6 kategorija na temelju eGFR-a (G1 do G5, pri čemu je G3 podijeljen na 3a i 3b) (tablica 1). Također uključuje stupnjevanje na temelju tri razine albuminurije (A1, A2 i A3), pri čemu se svaka faza KBB-a kategorizira prema omjeru albumin-kreatinina u urinu (mg/g) ili (mg/mmol). (6)

Tablica1. Klasifikacija KBB-a na temelju eGFR-a (G) i na temelju razine albuminurije (A) (6)

---

G1: GFR 90 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> i više

G2: GFR 60 do 89 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>

G3a: GFR 45 do 59 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>

G3b: GFR 30 do 44 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>

G4: GFR 15 do 29 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>

G5: GFR manje od 15 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>

A1: ACR manje od 30 mg/g (manje od 3,4 mg/mmol)

A2: ACR 30 do 299 mg/g (3,4 do 34 mg/mmol)

A3: ACR veće od 300 mg/g (veće od 34 mg/mmol)

---

Klasifikacija KBB-a korisna je u identifikaciji prognostičkih pokazatelja povezanih s smanjenom funkcijom bubrega i povećanom albuminurijom. Međutim, negativna strana upotrebe klasifikacijskih sustava je moguća pogreška u dijagnozi KBB-a, posebno kod starijih osoba.(6)

### 3.2.1.1.SIMPTOMI KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Rani stadiji KBB-a su asimptomatski, a simptomi se manifestiraju tek u stadijima 4 ili 5. To se obično otkriva rutinskom analizom krvi ili urina. Neki uobičajeni simptomi i znakovi u ovim stadijima KBB-a su: mučnina, povraćanje, gubitak apetita, umor i slabost, poremećaji spavanja, oligurija, smanjena mentalna sposobnost, trzanje mišića i grčevi, oticanje stopala i gležnjeva, perzistentan svrbež, bol u prsima zbog uremičkog perikarditisa, nedostatak zraka zbog plućnog edema te hipertenzija.

Fizikalni pregled često nije od pomoći, ali pacijenti mogu imati: hiperpigmentaciju kože, ožiljke od svrbeža, perikardijalno trenje zbog uremičkog perikarditisa, „uremički mraz“ gdje visoke razine urea nitrata u krvi rezultiraju ureom u znoju.(6)

### 3.3. KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA

Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju bubrega su teške srčane ili plućne bolesti, aktivna maligna bolest, aktivna infekcija, aktivna zlouporaba droga i nekontrolirana psihička bolest.

Relativne kontraindikacije su varijabilne i mogu se razlikovati ovisno o ustanovi i geografskoj regiji, a neke od njih su: morbidna pretilost s preporučenim indeksom tjelesne mase (ITM) manjim od 40 kg/m<sup>2</sup>, povijest nepridržavanja rasporeda dijalize ili uzimanja lijekova, psihički problemi i ograničeno očekivano trajanje života (kraće trajanje života u odnosu na predviđeno vrijeme čekanja za bubreg).(5)

### 3.4. PRIMATELJ BUBREGA

Prije transplantacije, potrebno je detaljno procijeniti potencijalnog primatelja. Urološka evaluacija ima za cilj utvrditi sposobnost mokraćnog mjehura za transplantaciju te identificirati potrebu za nefrektomijom prije transplantacije. Bitno je da primatelj bubrega ima dobro funkcionalan donji dio urinarnog trakta, što je posebno važno kod pacijenata kod kojih je određena urološka abnormalnost dovela do KBB-a. Bubrežno zatajenje može nastati zbog kongenitalnih abnormalnosti (kao što su spina bifida, Prune-Belly sindrom) i stečenih abnormalnosti (poput tuberkuloze mjehura te neurogenog mjehura). Kako bi se spriječilo uništenje transplantanta kod takvih pacijenata, potrebno je riješiti abnormalnost prije transplantacije. Većina pacijenata zahtijeva kirurško liječenje, dok je manjem broju potrebna nefrektomija vlastitih bubrega. Nefrektomiju treba provesti kod pacijenata čiji bubrezi ometaju transplantaciju ili mogu negativno utjecati na transplantant. Važno je naglasiti da kod većine pacijenata nije potrebno ukloniti bubrege.

