

DIJAGNOSTIKA I PRAĆENJE BOLESNIKA S ANDERSON-FABRYJEVOM BOLEŠĆU

VANJA BAŠIĆ KES^{1,2,3} i PETAR KES^{4,5}

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, Centar za Anderson-Fabryjevu bolest, Zagreb, ²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb i ³Medicinski fakultet, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, ⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb i ⁵Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

Anderson-Fabryjeva bolest (AFB) je X-vezan poremećaj nakupljanja supstrata u lizosomima uzrokovan mutacijama gena za galaktozidazu (GLA). Znatno smanjena ili odsutna aktivnost enzima α -galaktozidaza A (α -Gal A) rezultira progresivnim nakupljanjem glikolipida, prije svega globotriaosilceramida (Gb3) u cirkulaciji i brojnim stanicama, tkivima i organima, posljedica je višestruko zatajivanje organskih sustava. Bolesnici s tim genetskim poremećajem imaju veliki rizik od razvoja neuropatije malih vlakana, uglavnom ishemijskog moždanog udara, kronične bolesti bubrega, fibrotske srčane bolesti što rezultira poremećajima srčanog ritma i provođenja, kao i progresivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom. Iako je AFB povezan s X-kromosomom, oboljevaju osobe oba spola. Dijagnoza AFB-a zahtijeva odlično poznavanje te bolesti i vrlo osnovanu kliničku sumnju, dobar detaljan fizikalni pregled, laboratorijske i slikovne preglede za pojedine organe, a potvrđuje se nalazom bitno smanjene aktivnosti enzima α -Gal A homozigotnih muškaraca i tipizacijom gena u heterozigotnih žena. Enzimska nadomjesna terapija (ENT), oralna terapija šapronom i ciljano liječenje poremećaja pojedinih organskih sustava može dovesti do bitnog kliničkog poboljšanja. Međutim, u današnjoj medicinskoj literaturi možemo naći podatke o liječenju (ENT-om, šapronom, simptomatska terapija) bolesnika s uznapredovalim AFB-om, što znači da je već došlo do značajnog oštećenja organa. Uspjeh u liječenju bolesnika s AFB-om ovisi o personaliziranom pristupu skrbi za bolesnika (odražava fenotip genetske bolesti), sveobuhvatnoj procjeni oštećenja organa prije početka liječenja s ENT-om ili šapronom, odgovor na terapiju, kao i temeljitu prosudbu možebitnih oštećenja organa asimptomatskih bolesnika. Bolesnike treba istovremeno liječiti zbog organ-specifičnih oštećenja (živčani sustav, srce, bubrezi, probava i dr.). Budući da je AFB multisistemska bolest, skrb o pacijentima treba povjeriti iskusnom multidisciplinskom timu. Nakon početne procjene bolesti, učestalost kontrolnih pregleda ovisi o kliničkoj slici i stupnju zahvaćenosti pojedinih organskih sustava. Početnu procjenu bolesti treba obaviti za oba spola. U žena s potvrđenom dijagnozom potrebno je utvrditi stupanj zahvaćenosti pojedinih organa. Kontrolni pregled žena koje nemaju simptome bolesti treba obaviti svake 2 godine (starenjem bolesnica povećava se učestalost kontrola), dok žene s izraženim simptomima treba, kao i muškarce s AFB-om, kontrolirati svakih 6 mjeseci. Unatoč značajnom napretku u liječenju i skrbi za bolesnike s AFB-om potrebno je dodatno pojasniti patofiziologiju bolesti i odrediti idealni trenutak za početak liječenja bolesnika različitih fenotipova. Treba uložiti dodatne napore u razvijanju učinkovitijih specifičnih lijekova.

Ključne riječi: α -galaktozidaza A, Anderson-Fabryjeva bolest, šaperonska terapija, dijagnoza, nadomjesna enzimska terapija, praćenje, globotriaosilceramid, multisistemski poremećaji

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

UVOD

Do danas je poznato više od 45 lizosomskih bolesti nakupljanja (LBN) čija se zajednička učestalost procjenjuje na jednog bolesnika u 7500 živorođene djece. Neke od njih imaju visoku učestalost u pojedinim etničkim skupinama (Gaucherova bolest 1/855; Tay-Sachsova bolest 1/3900 živorođene djece u Aškenazi Židova) (1), dok u općoj populaciji najveću učestalost imaju Gaucherova bolest, Anderson-Fabryeva bolest (AFB) i mukopolisaharidoza tip I (1:60000 do 1:120000 živorođenih) (2). Podjela lizosomskih bolesti temelji se na građi nakupljenog supstrata (npr. mukopolisaharidoze, sfingolipidoze, lipidoze, oligosaharidoze, mukolipidoze, glikogenoze i neuronalne cerebroidne lipofuscinoze). Fenotip LBN-a je vrlo složen, a ovisi o nakupljanju supstrata u različitim tkivima, organima i organskim sustavima. Klinička slika bolesti ovisi o stadiju oštećenja pojedinih organskih sustava. Liječenje je danas usmjereno na zaustavljanje patološkog procesa i oporavak funkcije bolešću zahvaćenih tkiva i organa, a time i na poboljšanje kvalitete života bolesnika. U posljednjih 20-tak godina došlo je do bitnog poboljšanja u liječenju LBN-a, koje se uglavnom temelji na enzimskoj nadomjesnoj terapiji (ENT) i usmjereno je prema pojedinim oblicima LBN-a (ni jedna terapija ENT-om nije u mogućnosti liječiti više vrsta LBN-a)(3,4).

Anderson-Fabryjeva bolest je nakon Gaucherove bolesti najčešća LBN. Bolest je nasljedna, a naslijeđuje se X-vezano recesivno. Karakterizirana je smanjenom aktivnošću enzima α -galaktozidaze A (α -Gal A) zbog čega dolazi do nakupljanja glikosfingolipida, posebice globotriaolceramida (Gb3) u različitim stanicama (najčešće u endotelnim i krvožilnim mišićnim stanicama) (5). Nakupljanje glikosfingolipida u različitim tkivima i organima dovodi do višestrukog zatajivanja organa (VZO), a time i do brojnih i od bolesnika do bolesnika, različitih očitovanja AFD-a. Gen za α -Gal A nalazi se na Xq22. Do danas je utvrđeno više od 840 mutacija, ali taj broj još nije konačan.

Prvi opisi AFB-a, koji su danas poznati pod nazivom „klasična“ Fabryjeva bolest, bili su u muškaraca koji su imali tešku kliničku sliku bolesti. Njihova značajka je potpuni nedostatak ili izrazito smanjena aktivnost enzima α -Gal A (<1 % od prosječnih referentnih vrijednosti) s posljedičnim nakupljanjem Gb-3 u lizosomima različitih stanica, uključujući endotelne stanice u krvnim žilama, bubrežnim stanicama (glomerularne, tubularne, mezengijalne i intersticijske stanice, podociti), srčanim stanicama (miociti i fibroblasti), živčanim stanicama i stanicama drugih organskih sustava (4-6). U tih bolesnika simptomi bolesti nastupaju već u djetinjstvu ili adolescenciji, zatajivanje organa je progresivno i završava smrću. Ipak, većina

bolesnika s AFB-om ima donekle očuvanu aktivnost enzima α -Gal A, te se bolest počinje ispoljavati višoj dobi i s blažom kliničkom slikom. Suprotno prijašnjem shvaćanju, AFB se može javiti i u žena. Spektr kliničkih manifestacija bolesti u heterozigotnih žena javlja se u rasponu od asimptomskog do izrazito teškog fenotipa nalik muškarcima s klasičnim fenotipom te je djelomično ovisan i o mutaciji i o kromosomskoj inaktivaciji (lajonizaciji) (7). Najmanje 43 % žena koje su nositeljice gena ima tešku kliničku sliku. Do danas su utvrđene brojne mutacije gena za α -Gal A, a u tijeku su istraživanja kojima bi se trebala utvrditi povezanost vrste α -Gal A mutacija i glavnih fenotipskih podtipova.

