

# Fabry-betegség – terápiás útmutató

CONSTANTIN TAMÁS DR.<sup>1</sup> ■ SZÉKELY ANNAMÁRIA DR.<sup>2</sup>  
PONYI ANDREA DR.<sup>1</sup> ■ GULÁCSY VERA DR.<sup>2</sup> ■ AMBRUS CSABA DR.<sup>3</sup>  
KÁDÁR KRISZTINA DR.<sup>4</sup> ■ VASTAGH ILDIKÓ DR.<sup>5</sup> ■ DAJNOKI ANGÉLA DR.<sup>1</sup>  
TÓTH BEÁTA DR.<sup>2</sup> ■ BOKRÉTÁS GERGELY DR.<sup>1</sup> ■ MÜLLER VERONIKA DR.<sup>6</sup>  
KATONA MÁRIA DR.<sup>7</sup> ■ MEDVE CZ MÁRTA DR.<sup>7</sup> ■ FIEDLER ORSOLYA DR.<sup>8</sup>  
SZÉCHEY RITA DR.<sup>8</sup> ■ VARGA EDIT DR.<sup>1,9</sup> ■ RUDAS GÁBOR DR.<sup>9</sup>  
KERTÉSZ ATTILA DR.<sup>10</sup> ■ MOLNÁR SÁNDOR DR.<sup>11</sup> ■ KÁRPÁTI SAROLTA DR.<sup>7</sup>  
NAGY VIKTOR DR.<sup>4</sup> ■ MAGYAR PÁL DR.<sup>6</sup> ■ MOHAMED MAHDI DR.<sup>2</sup>  
RÁKÓCZI ÉVA DR.<sup>2</sup> ■ NÉMETH KRISZTINA DR.<sup>1</sup> ■ BERE CZKI DÁNIEL DR.<sup>5</sup>  
GARAMI MIKLÓS DR.<sup>1</sup> ■ ERDŐS MELINDA DR.<sup>2</sup> ■ MARÓDI LÁSZLÓ DR.<sup>2</sup>  
FEKETE GYÖRGY DR.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék, Debrecen

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>4</sup>Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>5</sup>Neurológiai Klinika, <sup>6</sup>Pulmonológiai Klinika,

<sup>7</sup>Bőrgyógyászati Klinika, <sup>8</sup>Szemészeti Klinika, Budapest

<sup>9</sup>Semmelweis Egyetem, Tudásközpont, MR-labor, Budapest

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>10</sup>Kardiológiai Klinika,

<sup>11</sup>Neurológiai Klinika, Debrecen

A Fabry-kór a lisozomális tárolási betegségek csoportjába tartozó, X-kromoszómához kötött, recesszív módon öröklődő betegség, amely a globotriaoszilceramid felhalmozódásához vezet a szervezet legkülönbözőbb szöveteiben. A betegség első tünetei többnyire gyermekkorban jelentkeznek, a progresszió során a betegek súlyos szervi károsodásokkal és korai halálózással számolhatnak. Elsősorban férfiak érintettek, azonban a betegség tüneteit heterozigóta nők esetében is megfigyelhetjük, de náluk a kórkép súlyossága változó, általában enyhébb lefolyású. Az enzimpótló kezelések megjelenése szükségessé tette, hogy részletes diagnosztikus és terápiás protokollt dolgozzunk ki. A jelen dolgozatban megjelenő ajánlásokat egy, a magyarországi Fabry-kóros betegek kezelésében részt vevő orvosokból, a diagnosztika területén dolgozó biológusokból és egyéb szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport foglalta össze. A munkacsoport áttekintette a korábbi klinikai tanulmányokat, a publikált vizsgálatokat és a közelmúltban megjelent nemzetközi és nemzeti útmutatókat.

**Kulcsszavak:** Farby-betegség, diagnosztika, enzimpótló terápia

## Management of Fabry disease

Fabry disease is a rare, X-linked lysosomal storage disorder that leads to accumulation of globotriaosylceramide in different tissues of the body. The disease is progressive and the first symptoms usually present in childhood. Consequences of the disease are disability and premature death. The disease in females could be as severe as in males although women may be asymptomatic. The possibility of enzyme replacement therapy has made it necessary to elaborate a comprehensive guideline for the diagnosis and treatment follow-up. The guideline has been summarized by a Hungarian multi-disciplinary working group consisting of physicians who are involved in diagnosis and care of Fabry patients. Previous clinical studies, published articles, and recently established international treatment guidelines were reviewed by the group.

**Keywords:** Fabry disease, diagnosis, enzyme replacement therapy

(Beérkezett: 2010. március 7.; elfogadva: 2010. május 17.)

**Rövidítések**

ACEI = angiotenzinkonvertáló enziminhibitor; ARB = angiotenzin-receptor-blokkoló;  $\alpha$ -GAL =  $\alpha$ -galaktozidáz-A; EMEA = European Medicines Agency; ERT = (enzyme replacement therapy) enzimpótló terápia; FDA = Food and Drug Administration; GL-3 = globotriaoszil-ceramid; GFR = glomerulusfiltrációs ráta; HRCT = (high-resolution computer tomography) nagy felbontású komputertomográfia; ICD = intracardialis kardioverter-defibrillátor; IMT = (intima-media thickness) intima-media vastagság; MRA = (magnetic resonance angiography) mágneses rezonanciás angiográfia; MRI = mágneses rezonanciás vizsgálat (magnetic resonance imaging); ODM = oszteodenzitometria; TIA = tranzienis ischaemiás attack

A *Fabry-betegség* első leírása J. Fabrytól (Németország) és W. Andersontól (Anglia) származik (1898). A Fabry-kór a lizoszomális tárolási betegségek csoportjába tartozó, X-kromoszómához kötötten, recesszív módon öröklődő betegség. Korábbi közleményünkben összefoglaltuk a Fabry-betegség tünettanát és diagnosztikáját [1]. Jelen tanulmányunkban a Fabry-betegség terápiáját és a betegek követése során szükséges vizsgálatok sorát mutatjuk be.

A tüneti kezelés mellett Magyarországon is elérhetővé vált az ERT. A rekombináns úton előállított humán  $\alpha$ -GAL-t adunk intravénásan a betegeknek, ami a mannóz-6-foszfát receptor segítségével bejut a sejtekbe és a lizoszómákba. Az ERT segítségével megelőzhető a klinikai tünetek kialakulása, lassítható a már manifeszt szervi érintettség progressziója, és a szervi manifesztációk egy részében regresszió érhető el. Ugyanakkor a csökkent enzimaktivitás következtében, terápia nélkül, irreverzibilis szervi szövődmények is kialakulhatnak, ezért a tünetegyüttes megelőzése érdekében fontos a betegség mielőbbi diagnosztizálása és az enzimpótlás minél korábbi elindítása.