Također, bitno je znati koje komorbiditete ima pacijent. Najveću ulogu u tome imaju kardiovaskularne bolesti i diabetes mellitus (DM). Kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima ponekad se mora napraviti revaskularizacija miokarda te saznati kakve su krvne žile zdjelice uz pomoć RTG-a i Doppler sonografije. Kada je riječ o dijabetičarima, njima se mora učiniti periferna angiografija te koronarografija.(7)

### 3.5. ODABIR DONORA BUBREGA

Postoje dva tipa donora bubrega: živi i umrli. Umrli donori se dijele na one koji su moždano mrtvi (DBD od eng. Donation after brain death) i one koji doniraju nakon srčane smrti (DCD od eng. Donation after circulatory death). Kao što naziv sugerira, donori koji su moždano mrtvi su oni koji su zadovoljili formalne kriterije za testiranje moždane smrti. Donori DCD-a su pacijenti koji, iako ne ispunjavaju kriterije za formalnu moždanu smrt, smatraju se od neurologa kao osobe u kojih ne postoji mogućnost neurološkog oporavka. U slučaju donacije DCD-a, postupak ne može započeti dok srce ne prestane kucati i dok liječnik ne proglasi pacijenta mrtvim. Donori se mogu podijeliti na dvije skupine kako bi se mogla potencijalno ocijeniti kvaliteta organa. Stoga su umrli donori definirani kao oni koji ispunjavaju standardne kriterije (SCD od eng. Standard Criteria Donors) ili pripadaju donorima proširenih kriterija (ECD od eng. Expanded Criteria Donors). ECD povezani su s kraćim trajanjem presatka zbog faktora rizika donora: dob iznad 60 godina, ili oni između 50 do 59 godina s poviješću hipertenzije, koncentracijom kreatinina iznad 1,5 mg/dL, ili cerebrovaskularnim uzrokom smrti. SCD i ECD klasifikacija konačno su zamijenjene 2014. godine indeksom profila donora bubrega (KDPI od eng. Kidney Donor Profile Indeks) objektivnijom mjerom kvalitete presatka. KDPI se izvodi iz indeksa rizika donora bubrega (KDRI od eng. Kidney Donor Risk Index), a to je postotak donora u referentnoj populaciji koji ima KDRI bodove manje ili jednake KDRI bodovima donora. Čimbenici korišteni u određivanju KDPI-a su



dob donora, etnička pripadnost, kreatinin, povijest hipertenzije ili DM-a, uzrok smrti, visina i težina, status HCV-a (hepatitis C virus) i DCD-a. Višestruka istraživanja su pokazala da je transplantacija bubrega, koristeći bubreg visokog KDPI, još uvijek povezana s značajnim smanjenjem morbiditeta i poboljšanjem očekivanog životnog vijeka i ostaje strategija liječenja koja štedi troškove liječenja u usporedbi s pacijentima koji ostaju na dijalizi.(5)

Donacije bubrega živog donora nude najbolje preživljavanje presatka i primatelja, čak i kada se uzme u obzir razmjena bubrega, što uključuje prijevoz organa prije presađivanja. Trenutni kriteriji za prihvatljivost su dob od 18 do 70 godina, indeks tjelesne mase (ITM) manji od 35 kg/m, bez aktivne maligne bolesti, bez aktivne infekcije i adekvatna funkcija bubrega ( $\sim eGFR > 80$ ). Apsolutne kontraindikacije su ITM veći od 40 kg/m, dijabetes, aktivna maligna bolest, HIV (od eng. Human Immunodeficiency Virus) pozitivna osoba, eGFR manji od 70 mL/min/1.72m<sup>2</sup>, albuminurija, hipertenzija koja zahtijeva više od jednog lijeka, zdjelični ili potkovičasti bubrezi i psihijatrijski poremećaji.(5)

### 3.6. NEFREKTOMIJA DONORA

Pristup može biti lumbotomijski ili transperitonealni, a visina reza se određuje uz pomoć intravenske urografije ili CT-a. Preporuča se uzimanje lijevog bubrega zbog duže renalne vene. Bubrež se mora pažljivo izvaditi, ostavljajući ga na strukturama hilusa i uretera. Isprepariraju se renalna arterija i renalna vena. Ureter se ispreparira prema distalno sve dok se ne dođe do ilijačnih krvnih žila. Da bi ureter sačuvao svoju cirkulaciju, kirurg ne smije podvezati masno tkivo između uretera, hilusa i donjeg pola bubrega. Zatim se ureter podveže i prereže te se kontrolira diureza. Također se podvezuje i grana vene za nadbubrežnu žlijezdu te vena spermatica (kod žena ovarika). Bubrež se izvadi, stavlja u hladnu tekućinu i ispiru. (7) Tijekom ovog procesa bubrež doživljava ishemiju. Hladno vrijeme ishemije počinje čim prestane normalna perfuzija i završava kada je

bubreg transplantiran u primatelja - bubreg bi trebao biti na ledu što je više moguće tijekom ovog vremena kako bi se smanjila metabolička potreba i minimizirala ozljeda. Toplo vrijeme ishemije smatra se štetnijim za organ. Klasificira se kao "vrijeme šivanja" kada se organ ukloni iz hladnog miljea sve do konačne reperfuzije nakon završetka vaskularne anastomoze. Važno je zapamtiti da također postoji i period izravne tople ishemije uključene u proces donacije nakon srčanog zastoja, kada se aorta kateterizira.

