

# Smjernice za dijagnostiku i liječenje odraslih bolesnika s Fabryjevom bolesti

---

Pećin, Ivan; Merćep, Iveta; Bašić-Kes, Vanja; Bilić, Ervina; Borovečki, Fran; Bradamante, Mirna; Čikeš, Maja; Fumić, Ksenija; Godan Hauptman, Ana; Jelaković, Bojan; ...

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2024, 146, 157 - 169**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.26800/LV-146-5-6-1>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:788165>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-05**



Repository / Repozitorij:

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





# Smjernice za dijagnostiku i liječenje odraslih bolesnika s Fabryjevom bolesti

## Guidelines on diagnosis and treatment of Fabry disease in adult patients

Ivan Pećin<sup>1,2,✉</sup>, Iveta Merćep<sup>1,3</sup>, Vanja Bašić-Kes<sup>4,18</sup>, Ervina Bilić<sup>1,5</sup>, Fran Borovečki<sup>1,5</sup>, Mirna Bradamante<sup>6</sup>, Maja Čikeš<sup>1,15</sup>, Ksenija Fumić<sup>7,17</sup>, Ana Godan Hauptman<sup>2</sup>, Bojan Jelaković<sup>1,8</sup>, Dunja Leskovar<sup>2</sup>, Kristina Paponja Mihanović<sup>2</sup>, Dražen Perica<sup>2</sup>, Luka Prgomet<sup>2</sup>, Sanjin Rački<sup>12,13</sup>, Kristina Selthofer-Relatić<sup>9,10</sup>, Marija Štanfel<sup>11</sup>, Nediljko Šučur<sup>2</sup>, Božidar Vujičić<sup>12,13</sup>, Tamara Vukić<sup>14,19</sup>, Željko Reiner<sup>2,16</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup> Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

<sup>3</sup> Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

<sup>4</sup> Klinika za neurologiju, KBC Sestre milosrdnice

<sup>5</sup> Klinika za neurologiju, KBC Zagreb

<sup>6</sup> Klinika za dermatovenerologiju, KBC Zagreb

<sup>7</sup> Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb

<sup>8</sup> Zavod za arterijsku hipertenziju, nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb

<sup>9</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

<sup>10</sup> Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Klinika za internu medicinu, KBC Osijek

<sup>11</sup> Klinika za oftalmologiju, KBC Zagreb

<sup>12</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>13</sup> Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, KBC Rijeka

<sup>14</sup> Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb

<sup>15</sup> Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb

<sup>16</sup> Institut i spomen-bolnica „Poljske majke“, Lodz, Poljska

<sup>17</sup> Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>18</sup> Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>19</sup> Međunarodno sveučilište Libertas

### Deskriptori

FABRYJEVA BOLEST – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; ALFA GALAKTOZIDAZA – genetika; GLIKOLIPIDI; LIZOSOMI; ENZIMSKA NADOMJESNA TERAPIJA; HIPERTROFIČNA KARDIOMIOPATIJA; KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST; ISHEMIJSKI MOŽDANI UDAR; SMJERNICE; HRVATSKA

### Descriptors

FABRY DISEASE – complications, diagnosis, drug therapy; ALPHA-GALACTOSIDASE – genetics; GLYCOLIPIDS; LYSOSOMES; ENZYME REPLACEMENT THERAPY; CARDIOMYOPATHY, HYPERTROPHIC; RENAL INSUFFICIENCY, CHRONIC; ISCHEMIC STROKE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

**SAŽETAK.** Anderson-Fabryjeva bolest metabolička je bolest nakupljanja glikolipida u lizosomima. Multidisciplinarni pristup neophodan je za rano prepoznavanje, liječenje i prevenciju komplikacija u oboljelih. Ove smjernice nadopuna su smjernica publiciranih u ime Referentnog centra za rijetke i metaboličke bolesti 2014. godine u *Liječničkom vjesniku* s obzirom na nove dijagnostičke postupke, biljege i terapijske opcije, suradnjom specijalista iz centara izvrsnosti te multidisciplinarnog tima Referentnog centra za rijetke i metaboličke bolesti odraslih Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice su prezentirane na godišnjem sastanku Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora te su jednoglasno prihvaćene.

**SUMMARY.** Anderson-Fabry disease is a metabolic disease of accumulation of glycolipids in lysosomes. A multidisciplinary approach is necessary for early recognition, treatment and prevention of complications in patients. These guidelines are a supplement to the guidelines published by the Reference Center for Rare and Metabolic Diseases in 2014 in the *Medical Journal* with regard to new diagnostic procedures, markers and therapeutic options, with the cooperation of specialists from centers of excellence and the multidisciplinary team of the Reference Center for Rare and Metabolic Diseases of Adults of the Ministry of Health of the Republic of Croatia. The guidelines were presented at the annual meeting of the Croatian Society for Rare Diseases of the Croatian Medical Association and unanimously accepted.

Anderson-Fabryjeva bolest (FB) je lizosomska bolest nakupljanja (OMIM 301500). Nastaje kao posljedica nedostatka enzima alfa-galaktozidaze ( $\alpha$ -GAL A) koji uzrokuje progresivno nakupljanje glikolipida (globotriaosilceramida; GL-3) u lizosomima. Učestalost FB iznosi 1:40.000 u muškaraca, a 1:20.000 u općoj populaciji. Bolest se javlja u svim etničkim skupinama. Gen za  $\alpha$ -GAL A nalazi se na X q22, a do sada je identificirano više od 800 mutacija. Vrsta mutacije određuje težinu bolesti. Neke mutacije (varijacije gena) po-

vezane su s ranom pojavnosti bolesti, zahvaćenosti samo jednog organa, dok su druge mutacije povezane s kasnom pojavom bolesti ili pak blažim kliničkim

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ivan Pećin, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-4425-6473>  
Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,  
e-pošta: [ivanpecin@yahoo.com](mailto:ivanpecin@yahoo.com)

Primljeno 14. ožujka 2024., prihvaćeno 25. ožujka 2024.

TABLICA 1. KLJUČNI SIMPTOMI, ZNAKOVI I NALAZI U FABRYJEVOJ BOLESTI

TABLE 1. KEY SYMPTOMS, CLINICAL SIGNS AND FINDINGS IN ANDERSON-FABRY DISEASE

Ekstremiteti / Extremities	Akroparestezije šaka i tabana / Acroparesthesias of hands and soles of the feet
Koža / Skin	Angiokeratomi – crvene papule na stražnjici, preponama, pupku i bedrima, hipohidroza i anhidroza uz posljedičnu intoleranciju napora / Angiokeratomas – red papules on the buttocks, groin and thighs, hyperhidrosis and anhidrosis with consequent intolerance to exertion
Oko / Eye	<i>Cornea verticillata</i> , prednja kapsularna ili subkapsularna katarakta i radijarna stražnja subkapsularna katarakta, tortuoznost krvnih žila / <i>Cornea verticillata</i> , anterior capsular or subcapsular cataract and radial posterior subcapsular cataract, tortuosity of blood vessels
Gastrointestinalni sustav / Gastrointestinal system	Abdominalna bol, proljevi / Abdominal pain, diarrhea
Afekcija srca / Affection of the heart	Hipertrofija klijetki, zatajivanje srca (većinom s očuvanom ejekcijskom frakcijom), zahvaćenost provodnog sustava (kratak PR interval, AV blokovi, blok grane, fibrilacija atrijske, sinkopa, angina pektoris (mikrovaskularna), bolesti zalistaka / Ventricular hypertrophy, heart failure (mostly with preserved ejection fraction), conduction system involvement (short PR interval, AV blocks, bundle branch block, atrial fibrillation), syncope, angina pectoris (microvascular), valve diseases
Bubreg / Kidney	Nefropatija, progresivno bubrežno zatajenje / Nephropathy, progressive renal failure
Mozak / Brain	Tranzitorne ishemičke atake, rani moždani udar, depresija / Transient ischemic attacks, early stroke, depression

tijekom. Neke genske varijacije uzrokuju „pseudodeficienciju“ (lažan nedostatak) enzima i ne ugrožavaju bolesnika. Nakupljanje supstrata GL-3 počinje već u fetalnoj fazi razvoja, koji se tijekom života nakuplja u stanicama endotela – kapilara, nefrona, neurona i u stanicama srčanog mišića. FB bolest je vezana uz X kromosom tako da od nje oboljevaju muškarci, a žene su prenosioci unutar obitelji. Žene, osim što prenose bolest, mogu i oboljeti. S obzirom na to da žene imaju 2 X kromosoma, imaju slabije izražene nakupljanje GL-3 u stanicama i slabije izraženu kliničku sliku. Muškarci imaju samo jedan X kromosom, stoga je kod njih klinička slika izraženija i teža.

Postoje dva oblika bolesti. Tip 1 ili klasični oblik bolesti karakteriziran je pojavom kliničke slike već u ranoj dobi jer je enzim  $\alpha$ -GAL A djelomično ili potpuno nefunkcionalan. Ovaj oblik javlja se kod muškaraca (aktivnost enzima niža je od 5% ili je uopće nema).

Tip 2 bolesti karakteriziran je kasnom pojavom znakova bolesti (engl. „late onset“) zbog ostatne aktivnosti enzima te je blaže kliničke slike. Najčešće se klinička slika, tj. neka od komplikacija bolesti razvije u kasnim tridesetim – ranim četrdesetim godinama života [*de novo* aritmija, terminalni stadij kronične bolesti bregra (KBB)]. Nažalost, period od prvog simptoma ili znaka bolesti do postavljanja dijagnoze traje i više od 15 godina (muškarci 10 – 15 godina, žene 6 – 10 godina), što ukazuje na nisku svjesnost o ovoj rijetkoj bolesti. Nakupljeni GL-3 u stanicama dovodi do fibroze stanice, što u konačnici dovodi do otkazivanja organa. Fibrozni stadij bolesti nije lječiv. Rano prepoznavanje je bitno jer danas imamo, uz simptomatsku terapiju, specifično liječenje intravenoznom enzimskom nadomjesnom terapijom ili peroralnom terapijom šaperonom.