Az új terápia megjelenése készítette arra munkacsoportunkat, hogy a betegellátás biztonságának növelése érdekében egy mindenké számára elérhető, magyar nyelvű diagnosztikus és terápiás ajánlást készítsünk. Célunk a nemzetközi ajánlásokon alapuló, de a hazai viszonyokra adaptált útmutató összeállítása volt [2, 3, 4, 5, 6, 7]. A Fabry-betegek ellátásában szerepet vállaló kollégák, közel egy tucat diszciplína képviselői, az irodalom gondos áttanulmányozását követően, szakirányú ismereteikre támaszkodva állították össze az útmutatót.

**A Fabry-betegség terápiája**

A mannóz-6-foszfát-útvonalnak az  $\alpha$ -GAL Golgi-apparátustól lizoszómákba történő intracelluláris transzportja során betöltött szerepe, valamint az enzim szekréciójának és újrafelvételének lehetősége vezetett el az ERT megvalósításához.

**Készítmények**

A kezelést el kell indítani mind a fűgyermek, mind a férfiak, mind pedig azon heterozigóta nők esetében, akikben a betegség belső szervi tünetei jelen vannak. A kereskedelmi forgalomban két rekombinánsan előállított  $\alpha$ -galaktozidáz-származék kapható, az agalidáz-alfa (Replagal, Shire Human Genetic Therapies, Inc.) és az agalidáz-béta (Fabrazyme, Genzyme Corp.). Az agalidáz-alfa EMEA-engedéllyel, az agalidáz-béta FDA- és EMEA-engedéllyel is rendelkezik [8].

**Az alkalmazás módja**

Mind a két készítményt intravénás infúzió formájában alkalmazzuk.

**Dózis**

Agalidáz-alfa: 0,2 mg/kg/2 hét; Agalidáz-béta: 1,0 mg/kg/2 hét.

**Klinikai vizsgálatok**

A klinikai vizsgálatok során 0,2 mg/kg dózisban kéthetente alkalmazták az agalidáz-alfát. Az első placebo-kontrollált klinikai tanulmány, amely az agalidáz-alfa hatékonyságát vizsgálta, jelentős eredményeket mutatott a fájdalom csökkentése területén, stabil vesefunkcióról számoltak be és a kreatininclearance-nek, a vese szövettani képének javulását és a vizelettel ürülő GL-3 szintjének csökkenését írták le az aktív hatóanyagot kapó betegek csoportjában [9, 10].

A klinikai vizsgálatok során 1,0 mg/kg dózisban kéthetente alkalmazták az agalidáz-bétát. A GL-3 endothelialis clearance-éről számoltak be a veseerek vizsgálata során, valamint a szív, a bőr és a plazma GL-3-akkumulációjának csökkenését írták le [11, 12]. A vesefunkció a legtöbb beteg esetében stabilizálódott, és a plazma GL-3-szintjének tartós csökkenését észlelték, valamint további GL-3-clearance-t tapasztaltak a bőrbiopsziás mintákban [13].

**Követéses („posztmarketing”) vizsgálatok**

A klinikai 1–3. fázis vizsgálatokat követő tanulmányokban mind az agalidáz-alfa, mind az agalidáz-béta esetében a terápia hatékonyságáról számoltak be. Agalidáz-alfa (Replagal) esetében javuló verejtékelválasztást és javuló meleg-hideg érzést, stabil vesefunkciót, a szívtömeg csökkenését és az életminőség javulását írták le [11, 12, 13, 14, 15]. Két nyílt klinikai (open label) vizsgálat során pedig a bal kamra tömegének csökkenéséről és a myocardialis funkció javulásáról számoltak be agalidáz-béta esetében [16, 17].

Lényeges különbség figyelhető meg ugyanakkor a betegség korai és késői fázisában megkezdett enzimpótlás terápiás hatékonyságában. Négy és fél éves agalzidáz-alfa-kezelést követően megőrzött vesefunkciót írtak le a kezelés megkezdésekor normális vesefunkciójú betegekben, míg további vesefunkció-beszűkülést észleltek az előrehaladott vesebetegségben szenvedők esetében [18]. *Breunig és munkatársai* egy, az agalzidáz-béta-val végzett nyílt klinikai vizsgálat során a betegség progresszióját (vizsgált végpontok: elhalálozás, cardialis vagy cerebrovascularis esemény, veseelégtelenség) észlelték az előrehaladott vesebetegségben szenvedő betegek csoportjában [19]. Ezt követően egy 4. fázisú vizsgálat során ismét megerősítették, hogy a legjobb eredmények a kezelés megkezdésekor még megőrzött vesefunkciójú betegek esetében érhetők el. Eredményeik alapján felhívják a figyelmet a szöveti károsodás kialakulását megelőzően indított ERT fontosságára [20, 21]. Vagyis, mind az agalzidáz-alfa, mind az agalzidáz-béta esetében bizonyított, hogy az enzimpótló terápia minél korábbi megindítása esetén várhatjuk a legjobb eredményeket. Kiterjedt szöveti károsodás esetén a betegség további progressziója lassítható, de teljes rekonvaleszcencia nem várható.

A klinikai vizsgálatok alapján mind a két készítmény hatékony és biztonságosan alkalmazható. Nincs birtokunkban olyan összehasonlító vizsgálat, amelynek alapján a két készítmény közötti különbségek nagy biztonsággal felmérhetőek lennének. Ezért jelenleg a két készítmény közötti választás a kezelőorvos döntése [2, 22, 23, 24]. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a fentiekben részletezett vizsgálatok eredményei a magasabb dózis (1,0 mg/kg) alkalmazása mellett szólnak [3, 25, 26].

## Az enzimpótló kezelés indikációi

A kezelést el kell indítani valamennyi férfi beteg esetében, valamint heterozigóta nőkben, ha a betegségnek belső szervi manifesztációja jelen van. Az ERT hatékonyságának feltétele, hogy az irreverzibilis szervi károsodások („point of no return”) kialakulását megelőzően kezdjük el a kezeléseket.