Organi se također mogu staviti na strojnu perfuziju radi očuvanja. Strojna perfuzije ("bubrežna pumpa") također se može koristiti za procjenu prohodnosti vaskulature organa, posebno obraćajući pažnju na protok i otpor. Ove objektivne mjere mogu pomoći pri odabiru organa, posebno u kontekstu donatora DCD-a (kod kojih krv ne cirkulira zbog srčanog zastoja sve dok se ne napravi ispiranje) i starijih donatora s aterosklerotskom bolešću.(5) U međuvremenu, u drugoj operacijskoj sali, primatelj se sprema za transplantaciju organa. Nakon adekvatne perfuzije, bubreg se transplantira. Nakon operacije, donora se mora pratiti, a otpušta se kući nakon pet do sedam dana.(7)

### 3.7. TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Ilijačna jama je mjesto gdje se bubreg transplantira. Prije same transplantacije se mora isprati mokraćni mjehur. U pravilu se radi tako da se lijevi bubreg stavlja u desnu, a desni bubreg u lijevu ilijačnu jamu. Na taj način je pijelon bliže prednjoj trbušnoj stijenci te mu se lako može pristupiti ukoliko bude potrebno izvoditi posttransplantacijske operacije. Smještaj bubrega je ekstraperitonealni te se napravi pararektalni rez ili Gibsonova incizija koja se pruža od spine ilijake anterior superior, pa sve do pubičnog tuberkuluma. Epigatrične krvne žile i ligamentum rotundum se podvežu, ali se mora paziti da se sačuva funikulus spermaticus. U ekstraperitonealnom prostoru se arterija i vena ilijaka eksterna moraju ispreparirati, a da ne bi došlo do limfocele kirurg

podvezuje limfne žile koje se nalaze uz njih. Zatim se anastomozira renalna vena doniranog bubrega s venom ilijakom eksternom primatelja i renalna arterija s arterijom ilijakom eksternom primatelja. Pacijentu treba dati heparin, metilprednizolon i manitol kako bi se potakla diureza, ali sve to prije uspostave cirkulacije. Također se ureter anastomozira s mokraćnim mjehurom, a stavi se i ureteralna endoproteza kako bi bolje zacijelila ureterovezikalna anastomoza. U ranu se postavi dren te se sašije. Šavovi se kod transplantiranih pacijenata vade kasnije zbog toga što su na imunosupresivnoj terapiji koja usporava cijeljenje rane.(7)

### 3.8. FABRYEVA BOLEST

Fabryeva bolest također poznata kao i Anderson-Fabryeva bolest, je nasljedni poremećaj (X-vezani) koji spada u poremećaj lizosomalnog skladištenja koji se zove sfingolipidoza.(8) Nastaje neučinkovitim razlaganjem masnih tvari-lipida, zbog nedostatka enzima alfa-galaktozidaze-A. Nedostatak enzima omogućava da se lipidi, točnije glikolipidi, akumuliraju u štetnim količinama unutar živčanog sustava, kao i u očima, bubrezima i kardiovaskularnom sustavu. Iako muškarci češće obolijevaju, blaži i varijabilniji oblik bolesti može se pojaviti kod žena. Simptomi obično počinju u djetinjstvu ili adolescenciji, a među neurološkim simptomima su: peckanje i bol u rukama i nogama, koje se može pogoršati s toplim vremenom ili nakon fizičke aktivnosti. Lipidi se mogu nakupljati i u prozirnim slojevima rožnice, što dovodi do njene zamućenosti te slabijeg vida. Nakupljanje lipida u krvnim žilama može uzrokovati moždani ili srčani udar. Osobama koje boluju od ove bolesti prosječan životni vijek se smanjuje za 15 do 20 godina.

Dodatni simptomi uključuju: povećanje veličine srca, progresivno oštećenje bubrega koje može dovesti do njihovog zatajenja, problemi s probavnim sustavom, smanjeno znojenje, povišenu tjelesnu temperaturu, razvoj angiokeratoma (malene, benigne, crveno-ljubičaste izbočine na koži) koje se mogu pojaviti na donjem dijelu torza i postaju učestalije s godinama.(9)

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, rezultata prenatalnih testova, probirnih testova novorođenčadi te različitih analiza krvi.(8)

Liječenje nadomjeskom enzima može umanjiti nakupljanje lipida, ublažiti bolove i sačuvati funkciju organa kod pojedinih pacijenata s ovom bolešću. Iako se lijekovi često propisuju za liječenje bolova i gastrointestinalnih smetnji koje prate bolest, oni ne liječe samu bolest. Američka uprava za hranu i lijekove odobrila je uporabu migalastata (Galafold) kao oralnog lijeka za odrasle osobe s određenim genetskim mutacijama u Fabryevoj bolesti. Lijekovi za sprječavanje stvaranja

krvnih ugrušaka mogu pomoći u prevenciji moždanog udara, dok lijekovi za snižavanje krvnog tlaka mogu usporiti oštećenje funkcije bubrega kod oboljelih. U nekih bolesnika može biti potrebna transplantacija bubrega ili dijaliza.