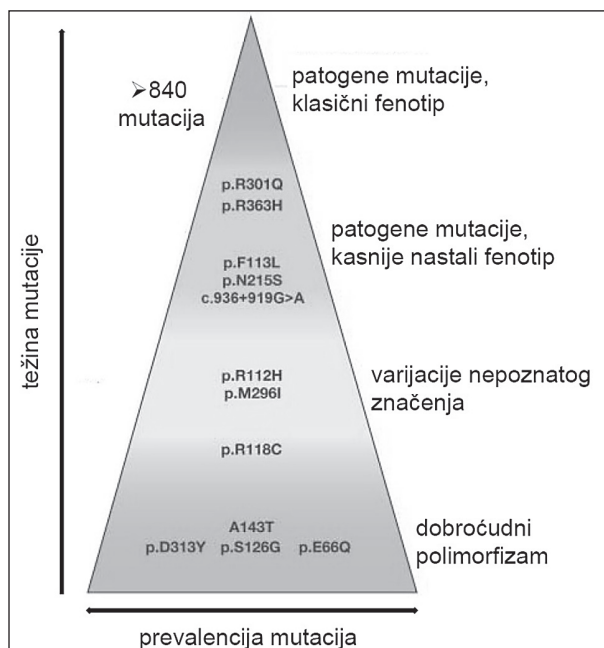
GENETSKO NASLJEĐIVANJE

Enzim α -Gal A je homodimerički glikoprotein kodiran putem gena za enzim α -Gal A smještenog na dugom kraku X kromosoma. Do sada su otkrivene njegove brojne mutacije u rasponu od pogrešnih, besmislenih, mutacija (velike i male insercije i delecije) do mutacija prekranja mjesto i kriptogenog prekranja. Povezanost s malom ostatnom ili u potpunosti odsutnom aktivnošću enzima α -Gal A te pojavom „klasičnog“ fenotipa osobito je naglašena kod prisutnosti besmislenih mutacija, mutacija prekranja mjesto i kod većine mutacija „pomaka okvira čitanja“. Češća pojava kasnog nastupa bolesti i blažeg fenotipa uz ostatnu aktivnost α -Gal A dovodi se u vezu s postojanjem pogrešnih mutacija i rijetkih mutacija kriptogenog prekranja. Nove spoznaje u posljednje vrijeme dovele su do toga da se bolesnike koji boluju od AFB-a svrstava s obzirom na njihov genotip.

U heterozigotnih žena otežano je predviđanje tijeka bolesti zbog nasumične inaktivacije X kromosoma. U velikoj mjeri nepredvidiv model inaktivacije X kromosoma koji omogućava ili potiskuje ekspresiju mutacije koja uzrokuje AFB, uz ostale čimbenike, značajno pridonosi fenotipskoj raznolikosti. Nadalje, heterozigotne žene koje uglavnom imaju ispoljenu funkcionalnu kopiju gena za α -Gal A, imat će malo simptoma ili ih neće imati, za razliku od žena koje većinski imaju ispoljen mutirani α -Gal A alel (7). Tijek bolesti u tih bolesnica može biti nalik onome kod muškaraca s klasičnim tipom AFB-a.

Većina patogenih mutacija gena za enzim α -Gal A javlja se u pojedinim obiteljima ili u samo nekoliko obitelji. Nadalje, prisutna je i fenotipska varijabilnost unutar pojedine obitelji što dodatno otežava proučavanje veze između genotipa i fenotipa (5). Međutim, utvrđene su i određene veze između pojedinih mutacija i simptoma vezanih uz određeni organski sustav (8). Patološka mutacija p.N215S povezana je sa

simptomima srčano-krovožilnog sustava odnosno s hipertrofijom lijeve klijetke (HLK) i hipertrofičnom kardiomiopatijom. U bolesnika s tom mutacijom vrlo je rijetka pojava bubrežnih simptoma (9). Očitovanje bolesti može se razlikovati u bolesnika s istom mutacijom, čak i kada se radi o muškarcima iz iste obitelji. U tih bolesnika može se raditi o postojanju dodatne pogubne varijante mutacije gena za α -Gal A ili o varijanti nepoznatog značenja, pridruženim bolestima ili utjecaju čimbenika iz okoliša. Nedavno je utvrđeno da bi polimorfizam - 10T, ustanovljen u cis unutar mutacije p.A143T, mogao imati utjecaj na vremensku pojavu simptoma bolesti i njezinu težinu (8). S druge strane, brojne mutacije kao što su p.D313Y, p.E66Q i p.R118C imaju sličnu ili čak veću prevalenciju u općoj populaciji od one u osoba za koje se sumnja da imaju AFB (8,10). Najvjerojatnije se radi o dobroćudnom polimorfizmu, jer za sada u medicinskoj literaturi ne postoje dokazi o nakupljanju supstrata u lizosimima tkiva tih osoba (10) (sl. 1).



Sl. 1. Neke ključne mutacije povezane s raznim fenotipovima Anderson-Fabryjeve bolesti: klasični, oblik s kasnim ispoljavanjem, GLA varijante nepoznatog značenja i dobroćudne varijante. Trokutasti oblik ilustrira učestalost zloćudnih i dobroćudnih GLA mutacija. Razvidno je da su dobroćudne mutacije GLA bitno češći nalaz u traganju za bolesnicima, ali one nemaju značenje u očitovanju Adison-Fabryjeve bolesti (8).

Smatra se da je prevalencija bolesti u općoj populaciji 1:117 000. Vjerojatno je prevalencija AFB-a veća, ali se bolest teško dijagnosticira jer nema specifično očitovanje. Zbog X-vezanog recesivnog načina nasljeđivanja, pojavnost AFB-a u muškaraca je veća nego u žena, a iznosi 1:40000 - 60000. Bolest se s muškaraca koji su hemizigoti prenosi na kćeri (heterozigote), ali ne na sinove.

Žene koje su heterozigoti imaju 50 % šanse da predaju mutirani gen kćerima i sinovima (4,11). Kod žena koje su heterozigoti klinička slika varira od asimptomatske do ozbiljnije varijante koja je vidljiva u muškaraca (2).

KLINIČKO OČITOVANJE BOLESTI

Progresivna akumulacija Gb3 u lizosimima dovodi do oštećenja funkcije stanica, izaziva upalni odgovor, fibrozu i nepovratno oštećenje organskih sustava. Slijed zahvaćanja organskih sustava bolešću i napredovanje bolesti nisu definirani. Zbog toga treba napraviti pojedinačnu procjenu bolešću zahvaćenih organa, odrediti njihovo liječenje i praćenje stanja bolesnika.

U klasičnom obliku AFB-a tipično se prvi simptomi javljaju već u djetinjstvu, a najčešće se radi o kroničnoj neuropatskoj boli i povremenim bolnim krizama. Također se kao rani simptomi javljaju hipohidroza, angiokeratomi, smetnje probave (bol u trbuhu, proljevi, nadimanje) i asimptomatska opacifikacija rožnice (*cornea verticillata*). Među rane znakove AFB-a spadaju angiokeratomi koji vremenom postaju sve brojniji i veći, a najčešće se mogu vidjeti na leđima, bokovima, trbuhu i stražnjici, dok se rjeđe javljaju na sluznici usta i konjunktivi. Netolerancija topline i/ili hladnoće i fizičke aktivnosti zbog hipo- ili hiperhidroza, kao i neki drugi nespecifični simptomi, mogu se javiti u dječjoj dobi i bitno pogoršati starenjem bolesnika (12). U mladih odraslih bolesnika javljaju se simptomatske organske komplikacije kao što su gubitak sluha, progresija kronične bolesti bubrega (KBB), uremija, HLK povezana s fibrozom miokarda i aritmijama, tranzitorne ishemijske atake (TIA), moždani udar i naposljetku prerana smrt. Javljaju se i simptomi dišnog sustava, najčešće dispneja, otežano disanje i suhi kašalj (13).

U bolesnika s kasnim nastupom AFB-a sporija je progresija bolesti te se obično u razdoblju od 4. do 7. desetljeća života javljaju tipični srčani simptomi (npr. HLK, aritmija, ishemijska bolest srca) i proteinurija kao znak KBB. Spektar bolesti u heterozigotnih bolesnica varira između asimptomatskih, onih s blagim oblikom bolesti, s kasnim nastupom i zahvaćanjem jednog ili samo nekoliko organa pa sve do onih s vrlo izraženom bolešću, nalik onoj u muškaraca s klasičnom slikom bolesti. Prema podacima iz registara bolesnika s AFB-om, vidljivo je da su kardiomiopatija i moždani udari uobičajeni i među bolesnicima te da one tipično razvijaju komplikacije bolesti u starijoj dobi nego bolesnici. S druge strane, KBB ili čak uremija obično se očituju u podjednakoj srednjoj dobi bolesnika i bolesnica s asimetričnom inaktivacijom X kromosoma i predominantnom ekspresijom mutiranog alela za enzim α -Gal A (tablica 1).