### *Heterozigóta nőbetegek*

A mutációt heterozigóta formában hordozó nők esetében is megfigyelhető a Fabry-betegség szervi manifesztációi [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]. A tüneteket nem mutató nőbetegek státusát évente felül kell vizsgálni [2].

A Fabry-betegségben szenvedő nőbetegeknek is fel kell ajánlani az enzimpótló kezelést az alábbi esetekben: konvencionális terápiára nem reagáló acroparaesthesia, perzisztens proteinuria (>300 mg/24 óra), microalbuminuria (amennyiben a vesebiopszia endothelialis depozitumok jelenlétét igazolja), krónikus ve-

seelégtelenség (GFR <80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, illetve a kezdeti GFR-érték 10%-osnál nagyobb mértékű csökkenése), klinikailag szignifikáns szívérintettség (ritmuszavar, hypertrophiás cardiomyopathia vagy ischaemiás szívbetegség), cerebrovascularis esemény (komplett stroke, TIA vagy ischaemiás jelek az MRI-felvételeken, progrediáló fehérállományi laesiók az MR-en), konvencionális terápiára nem reagáló gastrointestinalis, illetve légúti tünetek [2, 22, 35].

### *Gyermekkorú Fabry-betegek*

Bizonyított, hogy Fabry-betegség esetében a glikoszfinbolipidek depozíciója már a megszületés előtt megkezdődik [36]. Fiú betegek esetében az első tünetek megjelenésének átlagos ideje 10,9 év, a lányok esetében átlagosan 22,6 év [30, 37, 38, 39].

Ugyanakkor azt is tudjuk, hogy az enzimpótló kezelés akkor a leghatékonyabb, ha még nem alakultak ki maradó szöveti károsodások. Az enzimpótlás minél korábbi megkezdése esetén van remény arra, hogy megelőzzük a betegség tüneteinek kialakulását, míg előrehaladott betegség esetén maradandó károsodásokkal számolhatunk enzimpótló kezelés mellett is [2, 13, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 40, 41, 42, 43]. Ez utóbbi esetekben a kezelés célja a betegség további progressziójának megállítás. Fiú betegek esetében ezért 14 éves kor felett indokolt az enzimpótló kezelés megkezdése még akkor is, ha nincsenek belső szervi érintettségre utaló jelek és tünetek [2, 44, 45]. A tünetek figyelembevétele mellett a döntési folyamatba természetesen be kell vonnunk a családot és a gyermeket is [2].

## Szükséges vizsgálatok a betegek követése során

A betegek kezelése és követése a több szervrendszer érintettsége miatt a különböző diszciplínák képviselőinek együttműködését kívánja. A betegek részletes fizikális vizsgálatát fél évente gondosan el kell végezni. Az általános belgyógyászati vizsgálatnak ki kell térnie az iskolai vagy munkahelyi és sportteljesítményre, a szorongás, depresszió fokára, a gyógyszerhasználati szokásokra és a szomatikus fejlődésre [2].

Egyes szerzők ajánlják az alapkivizsgálás során a betegek ABO vércsoportjának meghatározását, mivel a B-csoport-antigénszekréció (mivel ezt a szfingolipidet is az  $\alpha$ -GAL-A bontja a szervezetben) összefüggésben lehet a rosszabb prognózissal [38].

### *Bőrgyógyászat*

Javasolt a bőrtünetek fotódokumentációja. Az angiokeratomák lokális kezelése ERT nélkül nem előzi meg az újabb laesiók kialakulását, bár kisfokú spontán thrombotisatio megfigyelhető. Az esztétikailag leginkább za-

varó területeken destruktív kezelés megkísérelhető (elektrokoaguláció, cryotherapia, lézerkezelés, esetlegesen sebészi kimetszés) [2, 46, 47].

### Szemészet

A szemészeti szövődmények enyhe látási zavart és fényérzékenységet okozhatnak. Az első vizsgálatkor, majd évente rutin szemészeti vizsgálat szükséges, amely a legjobb korrigált látóélesség meghatározása után az elülső szegmentum réslámpás vizsgálatából, könnytermelés-mérésből, szemnyomás-ellenőrzésből, valamint pupillatágításban végzett szemfenékvizsgálatból áll. Az állapot nyomon követésére részfotó és fundusfotó készítése is javasolt. Amennyiben klinikailag indokolt, az előzőeket ki lehet egészíteni látótérvizsgálattal, fluoreszcens angiográfiával, színlátásteresztel, multifokális elektroretinográfiával és a látókérgi kiváltott válasz vizsgálatával [2, 30, 48, 49, 50]. A kötőhártya ereinek gondos biomikroszkópos (réslámpás) vizsgálata és a pontos fotódokumentáció (részfotó) az erek állapotának felmérését segíti, illetve az alapbetegség progressziójának meghatározásában van jelentős szerepe.

### Nefrológia

A Fabry-betegek nefrológiai gondozásának célja a renalis progresszió lassítása, a proteinuria mérséklése, a beteg hypertoniájának kezelése. Nefrológiai konzílium javasolt minden ismert Fabry-beteg esetén, a betegek családtagjainál, illetve a betegséget hordozó heterozigóta nők esetén [20].

A nefrológiai gondozás részét képezi a részletes (családi) anamnézisz felvétel és a fizikális vizsgálaton túl a hasi ultrahangvizsgálat, a vizeletüledék vizsgálata, proteinuria, illetve albuminuria meghatározása, a vesefunkció meghatározása vagy becslése, a tubularis funkciók vizsgálata.

Mivel a veseszövődmények okozzák a korai halálozás jelentős részét, már az első vizsgálat során szükséges a betegek vesefunkciójának felmérése. Ennek során a következők meghatározására van szükség: szérumelektrolit-szintek, kreatinin, urea, 24 órás gyűjtött vagy egyszeri vizeletből fehérjeürítés, összfehérje-kreatinin, albumin-kreatinin hányados, nátrium- és kreatininürítés. Opcionálisan meg lehet határozni a vizelettel ürülő GL-3 mennyiségét. Az előbb felsorolt vizsgálatokat a vesefunkció függvényében különböző gyakorisággal kell megismételni. Amennyiben a számított GFR (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-ben számolva) 60 feletti és a proteinuria mértéke kisebb mint 1 g/nap, akkor elegendő évente, ha a GFR 30–59, 6 havonta, és 3 havonta, amennyiben a GFR 15–29 vagy nagyobb mint 60, de a proteinuria meghaladja az 1 g/nap mértéket. Enzimptóló kezelésben részesülő vagy nephropathiás betegek nefrológiai követése 3–6 havonta, az aszimptomatikus hordozók nefrológiai kontrollja 2–3 évente javasolt [2, 24].