### 3.8.1. POVIJEST OTKRIVANJA BOLESTI

Prvi izvještaji o Fabryevoj bolesti objavljeni su 1898. godine od strane Williama Andersona i Johannesa Fabrya, koji su opisali pacijente s "angiokeratomom corporis diffusum", crveno-ljubičastom makulopapularnom kožnom lezijom koja je karakteristična za ovu bolest. Iako se poremećaj sada jednostavno naziva Fabryeva bolest, također se naziva i Anderson-Fabryjeva bolest zbog originalnih opisa koje su objavili i Anderson i Fabry.

Nakon početnih izvještaja o angiokeratomu corporis diffusum, opisano je nekoliko drugih manifestacija bolesti sve dok 1939. godine Ruitera nije zaključio da je angiokeratom corporis diffusum kožna manifestacija sistemske bolesti, koja je u narednim godinama klasificirana kao poremećaj pohrane.

1952. godine Scriba je potvrdio lipidni karakter pohranjene tvari, a 1959. Nobelovac Christian de Duve opisao je lizosome kao važnu staničnu organelu. Time je pružio temelje za koncept lizosomalnih poremećaja pohrane te čak u to vrijeme predložio nadomjestak enzima kao terapiju.

Wise i kolege su 1962. godine pregledali nekoliko obitelji, uključujući i potomke prvog pacijenta od Williama Andersona, također i žive ženske pacijentice s Fabryjevom bolešću i tako dokazali X-vezano nasljeđivanje. Zatim nakon nekoliko godina su Sweely i Kilonsky okarakterizirali bolest kao sfingolipidozu.(10)

Tri godine kasnije Hashimoto i suradnici proveli su istraživanje uz pomoć elektronske mikroskopije u kojem su otkrili prisutnost struktura u endotelnim, glatkim mišićnim stanicama,

fibrocitima i perivaskularnim stanicama kod pacijenata s Fabryjevom bolesti. Hashimoto je te strukture opisao kao „izuzetno pretrpane lizosome“ te došao od zaključka kako neispravni lizosomalni enzimi moraju biti rezultat genetske mutacije.

Roscoe Brady je 1967. godine detaljno objasnio osnovni uzrok Fabryjeve bolesti. Uzrok je opisao kao nedostatnu aktivnost enzima koji katalizira hidrolizu ceramidetriheksoida (terminalna molekula galaktoze), što dovodi do multisistemskih simptoma i manifestacija. Taj enzim je kasnije izoliran iz stanica ljudske posteljice i dokazan je njegov biokemijski učinak kod pacijenata s Fabryjevom bolešću te je identificiran kao alfa-galaktozidaza A.

Grupa Roberta Desnicka je 1985. klonirala GLA gen (gen koji daje uputu za stvaranje alfa-galaktozidaze A), što je onda omogućilo osnovu za molekularnu genetičku dijagnozu i posebnu terapiju. Početkom ovog stoljeća uvedena je terapija nadomjeskom enzima zahvaljujući Raphaelu Schiffmannu i suradnicima. (10)

### 3.8.2. PATOFIZIOLOGIJA FABRYEVE BOLESTI

Glavni metabolički defekt bolesti je nedostatak lizosomalne alfa-galaktozidaze A. Ona je potrebna kako bi se globotriaosilceramid (Gb3 - vrsta lipida) razgradio do galaktoze kao završnog produkta. No, zbog nedostatka enzima dolazi do nakupljanja Gb3 u stanicama i tkivima, kao što su koža, bubrezi, mozak, srce, oči i periferni živčani sustav. Nakupljanje ovog lipida u endotelnim stanicama krvnih žila može se očitovati kao vaskularna okluzija, ishemija i infarkt. Mladi pacijenti koji su dobili moždani udar zbog Fabryjeve bolesti, uglavnom imaju niske razine trombomodulina i visoke razine inhibitora plazminogen aktivatora, što upućuje na protrombinsku prirodu bolesti. Uobičajena mjesta nakupljanja lipida uključuju autonomne ganglije, dorzalne korijenove ganglija, glomerularne, tubularne i intersticijske stanice bubrega, stanice srčanog mišića, glatke mišićne stanice krvnih žila, valvularne fibrocite, srčana provodna vlakna i rožnicu. Biopsija tkiva obično

otkiva visoke razine lipida. Nakupljanje Gb3 u bubregu najčešće se javlja u glomerulima, a zatim u distalnim tubulama. Taloženje Gb3 na ovim mjestima povezano je s razvojem rane proteinurije i poliurije. Mehanizam formiranja bubrežnih cisti povezanih s Fabryevom bolesti još uvijek nije dovoljno istražen.(9)