Tablica 1. Očitovanje Anderson-Fabryjeve bolesti

Djetinjstvo i adolescencija (≤16 godina) <ul style="list-style-type: none">• Akroparestezije/bolne krize: kronične ili epizodne, senzacije karaktera pečenja u dlanovima ili tabanima koje egzacerbiraju s porastom temperature, vrućicom, stresom, fizičkim naporom i konzumiranjem alkohola• Angiokeratomi: male, uzdignute, tamno crvene mrlje koje se razvijaju polagano i nalaze se na bedrima, genitalijama, unutarnjem bedru, leđima i u usnoj šupljini• Oftalmološke abnormalnosti: <i>cornea verticillata</i> (spiralni opaciteti), stražnja subskapularna katarakta, izvjugane krvne žile u retini i konjunktivi, proširene krvne žile na granici gornje vjeđe• Senzorneuralni gubitak sluha• Hipohidroza ili anhidroza• Albuminurija• Anamneza nespecifičnih crijevnih poremećaja• Apatija i umor
Rana odrasla dob (17–30 godina) <ul style="list-style-type: none">• Izraženiji angiokeratomi• Visoka stopa albuminurije (>1g/24 sata)• Edem ili limfedem• Vrućica• Hipohidroza ili anhidroza• Limfadenopatija• Osjetljivost na toplinu• Proljevi, abdominalna bol• Srčane manifestacije: bradikardija, kratak PR interval, hipertrofija lijeve klijetke, smetnje provođenja
Kasna odrasla dob (dob >30 godina) <ul style="list-style-type: none">• Srčana bolest: fibroza, hipertrofija lijeve i desne klijetke, abnormalnosti srčanih zalistaka i disritmije, iznenadna srčana smrt, angina, dijastoličko zatajenje srca, transplantacija srca• Kronična bubrežna bolest: uključujući uremiju koja zahtijeva dijalizu ili transplantaciju bubrega• Moždani udar ili tranzitorne ishemijske atake• Gluhoba, akutna ili kronična

PERIFERNI ŽIVČANI SUSTAV

Neurološki simptomi u obliku neuropatske boli zbog oštećenja tankih vlakana perifernog živčanog sustava čest su i jedan od prvih kliničkih simptoma AFB-a. Već od ranog djetinjstva bolesnici s klasičnim oblikom AFB-a imaju epizode paleće boli i žarenja (epizodne dizestezijske) koja je najizraženija u stopalima, nogama i rukama. Simptomi perifernog živčanog sustava zabilježeni su u 63 % dječaka/muškaraca i 43 % djevojčica/žena (prosječna dob pojave simptoma je 10,4 godine u bolesnika i 14,2 godine u bolesnica). U bolesnika su zabilježene i iznimno teške bolne krize u trajanju od nekoliko minuta do nekoliko tjedana. Obično su praćene slabošću i subfebrilitetom. Često su izazvane hladnoćom, izlaganjem vrućini, fizičkom aktivnošću ili stresom (14).

Ostali uobičajeni rani neurološki simptomi povezani su s oštećenjem tankih živčanih vlakana i uključuju poremećeno znojenje (hipohidroza koja bi mogla biti uzrokovana i odlaganjem Gb3 u žlijezdama znojnicama), oslabljenu regulaciju tjelesne temperature i nepodnošenje napora. Među bolesnicima s AFB-om češće nego u općoj populaciji javlja se Raynaudov fe-

nomen, kao i sindrom karpalnog kanala. Kao posljedica disautonomije također se mogu javiti poremećaji u probavnom sustavu (abdominalna bol, proljev i nadimanje) (15).

Anamnestičke podatke o boli, uključujući frekvenciju i težinu simptoma, treba objektivizirati uporabom upitnika o boli (*Brief Pain Inventory*, *Würzburg Fabry Pain Questionnaire* i *McGill Pain Inventory*). Nadalje, dostupne su i elektrofiziološke metode testiranja (koje mogu imati ograničenu vrijednost u tumačenju nalaza u AFB-u), kao i testovi tolerancije na hladnoću i toplinu, testiranje praga podražaja za bol i vibracije, kvantitativno senzorno testiranje i drugi klinički testovi autonomne funkcije. Biopsijom kože najčešće se dobije nalaz smanjene gustoće intraepidermalnih vlakana, koji međutim nije u dobroj korelaciji s bolovima u bolesnika neuropatijom malih vlakana (16).

CENTRALNI ŽIVČANI SUSTAV

Moždano-krovožilne komplikacije u bolesnika s AFB-om su TIA, ishemijski i hemoraški moždani udar i oštećenje bijele moždane tvari. Oštećenjem su zahvaćene uglavnom male krvne žile u području vertebro-bazilarnog sliva.

Prema podacima iz registra bolesnika s AFB-om prevalencija moždanog udara u muškaraca je 6,9 % i žena 4,3 %, a prosječna životna dob muškaraca je 39 god., a žena 46 god. U oko 25 % bolesnika moždani udar se dogodi prije 30. god. (17). Uglavnom se radi o bolesnicima u kojih još nije utvrđena dijagnoza AFB-a i koji nemaju od ranije poznate podatke o srčano-krovožilnim ili bubrežnim bolestima (13).

Moždani udar

Životni rizik od moždanog udara u odraslih bolesnika s AFB-om povećan je u usporedbi s rizikom dobro-odgovarajućih osoba u općoj populaciji. Uglavnom se radi o ishemijskom moždanom udaru. Rizik od moždanog udara povećava se usporedo s dobi, ali je saznanje o etiologiji za sada nepotpuno. Smatra se da autonomni poremećaji i ektazija velikih krvnih žila u mozgu, kao i zadebljanje intime/medije u karotidnim arterijama mogu kompromitirati krovožilnu reaktivnost te uzrokovati ishemijsko-hipoksično oštećenje. Jedan od vjerojatnih mehanizama u nastanku moždanog udara je odlaganje Gb3 u živčane stanice i posljedično zatajivanje staničnog metabolizma. U nastanku embolijskog moždanog udara važnu ulogu imaju poremećaj giblivosti srčane stijenke i fibrilacija atrijske.

U bolesnika s uznapredovalim AFB-om moguća je pojava blage demencije u čijoj etiologiji važnu ulogu imaju difuzna leukomalacija, ponavljajući moždani

udari, krvožilni poremećaji i odlaganje lipida u neurone hipokampusa i frontalnih režnjeva. Kronično oštećenje bijele tvari odraz je mikroangiopatije s posljedičnom gliozom, a može biti u vezi s kognitivnim oštećenjem bolesnika.

Neuropsihološka disfunkcija

Prema podacima iz nedavno provedenog sistematskog pregleda literature postoje dokazi da bi AFB mogao imati utjecaj na egzekutivnu disfunkciju, brzinu procesuiranja informacija i pozornost, dok intelektualna funkcija, pamćenje, imenovanje, percepcija i općenito kognitivna funkcija nisu oštećeni (18). Depresija se dovodi u izravnu i neizravnu vezu s neuropatskom boli, a ima utjecaj na socijalnu funkciju i mehanizam prilagodbe. Bolesnici s AFB-om su u usporedbi s općom populacijom, zbog psihosocijalnih i medicinskih čimbenika s utjecajem na kvalitetu života, izloženi većem riziku razvoja psihičkih poremećaja (posebno depresije i anksioznosti). Novija istraživanja pokazala su da je incidencija depresije u odraslih s AFB-om između 15 % i 62 % (19). Zadatak je budućih istraživanja utvrditi prirodu kognitivnih poremećaja u bolesnika s AFB-om putem standardiziranih neuropsiholoških procjena, neuroslikovnog prikaza i mjerenja depresije.