Vesebiopszia végzése ismert Fabry-betegség és típusos nefrológiai eltérések esetén nem szükséges. Megemlítenédő ugyanakkor, hogy a kórképet gyakran ismeretlen eredetű proteinuria, haematuria miatt végzett vesebiopszia során ismerik fel. Ismert Fabry-betegség mellett is felmerülhet vesebiopszia indikációja szokatlanul gyors progresszió, nephroticus mértékű proteinuria kialakulása, illetve glomerularis haematuria megjelenése esetén [51, 52]. Amennyiben kérdéses a proteinuria oka, a szövettani diagnózis érdekében el kell végeznünk a vesebiopsziát [53]. A szövettani vizsgálat a betegség atípusos megjelenése esetén segítségünkre lehet a diagnosztika során. Szükség lehet ismételt biopsziákra, amennyiben a betegség az adekvát kezelés ellenére progrediál [2].

Enzimptóló kezelés mellett, ismételt vesebiopsziák során észlelték a GL-3-depozitumok csökkenését a podocytákban, distalis tubulusok epithelsejtjeiben és endothelsejtjeiben. Ennek alapján felmerül, hogy a kezelés lassíthatja vagy megállíthatja a nephropathia progresszióját [5, 19, 20, 54, 55, 56, 57]. Ennek ellenére nem nephropathiás, hemizigóta férfiak esetén is felmerül az enzimptóló kezelés szükségessége, tekintettel arra, hogy esetükben a veseelégtelenség szinte biztosan kialakul, és kialakult nephropathia, beszűkült vesefunkció esetén annak reverzibilitása enzimptóló kezelés mellett sem biztosítható [20, 24].

Fabry-betegségben – más, proteinuriával járó nephropathiákhoz hasonlóan – a proteinuria mérséklésére és a veseelégtelenség progressziójának lassítására ACEI-vagy ARB-kezelés javasolt, a hypertonia jelenlététől függetlenül [58, 59]. A dózis óvatosan emelendő, a szimptomás hypotoniás vagy hyperkalaemiás epizódokat elkerülendő. Hypertonia esetén ACEI vagy ARB az elsőként választandó gyógyszer csoport. Ebben az esetben a vérnyomáscsökkentők közül ajánlott az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása, és kerülendő a  $\beta$ -blokkolók, mivel az autonóm idegrendszeri érintettség miatt a vérnyomás szabályozása beszűkült [53, 59, 60]. A vérnyomás céltartománya 130/80 Hgmm alatt van [61].

Végstádiumú veseelégtelenség kialakulása esetén a veseptóló kezelések közül a transzplantáció javasolt, amennyiben annak egyéb kontraindikációja nem áll fenn. Nincs bizonyíték arra, hogy a vesetranszplantáció a betegség extrarenalis manifesztációit pozitívan befolyásolná. Ismert, hogy a transzplantáció után a Fabry-kór bizonyos jellegzetességei megjelennek az allograft endothel- és tubularis epithelsejtjeiben, de a vizsgálatok szerint nem befolyásolták az allograft funkcióját [24, 62]. A vesetranszplantációt követően a további szervi manifesztációk megelőzése érdekében az ERT folytatása szükséges [63].

A Fabry-kór tünetmentes hordozója vesedonornak nem javasolt. A transzplantáció mellett mind a hemodialízis, mind a peritonealis dialízis választható veseptóló terápiás eljárás Fabry-kór esetén.



## Kardiológia

A szívritmuszavarok, a congestív szívelégtelenség és a cardiovascularis történések idézik elő a korai halálozás jelentős részét. A vérnyomás és a szívritmus ellenőrzése minden vizit alkalommal szükséges. Az első vizsgálatkor el kell végezni az EKG-vizsgálatot, az echokardiográfiát, kiegészítve 2D Doppler-vizsgálattal [2, 64, 65]. Ezeket rutinszerűen a 35 év alatti betegekben két évente, az annál idősebbekben évente szükséges ismétlni. Tartósan fennálló pitvarfibrilláció esetén szükséges az antikoaguláns terápia [66, 67, 68]. AV-átvezetési zavar, tartós bradycardia esetén szükségessé válhat pacemaker, malignus ritmuszavar esetén ICD beültetése [69]. A szív ultrahangvizsgálata alkalmas a koncentrikus vagy excentrikus bal kamrai hypertrophia kimutatására, illetve annak eldöntésére, hogy ez okoz-e szűkületet a kiáramlási pályában [2, 64, 70]. Amennyiben a beteg palpitációról számol be, vagy felmerül az aritmia gyanúja, 24 órás Holter-monitorizálás szükséges [2, 40]. Anginás panaszok esetén koronarográfia válhat indokolttá [69]. Ezekben a vizsgálatokon felül javasolt a szív MRI-je, amely felvilágosítást nyújt a szív izomtömegéről, a kamra funkciójáról és a myocardium heggesedésének fokáról [71, 72, 73, 74].

## Idegrendszer

A betegek átfogó neurológiai kivizsgálása elengedhetetlen, főleg az ERT elindítását megelőzően. A perifériás és az autonóm idegrendszer károsodása eszközös vizsgálattal nehezen bizonyítható. A fájdalom felmérésében segítséget jelentenek a különböző fájdalombecslési skálák (például Brief Pain Inventory, McGill Pain Inventory) [2]. Magyarországon a vizuális analóg skálát alkalmazzák. A fájdalom felmérését évente meg kell ismétlni [75]. Az elektroneurográfia és az elektromiográfia a perifériás idegrendszer vastag rostjait vizsgálja, ezek Fabry-betegségben nem mutatnak eltérést [76, 77]. Az autonóm idegrendszer vizsgálatára a szimpatikus bőrválasz és az RR-intervallum-variabilitás alkalmas, amely azonban nem specifikus vizsgálat, vagyis mind a központi, mind a perifériás idegrendszer bántalmára utalhat. Évenkénti ismétlése javasolt.