### 3.8.3. SIMPTOMI FABRYEVE BOLESTI

Povijest bolesti može otkriti visoki krvni tlak u vezi s bubrežnom disfunkcijom. Trebalo bi uzeti detaljnu medicinsku anamnezu s posebnom pažnjom na nepodnošenje topline uz vrlo smanjenu proizvodnju znoja i suza, tešku srčanu bolest i moždani udar. Treba obratiti pažnju i na obiteljsku anamnezu, uzimajući u obzir X-vezani uzorak genetskog nasljeđivanja. Mutirani gen za ovu bolest nalazi se na X- kromosomu te se tako i nasljeđuje, stoga će se samo kod muškaraca razviti potpuna bolest, tj. cjelokupna klinička slika. Žene imaju dva X kromosoma te mogu imati neke simptome bolesti, no ne i cjelokupnu kliničku sliku. Muškarcima se bolest može javiti u djetinjstvu i ranoj adolescenciji s uključenosti bilo kojeg organskog sustava. Međutim, obično se manifestira akroparestezijama, odnosno bolovima u cijelom tijelu ili ekstremitetima. S vremenom ta bol se pojačava. Akroparestezija se javlja zbog oštećenja perifernih živčanih vlakana koja su odgovorna za osjet boli. Hipohidroza, smanjeno znojenje također je jedan od čestih simptoma. Gastrointestinalni simptomi kao što su bolovi u trbuhu i proljevi, nastaju zbog nakupljanja lipida u mikrovaskulaturi probavnog trakta, čime dolazi do opstrukcije krvnih žila i boli. Manifestacije na koži uključuju mikrovaskularne lezije koje se mogu pojaviti kao male petehije oko pupka, razvoj angiokeratoma, manifestacije na očima poput lećnih opaciteta i distrofije rožnice.(9) Tijek bolesti je varijabilan, ali obično se manifestira kao poliurija, polidipsija i proteinurija što dovodi do kroničnog bubrežnog zatajenja, najčešće oko tridesete godine života. Poremećaji srčane provodljivosti i zalistaka, cerebrovaskularni incidenti i druge neurološke manifestacije javljaju se

većinom u tridesetim i četrdesetim godinama života. Neki pacijenti se mogu žaliti na limfadenopatiju i probleme s prilagodbom na toplinu ili hladnoću.(11)

#### 3.8.4. FABRYEVA NEFROPATIJA

Prvi znakovi Fabryeve nefropatije kod muškaraca s klasičnim fenotipom obično se javljaju između 10. i 20. godine života, a započinju kao glomerularna hiperfiltracija povezana s proliferacijom mezangijalnih stanica što je vidljivo pri biopsiji bubrega. Glikolipidni depoziti također su prisutni u epitelnim stanicama tubula, posebno distalnog nefrona, arterijskim ili arteriolarnim endotelnim i intersticijskim stanicama, što je povezano s ranim poremećajem koncentracije mokraće. Istodobno, pojava mikroalbuminurije i proteinurije rezultat je glikolipidnog depozita u glomerularnim stanicama (podocitima), kao i u mezangijalnim stanicama i endotelnim stanicama, s naknadnim zadebljanjem bazalne membrane i glomerulosklerozom. Oko tridesete i četrdesete godine, kada glomeruloskleroza premašuje 50% i nastavlja se oštećenje tubulointersticija, javlja se bubrežna insuficijencija te u mnogim slučajevima progredira u ESRD u narednim desetljećima. Raspon prezentacije i evolucije nefropatije je širok, s 50% muških pacijenata u dobi od 35 godina i 100% u dobi od 52 godine.(1)

Stopa opadanja sposobnosti filtriranja iznosi otprilike 12,2 mL/min godišnje kod muškaraca s klasičnim fenotipom, što dovodi do brzog napredovanja prema ESRD-u. Kod kasnog početka i kod ženskih pacijentica, opadanje bubrežne funkcije obično je sporije i manje predvidljivo.