SRČANO-KRVOŽILNI SUSTAV

Simptomi karakteristični za bolesti srčano-krvožilnog sustava mogu se javiti u bolesnika s AFB-om bez obzira na spol bolesnika. Patogenetski mehanizmi odgovorni za nastanak srčano-krvožilnih bolesti u toj skupini bolesnika nisu još dovoljno objašnjeni, ali sigurno je da u tom procesu važnu ulogu imaju akumulacija Gb3 u lizosomima srčanih stanica, trofični čimbenici i mikrocirkulacijska ishemija, koji potiču upalu, koncentričnu HLK i fibrozu miokarda (20).

Hipertrofija lijeve klijetke obično nastane u trećem desetljeću života, uglavnom je koncentrična i praćena poremećajem srčanog ritma (fibrilacija atriya, zloćudna ventrikularna tahiaritmija) i/ili znakovima popuštanja srca. Za razliku od pacijenata s HLK-om u općoj populaciji, osobe s AFB-om imaju bitno veću učestalost hipertrofije papilarnog mišića lijeve klijetke. U žena s AFB-om može, za razliku od muškaraca, nastati fibroza miokarda bez prethodne HLK (21).

Hipertrofija desne klijetke (HDK) nalazi se u oko 40 % bolesnika oba spola s AFB-om. Ima je 70 % bolesnika s HLK-om. Postoji bitna veza između zadebljanja stijenke desne klijetke, dobi bolesnika i indeksa mase lijeve klijetke. U bolesnika s AFB-om i HDK-om srčana bolest često napreduje u tešku disfunkciju desne klijetke (5).

Srčane aritmije su uglavnom posljedica oštećenja sinusnog noda, provodnih mišića i neravnoteže između simpatičkog i parasimpatičkog tonusa. Zbog visokog rizika za razvoj potencijalno opasnih aritmija, abnormalnosti provođenja i atrijske fibrilacije preporuča se procjena srčanog statusa pomoću najmanje 48-satnog holter EKG-a, rutinske eho- i elektrokardiografije, kao i magnetske rezonancije (na indikaciju uz korištenje gadolinija). Bolesnike s QRS ≥ 110 treba monitorirati radi otkrivanja bradiaritmija.

Najčešće su elektrokardiografske (EKG) promjene u bolesnika s AFB-om česte a uključuju promjene repolarizacije koje su u vezi s HLK-om i /ili remodeliranjem lijeve klijetke, spuštanje ST segmenta i inverziju T-vala, skraćanje PR intervala ($< 0,12$ msek), povećani QRS kompleks, produljeni QT interval, intermitentnu supraventrikularnu tahikardiju, blokove AV nodusa, blok lijeve grane i aritmije (22).

U bolesnika s AFB-om zbog zahvaćenosti malih srčanih krvnih žila može nastati ishemijska bolest srca (koja nije bitno češća od one u općoj populaciji). Zbog odlaganja Gb3 u endotel koronarnih krvnih žila bolesnici s AFB-om mogu imati smanjenu koronarnu rezervu.

Oštećenje srčanih zalistaka nije često (obično je to blaža mitralna regurgitacija), ali su sporadično opisani bolesnici s velikim prolapsom mitralnog zalistka koji je zahtijevao kirurško liječenje.

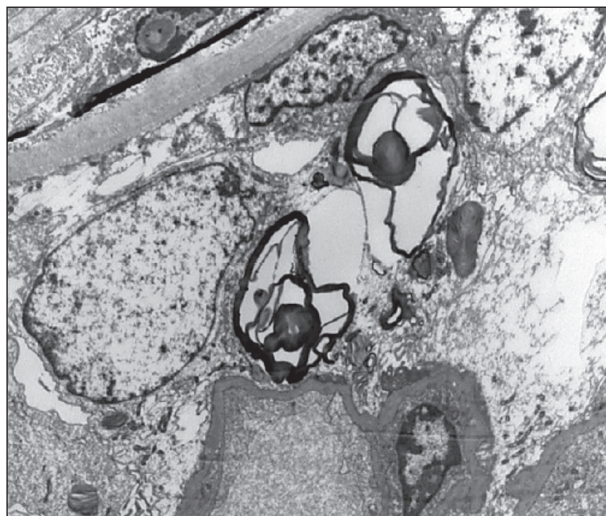
Dilatacija korjena aorte može se naći u oko 24 % hemizigotnih muškaraca s AFB-om (23).

MOKRAĆNI SUSTAV

Kronična bolest bubrega česta je komplikacija AFB-a. U bolesnika s klasičnim oblikom AFB-a već su u fetusu dokazani depoziti Gb3 u placenti i bubrežima. Rano u djetinjstvu, prije nastanka albuminurije ili proteinurije ili pogoršanja bubrežne funkcije, uočene su patološke bubrežne promjene na nožicama podocita. Odlaganje Gb3 u podocitima povećava se s dobi, što šteti njihovoj funkciji i rezultira albuminurijom, a kasnije i proteinurijom, te postepenim slabljenjem glomerularne filtracije. Prisustvo albuminurije/proteinurije je jedan od prvih znakova AFB-a i biljeg je zlatnog standarda u dijagnostici Anderson-Fabryjeve nefropatije. Proteinurija se javlja u rasponu od oskudne do nefrotske (u 18 % bolesnika udružena je s nefrotskim sindromom) (24). Međutim, odsutnost albuminurije/proteinurije ne isključuje nefropatiju, koja u tom slučaju može biti posljedica ishemije zbog oštećenja bubrežnih arterija (13).

Osim proteinurije, u čimbenike rizika za napredovanje KBB u muškaraca s AFB-om spadaju povišena

početna koncentracija serumskog kreatinina s GF <60 mL/min/1,73 m² u neličenih bolesnika i arterijska hipertenzija. Do stvaranja depozita Gb3 dolazi (sl. 2) i u drugim stanicama bubrega (endotelne, mezangijalne i tubularne stanice) s posljedičnom fibrozom i u završnom stadiju bolesti, uremijom (omjer muškaraca i žena u klasičnom fenotipu je 8:1).



Sl. 2. *Biopsijski materijal bubrega bolesnice s Anderson-Fabryjevom bolešću. Podociti ispunjeni mijelinskim tjelešcima (elektronski mikroskop).*

Kliničko očitovanje oštećenja bubrega obično počinje mikroalbuminurijom i proteinurijom u drugom i trećem desetljeću života. Starenjem bolesnika proteinurija se pogoršava, usko je vezana s napredovanjem bubrežne bolesti u muškaraca i žena s AFB-om (25). Postepeno dolazi do pogoršanja u tubularnoj reapsorpciji, sekreciji i ekskreciji. Glomerularna filtracija (GF), koja je u početku dobro kompenzirana hiperfiltracijom, postepeno slabi, a nakon gubitka kritičnog broja nefrona (zbog skleroze, fibroze i atrofije tubula) dolazi do ubrzanog gubitka GF-a i uremije. Progresija KBB u AFB je usporediva s dijabetičkom nefropatijom s prosječnim godišnjim sniženjem GF u muškaraca za 12 mL/min/1,73 m².

U muškaraca s AFB-om to se obično događa u 4. do 5. desetljeću života. Promjene u mokraćnom sustavu bitno doprinose pobolu i smrtnosti bolesnika s AFB-om. U zemljama koje nemaju mogućnost široke primjene dijalize i transplantacije bubrega uremija je glavni uzrok smrti u bolesnika s AFB-om.

U svih bolesnika i bolesnica, a osobito u muškaraca i heterozigota s mutacijom gena za enzim α -Gal A varijante nepoznatog značenja ili kasnog nastupa bolesti, procjena težine oštećenja tkiva bubrega ima presudno značenje za donošenje odluke o primjeni ENT. U pojedinih bolesnika koji nemaju proteinuriju pomoću bio-

sije bubrega može se utvrditi nestanak nožica podocita koji može prethoditi patološkoj albuminuriji. Biopsija bubrega može pomoći u otkrivanju pridružene bolesti bubrega u onih bolesnika s AFB-om u kojih liječenje s ENT-om nije dalo očekivani rezultat. Danas je ciljana biopsija bubrega vođena ultrazvukom vrlo sigurna i korisna metoda kojom se može doći do podataka bitnih za određivanje terapije (ponajprije ENT), te procjenu tijeka i ishoda bubrežne bolesti (sl. 2).