Az agyi MRI elvégzése (T1-, T2- és FLAIR-szekvenciák) szükséges az első kivizsgálás során. Ismert, hogy neurológiailag tünetmentes betegekben is láthatunk az MR-képeken a fehérállományban T2- és FLAIR-szekvenciákkal fokozott jelintenzitású gócot, elsősorban a parietális és a frontális lebenyben [31, 78, 79, 80]. A mágneses rezonanciás angiográfia (MRA) alkalmas az intracranialis nagyér-elváltozások kizárására [81, 82]. Fiatalkorban elszenvedett TIA, stroke esetén fel kell vetni Fabry-betegség gyanúját [83, 84]. Nemzetközi ajánlás szerint az ERT-vel kezelt betegek neurológiai vizsgálata fél évente ajánlott, a kezeletlen betegeké pedig

évente [2]. Minden újabb stroke-os esemény után soron kívüli vizsgálat elvégzése javasolt [2].

Mivel a GAL-3 az erek endotheljében és a simaizomrétegben rakódik le, az arteria carotis communisban mérhető intima-media vastagság (IMT) egyszerű, noninvasív vizsgálóeljárás a vasculopathia megítélésére, az ERT követésére [85].

Az IMT, az MRI és az MRA kontrollja 2 évente javasolt. Újabb stroke bekövetkezése után soron kívül el kell végezni az MRI-t [2].

A fentiek és a Fabry-kórban bekövetkező stroke-rizikó növekedése miatt a szérumkoleszterin és -trigliceridszint évenkénti ellenőrzése javasolt a többi klasszikus stroke-rizikófaktor (hypertonia, diabetes, hyperurikæmia, pitvarfibrilláció stb.) szoros monitorozása és agresszív kezelése mellett. Természetesen a nem kardiogén eredetű stroke-ok esetén thrombocytáaggregáció-gátló (aszpirin, aszpirin-dipyridamol kombináció, clopidogrel, triflusal) kezelést kell alkalmazni. Egyéb, ritka rizikó tényezők szűrése az enzimoptóló terápia megkezdése előtt javasolt (lipoprotein-A, plazmahomocisztein, az V. faktor Leiden-mutációja – G169A, protein C, protein S, protrombin G20210A, antitrombin III, antikardiolipin-ellenanyag és lupus anticoagulans) [86, 87, 88, 89].

Vékonyrost-neuropathiában, fájdalmas krízisekben (Fabry-krízis) az oki terápiát az ERT-kezelés jelenti. Tüneti terápiaként ebben az indikációs körben is antiepileptikumok fokozatos beállítását javasolják: phenitoin, carbamazepin, oxcarbamazepin, gabapentin, topiramát. A szokásos minor és major analgetikumok hatástalannak. Egyéb, fájdalmas neuropathiában alkalmazott szereket is kipróbálhatunk: pregabalin, duloxetin, thioctacid. A betegeket fel kell világosítani, hogy mely tényezők provokálhatják a fájdalmat és a hőintoleranciát, és ezeket lehetőség szerint kerüljék el.

## Fül-orr-gégészet

A betegeket részletesen ki kell kérdezni, hogy van-e halláscsökkenésük, tinnitusuk, jelentkezik-e szédülés, vertigo. Az audiometria, a timpanometria és az otoakusztikus emissziós vizsgálat az első vizsgálati sor része, majd ezeket a klinikumtól függően ismétlni kell [2, 28, 90]. A kezelésben a legfontosabb a Fabry-kór időben történő felismerése, és az ERT minél korábbi elindítása. A már kialakult halláscsökkenésben gyógyszeres kezelésként keringésjavító infúziók alkalmazhatók, illetve szükség lehet hallókészülék alkalmazására is. Süketségben szóba jöhet cochlearis implantáció is.

## Gasztroenterológia

Az első vizsgálat során fel kell mérni, hogy a betegnek vannak-e Fabry-kórra jellemző gastrointestinalis panaszai: étkezés utáni hasi fájdalom, puffadás, hasmenés, hányinger, hányás, korai teltségérzés, és ezekre a kérdésekre vissza kell térni a fél évenként esedékes orvosi vizs-

gálatok alkalmával. Amennyiben a kezelés mellett ezek a panaszok perzisztálnak, avagy súlyosbodnak, endoszkópos vagy radiológiai kivizsgálás indokolt [2, 37, 39, 91, 92, 93]. A gastrointestinalis panaszok az ERT bevezetése után, a megfigyelések szerint, javulást mutatnak, de alkalmanként szükség van tüneti szerek használatára is [2, 37, 39, 91, 92, 93].

### Pulmonológia

A pulmonalis érintettség fő jellemzői: köhögés, terhelési dyspnoe, obstruktív légúti tünetek és csökkent terhelési küszöb, amelyekre minden vizsgálat során rá kell kérdezni. Az első alkalommal és utána kétévente végzendő: mellkas-röntgenvizsgálat, spirometria (kiegészítve farmakospirometriával), vérgázvizsgálat, hatperces sétatávolság, indukált köpet citológiai vizsgálata és egyes esetekben cardiopulmonalis terheléses vizsgálat. A mellkasröntgenen észlelt eltérések esetén mellkasi HRCT végzése javasolt. Bronchoszkópia minden esetben egyénileg mérlegelendő. Dohányzó betegeknél a dohánydependencia kezelése mellett a vizsgálatokat évente javasolt elvégezni, pulmonalis érintettség esetén 6 havonta [2, 33, 43, 94]. A pulmonalis érintettség kezelésében a tüneti szerek, elsősorban az inhalációs bronchodilatátorok jönnek szóba. Fontos a megfelelő infekciókontrollja is a légúti obstrukció mérséklése céljából. Az enzimpótló kezelés hatása a pulmonalis érintettségre egyelőre nem pontosan tisztázott.

### Oszteológia

Az első kivizsgálás során javasolt csontsűrűségmérést végezni, és hosszú távon követni a csontsűrűség változását, hogy megelőzhetőek legyenek az osteoporosis szövődésményei [95]. Az egyelőre nem ismert, hogy az ERT hogyan befolyásolja a csontanyagcserét Fabry-kóros betegekben, mindenesetre a vesérintettséggel rendelkező betegek esetében különösen fontos a csontsűrűség változásának követése [95].