Ove smjernice nadopuna su smjernica publiciranih u ime Referentnog centra za rijetke i metaboličke bolesti 2014. godine u *Liječničkom vjesniku*. Ova verzija nastala je, s obzirom na nove dijagnostičke postupke, biljege i terapijske opcije, suradnjom specijalista iz centara izvrsnosti te multidisciplinarnog tima Referentnog centra za rijetke i metaboličke bolesti odraslih Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice su prezentirane na godišnjem sastanku Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora te jednoglasno prihvaćene. Izrada Smjernica je neovisna i nije financijski potpomognuta od strane farmaceutskih kompanija. Preporuke iz ovih smjernica (kao što je slučaj i kod smjernica vezanih uz ostale rijetke bolesti) utemeljene su primarno na mišljenjima stručnjaka (engl. *expert opinion*) i konsenzusima (citirane u tekstu i navedene u referencijama) na temelju kojih su ove smjernice jednoglasno izglasane na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti HLZ-a.

Ove smjernice napisane su s ciljem pomoći kolegama liječnicima vezano uz bolji dijagnostički i terapijski pristup bolesnicima s FB-om.

Prvi simptomi FB-a javljaju se već u djetinjstvu ili adolescenciji te zahvaćaju razne organe i organske sustave. Pregledno su prikazani u tablici 1.

### Kardiovaskularne komplikacije Fabryjeve bolesti

Djelomičan ili potpun nedostatak enzima  $\alpha$ -GAL A uzrok je progresivne intracelularne akumulacije GL-3 u kardiomiocitima, endotelnim i glatkim mišićnim stanicama mikrocirkulacijskog sustava, stanicama provodnog sustava i zaliscima. Aktivacija hipertrofijskog

signala i molekularnog imunološkog odgovora rezultira postupnim razvojem hipertrofijske kardiomiopatije, dominantno difuznoga neopstruktivnog tipa, s češćim zahvaćanjem stijenke lijeve klijetke, rjeđe i desne klijetke. Biventrikulska hipertrofijska kardiomiopatija javlja se u 25% slučajeva. Primarna asimetrična hipertrofična kardiomiopatija rijetka je pojava (< 2,5%), a u uznapredovalim oblicima bolesti sekundarno se manifestira posljedično uznapredovalo intersticijskoj fibrozi miokarda. Zatajivanje srca prezentira se slikom zatajivanja s očuvanom ejskijskom frakcijom koje korelira sa stupnjem hipertrofije stijenke, razinom natriuretskih peptida i dijastoličkom disfunkcijom. Napredovanjem fibroze miokarda dijastolička funkcija može rijetko progredirati u restriktivni mehanizam punjenja lijeve klijetke, praćeno uvećanjem obaju atrija (preklapanje hipertrofijske i restriksijske kardiomiopatije). Bolest se vrlo rijetko manifestira zatajivanjem srca s reduciranom ejskijskom frakcijom.<sup>1-6</sup>

**Klinička slika.** Anginozne smetnje, zaduha, poremećaji ritma i sinkopa najčešći su simptomi koji se javljaju posljedično promjenama mikrovaskulature, provodnog sustava, hipertrofijske kardiomiopatije i zatajivanja srca. Zahvaćenost provodnog sustava rezultira varijabilnom frekvencijom srca, brzim i sporim supraventrikulskim i ventrikulskim poremećajima ritma, od jednostavnijih tipa ekstrasistolije do složenih malignih aritmija. U uznapredovalijim oblicima bolesti pojavljuje se fibrilacija atrija i bolest sinusnog čvora. Promjene zalistaka rezultiraju različitim stupnjevima regurgitacije ili stenoze. Zahvaćanje kardiovaskularnog sustava glavni je uzrok smrti u FB-u.<sup>6,7</sup> U bolesnika s „late onset“ fenotipom tipični srčani simptomi javljaju se kasnije, što odražava odgođeni početak i sporije napredovanje bolesti sa zahvaćenošću samo jednog ili nekoliko organa (kardijalna varijanta).<sup>8</sup>

**Dijagnoza.** Dijagnostički algoritam uključuje elektrokardiogram [znakovi hipertrofije lijeve (i desne) klijetke, promjene repolarizacije – inverzija T-valova u prekordijalnim odvodima, poremećaje ritma, skraćeni PR interval, AV blokove i blokove grana], 24-satni ili 48-satni EKG monitoring (ovisno o tipu aritmija), određivanje biomarkera u serumu: troponina, N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NTproBNP), ehokardiografsku analizu, magnetsku rezonanciju srca, perfuzijsku procjenu i koronarnu angiografiju.<sup>1,9,10</sup> Dvodimenzijska transtorakalna ehokardiografija zlatni je standard u detekciji i praćenju bolesti. Tipični nalaz uključuje koncentrično remodeliranje ili hipertrofiju miokarda, najčešće bez opstruktivnog gradijenta. Asimetrično zadebljanje, apeksna hipertrofija ili dinamička opstrukcija izgonskog trakta mogu predstavljati dio kliničke slike. Na-

predovanjem fibroze miokarda dolazi do stanjenja posteriorne i inferiorne stijenke zidova lijeve klijetke s poremećajem kinetike. Drugi znakovi uključuju zadebljanje papilarnih mišića, zadebljanje stijenke desne klijetke i „binarni znak“. Ejskijska frakcija lijeve klijetke obično je očuvana, no u slučajevima ekstenzivne fibroze, u kombinaciji s koronarnom bolesti ili disinkronijom klijetki može biti snižena. „Strain miokarda“ i „strain rate“ su obično patološki kod bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke, osobito u posterolateralnim bazalnim segmentima lijeve klijetke. Dijastolička disfunkcija u ranim fazama bolesti može biti uredna, no s napredovanjem bolesti dolazi do razvoja dijastoličke disfunkcije (rijetko do restriktivnih mehanizma). Aortni i mitralni zalisci obično su zadebljani s blagim do umjerenim stupnjem regurgitacije, rijetko progrediraju do težih stupnjeva. U uznapredovalim slučajevima bolesti često se može detektirati dilatacija ascendentne aorte. Magnetska rezonancija srca (nekontrastna i kontrastna) nadopunjuje ehokardiografske metode i daje točne podatke o veličini lijeve klijetke, masi, geometriji lijeve klijetke te lokalizaciji i udjelu fibroze miokarda.<sup>11-13</sup>

**Liječenje.** Liječenje bolesnika s hipertrofijskom kardiomiopatijom u sklopu FB-a zahtijeva: a) etiološko liječenje bolesti sukladno procjeni specijalističkoga interdisciplinarnog tima; b) opće mjere za kardiovaskularnu prevenciju (promjene stila života, prestanak pušenja, liječenje dislipidemija prema važećim smjernicama), adekvatnu hidraciju, izbjegavanje tjelesnog pregrijavanja; c) kardiološko farmakološko i nefarmakološko liječenje ovisno o stupnju razvijenosti bolesti i pratećim komplikacijama.

Trenutno važeće preporuke uključuju primjenu inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI) ili blokatore angiotenzinskih receptora (ARB) kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom, značajnom mikroalbuminurijom/proteinurijom, sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke i srčanim zatajivanjem; antagonisti mineralokortikoidnih receptora indicirani su kod srčanog zatajivanja s reduciranom ejskijskom frakcijom, a može se razmotriti primjena i kod bolesnika sa srčanim zatajivanjem s očuvanom ejskijskom frakcijom. Trenutno nema dokaza o primjeni sakubitril/valsartana i SGLT2-inhibitora. Indicirano je održavati sinusni ritam kod ovih bolesnika. Amiodaron je potrebno izbjegavati u bolesnika koji primaju enzimsku nadomjesnu terapiju (potencijalna redukcija učinka). Beta-blokatori i ivabradin mogu se primjenjivati, ovisno o frekvenciji srca i prisutnim poremećajima ritma. U slučaju atrijske fibrilacije indicirana je antiokoagulacijska terapija varfarinom ili DOAK-ima (iako manjka dokaza vjerojatno imaju prednost s obzirom na to da usporavaju progresiju renalne disfunkcije, varfarinom induciranu nefropatiju, smanjuju rizik in-



trakranijske hemoragije). Ako postoji kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju, u obzir dolazi implantacija okludera aurikule lijevog atrija. U slučaju simptomatske bradikardije ili atrioventrikulskih blokova indicirana je implantacija trajnog elektrostimulatora; u slučaju malignih aritmija implantacija kardioverter-defibrilatora (HCM RISK-SCD nije primjenjiv), a ovisno o drugim indikacijama i elektrofiziološko liječenje te implantacija resinkronizacijskog uređaja.<sup>8,11</sup>