Od 2001. godine, ERT za Fabryevu bolest sve se više uvodi u kliničku praksu, s pozitivnim kratkoročnim i dugoročnim učincima. ERT, bilo da je riječ o Agalsidazom alfa ili Agalsidazom beta, pokazalo se učinkovitim u kontroli progresije Fabryeve nefropatije. Bolji rezultati mogu se primijetiti kada se liječenje započne u ranoj dobi, prije razvoja oštećenja organa. Ipak, mnogi



pacijenti s Fabryevom bolešću i dalje napreduju do ESRD-a i trebaju transplantaciju organa: mogući uzroci su produljeno vrijeme liječenja, odgođeni početak terapije i/ili kasna dijagnoza.(1)

### 3.8.5. DIJAGNOZA FABRYEVE BOLEŠĆI

Liječnici bi trebali posumnjati na Fabryevu bolest kod osoba koje se predstavljaju s navedenim znakovima i simptomima, zajedno s informacijama dobivenim iz detaljne osobne i obiteljske anamneze te fizikalnog pregleda. Korisno je provjeriti elektrolite i bubrežnu funkciju, urinarni sediment za lipidna tijela, EKG, kao i ehokardiogram za otkrivanje poremećaja provođenja impulsa. Radiološke pretrage poput rendgenskog snimanja prsnog koša, CT-a, MRI-ja i MR spektroskopije mogu se učiniti u sklopu neurološke dijagnostike. Dijagnoza se postavlja dokumentacijom niske razine alfa-galaktozidaze A u leukocitima ili plazmi. Ako testiranje enzima ili genetsko testiranje nije dostupno, biopsija kože ili bubrega može pomoći u postavljanju dijagnoze. Za biopsiju biti će karakteristični glikolipidni depoziti.(9)

### 3.8.6. LIJEČENJE FABRYEVE BOLEŠĆI

Pošto je riječ o genetskom poremećaju ova bolest je neizlječiva. Suportivna terapija Fabryeve bolesti je nadomjestak nedostajućeg enzima alfa-galaktozidaze A čim se postavi dijagnoza, bez obzira na prisutnost ili odsutnost kliničkih manifestacija kod oboljelih muškaraca. Ženski nositelji i oboljeli muškarci s smanjenim razinama alfa-galaktozidaze A trebali bi primati nadomjesnu terapiju samo u prisutnosti bubrežnih, srčanih ili neuroloških manifestacija. Pacijenti na dugotrajnoj dijalizi također trebaju primati nadomjesnu terapiju. Hipertenzija kod tih pacijenata trebala bi se kontrolirati inhibitorom konvertaze angiotenzina (ACEI) ili blokatorom receptora angiotenzina (ARB). Zamjenske infuzije enzima trebaju se davati svaka dva tjedna prema tjelesnoj težini. Treba razmotriti sporo davanje infuzije tijekom jednog do dva sata, zajedno s prethodnom

primjenom antipiretika. Pacijenti s terminalnom bubrežnom bolesti mogu se razmatrati za transplantaciju bubrega uz nastavak nadomjesne terapije nakon transplantacije.(9)

### 3.8.7. TRANSPLANTACIJA BUBREGA U FABRYEVOJ BOLESTI

Prije otprilike 50 godina prve transplantacije bubrega kod europskih pacijenata s Fabryevom bolešću izvedene su u Francuskoj 1966. i Švicarskoj 1967. Tada se vjerovalo da bi transplantacija bubrega mogla ispraviti metabolički defekt kod pacijenata s Fabryevom bolešću. Ovu hipotezu postavili su Clark i suradnici koji su sugerirali da smanjenje pohrane Gb3 može uzrokovati smanjenu njegovu proizvodnju umjesto pojačanog uklanjanja preko transplantiranog bubrega. Nekoliko godina kasnije, pokazalo se da se aktivnost alfa-galaktozidaze A ne povećava nakon uspješne transplantacije bubrega.

Na početku se smatralo da transplantacija bubrega nije opravdana kod pacijenata s Fabryevom bolešću. Jedan od razloga za to bili su izvještaji o teškim kardijalnim komplikacijama nakon uspješne transplantacije bubrega i visoka prevalencija životno ugrožavajućih infektivnih epizoda; međutim, kasnije se pokazalo da postoji povoljan tijek nakon transplantacije bubrega. Recidiv bolesti u presatku rijetko je prijavljivan te se u većini slučajeva događao tek mnogo godina nakon transplantacije i smatra se da je recidiv ne utječe značajno na preživljavanje pacijenta ili presatka. Otkrilo se da je kod transplantiranih pacijenata s Fabryevom bolešću povećana prevalencija rezistencije na aktivirani protein C što se povezuje s povećanim rizikom od tromboze i odbacivanja.(11)

Danas se u svih bolesnika s Fabryevom bolesti nakon transplantacije daje nadomjesna terapija enzima što značajno povoljno utječe na njihovo preživljavanje.