### Koordinálócentrumok

Tekintettel a betegség igen alacsony incidenciájára és prevalenciájára, illetve a szerteágazó tünettanra és a sokszervi érintettségre, az enzimpótló kezelés megkezdésének megítélését és a betegek éves kontrolljait – a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően – erre szakosodott Fabry-centrumban kell végezni, ahol a multidiszciplináris konziliáriusi háttér rendelkezésre áll. Egyben ez biztosíthatja, hogy legyen hazánkban olyan munkacsoport, amely a fenti feladatokat a legmagasabb szakmai követelményeknek megfelelően és kellő tapasztalattal láthatja el. Magyarországon a Semmelweis Egyetem, II. Gyermekgyógyászati Klinikán és a Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Infektológiai és

Gyermekimmunológiai Tanszékén működnek koordinálócentrumok.

A koordinálócentrumokon kívül Fabry-kóros betegeket jelenleg kezelő orvosok és intézmények:

- dr. *Bencsik Krisztina*, Szegedi Tudományegyetem, Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Szeged;
- dr. *Brasnyó Pál*, Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati és Nefrológiai Centrum, Pécs;
- dr. *Faludi Réka*, Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi Kar, Szívgyógyászati Klinika, Pécs;
- dr. *Grubits János*, Erzsébet Kórház, Neurológiai Osztály, Sopron;
- dr. *Hahn Katalin*, Markusovszky Kórház, Neurológiai Osztály, Szombathely;
- dr. *Jóni Natália*, Markhot Ferenc Kórház, Belgyógyászati Osztály, Eger;
- dr. *Koós Csaba*, Városi Kórház, Gyermekosztály, Ózd.

### Nyilatkozat

A szerzők nyilatkozata alapján a kézirat összeállítása során az összefoglaló tanulmány tartalmára semmilyen befolyással nem bírt sem a Shire Human Genetic Therapies, Inc., sem a Genzyme Corp., sem a velük kapcsolatban álló leányvállalatok, képviseltek.

### Irodalom

- [1] *Constantin T., Rákóczi E., Ponyi A. és mtsai*: Fabry-betegség – Diagnosztikai útmutató. Orv. Hetil., 2010, 151, 243–249.
- [2] *Eng, C. M., Germain, D. P., Banikazemi, M. és mtsai*: Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet. Med., 2006, 8, 539–548.
- [3] *Schaefer, R. M., Tylki-Szymanska, A., Hilz M. J.*: Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. Drugs, 2009, 69, 2179–2205.
- [4] *Connock, M., Juarez-Garcia, A., Frew, E. és mtsai*: A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. Health Technol. Assess., 2006, 10, 113.
- [5] *Desnick, R. J., Banikazemi M.*: Fabry disease: clinical spectrum and evidence-based enzyme replacement therapy. Nephrol. Ther., 2006, 2, S172–S185.
- [6] *Clarke, L. A., Clarke, J. T., Sirrs, S. és mtsai*: Fabry disease: Recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy in Canada. 2005.
- [7] *Hughes, D. A., Elliott, P. M., Lee, D. P. és mtsai*: Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. London, 2003.
- [8] *Desnick, R. J.*: Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. Expert. Opin. Biol. Ther., 2004, 4, 1167–1176.
- [9] EMEA. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/replagal/replagal.htm>, 2001.
- [10] *Schiffmann, R., Kopp, J. B., Austin, H. A. 3rd és mtsai*: Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA, 2001, 285, 2743–2749.
- [11] *Eng, C. M., Guffon, N., Wilcox, W. R. és mtsai*: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A – replacement therapy in Fabry's disease. N. Engl. J. Med., 2001, 345, 9–16.

- [12] Eng, C. M., Banikazemi, M., Gordon, R. E. és mtsai: A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, 68, 711–722.
- [13] Wilcox, W. R., Banikazemi, M., Guffon, N. és mtsai: Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 2004, 75, 65–74.
- [14] Hoffmann, B., Garcia de Lorenzo, A., Mehta, A. és mtsai: Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J. Med. Genet.*, 2005, 42, 247–252.
- [15] Schiffmann, R., Floeter, M. K., Dambrosia, J. M. és mtsai: Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve*, 2003, 28, 703–710.
- [16] Weidemann, F., Breunig, F., Beer, M. és mtsai: Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*, 2003, 108, 1299–1301.
- [17] Spinelli, L., Pisani, A., Sabbatini, M. és mtsai: Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin. Genet.*, 2004, 66, 158–165.
- [18] Schiffmann, R., Ries, M., Timmons, M. és mtsai: Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006, 21, 345–354.
- [19] Breunig, F., Weidemann, F., Strotmann, J. és mtsai: Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int.*, 2006, 69, 1216–1221.
- [20] Breunig, F., Wanner, C.: Update on Fabry disease: kidney involvement, renal progression and enzyme replacement therapy. *J. Nephrol.*, 2008, 21, 32–37.
- [21] Banikazemi, M., Bultas, J., Waldek, S. és mtsai: Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146, 77–86.
- [22] Lidove, O., Joly, D., Barbey, F. és mtsai: Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature. *Int. J. Clin. Pract.*, 2007, 61, 293–302.
- [23] Wanner, C.: Fabry disease: clinical outcomes of agalsidase enzyme replacement therapies. *Int. J. Clin. Pract.*, 2007, 61, 1234–1235., author reply 5.
- [24] Cho, M. E., Kopp, J. B.: Treatment of Fabry disease. In: Rose, B. D., Rush, J. M. (eds): *UpToDate* online. [Wellesley, Mass.] UpToDate, 2007.
- [25] Vedder, A. C., Lintborst, G. E., Houge, G. és mtsai: Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS ONE*, 2007, 2, e598.
- [26] Vedder, A. C., Breunig, F., Donker-Koopman, W. E. és mtsai: Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: Effects on antibody formation and GL-3. *Mol. Genet. Metab.*, 2008, 94, 319–325.
- [27] Chimenti, C., Pironi, M., Morgante, E. és mtsai: Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2004, 110, 1047–1053.
- [28] Conti, G., Sergi, B.: Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of hemizygous males and heterozygous females. *Acta Paediatr.*, 2003, 92, 33–37., discussion 27.
- [29] Deegan, P. B., Baehner, A. F., Barba Romero, M. A. és mtsai: Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J. Med. Genet.*, 2006, 43, 347–352.
- [30] Eng, C. M., Fletcher, J., Wilcox, W. R. és mtsai: Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2007, 30, 184–192.
- [31] Fellgiebel, A., Muller, M. J., Mazanek, M. és mtsai: White matter lesion severity in male and female patients with Fabry disease. *Neurology*, 2005, 65, 600–602.
- [32] Ortiz, A., Oliveira, J. P., Waldek, S. és mtsai: Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008, 23, 1600–1607.
- [33] Wang, R. Y., Lelis, A., Mirocha, J. és mtsai: Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet. Med.*, 2007, 9, 34–45.
- [34] Wilcox, W. R., Oliveira, J. P., Hopkin, R. J. és mtsai: Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Mol. Genet. Metab.*, 2008, 93, 112–128.
- [35] Baehner, F., Kampmann, C., Whybra, C. és mtsai: Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2003, 26, 617–627.
- [36] Elleder, M., Poupetova, H., Kozich, V.: Fetal pathology in Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type I. *Cesk. Patol.*, 1998, 34, 7–12.
- [37] Mehta, A., Ricci, R., Widmer, U. és mtsai: Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2004, 34, 236–242.
- [38] Desnick, R. J., Brady, R. O.: Fabry disease in childhood. *J. Pediatr.*, 2004, 144, S20–S26.
- [39] Ramaswami, U., Whybra, C., Parini, R. és mtsai: Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.*, 2006, 95, 86–92.
- [40] Shah, J. S., Elliott, P. M.: Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr.*, 2005, 94, 11–14; discussion 9–10.
- [41] Hughes, D. A., Elliott, P. M., Shah, J. és mtsai: Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase-alfa. *Heart*, 2008, 94, 153–158.
- [42] Hoffmann, B., Beck, M., Sunder-Plassmann, G. és mtsai: Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy – a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin. J. Pain*, 2007, 23, 535–542.
- [43] Bierer, G., Balfé, D., Wilcox, W. R. és mtsai: Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2006, 29, 572–579.
- [44] Ramaswami, U., Wendt, S., Pintos-Morell, G. és mtsai: Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr.*, 2007, 96, 122–127.
- [45] Ries, M., Clarke, J. T., Whybra, C. és mtsai: Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics*, 2006, 118, 924–932.
- [46] Askari, H., Kaneski, C. R., Semino-Mora, C. és mtsai: Cellular and tissue localization of globotriaosylceramide in Fabry disease. *Virchows Arch.*, 2007, 451, 823–834.
- [47] Orteu, C. H., Jansen, T., Lidove, O. és mtsai: Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br. J. Dermatol.*, 2007, 157, 331–337.
- [48] Sodi, A., Ioannidis, A. S., Mehta, A. és mtsai: Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br. J. Ophthalmol.*, 2007, 91, 210–214.
- [49] Mastropasqua, L., Nubile, M., Lanzini, M. és mtsai: Corneal and conjunctival manifestations in Fabry disease: in vivo confocal microscopy study. *Am. J. Ophthalmol.*, 2006, 141, 709–718.
- [50] Nguyen, T. T., Gin, T., Nicholls, K. és mtsai: Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, 2005, 33, 164–168.
- [51] Cho, M. E., Kopp, J. B.: Clinical features and diagnosis of Fabry disease. In: Rose, B. D., Rush, J. M. (eds): *UpToDate* online. [Wellesley, Mass.] UpToDate, 2007.
- [52] Zhang, S. H., Liu, Z. H., Zeng, C. H. és mtsai: Fabry disease: renal biopsy-proven cases from China. *J. Nephrol.*, 2007, 20, 716–726.