### Bubrežne komplikacije Fabryjeve bolesti

Analiza prikupljenih podataka u dvije najveće baze uspostavljene za prikupljanje podataka o FB (engl. *Fabry Outcome Survey* (FOS) i *Fabry Registry* (FR)), pokazala je nesrazmjer između dobi pojave početnih simptoma i dobi postavljanja dijagnoze. Na primjer, srednje dobi za pojavu početnih simptomi i dijagnoze bile su 9 i 23 godine u muškaraca, odnosno 13 i 32 godine u žena.<sup>14</sup> Pri upisu u registar bolesnika s FB-om (srednja dob, 12 godina; n = 352), 77% muškaraca i 51% žena imalo je simptome ili znakove FB-a, uključujući i bolesnike koji su imali već razvijenu kroničnu bubrežnu bolest (KBB) drugog ili trećeg stadija.<sup>15</sup> Kombinacija akroparastezije, proteinurije, depozita u glomerularnim endotelnim stanicama i arteriopatijske može ukazivati na teži fenotip.<sup>16</sup> U muškaraca s klasičnim fenotipom FB-a proteinurija i progresivno oštećenje bubrežne funkcije razvijaju se od drugog do petog desetljeća života.<sup>17</sup> U bolesnika s FB-om također postoji rizik oštećenja ciljnih organa. Otprilike 30–35% žena s FB-om razvije proteinuriju, 13% ih je u trećem stadiju KBB, a 1–4% razvije terminalno bubrežno zatajenje.<sup>18</sup> Depoziti GL-3 opisani su u mnogim vrstama bubrežnih stanica već od 17. tjedna gestacije te u tkivu posteljice bolesnika s FB-om.<sup>19,20</sup> Ti se depoziti uvećavaju napredovanjem bolesti i mogu se naći u epitelu Bowmanove kapsule, u mezangijalnim i endotelnim stanicama, u glatkim mišićnim stanicama arterija i arteriola, intersticijskim stanicama, u distalnom tubulu i podocitima. Studije biopsije bubrega pokazuju progresivno nakupljanje GL-3 u podocitima ovisno o dobi te korelaciju između ranog oštećenja bubrega i proteinurije.<sup>21</sup> Proksimalni tubul manje je pogođen zbog stalnog obnavljanja njegovih stanica.<sup>22</sup> Pravovremeni početak liječenja može pomoći u prevenciji progresivnoga bubrežnog oštećenja u djece s proteinurijom kao i u one s normalnim vrijednostima proteina u urinu. Proces nakupljanja GL-3 u podocitima koje vodi do oštećenja i gubitka nožica podocita događa se prije nego dođe do klinički značajne proteinurije.<sup>23</sup> Podociturijska je opisana već u ranoj fazi FB-a, prije razvoja proteinurije.<sup>24</sup>

**Liječenje.** Glavni pristup u liječenju proteinurije uporaba je blokade renin-angiotenzin-aldosteron sustava inhibitorima angiotenzinske konvertaze ili

blokatorima angiotenzinskih receptora.<sup>25</sup> Bolesnici s FB-om uglavnom imaju niže vrijednosti arterijskog tlaka, a kao posljedica promijenjenog učinka autonomnog živčanog sustava na srčanu i bubrežnu funkciju.<sup>26</sup> Do razvoja hipertenzije dolazi napredovanjem KBB-a u sklopu Fabryjeve nefropatije (FN). Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka u hipertenzivnih bolesnika s FB-om su 130/80 mmHg. Osim navedenog, u bolesnika s FB-om česte su paraprijelične ciste čija patogeneza nije poznata.<sup>27</sup> Iako neuobičajena, može se pojaviti i hematurija. Premda je proteinurija najčešće korišten biljeg FN-a, ima nisku osjetljivost za prepoznavanje početne nefropatije.<sup>28</sup> Uz to, proteinurija ne mora biti očita u bolesnika s uznapredovalom KBB i ne mora biti u korelaciji sa smanjenjem glomerularne filtracije (GFR). Citološka mikroskopska analiza urina također je klinički korisna u dijagnosticiranju i procjeni progresije bolesti. Međutim, postoje određena ograničenja, jer elementi patološkoga citološkog nalaza nisu patognomonični te nisu adekvatni pri fenotipu s kasnim početkom.<sup>29</sup>

FN i dalje često ostaje neprimijećena i, shodno tomu, nedovoljno dijagnosticirana.<sup>30</sup>

#### Kliničke i laboratorijske manifestacije Fabryjeve nefropatije:

- nalaz ultrazvuka: bubrežne ciste, uglavnom paraprijelične;
- mikroskopija urina: eritrociturija, „malteški križ“, „Mulburry“ stanice, podociturijska – za analizu je potreban svjež sediment urina i imunokemijska ili imunohistokemijska analiza; to nije dio rutinske mikroskopije urina;<sup>31</sup>
- glomerularne manifestacije: hiperfiltracija u ranim fazama, albuminurija, proteinurija, progresivno smanjenje GFR-a;
- tubularne manifestacije: distalna tubularna acidoza, izostenurija, rijetko Fanconijev sindrom;
- oštećenje podocita: podociturijska, proteinurija, glomeruloskleroza;
- biomarkeri: GL-3 i lizo-GL-3.

Biopsija bubrega važna je za dijagnozu FB-a i evaluaciju bubrežnog oštećenja, posebno u nazočnosti inačica nesigurnog značaja (engl. *variations of unknown significance*, VUS) te za definiranje početka liječenja i učinkovitosti terapije. Nalazi bubrežnog oštećenja, poput depozita GL-3, glomeruloskleroze, tubularne atrofije i intersticijske fibroze, primijećeni su čak i u ranim fazama bolesti. Histološki dokazi o zahvaćenosti bubrega prethode kliničkim i laboratorijskim znakovima rane nefropatije. Stoga, odsutnost tipičnih simptoma i znakova KBB-a ne isključuju zahvaćenost bubrega u FB-u, naglašavajući tako dijagnostičku važnost bubrežne biopsije.<sup>26</sup>

#### Indikacije za biopsiju bubrega:

- za procjenu stupnja glomeruloskleroze i oštećenja intersticija;
- u bolesnika s omjerom albumina i kreatinina 30 – 300 mg/g i normalnom bubrežnom funkcijom, biopsija može utvrditi postoje li GL-3 depoziti uz kvantifikaciju istih;
- u žena bez dokaza o FN-u nazočnost bubrežnih depozita može poslužiti kao pokazatelj za početak specifične terapije;
- u slučaju bolesnika s netipičnom kliničkom slikom;
- u slučaju potrebe za isključenjem drugog uzroka nefropatije ili bolesti koje se preklapaju;
- u slučaju da postoji sumnja ili dokaz o nazočnosti antitijela protiv nadomjesnog enzima te za procjenu odgovora na specifično liječenje.

Terapijski pristup treba kreirati individualno uzimajući u obzir dob, spol, genetsku varijantu te razinu bubrežnog oštećenja. U bolesnika s FB-om postoji izravna veza između gubitka bubrežne funkcije i spola te veličine proteinurije prije i nakon početka liječenja.<sup>32</sup> Što se dijalitičkog liječenja tiče, izbor metode ovisi o individualnoj želji i mogućnostima. Ishodi nadomještanja bubrežne funkcije transplantacijom bubrega istovjetni su ishodima u bolesnika s drukčijom osnovnom bubrežnom bolesti. Na dugoročno preživljavanje bubrežnog presatka negativno utječu kardiovaskularni čimbenici rizika.<sup>33</sup>

U asimptomatskih ili simptomatskih muškaraca klasičnog fenotipa početak liječenja treba razmotriti u bilo kojoj dobi pri razvoju kliničke slike. U simptomatskih žena, uz dokazanu patogenu varijaciju, bilo koji dokaz o bubrežnom oštećenju jamči početak specifičnog liječenja. Treba, dakle, razmotriti postoji li laboratorijski, histološki ili slikovni dokaz bubrežnog oštećenja, GFR <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, trajni omjer albumin – kreatinin >30 mg/g, gubitak nožica podocita ili glomeruloskleroza potvrđena biopsijom te GL3 depoziti. U muškaraca i žena koji su s neklasičnim fenotipom početak specifičnog liječenja treba razmotriti kada postoje laboratorijski, histološki ili slikovni dokazi o oštećenju bubrega, čak i pri odsutnosti simptoma bolesti.

Bolesnici s neklasičnim fenotipom ili fenotipom s kasnim početkom te bolesnici detektirani obiteljskim probirom trebali bi biti pažljivo praćeni i liječeni samo u slučaju pojave simptoma i znakova FB-a.<sup>34</sup> U slučajevima transplantacije bubrega specifično liječenje se treba nastaviti zbog prevencije oštećenja drugih ciljnih organa.<sup>35</sup>

Nažalost, specifično liječenje FN-a obično se odgađa dok se ne registrira ireverzibilna proteinurija ili KBB, a što ne upućuje na dobru prognozu. Iz tog razloga potrebno je razvijati i primijeniti strategije za rano otkrivanje FN-a, s ciljem sprječavanja progresivnoga i dugoročnoga bubrežnog oštećenja.