PROBAVNI SUSTAV

Među najčešće probavne simptome u bolesnika s AFB-om spadaju opstipacija, nadimanje, abdominalna bol (uglavnom nakon jela), mučnina, povraćanje i eksplozivne proljevaste stolice. Simptomi se često javljaju već u ranom djetinjstvu i imaju bitni utjecaj na kvalitetu života. Među djecom u Fabryjevom registru 23,2 % dječaka i 11,4 % djevojčica (medijana dobi od 5 do 9,5 god.) imalo je neke od navedenih probavnih simptoma u vrijeme uključanja u registar (26). Tijekom praćenja, 26,7 % bolesnika imalo je abdominalnu bol, a 19,3 % proljeve, s podjednakom spolnom raspodjelom. Podatci iz jednog drugog registra bolesnika s AFB-om pokazali su čak i veću učestalost probavnih simptoma (imalo ih je 52 % od 342 bolesnika), također s podjednakom zastupljenosti prema spolu (27).

Iako nedostaju jasni dokazi, smatra se da su za većinu probavnih smetnji u sklopu AFB-a odgovorni autonomna disfunkcija, crijevna neuropatija i moguće crijevna ishemija (u starijih bolesnika).

U bolesnika koji su dugotrajno liječeni ENT-om može doći do smanjenja prevalencije i poboljšanja probavnih simptoma (28). Simptomi odgođenog pražnjenja želuca i dispepsije mogu se uspješno liječiti primjenom metoklopramida i H-2 blokatora, dok se na poremećaje pokretljivosti i proljev može pozitivno utjecati prehranom (povećan unos vlakana, manji, ali češći obroci). Odgovor bolesnika na terapiju varira i zahtijeva individualan pristup, za sada bez standardiziranih smjernica i konsenzusa.

DIŠNI SUSTAV

Simptomi dišnog sustava obično se javljaju u kasnom stadiju AFB-a. Najčešća je opstruktivna bolest pluća koja se očituje suhim kašljem, piskanjem u plućima i dispnejom. Nadalje, mogu se javiti poremećaji disanja u snu, pospanost tijekom dana, kroničan umor i nepodnošenje napora (29). Presudna za dijagnostiku je spirometrija.

Zahvaćenost pluća moguće je posljedica akumulacije Gb3 u epitelnim stanicama, endotelnim stanicama krvnih žila i stanicama glatkih mišića u malim i srednje velikim dišnim putevima s progresivnom hiperplazijom glatkih mišićnih stanica i nedovoljnom relaksacijom glatkih mišića. U uznapređovalom stadiju bolesti moguće je zahvaćanje drugih plućnih struktura (npr. plućnog intersticija) sa znacima plućne infiltracije, fibroze i emfizema (30). Primjena ENT-a pokazala je dobiti naspram plućnih simptoma i funkcije te tolerancije fizičkog napora (31).

Potrebne su veća i sveobuhvatna istraživanja kojima bi se ispitala patološka zbiljava u dišnom sustavu bolesnika s AFB-om, njihova povezanost sa srčano-krvožilnim poremećajima i nove mogućnosti liječenja.

KOŽA

Među najčešće kožne znakove AFB-a spadaju angiokeratomi. Radi se o malim, uzdignutim, eritematoznim tvorbama kože koje su uglavnom lokalizirane u području pupka, spolnog organa, bedara i rjeđe mukozno (usta). Kod bolesnika s klasičnim oblikom AFB-a javljaju se pri kraju prvog desetljeća života, a u ostalih bolesnika kasnije. Iako klinički bezopasni, angiokeratomi mogu krvariti i uzrokovati bol, osobito u genitalnom području (4-6). Uklanjanje kožnih promjena laserom je upitno zbog njihove opsežnosti i mogućnosti nastanka velikih ožiljaka. Utjecaj ENT na angiokeratome za sada je nejasan.

Limfedem (otjecanje uda s osjećajem težine i zatezanja, brazdanje kože sekundarno limfatičkoj disfunkciji) uzrokovan je nakupljanjem Gb3 u limfnim žilama u koži (32).

SLUH I RAVNOTEŽA

Gubitak sluha je vrlo učestalo, ali često previđeno kliničko očitovanje AFB-a. Rani poremećaji su obično u području zvukova visokih frekvencija i teško ih prepoznaju i sami bolesnici. U jednom istraživanju gubitak sluha kojem je prethodilo zujanje u ušima (tinitus) imalo je 56 % bolesnika i 38 % bolesnica s AFB-om (33). Zbog toga u bolesnika s AFB-om treba pri kliničkoj procjeni obratiti pozornost na tinitus, poremećaj sluha i vrtoglavicu. Audiološka procjena (uključujući audiometriju) neizostavni je dio početne obrade bolesnika s AFB-om, a potom se ponavlja prema kliničkim indikacijama.

Nema jasnih dokaza da ENT djeluje preventivno na pojavu gubitka sluha ni da utječe na audiološke simptome (34).

VID

Očne promjene, a osobito one na rožnici, imaju važnu ulogu u ranom prepoznavanju bolesnika s AFB-om. Tortuotične krvne žile često su uočljive na konjunktivi i retini. Vid obično nije oštećen. Ipak, u nekih bolesnika mogu se javiti opacifikacije leće (poznate kao „Fabryeva katarakta“), a vid ponekad može biti ugrožen ishemijskom mozga, optičkog živca ili retine. Bolesnici s tortuotičnim krvnim žilama retine obično imaju klinički teži fenotip bolesti.

Intraepitelni depoziti u rožnici (*cornea verticillata*) karakterizirani su blijedim, mutnim spiralnim linijama u kornealnom epitelu koje se može uočiti tijekom oftalmološkog pregleda procijepnom lampom. Uzorak spirala najizraženiji je u heterozigotnih bolesnika s AFB-om. Depoziti se mogu razlikovati po boji (blijedosivi do žućkasti) i obliku (spiralni ili difuzni zamagljeni s malo ili bez spirala)(4-6,35).

Jedna retrospektivna analiza pokazala je da je 13 od 32 bolesnika tijekom razdoblja od 10 godina imalo smanjenje kornealnih depozita uz primjenu ENT-a (36).

LOKOMOTORNI SUSTAV

Prema današnjim spoznajama osteoporoza i osteopenija su uobičajeni simptomi AFB-a. U jednom istraživanju pomoću denzitometrije kostiju utvrđeno je da prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije 88 % bolesnika s klasičnim fenotipom AFB-a ima osteoporozu ili osteopeniju vrata femura ili lumbalne kralješnice (37). Rezultati spomenutih istraživanja su višestruko potvrđeni (38).

Jedan od čimbenika ovih promjena na kostima može biti učestala pojava nedostatka vitamina D među bolesnicima s AFB-om (oko 73 %). Mogući razlozi za to uključuju izbjegavanje izlaganja suncu zbog nepodnošenja vrućine, hipohidroze te malapsorpciju vitamina D u probavnoj cijevi. U uznapređovaloj bolesti bubrega nedovoljna aktivacija u 1,25(OH)₂-vitamin D također pridonosi manjku D vitamina (5,6). U bolesnika s uznapređovalom KBB potrebno je provesti nadomjesnu terapiju vitaminom D odnosno aktivnim oblikom vitamina D.

GENITALNI SUSTAV

Istraživanje u kojem je ispitana reproduktivna sposobnost nije ustanovilo abnormalnosti u bolesnika i bolesnica s AFB-om (39). Međutim, u podskupini bolesnika s klasičnim fenotipom AFB-a bilo je 36 %

neplođnih muškaraca, što je bitno više u usporedbi s općom populacijom (7 %) (40). Biopsijom testisa u 2 neplođna muškarca s azospermijom i AFB-om ustanovljeno je uz pomoć optičkog i elektronskog mikroskopa da imaju depozite u Leydingovim stanicama (41).

Eretilna disfunkcija je relativno česta u muškaraca s AFB-om koji su stariji od 40 godina. U mladim bolesnika nešto se češće javlja priprijam (4-6,42).