### 3.8.8. DONACIJA BUBREGA OD ŽIVOG ROĐAKA KOD PACIJENATA S FABRYEVOM BOLEŠĆU

Donacija bubrega od živog rođaka pacijenta s Fabryevom bolešću vrlo je osjetljivo pitanje, a kliničko iskustvo je veoma limitirano. Preporučeno je da se heterozigoti s normalnom funkcijom bubrega i bez vanjskih znakova i simptoma Fabryeve bolesti, ali koji pokazuju dokaze o obilnom nakupljanju Gb3 na biopsiji bubrega, ne koriste kao donori. Takav pristup čini se razumnim jer bi takvi bubrezi mogli biti skloni brzom nakupljanju glikolipida nakon transplantacije kod hemizigotnog ili heterozigotnog pacijenta s ESRD-om. Također, donator može imati povećan rizik od progresije do ESRD-a. Hemizigotni muškarci se ne bi trebali uzeti u obzir kao donori bubrega, čak i ako nema znakova oštećenja bubrega; međutim, oni mogu primiti bubreg od živog asimptomatskog heterozigotnog rođaka (pod uvjetom da biopsija bubrega kod donatora ne pokaže obilno nakupljanje Gb3). No, donacija bubrega od asimptomatskog heterozigota hemizigotnom pacijentu može nositi rizik gubitka presatka u roku nekoliko godina. Ženski pacijenti s Fabryevom bolešću koji imaju ESRD mogu primiti bubreg od asimptomatskih heterozigotnih srodnika.(11)

#### 4. RASPRAVA

Fabryeva bolest je X-vezana nasljedna lizosomalna bolest skladištenja uzrokovana različitim mutacijama gena za alfa-galaktozidazu A, što rezultira nedostatkom ili smanjenom količinom alfa-galaktozidaze A. Fabryeva bolest utječe na ljude na različite načine. Često se prvi simptomi pojave u djetinjstvu. U drugim slučajevima osoba ne pokazuje simptome sve do kasnijih godina života. Bol u ranom djetinjstvu često je prvi znak bolesti. Može biti zanemaren i otpisan kao 'bolovi u rastu'. Kod djece, neki od drugih uobičajenih simptoma su: osjećaj žarenja i boli, posebno u rukama i nogama, skupine malih, tamnocrvenih mrlja na koži, zamućenost oka, problemi s probavom, poput boli, proljeva i zatvora. Kod odraslih, drugi simptomi koji se mogu pojaviti uključuju: akroparestezije, premalo znojenja, problemi s bubrežima, srčani problemi.(12)

Ponekad ova bolest može izazvati ozbiljne komplikacije poput zatajenja bubrega, srčanog udara ili moždanog udara. Kronična bolest bubrega jedna je od najznačajnijih posljedica Fabryeve, s povećanim rizikom od terminalne bolesti bubrega u ovoj populaciji. Kao i kod drugih pacijenata s ESKD-om, transplantacija bubrega optimalno je liječenje za pacijente s ESKD-om i Fabryevom. Međutim, terapija nadomjeskom enzima i novije terapije za ovu bolest i dalje su važne kako bi se ublažila oštećenja drugih organa poput srca kod kojeg često dolazi do kardiomiopatije nakon transplantacije.(13)

## 5. ZAKLJUČAK

Fabryjeva bolest je rijetki genetski poremećaj s mnogim različitim simptomima koji često započinju u djetinjstvu. Bolest pogađa muškarce i žene, iako se kod muškaraca bolest očituje s puno težom kliničkom slikom. Razlog tome je što je riječ o X- vezanoj bolesti. Osobe koje boluju od ove bolesti vrlo često imaju probleme s bubrezima u vidu kronične bubrežne bolesti koja se može razviti u terminalnu bubrežnu bolest te zahtijeva transplantaciju bubrega.

Transplantacija bubrega u Fabryevoj bolesti bolji je odabir liječenja bubrežne bolesti od dijalize jer bolesnici imaju dulje preživljavanje uz bolju kvalitetu života.