## Neurološke komplikacije Fabryjeve bolesti

Tranzitorne ishemijske atake (TIA) i ishemijski moždani udar najčešće su moždano-krvožilne komplikacije od kojih pati oko 25% bolesnika s FB-om, dok moždano krvarenje, demencija uslijed ishemije i disekcija karotidnih arterija spadaju u rjeđe komplikacije.<sup>36</sup> Klasični oblik FB-a povećava relativni rizik od moždanog udara u svim dobnim skupinama. U muškaraca u dobi između 35 i 45 godina rizik je 12 puta češći u odnosu na opću populaciju iste dobi. Nadalje, FB predstavlja važan uzrok kriptogenoga moždanog udara.<sup>37</sup> U nastanak moždanog udara u FB bolesnika uključeni su brojni mehanizmi. Začepljenje velikih moždanih arterija najčešće je posljedica okluzije ili embolije (najčešće krvnim ugruškom iz srca ili velikih krvnih žila), dok je bolest malih krvnih žila mozga izravna posljedica odlaganja GL-3 u endotelne stanice s posljedičnim subkortikalnim moždanim udarom i hiperintenzitetima bijele moždane tvari. Prošireni i rasuti hiperintenziteti bijele moždane tvari upućuju na progresivni moždano-krvožilni oblik FB-a.<sup>38</sup> Moždani udar se može dogoditi u prednjoj i stražnjoj moždanoj cirkulaciji, gdje su češća proširenja arterija. Povećani promjer bazilarne arterije posljedica je degeneracije krvne žile uzrokovane odlaganjem GL-3 u endotelu i nedovoljne autoregulacije protoka krvi koji dovodi do aberantnog preoblikovanja krvne žile, što je osjetljivi pokazatelj FB-a.<sup>38</sup>

Moždano-krvožilni simptomi FB-a obično se javljaju oko 34. godine života u homozigota i oko 40. godine života u heterozigota.<sup>39</sup> U homozigota bolest se najčešće očituje hemiparezom, vrtoglavicom, dizartrijom, diplopijom, nistagmusom, glavoboljom, mučninom, povraćanjem, hemiataksijom i ataksijom hoda. Heterozigoti su skloni gubitku pamćenja, vrtoglavici, ataksiji, hemiparezi, gubitku svijesti i hemisenzornim simptomima. Periferna neuropatija u bolesnika s FB-om uglavnom zahvaća mala tanka mijelinizirana A- $\delta$  živčana vlakna, koja reagiraju na mehaničke podražaje i ubode. Nemijelinizirana C živčana vlakna koja reagiraju na podražaj promjenom temperature, manje su oštećena u bolesnika s AFB-om u usporedbi s oštećenjem u bolesnika s amiloidozom ili šećernom bolesti. Nadalje, oštećenje tankih osjetnih kratkih živčanih vlakana rezultira neuropatskom boli te drugim pozitivnim i negativnim osjetnim simptomima (utrnulost, stezanje, trnci ili peckanje) i smanjenom tolerancijom na toplinu i hladnoću. Neuropatija se u bolesnika s FB-om često javlja u djetinjstvu i predstavlja jedan od prvih simptoma bolesti. Prisutna je u 60 – 80% bolesnika s FB-om, a simptomi su najjačiji u području dlanova i tabana.<sup>38,39</sup>

Bolovi mogu biti trajni (kronična bol) ili povremeni (Fabryjeva kriza). Kronična bol može potaknuti psi-

hijatrijske simptome kao što su promjene raspoloženja i ponašanja i/ili depresija s izrazito štetnim utjecajem na kvalitetu života. Za razliku od kronične boli, Fabryjevu krizu karakterizira iznenadna, ozbiljna, onesposobljavajuća bol koja počinje u rukama i stopalima, širi se centripetalno, a prate ju poremećaji u autonomnom živčanom sustavu karakterizirani poteškoćama u gutanju, aspiracijom, povraćanjem, ubrzanim radom srca i drugim simptomima. Tegobe mogu trajati nekoliko sati do nekoliko dana. U nekih bolesnika intenzitet boli smanjuje se s dobi, a posljedica je obimnog i nepovratnog oštećenja malih, tankih osjetnih živčanih vlakana (gubitak neuroprovodljivosti).<sup>39,40</sup>

Patofiziologija boli u FB-u nije još uvijek potpuno jasna, ali se pretpostavlja da ključnu ulogu ima nakupljanje GL-3 u stražnjim korijenima ganglija neurona i endotelnim stanicama *vasa nervorum* s posljedičnom apoptozom, hipoksijom i ishemijom živaca. Nadalje, odlaganje GL-3 može interferirati s ekscitabilnošću neurona, što zajedno s prekomjernom ekspresijom i deregulacijom natrijevih kanala može dovesti do njegovog trajnog oštećenja.<sup>38</sup>

Kvantitativno i kvalitativno bol u odraslih bolesnika s FB-om može se utvrditi i pratiti uz pomoć upitnika za Fabryjevu bol (*Fabry Pain Questionnaire*, FPQ).<sup>41</sup> Upitnik se sastoji od 15 pitanja koja se odnose na prirodu i poticajni čimbenik boli, kroničnu bol ili bolnu krizu. Upitnikom je moguće procijeniti prirodu, trajanje i učestalost boli te procijeniti učinkovitost terapije.<sup>41</sup> Standardnim neurološkim pregledom obično je moguće utvrditi samo gubitak osjeta za toplinu dlanova i stopala i smanjenu toleranciju izlaganja niskoj temperaturi. Provodljivost velikih živčanih vlakana obično je normalna, dok je uz pomoć kvantitativnoga senzorskog testiranja moguće utvrditi prag osjeta topline i hladnoće na rukama i stopalima, što predstavlja mjeru oštećenja tankih osjetnih C i A-delta (A  $\delta$ ) vlakana perifernih živaca. Pragovi osjeta stopala za toplo i hladno i osjeta ruku za hladno bitno su viši kod FB-a u usporedbi sa zdravom populacijom. Utvrđeno je da je osjećaj topline u rukama normalan.<sup>42</sup> Biopsijom suralnog živca moguće je otkriti bitni gubitak nemijeliniziranih (C) i malih mijeliniziranih vlakana (A  $\delta$ ) te normalnu gustoću velikih mijeliniziranih vlakana. Intraepidermalna gustoća živčanih vlakana može biti smanjena, što je posebno izraženo u muškaraca.<sup>43</sup> U bolesnika s FB-om česta su oštećenja mijeliniziranih preganglijskih B živčanih vlakana i posebno malih nemijeliniziranih postganglijskih C živčanih vlakana, što dovodi do disfunkcije autonomnoga živčanog sustava koja se očituje hipohidrozom ili anhidrozom, smanjenim stvaranjem slina i suza te brojnim poremećajima u probavnom i srčano-krvožilnom sustavu. Česta je kombinacija anhidroze i neuropatske boli, što negativno utječe na podnošenje napora.<sup>5,38</sup> Kvantitativni

test refleksa sudomotornog aksona (engl. *quantitative sudomotor axon reflex test*, QSART) može biti koristan za procjenu znojenja.<sup>5</sup>

### Neuroradiološki nalazi

Moždano-krvožilne komplikacije najčešće uključuju ishemijski moždani udar i TIA. Češće su zahvaćene male krvne žile pa se moždani udar javlja subkortikalno ili asimptomatski u bijeloj tvari. Ipak, u literaturi su opisani bolesnici s intracerebralnim i subarahnoidnim krvarenjem, mikrokrvarenjima, trombozom venskih sinusa i cervikalnom disekcijom karotide. Dijagnozu FB-a teško je postaviti s obzirom na velike razlike u kliničkom očitovanju i raznolikosti fenotipova. Najčešće se koristi magnetska rezonancija (MR) mozga. Među neuroradiološke nalaze koji upućuju na FB spadaju znak pulvinara (opsežna hiperintenzivna bijela moždana tvar), moždani udar u području stražnje cirkulacije i povećana bazilarna arterija. Na MR-u mozga područja hiperintenzivne bijele moždane tvari pojavljuju se kao pojedinačne, multiple ili konfluirajuće lezije u T2 vremenu. Tehnika snimanja FLAIR (od engl. *fluid attenuated inversion recovery*) vrlo je korisna za otkrivanje promjena u tkivu mozga (ožiljci, demijelinizacija, otok tkiva i drugo). Najbolje vidljive lezije mogu biti lokalizirane subkortikalno, duboko u bijeloj tvari ili periventrikularno. Obično su simetrične, a primijećeno je da im se broj povećava s godinama. Lezije mogu podsjećati na one u multiploj sklerozi (MS) pa je važno diferencijalno-dijagnostički razmisliti o konačnoj dijagnozi. Visokosenzitivne tehnike snimanja MR-om kao što je DTI (od engl. *diffusion tensor imaging*) mogu biti korisne za praćenje znaka pulvinara. Bilateralni hiperintenzitet u T1 vremenu vidljiv je u posteriornom dijelu talamusa. Smatra se da do njegovog nastajanja dolazi zbog kalcifikacije uslijed hiperperfuzije praćene povećanom propustljivošću kapilara u području talamusa. Za prikazivanje krvnih žila rabe se MR angiografija i CT angiografija. Primijećena je povećana učestalost proširenja i elongacije arterija mozga (dolihoektazija), posebno u vertebro-bazilarnom slivu.<sup>38,44–46</sup>