DIJAGNOSTIČKA POTVRDA

Dijagnostiku i liječenje bolesnika s AFB-om bitno se poboljšalo proteklih godina, ali se unatoč tome na bolest najčešće posumnja kada već postoje njezine komplikacije odnosno TIA ili moždani udar, srčane tegobe i/ili KBB (43,44). Bolest još uvijek nije moguće izliječiti, ali se pomoću ENT-a i liječenja šapronom, kao i uz organ-specifičnu terapiju može usporiti tijek bolesti, poboljšati kvaliteta života bolesnika i produžiti njihov životni vijek. Međutim, raspoloživa terapija mnogo je uspješnija kada se započne u ranom stadiju bolesti odnosno kada još nije došlo do nepovratnog oštećenja pojedinih organskih sustava (45). Bez obzira što se radi o genetski prenosivoj bolesti vezanoj uz X kromosom treba imati u vidu da žene nisu samo prenositeljice bolesti, već i bolesnice (u pojedinačnim slučajevima jednako teške kao muškarci s klasičnim oblikom AFB-a) (7,45,46).

Dijagnostički pristup uključuje, osim anamneze (osobne i obiteljske) i detaljnog fizikalnog pregleda, slikovnu dijagnostiku i analizu aktivnosti plazmatskog α -Gal A, te kod žena i nekih muškaraca DNA sekvenciranje (4-6,11,47).

Samo testiranje α -Gal A aktivnosti dovoljno je za postavljanje dijagnoze u muških bolesnika, međutim, potvrda mutacije gena za enzim α -Gal koja uzrokuje bolest važna je za utvrđivanje fenotipa bolesti, isključenja dobroćudnih polimorfizama koji razinu aktivnosti α -Gal A u plazmi za testiranje pripadnika obitelji koji su izloženi riziku za AFB. U bolesnica je dokazivanje prisutnosti mutacije gena za enzim α -Gal nužno jer je plazmatska aktivnost enzima često u granicama normale, iako je leukocitna aktivnost α -Gal A niska (7). Enzimska aktivnost obično se mjeri u plazmi, leukocitima ili suhoj kapi krvi. Za bolesnike s mutacijom gena za enzim α -Gal nepoznatog značenja potrebni su klinički, biokemijski ili histopatološki dokazi AFB-a da bi se ustanovila patogenetska priroda mutacije. U takvih bolesnika vrlo je važna obiteljska anamneza. „Zlatni standard“ raščlanjenja nove mutacije na zloćudnu ili dobroćudnu su *in vitro* testovi ekspresije mutacije

(dostupni samo u specijaliziranim laboratorijima) (11,46). Također je potrebno procijeniti karakteristična klinička očitovanja AFB-a (neuropatska bol, KBB, kardiomiopatija). Dodatnu dijagnostičku informaciju u bolesnika ili bolesnica s mutacijama nepoznatog značenja i urednom (u žena) ili sniženom aktivnošću α -Gal A omogućuje pronalazak povišenih razina Gb3 u plazmi i/ili urinu ili plazmatskih lizo-Gb3 ili njegovih analoga (4). Međutim, ulogu biomarkera u takvih bolesnika i bolesnica uvijek je potrebno potvrditi. Bolesnici s mutacijom nepoznatog značenja i urednom aktivnošću α -Gal A nemaju AFB. U slučajevima kada nije moguće sa sigurnosti protumačiti značenje mutacije gena za Gb3 i/ili ne postoje jasni klinički znakovi AFB-a, preporuča se napraviti biopsiju bubrega ili srca. Dokaz lizosomalnog Gb3 nakupljanja iz tkiva bubrega i/ili srca ključan je za postavljanje dijagnoze AFB-a odnosno rješavanja nedoumice oko uvođenja ENT-a (4).

U pojedinaca koji ne pokazuju jasne moždane, srčane ili bubrežne simptome AFB-a na dijagnozu je moguće posumnjati na temelju karakteristične neuropatske boli, angiokeratoma i/ili intraepitelnih depozita u rožnici. Za neuropatiju malih živčanih vlakana karakteristični su bolovi u rukama i stopalima koji se obično javljaju u djetinjstvu, a pojačavaju ih toplina i vrućica. Angiokeratomi su lokalizirani u nakupinama u području trupa, oko pupka i genitalija. Intraepitelni depoziti u rožnici prisutni su u većine bolesnika s klasičnim oblikom AFB-a, ali u diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti utjecaj nekih lijekova (npr. amiodaron, klorokin).

PRAĆENJE BOLESNIKA

U dijagnosticiranje i kasnije praćenje bolesnika s potvrđenom dijagnozom AFB-a i oligo- ili asimptomatskih žena uključen je, trajno ili prigodno, tim liječnika različitih specijalnosti (neurolog, kardiolog, nefrolog, gastroenterolog dermatolog, pulmolog, otorinolaringolog, okulist, urolog, ginekolog, reumatolog, psihijatar).

Pri postavljanju dijagnoze potrebno je početno vrednovanje odnosno utvrđivanje stupnja možebitnog oštećenja svakog organskog sustava koji može zahvatiti bolest. Praćenje bolesnika koji se ne liječe ENT-om potrebno je uskladiti s geno/fenotipom bolesti i naručivati ih u određenim vremenskim razmacima kako bi se na vrijeme prepoznali znaci napredovanja bolesti. U bolesnika s kasnim nastupom AFB-a praćenje je zahtjevno, jer se sa životnom dobi povećava mogućnost nastanka nekih bolesti (npr. bubrežnih i srčano-krvožilnih, ali i drugih) neovisno o genetskoj mutaciji, a

moguće je i kasno ispoljavanje simptoma AFB-a. U tih bolesnika biopsija bubrega ili miokarda može pomoći u razrješavanju dvojbe između bubrežnih i/ili srčanih simptoma zbog AFB-a ili drugih bolesti.

U bolesnika koji su na terapiji ENT-om ili šapronom potrebno je periodično procjenjivati utjecaj ENT na sve zahvaćene organske sustave. Početna biopsija tkiva, osobito bubrega, može poslužiti kao potencijalni biljeg za procjenu napredovanja ili poboljšanja bolesti.

Tablica 2.
 Preporučene pretrage za bolesnike s Anderson-Fabryjevom bolešću

<p>Opći podaci</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osobna i obiteljska anamneza • Klinički pregled • Vitalni znaci • Evaluacija boli (<i>Brief Pain Inventory</i>)* • Kvaliteta života (SF-36 ili EQ-5D)* • Procjena težine bolesti (npr. <i>Mainz Severity Score Index</i>)
<p>Srčano-krvožilni sustav</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elektrokardiografija (EKG) • 24-satni EKG • Ehokardiogram • Ergometrija (prema potrebi)
<p>Mokraćni sustav</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerularna filtracija (npr. ⁵¹Cr-EDTA) • 24-satni urinarni klirens kreatinina • 24-satna urinarna ekskrecija albumina i/ili proteina • 24-satna urinarna ekskrecija Gb3 • Kap urina: omjer albumin:kreatinin • Sediment urina • Ultrazvuk bubrega • Biopsija bubrega (na indicaciju)
<p>Živčani sustav</p> <ul style="list-style-type: none"> • MR mozga • Kvantitativni sudomotorni aksonalni refleksni test (ako je dostupan) • Elektromiogram pri klinički izraženoj neuropatiji
<p>Oči</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregled procjepnom lampom (<i>cornea verticillata</i>) • Retroiluminacija (Fabryjeva katarakta) • Pregled retine (krvožilne nenormalnosti)
<p>Audiološki testovi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tonski audiogram
<p>Laboratorijski testovi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kompletna krvna slika • Kreatinin i elektroliti • Testovi jetrene funkcije • Lipidogram • Plazmatski Gb3

* Za djecu se preporuča upotrijebiti dobno-prilagođene ljestvice; primjerice Varney-Thompson za bol i KINDL za kvalitetu života.

Mutacija gena za α -Gal A u heterozigotnih bolesnica za sada ne omogućuje predviđanje tijeka bolesti. Općenito, preporuke za praćenje bolesnica jednake su kao i za bolesnike (jednom godišnje nakon početne procjene). Intervali kontrola mogu, na temelju prosudbe liječnika, biti i dulji u asimptomskih bolesnica u kojih postoji dokaz da je inaktivacija X kromosoma rezultirala predominantnom ekspresijom divljeg tipa

gena za α -Gal A. Za asimptomatske žene s mutacijama kasnog nastupa bolesti početna prosudba uznapredovalosti bolesti može biti vrlo ohrabrujuća te se takvim bolesnicama može preporučiti kontrole u razmaku dužem od jedne godine. Bez obzira što su kontrole rjeđe, one su bitne, budući da nedostatak simptoma pri početnoj procjeni ili kasnije tijekom praćenja ne omogućuju sigurnu prosudbu o daljnjem razvoju bolesti. Dobar primjer su bolesnice s AFB-om koje i bez HLK mogu razviti fibrozu miokarda. U tih bolesnica metoda izbora za prosudbu stanja srca je MR s gadolinijem. Nadalje, bez obzira što većina žena s AFB-om ima normalnu trudnoću, potreban je oprez, jer u nekih može doći do pojave ili pogoršanja proteinurije, a time do možebitnog oštećenja bubrežne funkcije. Osim toga, bolesnicama je uputno omogućiti genetsko savjetovanje.