- [53] Warnock, D. G.: Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2005, 14, 87–95.
- [54] Thurberg, B. L., Rennke, H., Colvin, R. B. és mtsai: Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int.*, 2002, 62, 1933–1946.
- [55] Breunig, F., Weidemann, F., Beer, M. és mtsai: Fabry disease: diagnosis and treatment. *Kidney Int.*, 2003, 63, S181–S185.
- [56] Warnock, D. G., West, M. L.: Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease. *Adv. Chronic. Kidney Dis.*, 2006, 13, 138–147.
- [57] Warnock, D. G.: Enzyme replacement therapy and Fabry kidney disease: quo vadis? *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 18, 1368–1370.
- [58] Tahir, H., Jackson, L. L., Warnock, D. G. és mtsai: Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 18, 2609–2617.
- [59] Wanner, C., Breunig, F.: Fabry nephropathy and the case for adjunctive renal therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 18, 2426–2428.
- [60] Branton, M. H., Schiffmann, R., Sabnis, S. G. és mtsai: Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine*, 2002, 81, 122–138.
- [61] Kleinert, J., Debout, F., Schwarting, A. és mtsai: Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *Am. J. Hypertens.*, 2006, 19, 782–787.
- [62] Gantenbein, H., Bruder, E., Burger, H. R. és mtsai: Recurrence of Fabry's disease in a renal allograft 14 years after transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995, 10, 287–289.
- [63] Mignani, R., Feriozzi, S., Pisani, A. és mtsai: Agalsidase Therapy in Patients with Fabry Disease on Renal Replacement Therapy: a Nationwide Study in Italy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008, 23, 1628–1635.
- [64] De Backer, J., Matthys, D., Gillebert, T. C. és mtsai: The use of tissue doppler imaging for the assessment of changes in myocardial structure and function in inherited cardiomyopathies. *Eur. J. Echocardiogr.*, 2005, 6, 243–250.
- [65] Kampmann, C., Wiethoff, C. M., Martin, C. és mtsai: Electrocardiographic signs of hypertrophy in fabry disease-associated hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Paediatr.* 2002, 91, 21–27.
- [66] Hughes, M., Lip, G. Y.: Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: A systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb. Haemost.*, 2008, 99, 295–304.
- [67] Padanilam, B. J., Prystowsky, E. N.: Atrial fibrillation: goals of therapy and management strategies to achieve the goals. *Med. Clin. North Am.*, 2008, 92, 217–235.
- [68] Waldo, A. L.: Anticoagulation: stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Med. Clin. North Am.*, 2008, 92, 143–159.
- [69] Strotmann, J., Weidemann, F., Breunig, F. és mtsai: Morbus Fabry of the heart. Why should cardiologists care? *Z. Kardiol.*, 2005, 94, 557–563.
- [70] Pieroni, M., Chimenti, C., De Cobelli, F. és mtsai: Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47, 1663–1661.
- [71] Imbriaco, M., Spinelli, L., Cuocolo, A. és mtsai: MRI characterization of myocardial tissue in patients with Fabry's disease. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2007, 188, 850–853.
- [72] Sechtem, U., Mahrholdt, H., Vogelsberg, H.: Cardiac magnetic resonance in myocardial disease. *Heart*, 2007, 93, 1520–1527.
- [73] Moon, J. C., Sheppard, M., Reed, E. és mtsai: The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 2006, 8, 479–482.
- [74] Beer, M., Weidemann, F., Breunig, F. és mtsai: Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 2006, 97, 1515–1518.
- [75] Horowitz, S. H.: The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Med. Clin. North Am.*, 2007, 91, 21–30.
- [76] Lacomis, D., Roeske-Anderson, L., Mathie, L.: Neuropathy and Fabry's disease. *Muscle Nerve*, 2005, 31, 102–107.
- [77] Gomes, I., Nora, D. B., Becker, J. és mtsai: Nerve conduction studies, electromyography and sympathetic skin response in Fabry's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2003, 214, 21–25.
- [78] Ginsberg, L., Manara, R., Valentine, A. R. és mtsai: Magnetic resonance imaging changes in Fabry disease. *Acta Paediatr.*, 2006, 95, 57–62.
- [79] Lidove, O., Klein, I., Lelievre, J. D. és mtsai: Imaging features of Fabry disease. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2006, 186, 1184–1191.
- [80] Moore, D. F., Ye, F., Schiffmann, R. és mtsai: Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2003, 24, 1096–1101.
- [81] Moore, D. F., Kaneski, C. R., Askari, H. és mtsai: The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J. Neurol. Sci.*, 2007, 257, 258–263.
- [82] Garzuly, F., Maródi, L., Erdős, M. és mtsai: Megadolichobasilar anomaly with thrombosis in a family with Fabry's disease and a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. *Brain*, 2005, 128, 2078–2083.
- [83] Rolf, A., Bottcher, T., Zschiesche, M. és mtsai: Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*, 2005, 366, 1794–1796.
- [84] Mehta, A., Ginsberg, L.: Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr.*, 2005, 94, 24–27.; discussion 9–10.
- [85] Barbey, F., Brakch, N., Linhart, A. és mtsai: Increased carotid intima-media thickness in the absence of atherosclerotic plaques in an adult population with Fabry disease. *Acta Paediatr.*, 2006, 95, 63–68.
- [86] Rincon, F., Sacco, R. L.: Secondary stroke prevention. *J. Cardiovasc. Nurs.*, 2008, 23, 34–41. Quiz 2-3.
- [87] Romero, J. R.: Prevention of ischemic stroke: overview of traditional risk factors. *Curr. Drug. Targets*, 2007, 8, 794–801.
- [88] Goldstein, L. B., Adams, R., Alberts, M. J. és mtsai: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 2006, 113, e873–e923.
- [89] Goldstein, L. B., Adams, R., Alberts, M. J. és mtsai: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006, 37, 1583–1633.
- [90] Hegemann, S., Hajioff, D., Conti, G. és mtsai: Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2006, 36, 654–662.
- [91] Hoffmann, B., Keshav, S.: Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment. *Acta Paediatr.*, 2007, 96, 84–86.
- [92] Hoffmann, B., Schwarz, M., Mehta, A. és mtsai: Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and re-