### Dermatološke komplikacije Fabryjeve bolesti

Promjene na koži bolesnika poput angiokeratoma, limfedema, hipohidroze i hiperhidroze te dismorfije lica među prvim su simptomima FB-a. Angiokeratomi su crvene papule keratotične površine do 1 cm u promjeru koje histološki odgovaraju dobroćudnim krvožilnim tumorima smještenima u papilarnom dermisu. Za bolest nisu specifični, a javljaju se uglavnom kod djece između pete i petnaeste godine života. Broj angiokeratoma može se s godinama povećavati. Smješte-



ni su najčešće između pupka i koljena (glutealno, genitalno, u preponama, pupku i na bedrima), a mogu biti i diseminirani. Dlanovi, tabani i sluznice rjeđe su zahvaćeni. Tvorbe su asimptomatske, a liječenje se, ako se za njega odlučimo, provodi laserom, krioterapijom, elektrokoagulacijom ili kirurški. Specifična polineuropatija i taloženje GL-3 u epitelnim stanicama endokrinih žlijezda dovodi do poremećaja znojenja – hipohidroze, hiperhidroze te anhidroze. Hipohidroza, koja se češće javlja kod muškaraca, može biti uzrokom akroparestezije te slabijeg podnošenja topline. Za razliku od nje, hiperhidroza je češća kod žena, a liječiti se može primjenom lokalnog pripravka s aluminij kloridom, injekcijama botulinum toksina, iontoforezom ili kirurški. Akroparestezija nastaje kao posljedica ishemije perifernih živaca. Bolesnici se žale na jaku, iznenadnu bol koja može nastati spontano ili biti potaknuta toplinom, vježbanjem, stresom, bolešću ili pak smanjenim znojenjem. Limfedem nije karakterističan za FB jer se viđa i kod bolesnika s drugim lizosomskim bolestima nakupljanja, ali jest jedan od njezinih prvih znakova. Radi sprječavanja nastanka erizipela savjetuje se nošenje kompresivnih čarapa. Hipotrihoza i to posebice na donjim ekstremitetima te blaža dismorfija lica poput izraženih supraorbitalnih lukova, gustih obrva, periorbitalnog edema, blage ptoze te izraženih zigomatičnih lukova prisutna je kod bolesnika obaju spolova. Biopsije kože kod sumnje na FB u pravilu se ne izvode, ali ekscizija angiokeratoma morala bi, posebice ako su mnogobrojni, pobuditi sumnju na FB.<sup>47,48</sup>

### Oftalmološke komplikacije Fabryjeve bolesti

Najspecifičniji oftalmološki znakovi FB-a jesu: abnormalnosti krvnih žila spojnice, kornealne opacifikacije, zamućenja leće i abnormalnosti krvnih žila retine. Važno je naglasiti da su te oftalmološke manifestacije uglavnom asimptomatske, pa ih se nalazi na rutinskim pregledima.

S obzirom na to da su vidljive obično već u ranim fazama bolesti, važno je na njih obratiti pažnju i postaviti sumnju na FB.

- **Abnormalnosti krvnih žila spojnice:** najkarakterističnija oftalmološka manifestacija jest pojačana tortuotičnost krvnih žila, aneurizmatična proširenja vena i nakupljanje krvi u malim krvnim žilama. Može ih se vidjeti u bilo kojem dijelu, ali najčešće su locirane u inferiornoj bulbarnoj spojnici.
  - **Kornealne opacifikacije, *cornea verticillata*:** riječ je o bilateralnim crvolikim opacifikacijama u površnim slojevima rožnice, uobičajeno u donjim dijelovima. Tipično su krem boje, u rasponu od bijelih do zlatnosmeđih. U ranim fazama izgledaju kao nježne horizontalne linije tik ispod centra rožnice, no tijekom vremena se zakrivljuju i po-
- miću više prema periferiji. Kod nekih pacijenata je vidljivo difuzno smečkasto subepitelijalno zamućenje rožnice, koje zahvaća cijelu rožnicu ili njezin centralni ili limbalni dio. Smatra se ranim znakom FB-a. *Cornea verticillata* opisana je u gotovo svih pacijenata s FB-om, muških homozigota i ženskih heterozigota. Stoga se smatraju najpouzdanijim oftalmološkim znakom FB-a. Važno je napomenuti da usprkos visokoj specifičnosti *cornea verticillata* nije patognomonična za FB, osobito kod starijih pacijenata, jer slične lezije možemo vidjeti i kod pacijenata na terapiji određenim lijekovima (amiodaron, kinoloni i sl.).
- **Zamućenja leće:** kod pacijenata s FB-om opisana su dva specifična tipa zamućenja leće – prednja kapsularna ili subkapsularna katarakta i radijarna stražnja subkapsularna katarakta. Prednja zamućenja su generalno bilateralna i klinastog izgleda, s radijarnom distribucijom s bazom ekvatorijalno i vrhom prema centru prednje kapsule. Stražnje subkapsularne mrežne su rijetke, ali izgleda vrlo specifičnog za bolest. Smatraju se znakom patognomoničnim za FB, pa se i nazivaju Fabryjeve katarakte. Sastoje se od bjeličastih linearnih zamućenja koja imaju izgled žbica na kotaču bicikla. Najbolje se uočavaju prilikom transiluminacije.
  - **Abnormalnosti krvnih žila retine i žilnice:** uglavnom se radi o pojačanoj tortuotičnosti krvnih žila retine, povezanoj sa segmentalnim dilatacijama vena, suženjima arterija i lokaliziranim arteriovenskim konstrikcijama. Važno je napomenuti da izrazita tortuotičnost krvnih žila retine, iako vrlo česta kod pacijenata s FB-om, nije specifična za bolest.
- Povremeni nalazi na oku (opisani kod pojedinih pacijenata ili manjih skupina pacijenata):
- **Na stražnjem segmentu oka najčešći su:** slučajevi arterijske ili venske okluzije kod pacijenata mlađih od trideset godina; prednja ishemička neurooptikopatija u nositeljice gena; iznenadno smanjenje vidne oštine kod mladog čovjeka, praćeno blijedim lobularnim zonama na očnoj pozadini, koje upućuje na ishemiju žilnice. Dakle, kod mlađih pacijenata s okluzivnim vaskularnim poremećajima na stražnjem segmentu oka diferencijalno-dijagnostički treba misliti na FB.
  - **Vezano za spojnicu i adneksa:** opisani su edem vjeđa, angiokeratomi (ponekad vidljivi i na koži vjeđa) te sindrom suhog oka, ponekad povezan s poremećajem motiliteta šarenice (nedovoljno sužavanje na upotrebu pilokarpina), koji upućuju na poremećaj autonomne funkcije.
  - **Ispadi vidnog polja, uočeni na perimetriji po Goldmannu:** kod trećine testiranih pacijenata zabilježeno je proširenje slijepe pjege, uglavnom



bilateralno i nevezano za poremećaje kolornog vida. Ovi defekti tumače se subkliničkim zahvaćanjem vidnog puta, vjerojatno lokaliziranim ishemičnim incidentima.

- Mogu se također vidjeti periorbitalna punoća, izraženi supraorbitalni lukovi, guste obrve i bilateralna ptoza.

Kod svakog pacijenta s kliničkom sumnjom na FB trebalo bi učiniti oftalmološki pregled. Neke od promjena prisutne su kod većine pacijenata s FB-om i kao takve mogu biti korisne za potvrđivanje dijagnoze. Već kod male djece može se utvrditi postojanje specifičnog замуćenja rožnice, *cornea verticillata*. U dobi od dvadeset godina nalaze se tortuotične krvne žile kod 30% muškaraca i 25% žena, dok je Fabryjeva katarakta vidljiva u 20% muškaraca i 10% žena. Do dobi od četrdeset godina učestalost opisanih promjena raste pa je tortuotičnost krvnih žila vidljiva u 60% muškaraca i 25% žena, dok je Fabryjeva katarakta opisana u 30% muškaraca i 15% žena. Zanimljivo je da *cornea verticillata* može biti jedina oftalmološka manifestacija Fabryjeve bolesti, dok će tortuotičnost krvnih žila rijetko biti izolirani oftalmološki znak. Istovremeno, prisutnost *cornea verticillata* nije povezana s težinom bolesti, dok tortuotičnost krvnih žila jest i to tako da je progresija bolesti puno brža u pacijenata s tortuotičnim krvnim žilama, uz bržu deterioraciju bubrežne funkcije i povećanje veličine srca.<sup>49,50</sup>

### Fizikalna terapija – pristup bolesniku s Fabryjevom bolesti

Fizikalna terapija pomaže u očuvanju i poboljšanju funkcionalnog statusa bolesnika te se koristi u svrhu umanjivanja pojedinih simptoma. Ovisno o zahvaćenosti organskog sustava koristimo razne modalitete fizikalne terapije. Ovi bolesnici navode kroničnu bol kao jedan od najučestalijih simptoma bolesti, koja nastaje kao posljedica disfunkcije malih živčanih vlakana (engl. *small fiber neuropathy*). Tada se uz medikamentoznu terapiju savjetuje provesti i individualizirani program fizikalne terapije. Od elektroterapijskih procedura može se koristiti transkutana električna živčana stimulacija (TENS) koja je pokazala učinkovitost u smanjenju boli i poboljšanju kvalitete života kod bolesnika s perifernom neuropatskom boli. U bolesnika s neurološkim manifestacijama bolesti (prolazni ishemijski ispadi ili moždani udar) mogu nastati različite neurološke komplikacije i neurološki deficiti te je tada potrebno provesti specifični program neurološke medicinske rehabilitacije. Sveobuhvatan program neurološke rehabilitacije obuhvaća procjenu bolesnikova kliničkog stanja, fizikalnu i radnu terapiju, respiratornu i logopedsku terapiju, primjenu odgovarajućih ortopedskih pomagala, psihosocijalnu potporu i edukaciju bolesnika.<sup>37,51–54</sup> S druge strane, u slučaju kardio-

loških manifestacija bolesti preporučljivo je provođenje specifičnih programa kardiološke rehabilitacije. Sveobuhvatan program kardiološke rehabilitacije obuhvaća procjenu bolesnikova kliničkog stanja, program kineziterapije, respiratornu terapiju, savjetovanje o tjelesnoj aktivnosti, upravljanje čimbenicima kardiovaskularnog rizika, psihosocijalnu potporu i edukaciju bolesnika.<sup>54</sup> Kineziterapija koja se koristi obuhvaća vježbe snage i izdržljivosti, vježbe za održavanje pokretljivosti zglobova s vježbama istezanja, a vježbe mogu biti aktivne (s otporom ili bez otpora), aktivno potpomognute i pasivne vježbe.<sup>55</sup>