Nakon postavljanja dijagnoze bolesnike treba kontrolirati svakih 12 mjeseci, što uključuje i testove za prosudbu kvalitete života i psihičko stanje, redovitost uporabe propisanih lijekova i fizikalni pregled (tablica 2). U slučaju da kod postavljanja dijagnoze nije napravljeno genetsko savjetovanje, treba ga napraviti tijekom prve kontrole.

U bolesnika s pretežno neurološkom simptomatologijom kontrolne preglede treba obaviti svakih 12 mjeseci. Tom je prigodom potrebno napraviti neurološki pregled, provesti testiranje na bol, ispitati bolesnika o akroparestzijama, podnošenju topline i hladnoće, umoru, kao i simptomima karakterističnim za TIA-u i moždani udar. Ako se radi o bolesnicima s neuropatskom boli, algoritam praćenja potrebno je ustanoviti individualno za svakog bolesnika (minimalno jednom godišnje). Karakteristično je da se neuropatska bol u bolesnika s AFB-om može starenjem spontano poboljšati, a do drugog ili trećeg desetljeća života i u potpunosti povući. Preporuka je da odrasli bolesnici s AFB-om, osobito prije primjene terapije, učine inicijalno MR snimanje mozga s T1, T2/FLAIR, ADC i DWI snimkama, uz MR cerebralnu angiografiju. Kontrolno snimanje provodi se svake tri godine, a ranije prema indicaciji. Svakih 12 do 24 mjeseca treba ispitati čimbenike rizika za aterosklerozu odnosno plazmatsku razinu kolesterola (ukupni, LDL, HDL), triglicerida, Lpa i homocisteina.

U bolesnika koji imaju palpitacije, stenokardije, poremećaj srčanog ritma ili povišeni krvni tlak potrebno je napraviti kardiološku kontrolu svakih 6 mjeseci. Kontrolni EKG, ehokardiografija 2-D s Doplerom preporuča se svakih 12 mjeseci. U istom razdoblju treba ponoviti holter EKG kod bolesnika sa sumnjom na poremećaj srčanog ritma ili palpitacijama. Preporuča se napraviti MR srca svake 2 godine, a angiografiju, ako za to postoji klinička indicacija. U bolesnika sa značaj-

nom srčanom fibrozom koja u početku tipično zahvaća srednji sloj miokarda posterolateralne stijenke lijeve klijetke te se kasnije širi transmuralno s pridruženom fibrozom može se primijeniti MR s gadolinijem. Čini se da bi se u bolesnika s AFB-om imbibicija gadolinijem u kasnoj fazi mogla poklapati s razvojem HLK, dok je u bolesnica vidljiva i u odsutnosti očitog HLK.

U bolesnika s bubrežnim očitovanjem AFB-a potrebno je redovno kontrolirati biljege bubrežne funkcije odnosno serumski kreatinin, ureju, elektrolite, omjer kreatinina i albumina, kemijsku analizu mokraće, albuminuriju/proteinuriju, kao i druge nalaze, ako za to postoji indikacija. Učestalost kontrola ovisi o stadiju KBB. Svakih 3 mjeseca treba kontrolirati bolesnike s KBB stadij 1 ili 2 i proteinurijom >1 g/dan, ili KBB stadij 4. Bolesnike s KBB stadij 3 treba kontrolirati svakih 6 mjeseci, a svakih 12 mjeseci bolesnike s KBB 1 ili 2 i proteinurijom <1g/dan.

Bolesnike s probavnim tegobama (bol u abdomenu nakon jela, nadutost, mučnina, povraćanje, proljev, gubitak apetita, mršavljenje) treba kontrolirati svakih 12 mjeseci. Endoskopija je indicirana, ako su tegobe stalne ili se pogoršavaju unatoč liječenju.

Bolesnike s respiratornim simptomima (suhi kašalj, sviranje u plućima, hropci, zaduha u naporu) treba kontrolirati svakih 12 mjeseci, a spirometriju treba napraviti ako postoji klinička indikacija.

Pregled specijalista za uho-grlo-nos preporuča se svakih 6 mjeseci, ako bolesnik ima zujanje u ušima, gubitak sluha ili vrtoglavicu. Audiometrija i timpanometrija indicirane su svakih 12 mjeseci.

Svakih 12 do 24 mjeseca preporuča se opći pregled okulista (vid, vidno polje, procjepna svjetiljka, direktna oftalmoskopija).

Tijekom prvog pregleda odnosno postavljanja dijagnoze AFB-a preporuča se ispitati gustoću kostiju (denzitometrija) i odrediti razinu 25(OH) vitamina D. Kontrolne analize ovisе o indikaciji.

ZAKLJUČAK

Anderson-Fabryjeva bolest je nakon Gaucherove bolesti najčešća LBN. Bolest se nasljeđuje X-vezano recesivno, a karakterizirana je smanjenom aktivnošću enzima α -Gal A zbog čega dolazi do nakupljanja glikosfingolipida (naročito Gb3) u lizosomima različitih stanicama. Radi se o složenoj multisistemske bolesti s uglavnom nespecifičnim simptomima koji obično počinju u djetinjstvu i adolescenciji. Napredovanje bolesti najčešće se očituje neurološkim, kardiološkim

i nefrološkim simptomima, koji se miješaju s više ili manje izraženim simptomima i znakovima drugih organskih sustava. Izraženost simptoma uglavnom ovisi o očuvanoj aktivnosti enzima α -Gal A. Kako se radi o nasljeđivanju vezanom uz X kromosom, žene su uglavnom „prenositeljice“ bolesti što znači da u njih simptomi AFB-a mogu izostati. Međutim, u žena simptomi bolesti mogu biti manje ili jednako izraženi kao u muškaraca, što ovisi o ostatnoj aktivnosti enzima α -Gal A za koju je odgovoran X kromosom koji je aktiviran u procesu lionizacije (to može biti onaj s normalnim ili promijenjenim genom).

Dijagnoza bolesti temelji se na prepoznavanju simptoma, temeljitoj osobnoj i obiteljskoj anamnezi, detaljnom fizikalnom pregledu, slikovnoj i laboratorijskoj dijagnostici (u kojoj važnu ulogu ima analiza aktivnosti enzima α -Gal A u plazmi), te kod žena i nekih muškaraca na DNA sekvencioniranju. Ključno je dijagnosticirati bolesnike u ranom stadiju bolesti (dok još nije nastalo nepovratno oštećenje organa), jer se u tih bolesnika postižu najbolji rezultati liječenjem ENT-om i šapronom (u bolesnika s određenim mutacijama gena), kao i s organ-specifičnom terapijom.

U praćenje bolesnika s potvrđenom dijagnozom AFB-a i oligo- ili asimptomatskih žena uključen je, trajno ili prigodno, tim liječnika različitih specijalnosti. Njihov zadatak je da u bolesnika koji su na terapiji ENT-om ili šapronom prate rezultat liječenja. Nadalje, oni ovisno o specijalnosti određuju organ-specifičnu odnosno simptomsku terapiju i prate razvoj bolesti u oligo-simptomskih ili asimptomskih bolesnika koji nisu liječeni s ENT-om ili šapronom. Danas postoje personalizirani obrasci praćenja bolesnika utemeljeni na specifičnim fenotipovima bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Fumić K, Barić I, Mrić M, Maradini M. Lizosomske bolesti nakupljanja – suvremena dijagnostika i nove mogućnosti liječenja. Paediatr Croat 2004; 48 (Supl 1): 160-8.
2. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited diseases 8. izd. New York: McGrawHill, 2001.
3. Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. EMBO Mol Med 2009; 1: 268-79.
4. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE i sur. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease. Conclusions from a „Kidney disease: improving global outcomes“ (KDIGO). Controversies conference. Kidney Int 2017; 91: 284-93.
5. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 1-49.