## 6. SAŽETAK

Fabryeva bolest je označena kao rijetka X-vezana bolest koja proizlazi iz potpunog ili djelomičnog nedostatka enzima alfa-galaktozidaze A zbog mutacija gena GLA. Ovaj genetski poremećaj uzrokuje nakupljanje globotriaosilceramida (Gb3) unutar stanica, što rezultira povećanim razinama Gb3 u plazmi. Incidencija bolesti procjenjuje se na 1:50,000 do 1:117,000 kod muškaraca. Simptomi bolesti su akroparestezije (bolovi u ekstremitetima ili cijelom tijelu), hipohidroza, gastrointestinalni problemi poput bolova u trbuhu. Na koži se mogu pojaviti različite manifestacije, uključujući male crvene mrlje oko pupka, razvoj angiokeratoma te očne manifestacije poput zamagljenja leće i oštećenja rožnice. Fabryeva nefropatija obično započinje s mikroalbuminurijom i/ili proteinurijom, često već u djetinjstvu. Kada se pacijenti predstavljaju s takvim simptomima, liječnici bi trebali razmotriti mogućnost Fabryeve bolesti kroz detaljnu anamnezu i fizikalni pregled. Također je važno provjeriti elektrolite, bubrežnu funkciju, sediment urina te napraviti EKG i ehokardiogram radi otkrivanja srčanih problema. Dijagnoza se obično potvrđuje testiranjem razine enzima alfa-galaktozidaze A, a biopsija kože ili bubrega može pomoći ako su testovi nedostupni. Kronična bolest bubrega predstavlja jedan od najznačajnijih izazova kod osoba s Fabryjevom bolešću, što povećava rizik od završne faze bolesti bubrega u toj populaciji. Transplantacija bubrega je optimalna terapija za pacijente s Fabryjevom bolešću jer se pokazalo da je recidiv bolesti u presatku rijedak.

Ključne riječi: Fabryeva bolest, transplantacija, genetska mutacija

## 7. SUMMARY

Fabry disease is classified as a rare X-linked disorder resulting from complete or partial deficiency of the enzyme alpha-galactosidase A due to mutations in the GLA gene. This genetic disorder leads to the accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) within cells, resulting in increased levels of Gb3 in the plasma. The incidence of the disease is estimated at 1:50,000 to 1:117,000 in males. Symptoms of the disease include acroparesthesia (pain in the limbs or throughout the body), hypohidrosis, gastrointestinal problems such as abdominal pain. Various manifestations can appear on the skin, including small red spots around the navel, development of angiokeratomas, and ocular manifestations such as lens opacity and corneal damage. Fabry nephropathy typically begins with microalbuminuria and/or proteinuria, often already in childhood. When patients present with such symptoms, doctors should consider the possibility of Fabry disease through detailed history-taking and physical examination. It is also important to check electrolytes, kidney function, urinary sediment, and perform an EKG and echocardiogram to detect heart problems. Diagnosis is usually confirmed by testing the level of alpha-galactosidase A enzyme, and a skin or kidney biopsy may help if tests are unavailable. Chronic kidney disease is one of the most significant challenges in individuals with Fabry disease, increasing the risk of end-stage kidney disease in this population. Kidney transplantation is the optimal therapy for patients with Fabry disease as recurrence of the disease in the graft is rarely reported and usually occurs many years after transplantation.

Keywords: Fabry disease, transplantation, genetic mutation

## 8. LITERATURA

1. Capelli I, Aiello V, Gasperoni L, Comai G, Corradetti V, Ravaioli M, Biagini E, Graziano C, La Manna G. Kidney Transplant in Fabry Disease: A Revision of the Literature. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2020 Jun 10;56(6):284. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353860/>
2. Soriano RM, Penfold D, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Kidneys. [Ažurirano 24. 7. 2023.]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482385/>
3. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3. izd. 3. dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1997.
4. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
5. Abramyan S, Hanlon M. Kidney Transplantation. [Ažurirano 2.1.2023.]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567755/>
6. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. [Ažurirano 24.10. 2022.]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
7. Fučkar Ž, Španjol J i sur. Urologija II. (specijalni dio). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013.
8. Demczko M. Fabryjeva bolest. [Internet]. Hemed. Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=19125>



9. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Hariz A. Fabry Disease. [Ažurirano 4. 7. 2023.]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435996/>
10. Gaggl M, El-Hadi S, Aigner C, Sunder-Plassmann G. The renal history of Fabry disease. *Giornale Italiano di Nefrologia*. [Internet]. Dostupno na: <https://giornaleitalianodinefrologia.it/en/2016/02/english-the-renal-history-of-fabry-disease/>
11. Sunder-Plassmann G. Renal manifestations of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 21. [Internet]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11571/>
12. Yu, B, Atta, M.G, Brennan, D.C. *et al*. Outcomes and management of kidney transplant recipients with Fabry disease: a review. *J Nephrol*. 16.1.2024. [Internet]. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40620-023-01853-z#:~:text=Conclusion,improving%20graft%20and%20patient%20outcomes>
13. Fabry disease. [Internet]. Health direct. Dostupno na: <https://www.healthdirect.gov.au/fabry-disease>

## 9. ŽIVOTOPIS

Ani Boca, rođena je 5. svibnja 1998. u Rijeci. Pohađala je Osnovnu školu Kostrena, a zatim upisuje Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju u Rijeci. Godine 2018. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija bila je aktivni i pasivni sudionik na fakultetskim kongresima te je bila demonstrator na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Aktivno se služi engleskim i talijanskim jezikom.