### Biokemijska laboratorijska dijagnostika bolesnika s Fabryjevom bolesti

Selektivan pristup laboratorijskoj dijagnostici FB-a podrazumijeva laboratorijsku obradu uzoraka nakon postavljene kliničke sumnje u sklopu opsežne specijalističke obrade bolesnika. Aktivnosti  $\alpha$ -GAL A moguće je mjeriti u plazmi, suhoj kapi krvi na filtarskom papiru, izoliranim leukocitima ili kultiviranim fibroblastima. Međutim, prva faza selektivne laboratorijske dijagnostike najčešće započinje mjerenjem aktivnosti enzima u uzorku suhe kapi krvi na filtarskom papiru. Može se uzorkovati kapilarna krv iz jagodice prsta ili koristiti krv uzetu u epruvetu s antikoagulansom (EDTA ili heparin). Na izmjerene vrijednosti  $\alpha$ -GAL A u suhoj kapi krvi utječu razlike u hematokritu, broju leukocita (uzorkovanje dok bolesnik ima upalni proces te posljedično povećan broj leukocita može dati lažno negativne nalaze), načinu uzimanja i pohrane uzorka do analize (izloženost vlazi i povišenoj temperaturi znatno utječe na aktivnosti enzima). Međutim, ako je uzorak odgovarajuće pripremljen i poslan, aktivnost enzima je stabilna više od mjesec dana.<sup>56</sup> Zbog svega navedenog, izmjerene aktivnosti  $\alpha$ -GAL A u uzorku suhe kapi krvi uvijek se smatraju samo probrom koji treba što prije provjeriti mjerenjem aktivnosti enzima u izdvojenim leukocitima i/ili odgovarajućom genskom analizom. Mjerenje aktivnosti  $\alpha$ -GAL A u plazmi nedovoljno je pouzdano u svrhu selektivnog probira. Laboratorijski dijagnostički postupnik, zbog načina nasljeđivanja, razlikuje se u muškaraca i žena. Izmjerena snižena aktivnost  $\alpha$ -GAL A (manja od 25 – 30% srednje vrijednosti referentnog raspona korištene metode) u homogenatu leukocita uzorka muške osobe značajno povećava vjerojatnost dijagnoze.<sup>57</sup> Povišena koncentracija biomarkera lizo-Gb3 u takvog bolesnika dodatno upućuje na vjerojatnu FB, no za potvrdu dijagnoze neophodna je analiza gena GLA. Za kliničku procjenu FB-a značajna je preostala aktivnost  $\alpha$ -GAL A u leukocitima. Aktivnost manja od 3% najčešće je povezana s klasičnim oblikom bolesti koji podjednako zahvaća gotovo sve organe. Međutim, u nekih muškaraca može se izmjeriti preostala aktivnost enzima i do

30%. Takvi bolesnici najčešće imaju neki od atipičnih oblika bolesti kod kojih su simptomi koncentrirani uglavnom na srce, odnosno bubrege. Obično se ovi oblici bolesti javljaju u kasnijoj životnoj dobi.<sup>58</sup>

U heterozigotnih žena aktivnost  $\alpha$ -GAL A u uzorku suhe kapi krvi ili leukocita jest nepouzdana, jer ni vrijednosti unutar referentnog raspona ne isključuju FB.<sup>59</sup> Zbog toga selektivni probir u žena uvijek treba uključivati i analizu gena GLA.<sup>60</sup> Unatoč svim dostupnim laboratorijskim metodama, još uvijek nema idealnog biomarkera za ranu dijagnostiku FB-a. Gb3 je supstrat za  $\alpha$ -GAL A i čini glavninu nakupljanja unutar stanica različitih tkiva bolesnika s FB-om. Njegovom razgradnjom nastaje deacilirani produkt lizo-Gb3. Mjerenja oba biljega imaju prvenstveno kliničku značajnost za praćenje tijeka bolesti i učinka liječenja. U procesu selektivnog probira specifičniji i osjetljiviji biljeg je lizo-Gb3. Njegova povišena koncentracija, uz sniženu aktivnost  $\alpha$ -GAL, upućuje na veliku vjerojatnost FB-a.<sup>61</sup> Snižena aktivnost  $\alpha$ -GAL, uz normalnu koncentraciju lizo-Gb3 upućuje na manju vjerojatnost klasičnog oblika FB-a. Unatoč tomu, normalna koncentracija ovog biljega ne isključuje FB. Povišena koncentracija lizo-Gb3 može imati i dodatnu kliničku značajnost u procesu utvrđivanja moguće patogenosti nalaza nekih varijanti nepoznatog značaja u genu GLA.<sup>62,63</sup> Kao dodatni biljezi u laboratorijskoj procjeni zahvaćenosti bubrežnog oblika bolesti od kliničke značajnosti mogu biti rutinski laboratorijski nalazi: albuminurije, proteinurije, kreatinina i/ili cisteina u serumu, procjene glomerularne filtracije, podociturije. Kod srčanog oblika bolesti korisno je pratiti koncentracije kreatinina u serumu, proteinuriju, troponin, NT-proBNP-a.<sup>64,65</sup> U rijetkim slučajevima, kada i nakon opsežne dijagnostičke obrade bolesnika sa sumnjom na FB nalazi ne omogućuju postavljanje dijagnoze, opravdana je biopsija zahvaćenog tkiva. Ovisno o uznapredovalosti bolesti u zahvaćenim tkivima histološki se može uočiti tipično nakupljanje Gb3.<sup>66</sup>

### Farmakološko liječenje bolesnika s Fabryjevom bolesti

#### Enzimsko nadomjesno liječenje

Enzimsko nadomjesno liječenje (ENL) za FB dostupno je u Europi od 2001. godine u obliku dvaju komercijalnih pripravaka, agalsidaze alfa (*Replagal*<sup>®</sup>, *Shire/Takeda*) i agalsidaze beta (*Fabrazyme*<sup>®</sup>, *Genzyme*) koja su dostupna u Republici Hrvatskoj. Obje formulacije lijeka imaju isti slijed aminokiselinskoga nativnog enzima, ali se razlikuju u načinu glikozilacije proteina zbog stanica iz kojih potječu. Različiti učinci ENL-a na smanjenje nakupljanja GL-3 u tkivima posljedica su primijenjene doze lijeka. Odgovor na ENL je heterogen i teško ga je predvidjeti. Za sada nije do-

kazano da postoji bitna razlika u učinkovitosti dviju enzimatskih formulacija.<sup>67,68</sup>

S liječenjem treba započeti prije nastanka nepovratnih promjena na ciljnim organima, primarno na srcu i bubrezima, jer u stadiju uznapredovalih kroničnih promjena na tim organima bolest više ne odgovara na specifično liječenje.<sup>69</sup> ENL omogućuje usporavanje napredovanja bolesti i sprječavanje ozbiljnih komplikacija, a posebno pridonosi smanjenu srčane mase<sup>68</sup>, snižavanju proteinurije i povećanju glomerularne filtracije u djece<sup>70,71</sup>. Nije zabilježen učinak ENL-a na središnji živčani sustav, ali je u bolesnika s AFB-om došlo do poboljšanja funkcije perifernoga i autonomnoga živčanog sustava, a učestalost kriza neuropatske boli se smanjila.<sup>72</sup> Nakon 18 mjeseci praćenja nije utvrđena regeneracija intraepidermalnih živaca.<sup>73</sup> Jednom započeto ciljano enzimsko nadomjesno liječenje traje doživotno, osim ako ne nastanu razlozi za prekid.

#### Indikacije za liječenje ENL-om

U muškaraca s dokazanom mutacijom i izostankom ili znatnim smanjenjem aktivnosti alfa-GAL A, ENL se započinje odmah nakon postavljanja dijagnoze. U žena i muškaraca sa simptomima bolesti koji se pojavljuju kasnije (engl. *late onset*) trebaju biti zadovoljeni ovi kriteriji za započinjanje liječenja (genska mutacija + barem tri od navedenih):

- opći simptomi FB-a (bolne krize, slabija kvaliteta života);
- znakovi bubrežne bolesti (sniženje glomerularne filtracije, proteinurija, arterijska hipertenzija);
- znakovi bolesti srca (hipertrofija lijeve klijetke dokazana EKG-om, ultrazvukom srca i/ili MR-om srca, smetnje provođenja, aritmije, greške srčanih zalistaka, popuštanje srca);
- neurološki poremećaji (TIA, moždani udar, promjene na MR-u mozga koje upućuju na AFB);
- probavne tegobe;
- brza progresija znakova bolesti.<sup>69</sup>

**Doza ENL-a:** oba pripravka rekombinantnog GLA, agalidaza alfa (*Replagal*<sup>®</sup>) i agalidaza beta (*Fabrazyme*<sup>®</sup>), daju se intravenoznom infuzijom svakih 14 dana, a liječenje je doživotno. Agalsidaza alfa daje se intravenozno infuzijom u dozi od 0,2 mg/kg tijekom 40 minuta (neovisno o tjelesnoj težini). Algasidaza beta daje se u obliku intravenske infuzije u dozi od 1,0 mg/kg brzinom od 15 mg/sat.

**Nuspojave ENL-a:** najčešće nuspojave ENT-a su reakcije preosjetljivosti (crvenilo kože, flebitis), a najteži tip nuspojave je anafilaktička reakcija.