6. Torra R, Ortiz A. Fabry disease: the many faces of a single disorder. *Clin Kidney J* 2012; 5: 379-82.
7. Kes P, Furić-Čurko V, Bašić Jukić N. Anderson-Fabry disease in females. *BANTAO J* 2014; 12: 20-6.
8. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ i sur. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Gen Metab* 2018; 123: 416-27.
9. Patel V, O'Mahony C, Hughes D i sur. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry disease. *Heart* 2015; 101: 961-6.
10. Hwu WL, Chien YH, Lee NC i sur. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G > A (IVS4+919G > A). *Hum Mutat* 2009; 30: 1397-405.
11. Bašić Kes V, Grbić N, Jurašić MJ i sur. Dijagnostika Anderson – Fabryjeve bolesti. *Acta Med Croatica* 2018; 72: 363-8.
12. Eng CM, Germain DP, Banikazemia M i sur. Anderson-Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement. *Genet Med* 2006; 8: 539-48.
13. Beirão I, Cabrita A, Torres M i sur. Anderson-Fabry disease: a rare disease that mimics common cardiac, neurological, renal, and other disorders: approach for the differential diagnosis and follow-up. *J Inb Error Metab Screen* 2016; 4: 1-11.
14. Moller AT, Jensen TS. Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 95-106.
15. Schiffmann R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr (Suppl)* 2002; 91: 48-52.
16. Devigilli G, Tugnoli V, Penza P i sur. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131: 1912-5.
17. 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: 788-94.
18. Bolsover FE, Murphy E, Cipolotti L i sur. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37: 177-87.
19. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA i sur. Depression in adults with Fabry disease: a common and underdiagnosed problem. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 943-51.
20. Wiedmann F, Sanchez-Nino MD, Politei J i sur. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 116.
21. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B i sur. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 842-6.
22. Niemann M, Herrmann S, Hu K i sur. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients. *JACC Cardiovascular Imaging* 2011; 4: 592-601.
23. Germain DP, Diebold B, Peyard S i sur. Aortic root dilatation is highly prevalent in male patients affected with Fabry disease and correlates with the presence of a megadolicho-ectatic basilar artery. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 300.
24. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C i sur. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(6): 327-36.
25. Wanner C, Oliviera JP, Ortiz A i sur. Prognostic indicators of renal progression in adults with Fabry disease. Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2220-8.
26. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M i sur. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008; 64: 550-5.
27. Hoffmann B, Schwartz M, Mehta A i sur. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1447-53.
28. Wilcox WR, Feldt-Rasmussen U, Martins AM i sur. Improvement of Fabry disease-related gastrointestinal symptoms in a significant proportion of female patients treated with agalsidase beta: data from the fabry Registry. *JIMD Rep* 2018; 38: 45-51.
29. Franzen D, Krayenbuehl PA, Lidove O i sur. Pulmonary involvement in Fabry disease: overview and perspectives. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 707-13.
30. Svensson CK, Feldt-Rasmussen U, Backer V. Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation – a systematic review. *Eur Clin Respir J* 2015; 2: 10.3402/ecrj.v2.26721.
31. Odler B, Cseh A, Constantin T i sur. Long time enzyme replacement therapy stabilizes obstructive lung disease and alters peripheral immune cell subsets in Fabry patients. *Clin Respir J* 2017; 11: 942-50.
32. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U i sur. Severe lymphatic microangiopathy in fabry disease. *Lymphat Res Biol* 2003; 1: 185-9.
33. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK i sur. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain* 2007; 130: 143-150.
34. Suntjens EB, Smid BE, Biegstraaten M i sur. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 351-8.
35. Orssaud C, Duffier JL, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmol Genet* 2003; 24: 129-39.
36. Fledelius HC, Sandfeld L, Rasmussen AK i sur. Ophthalmic experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: 258-64.
37. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet* 2005; 68: 93-5.
38. Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK i sur. Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med* 2007; 9: 812-8.
39. Laney DA, Clarke V, Foley A i sur. The impact of Fabry disease on reproductive fitness. *JIMD Rep* 2017; 37: 85-97.

40. Elstein D, Altarescu G, Beck M, ur. Fabry disease. Dordrecht, Netherlands: Springer, 2010.

41. Papaxanthos-Roche A, Deminiere C, Bauduer F i sur. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. *Fertil Steril* 2007; 88: e15-e18.

42. Foda MM, Mahmood K, Rasuli P i sur. High-flow priapism associated with Fabry's disease in a child: a case report and review of the literature. *Urology* 1996; 48: 949-52.

43. Kes P, Bašić-Jukić N, Brunetta B. Anderson-Fabryjeva bolest – klinička slika i liječenje. *Medix* 2005; 11: 43-46.

44. Bašić-Jukić N, Kes P. Fabryjeva bolest. U: Galešić K (ur) i sur. Bolesti glomerula, primarne i sekundarne. Zagreb: Medicinska naklada, 2014, 279-84.

45. Bašić-Jukić N, Kes P, Mokos I, Čorić M. Do we need more intensive enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease? *Med Hypotheses* 2009; 72: 476-7.

46. Bašić-Kes V, Cesarik M, Zavoreo I i sur. Smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 223-32.

47. Kes P, Bašić-Jukić N, Brunetta B, Jurić I. Anderson-Fabryjeva bolest. *Acta Med Croatica* 2006; 60: 55-8.

SUMMARY

DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH ANDERSON-FABRY DISEASE

V. BAŠIĆ KES^{1,2,3,5} and P. KES^{4,5}

¹*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Referral Centre for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, Center for Anderson-Fabry Disease, Zagreb,* ²*School of Dental Medicine, University of Zagreb, Zagreb,* ³*School of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University, Osijek,* ⁴*School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb and* ⁵*Academy of Medical Sciences of Croatia, Zagreb, Croatia*

Anderson-Fabry disease (AFD) is an X-linked lysosomal storage disorder caused by mutations in the galactosidase (GLA) gene. Markedly reduced or absent activity of the α -galactosidase A (α -Gal A) enzyme results in progressive accumulation of glycolipids, primarily globotriaosylceramide (Gb3) in the circulation and a wide range of cells, tissues and organs, resulting in the development of a multisystem disorder. Affected patients are at a high risk of developing small-fiber neuropathy, mostly ischemic cerebrovascular stroke, chronic kidney disease, fibrotic cardiac disease resulting in rhythm and conduction disturbances, and progressive hypertrophic cardiomyopathy. Although the disease is X-linked, both males and females are affected. Diagnosing AFD requires high clinical suspicion, good physical examination, organ specific tests, and is confirmed by demonstrating low enzyme assays in homozygous males and gene typing in heterozygous females. Enzyme replacement therapy (ERT), oral chaperone therapy and adjunctive treatments can provide significant clinical benefit. However, much of the current literature report on outcomes after late initiation of ERT, once substantial organ damage has already occurred. In AFD patients, the success of management depends on personalized approach to care (reflecting the natural history of the specific disease phenotype), comprehensive evaluation of disease involvement prior to early ERT or chaperone initiation, and thorough routine monitoring for evidence of organ involvement in non-classic asymptomatic patients and response to therapy in treated patients. It is also very important to treat patients with adjuvant therapies for specific disease manifestations. Since AFD is a multisystem disease, the patients should be managed by an experienced multidisciplinary team. After initial evaluation, the frequency of follow-ups depends on clinical severity and involvement of different organs. The initial baseline assessment should be performed for both sexes. In women with confirmed diagnosis, organ involvement needs to be determined clinically. Asymptomatic women may be evaluated every 2 years by increasing the frequency to annual in adulthood, but symptomatic women should be monitored every 6 months, as recommended for men. Despite marked advances in patient care and improved overall outlook, there is the need for better understanding the pathogenesis of AFD and to determine appropriate age to initiate therapy in all types of patients. The need to develop more effective specific therapies was also emphasized.

Key words: α -galactosidase A, Anderson-Fabry disease, chaperone therapy, diagnosis, enzyme replacement therapy, follow-up, globotriaosylceramide, multisystem disorder