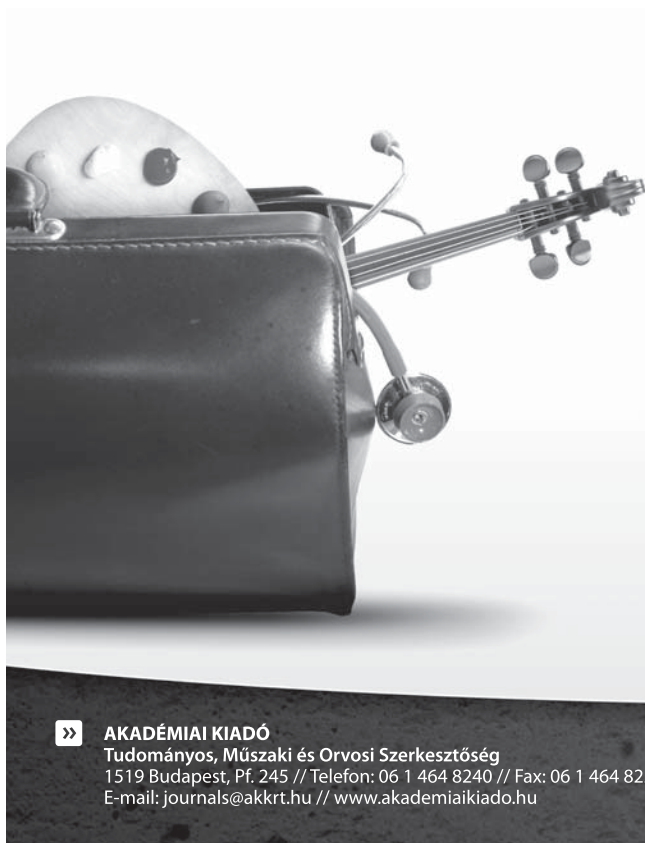
sponse to enzyme replacement therapy. Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2007, 5, 1447–1453.

[93] Feriozzi, S., Torre, E. S., Ranalli, T. V. és mtsai: A diagnosis of Fabry gastrointestinal disease by chance: a case report. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2007, 19, 163–165.

[94] Magage, S., Lubanda, J. C., Susa, Z. és mtsai: Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. J. Inherit. Metab. Dis., 2007, 30, 790–799.

[95] Mersebach, H., Johansson, J. O., Rasmussen, A. K. és mtsai: Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. Genet. Med. 2007, 9, 812–818.

(Fekete György dr.,  
Budapest, Tűzoltó u. 7–9., 1094  
e-mail: feketegyorgy@gyer2.sote.hu)



## MediArt

Orvosi szakmai és kulturális folyóirat

A folyóirat közérthetően és magas színvonalon szól az orvostársadalom szélesebb rétegeihez. Hasábjain gyakorló és tudós orvosokról, a tudomány és művészet kapcsolatáról, tudományos és művészi teljesítmény kölcsönhatásáról és összefonódó kultúrtörténetéről olvashatunk. Egyedülálló színfoltja a magyar sajtónak.

**Főbb témakörei:**

orvostudomány / orvostörténelem / művészet és medicina / irodalom / képzőművészet

**Főszerkesztő:** Gömör Béla

**Megjelenés:** 4 füzet/év

Éves előfizetési díj: 4.620 Ft



**AKADÉMIAI KIADÓ**

Tudományos, Műszaki és Orvosi Szerkesztőség  
1519 Budapest, Pf. 245 // Telefon: 06 1 464 8240 // Fax: 06 1 464 8221  
E-mail: journals@akkr.hu // www.akademiaikiado.hu



AKADÉMIAI KIADÓ