**Liječenje šaperonom:** Migalastat je prva šaperon terapija odobrena za liječenje FB-a. Riječ je o maloj molekuli koja se selektivno i reverzibilno veže na aktivno mjesto mutiranog oblika  $\alpha$ -GAL A, čime stabilizira enzim i omogućava njegov ulazak u lizosom. U

lizosomu, pod utjecajem nižeg pH, šaperon se odvaja od enzima i tako omogućuje njegovo djelovanje na GB-3.<sup>74</sup> Primjenjuje se oralnim putem u obliku kapsule, u dozi od 123 mg svaki drugi dan. Terapija nije imunogena i ne potiče razvoj protutijela kao ERT. S obzirom da je riječ o maloj molekuli, vrlo vjerojatno prolazi krvno-moždanu barijeru pa je moguće da djeluje i u mozgu.<sup>75</sup> Lijek je 2016. godine EMA (Europska agencija za lijekove) odobrila za liječenje bolesnika s FB-om koji su stariji od 12 godina, s eGFR-om 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i koji imaju točno određenu mutaciju za koju je poznato da će lijek djelovati.<sup>76</sup> U studiji FAMOUS s 59 bolesnika liječenih migalastatom kroz 12 mjeseci pratilo se smanjenje mase lijevog ventrikula i pogoršanje bubrežne funkcije (eGFR), a koncentracija lizo-GL3 bila je nepromijenjena.<sup>77</sup> Svakako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se objasnili neujednačeni učinci migalastata na bubrežnu funkciju. Migalastat je lijek koji bolesnici uglavnom dobro podnose, a najčešće nuspojave su glavobolja i nazofaringitis.<sup>78</sup> Migalastat je terapijska opcija jedino u onih s odgovarajućom GLA mutacijom. Zbog nedovoljnih dokaza o djelovanju, nije indiciran kod starijih od 75 godina i mlađih od 12 godina, trudnica, dojilja, niti kod onih s teškom bubrežnom insuficijencijom (eGFR 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).<sup>79</sup>

### Liječenje drugih istodobno prisutnih bolesti i prevencija

Osobitu pozornost treba obratiti moždano-krvožilnim i srčano-krvožilnim čimbenicima rizika (šećerna bolest, arterijska hipertenzija, dislipidemija, prekomjerna težina, pušenje cigareta)<sup>80–82</sup>, kao i simptomima FB-a koji mogu bitno narušiti kvalitetu života bolesnika (npr. neuropatska bol). Bolesnicima prema indikaciji treba savjetovati promjene u načinu života, što se posebno odnosi na izbjegavanje podražaja koji izazivaju i/ili pojačavaju bol.<sup>69,72,83,84</sup>

### Praćenje tijeka bolesti

Klinički tijek bolesti odredit će učestalost pretraga i kliničke procjene. Obvezno je u pacijenata s FB-om kontinuirano raditi periodičnu procjenu stanja i prema potrebi modificirati ciljanu i simptomatsku terapiju te provoditi preventivne mjere. Kod bolesnika na ENL-u kod kojih ne dolazi do očekivanoga kliničkog poboljšanja kao i pada koncentracije lizo-GL3 potrebno je testirati plazmu na prisutnost neutralizirajućih protutijela.<sup>85</sup> Procjenu treba provoditi multidisciplinarni tim Referentnog centra za rijetke i metaboličke bolesti. Liječnik obiteljske medicine mora biti upoznat s prirodom ove bolesti, liječiti sve komplikacije bolesti i surađivati s liječnicima iz Referentnog centra. Osim samog bolesnika, potrebno je da i njegova bliža obitelj bude upoznata s prirodom bolesti, mogućim komplikacijama, liječenjem i eventualnim nuspojavama lijekova.

### Zaključak

Anderson-Fabryjeva bolest je rijetka metabolička bolest, nastala kao posljedica smanjene aktivnosti enzima  $\alpha$ -GAL A. Iako je njezina pojavnost u općoj populaciji 1:117.000 moramo voditi brigu o ranom otkrivanju jer je to ključni čimbenik u liječenju i sprječavanju komplikacija i preuranjene smrti oboljelih. Svakom liječniku treba skrenuti pozornost na FB kada ima mladog bolesnika s proteinurijom ili renalnom insuficijencijom te kardiomiopatijom nerazjašnjene etiologije i žarećim bolovima u šakama i stopalima te angiokeratomima. Postavljanje dijagnoze kasni prosječno 15 godina, a dijagnoza se postavi kada već postoje funkcionalna oštećenja organa nastala akumuliranim GL-3 i razvijenom fibrozom tkiva koja je ireverzibilna. Pravovremenim postavljanjem dijagnoze i započinjanjem terapije nadomješta se narušena enzimatska funkcija i time produžava život i povećava kvalitetu života. Treba istaknuti da je terapija kod oboljelih doživotna i zahtijeva redovito praćenje i sprječavanje progresije. Cjelovita skrb za bolesnike oboljele od FB-a moguća je u referentnim centrima. Referentni centar za rijetke i metaboličke bolesti odraslih Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske djeluje pri Kliničkome bolničkom centru Zagreb, Klinici za unutrašnje bolesti, Zavodu za bolesti metabolizma. Pri KBC-u Zagreb, u Klinici za laboratorijsku dijagnostiku djeluje i metabolički laboratorij gdje se može učiniti potpuna dijagnostika FB-a.

### INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

### INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

### DOPRINOS AUTORA

**KONCEPCIJA ILI NACRT RADA:** IP, IM, VBK, EB, FB, MB, MČ, KF, AGH, BJ, DL, KPM, DP, SR, KSR, MŠ, NŠ, BV, TV, ŽR, LP

**PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA:** IP, IM, VBK, EB, FB, MB, MČ, KF, AGH, BJ, DL, KPM, DP, SR, KSR, MŠ, NŠ, BV, TV, ŽR, LP

**PISANJE PRVE VERZIJE RADA:** IP, IM, VBK, EB, FB, MB, MČ, KF, AGH, BJ, DL, KPM, DP, SR, KSR, MŠ, NŠ, BV, TV, ŽR, LP

**KRITIČKA REVIZIJA:** IP, IM, VBK, EB, FB, MB, MČ, KF, AGH, BJ, DL, KPM, DP, SR, KSR, MŠ, NŠ, BV, TV, ŽR, LP

### LITERATURA

1. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monseurat L i sur. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: A practical approach to diagnosis. *Eur Heart J*. 2013;34(11):802–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs166>.



2. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Ben Gal T, Lund LH i sur. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):553–76. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1461>.
3. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00007>.
4. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E i sur. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;130(3):367–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.03.007>.
5. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S i sur. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(7):2102–11. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp031>.
6. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A i sur. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: Results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1228–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153>.
7. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M i sur. Natural course of Fabry disease: Changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2009;46(8):548–52. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.065904>.
8. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A i sur. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):416–27. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>.
9. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart.* 2007;93(4):528–35. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.063818>.
10. Linhart A, Arad M, Elliott PM, Caforio ALP, Pantazis A, Adler Y. Diagnosis and Management of Cardiac Manifestations in Anderson Fabry Disease and Glycogen Storage Diseases. Esc Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases n.d. Dostupno na: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Subspecialty/Working%20Groups/Myocardial%20and%20Pericardial%20Diseases/y.%20Documents/Booklet-WG-Diseases-Fabry&Glycogen.pdf>. [Pristupljeno 8. ožujka 2024.].
11. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D i sur. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1076–96. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1960>.
12. Serra W, Marziliano N. Role of cardiac imaging in Anderson-Fabry cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound.* 2019;17(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12947-019-0151-5>.
13. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Campo-reale A, Vujkovic AC i sur. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(7):922–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.024>.
14. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO i sur. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):184–92. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0521-2>.
15. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP i sur. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008;64(5):550–5. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318183f132>.
16. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal Biopsy Findings in Children and Adolescents With Fabry Disease and Minimal Albuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(5):767–76. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.032>.
17. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U i sur. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93(2):112–28. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.013>.
18. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C. Nephropathy in males and females with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1600–7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm848>.
19. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, Florquin S, Aerts JMFG, Hollak CEM. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(1):106–11. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0196-0>.
20. Brady RO, Uhlenendorf BW, Jacobson CB. Fabry's disease: Antenatal detection. *Science.* 1971;172(3979):174–5. <https://doi.org/10.1126/science.172.3979.174>.
21. Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler MC, Tøndel C, Whitley C i sur. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2011;79(6):663–70. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.484>.
22. Rozenfeld PA, de los Angeles Bolla M, Quieto P, Pisani A, Feriozzi S, Neuman P i sur. Pathogenesis of Fabry nephropathy: The pathways leading to fibrosis. *Mol Genet Metab.* 2020;129(2):132–41. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.10.010>.
23. Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM, Warnock DG i sur. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic fabry patients without albuminuria. *Nephron.* 2015;129(1):16–21. <https://doi.org/10.1159/000369309>.
24. Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A, Politei J, Stern A, Andrews J i sur. Podocyturia is significantly elevated in untreated vs treated Fabry adult patients. *J Nephrol.* 2016;29(6):791–7. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0271-z>.
25. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2 Suppl 2):S12–154. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.12.005>.
26. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: A review – How can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol.* 2014;15:72. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-72>.
27. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA i sur. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: Factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet.* 2015;52(12):860–6. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103471>.
28. Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG i sur. Fibrosis: A key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:116. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-116>.
29. Riccio E, Sabbatini M, Capuano I, Pisani A. Early Biomarkers of Fabry Nephropathy: A Review of the Literature. *Nephron.* 2019;143(4):274–81. <https://doi.org/10.1159/000502907>.
30. Silva CAB, Moura-Neto JA, dos Reis MA, Vieira Neto OM, Barreto FC. Renal Manifestations of Fabry Disease: A Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis.* 2021;8:2054358120985627. <https://doi.org/10.1177/2054358120985627>.



31. Shimohata H, Ogawa Y, Maruyama H, Hirayama K, Kobayashi M. A Renal Variant of Fabry Disease Diagnosed by the Presence of Urinary Mulberry Cells. *Intern Med.* 2016;55(23):3475–8. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.7367>.
32. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, Hsu TR, Karabul N, Kalampoki V i sur. Analysis of renal and cardiac outcomes in male participants in the fabry outcome survey starting agalsidase alfa enzyme replacement therapy before and after 18 years of age. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2149–58. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S249433>.
33. Ersözülü S, Desnick RJ, Huynh-Do U, Canaan-Kühl S, Barbey F, Genitsch V i sur. Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Fabry Disease. *Transplantation.* 2018;102(11):1924–33. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002252>.
34. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M i sur. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet.* 2019;96(2):107–17. <https://doi.org/10.1111/cge.13546>.
35. Terry W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B i sur. Fabry nephropathy: Indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):505–17. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs526>.
36. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R i sur. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: A clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(11):1249–54. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.143693>.
37. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: Natural history data from the fabry registry. *Stroke.* 2009;40(3):788–94. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526293>.
38. Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A. Fabry Disease: Recognition, Diagnosis, and Treatment of Neurological Features. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18(7):33. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0414-5>.
39. Bersano A, Lanfranconi S, Valcarengi C, Bresolin N, Micieli G, Baron P. Neurological features of Fabry disease: Clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(2):77–97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01661.x>.
40. Kolodny EH, Pastores GM. Anderson-Fabry disease: Extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(Suppl 2):S150–3. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000015239.57436.18>.
41. Üçeyler N, Magg B, Thomas P, Wiedmann S, Heuschmann P, Sommer C. A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients. *Pain.* 2014;155(11):2301–5. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.08.024>.
42. Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C. Characterization of pain in fabry disease. *Clin J Pain.* 2014;30(10):915–20. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000041>.
43. Kennedy WR. Chapter 2 Unmyelinated nerves, challenges, and opportunities: skin biopsy and beyond. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2004;57:8–14. [https://doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70338-1](https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70338-1).
44. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG i sur. Cerebrovascular involvement in fabry disease: Current status of knowledge. *Stroke.* 2015;46(1):302–13. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006283>.
45. Grbić N, Jurašić M, Zavoreo I, Zadro Matovina L, Bašić Kes V. Neurološke komplikacije Anderson-Fabryjeve bolesti. *Acta Med Croat.* 2018;72(3):369–71.
46. Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Grittner U, Giese AK, Hennerici MG i sur. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings Fail to Suspect Fabry Disease in Young Patients with an Acute Cerebrovascular Event. *Stroke.* 2015;46(6):1548–53. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008548>.
47. Luna PC, Boggio P, Larralde M. Dermatologic aspects of fabry disease. *J Inborn Errors Metabol Screen.* 2016;4:232640981666135. <https://doi.org/10.1177/2326409816661353>.
48. Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, Bongiorno MR, Manco S, Gnarr M i sur. Angiokeratoma: Decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):712–20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10742.x>.
49. Konrad G, Kohlschutter A, Aust W. [Significance of early ophthalmologic detection of Fabry disease]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1984;185(6):535–8.
50. Willoughby C. Early Detection of Fabry Disease – The Important Role of Ophthalmology. *Eur Ophthal Rev.* 2014;8(2):127–31. <https://doi.org/10.17925/EOR.2014.08.02.127>.
51. Merkler M, Pećin I, Šimić I, Muačević-Katanec D, Šučur N, Reiner Ž. Fabryjeva bolest – Smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn.* 2014;136(5–6):133–5.
52. Bašić Kes V, Grbić N, Jurašić MJ, Zavoreo I, Zadro Matovina L. Dijagnostika Anderson-Fabryjeve bolesti. *Acta Med Croat.* 2018;72(3):109–13.
53. Belagaje SR. Stroke Rehabilitation. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):238–53. doi: 10.1212/CON.0000000000000423.
54. Schnurrer-Luke-Vrbanić T, Avancini-Dobrović V, Bakran Ž, Kadojić M. Smjernice za rehabilitaciju osoba nakon moždanog udara. *Fiz Rehab Med.* 2015;27(3–4):237–69.
55. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM i sur. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(2):75–83. <https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000171>.
56. Delarosa-Rodríguez R, Santotoribio JD, Paula H, González-Meneses A, García-Morillo S, Jiménez-Arriscado P i sur. Accuracy diagnosis improvement of Fabry disease from dried blood spots: Enzyme activity,  $\text{lyso-Gb3}$  accumulation and  $\text{GLA}$  gene sequencing. *Clin Genet* 2021;99:761–71. <https://doi.org/10.1111/cge.13936>.
57. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JMFG. Is it Fabry disease? *Genet Med.* 2016;18(12):1181–5. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.55>.
58. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F i sur. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am J Med Sci.* 2020;360:641–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.011>.
59. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JMFG, Hollak CEM. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta.* 2005;353(1–2):201–3. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.10.019>.
60. Balendran S, Oliva P, Sansen S, Mechtler TP, Streubel B, Cobos PN i sur. Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease. *Clin Genet.* 2020;97:655–60. <https://doi.org/10.1111/cge.13694>.

61. Johnson B, Mascher H, Mascher D, Legnini E, Hung CY, Dajnoki A i sur. Analysis of Lyso-Globotriaosylsphingosine in Dried Blood Spots. *Ann Lab Med.* 2013;33:274–8. <https://doi.org/10.3343/alm.2013.33.4.274>.
62. Carnicer-Cáceres C, Arranz-Amo JA, Cea-Arestin C, Camprodon-Gomez M, Moreno-Martinez D, Lucas-Del-Pozo S i sur. Biomarkers in Fabry Disease. Implications for Clinical Diagnosis and Follow-up. *J Clin Med.* 2021;10:1664. <https://doi.org/10.3390/jcm10081664>.
63. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. <p>Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease</p>. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:551–8. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S247814>.
64. Burlina A, Brand E, Hughes D, Kantola I, Krämer J, Nowak A i sur. An expert consensus on the recommendations for the use of biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2023; 139:107585. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107585>.
65. Germain DP, Altarescu G, Barriaes-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F i sur. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022;137:49–61. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.010>.
66. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, Tøndel C, Oliveira JP, Vogt L i sur. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: Approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2015;114:242–7. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.007>.
67. Schaefer RM, Tylki-Szymańska A, Hilz MJ. Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *Drugs.* 2009;69:2179–205. <https://doi.org/10.2165/11318300-000000000-00000>.
68. Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on fabry disease—related hypertrophic cardiomyopathy: A 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. *Clin Ther.* 2009;31:1966–76. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.09.008>.
69. Merkler M, Pećin I, Šimić I, Muičević-Katanec D, Šučur N, Reiner Ž. Fabryjeva bolest – smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn.* 2014;136:133–5.
70. West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JTR, Steiner R, Beck M i sur. Agalsidase Alfa and Kidney Dysfunction in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1132–9. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008080870>.
71. Linthorst GE, Germain DP, Hollak CEM, Hughes D, Rolfs A, Wanner C i sur. Expert opinion on temporary treatment recommendations for Fabry disease during the shortage of enzyme replacement therapy (ERT). *Mol Genet Metab.* 2011; 102:99–102. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.11.155>.
72. Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A. Fabry Disease: Recognition, Diagnosis, and Treatment of Neurological Features. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18:33. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0414-5>.
73. Schiffmann R, Hauer P, Freeman B, Ries M, Scott LJC, Polydefkis M i sur. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. *Muscle Nerve.* 2006; 34:53–6. <https://doi.org/10.1002/mus.20550>.
74. Yam GH-F, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth J. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006;290(4):C1076–82. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00426.2005>.
75. Khanna R, Soska R, Lun Y, Feng J, Frascella M, Young B i sur. The Pharmacological Chaperone 1-Deoxygalactonojirimycin Reduces Tissue Globotriaosylceramide Levels in a Mouse Model of Fabry Disease. *Mol Ther.* 2010;18(1):23–33. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.220>.
76. CHMP. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. n.d. Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180917142382/anx\\_142382\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180917142382/anx_142382_en.pdf)
77. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB i sur. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multi-center Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108:326–37. <https://doi.org/10.1002/cpt.1832>.
78. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K 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. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104178>.
79. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR i sur. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510198>.
80. Skorić B. What is New in the Most Recent Guidelines for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society? *Cardiologia Croatica.* 2021;16:87–95. <https://doi.org/10.15836/ccar2021.87>.
81. Nagler E V, Webster AC, Bolignano D, Haller MC, Nistor I, van der Veer SN i sur. European Renal Best Practice (ERBP) Guideline development methodology: towards the best possible guidelines. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(4):731–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft407>.
82. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn.* 2016;138(1–2).
83. Kes P, Furic-Curko V, Basic-Jukic N. Anderson-Fabry Disease in Females. *BANTAO J.* 2015;12:20–6. <https://doi.org/10.2478/bj-2014-0005>.
84. Grbić N, Jurašić M, Zavoreo I, Zadro Matovina L, Bašić Kes V. Neurološke komplikacije Anderson-Fabryjeve bolesti. *Acta Med Croat.* 2018;72(3):369–71.
85. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):256–64. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014121226>.