

# Fabryjeva bolest - biokemija, epidemiologija, dijagnostika i terapija

---

**Viljevac, Bernard**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Bjelovar University of Applied Sciences / Veleučilište u Bjelovaru**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:144:847052>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Bjelovar University of Applied Sciences - Institutional Repository](#)



VELEUČILIŠTE U BJELOVARU  
STRUČNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVO

**FABRYJEVA BOLEST – BIOKEMIJA,  
EPIDEMIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA**

Završni rad br. 23/SES/2024

Bernard Viljevac

Bjelovar, rujan 2024



Veleučilište u Bjelovaru  
Trg E. Kvaternika 4, Bjelovar

## 1. DEFINIRANJE TEME ZAVRŠNOG RADA I POVJERENSTVA

Student: **Bernard Viljevac**

JMBAG: 0314023334

Naslov rada (tema): **Fabryjeva bolest - biokemija, epidemiologija, dijagnostika i terapija**

Područje: **Biomedicina i zdravstvo**

Polje: **Kliničke medicinske znanosti**

Grana: **Sestrinstvo**

Mentor: **dr. sc. Rudolf Kiralj**

zvanje: **viši predavač**

Članovi Povjerenstva za ocjenjivanje i obranu završnog rada:

1. **dr. sc. Marija Kudumija Slijepčević, predsjednik**
2. **dr. sc. Rudolf Kiralj, mentor**
3. **Sabina Bis, univ. mag. admin. sanit., član**

## 2. ZADATAK ZAVRŠNOG RADA BROJ: 23/SES/2024

U sklopu završnog rada potrebno je:

1. intenzivno pretražiti literaturu o biokemijskim osnovama, epidemiologiji, dijagnostici i terapiji Fabryjeve bolesti te o ulozi medicinske sestre u sestrijskoj skrbi oboljelih
2. dati opći pregled o Fabryjevoj bolesti, o biokemijskim osnovama i epidemiologiji te bolesti
3. dati pregled oblika i komplikacija Fabryjeve bolesti s pripadnim kliničkim slikama i dijagnostičkim postupcima
4. dati pregled terapijskih postupaka i metoda u liječenju i praćenju Fabryjeve bolesti
5. istaknuti ulogu medicinske sestre u dijagnostici, liječenju, praćenju i sestrijskoj skrbi oboljelih od Fabryjeve bolesti, te u edukaciji oboljelih i njihove okoline

Datum: 18. ožujka 2024. godine

Mentor: **dr. sc. Rudolf Kiralj**



## *Zahvala*

Zahvaljujem se profesorima stručnog studija sestrinstva Veleučilišta u Bjelovaru na cjelokupnom prenesenom znanju tijekom ove tri godine studiranja.

Najveću zahvalu upućujem svom mentoru dr.sc. Rudolfu Kiralju na pruženoj pomoći i vodstvu tijekom izrade završnog rada.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. CILJ RADA.....	2
3. METODE .....	2
4. FABRYJEVA BOLEST.....	3
4.1. Općenito o Fabryjevoj bolesti .....	3
4.2. Biokemija i struktura $\alpha$ -galaktozidaze A i $\alpha$ -galaktozidaze B .....	3
4.3. Epidemiologija Fabryjeve bolesti.....	5
4.4. Simptomi Fabryjeve Bolesti .....	7
4.4.1. Simptomi Fabryjeve bolesti u kardiovaskularnom sustavu. ....	7
4.4.2. Simptomi Fabryjeve bolesti u urinarnom sustavu.....	10
4.4.3. Simptomi Fabryjeve bolesti u Gastrointestinalnom sustavu.....	11
4.4.4. Promjene na koži uzrokovane Fabryjevom bolešću .....	12
4.4.5. Simptomi Fabryjeve bolesti u respiratornom sustavu.....	14
4.4.6. Simptomi Fabryjeve bolesti u živčanom sustavu .....	15
4.5. Dijagnosticiranje Fabryjeve bolesti .....	17
4.6. Terapija bolesnika s Fabryjevom bolešću.....	19
4.7. Mortalitet .....	22
4.8. Uloga medicinske sestre kod Fabryjeve bolesti .....	23
5. ZAKLJUČAK .....	25
6. LITERATURA .....	26
7. OZNAKE I KRATICE .....	36
8. SAŽETAK .....	38
9. SUMMARY .....	39

## 1. UVOD

Fabryjeva bolest, koja je također poznata kao i Anderson-Fabryjeva bolest, bolest je koja se opisuje kao rijetka genetička bolest koja obuhvaća mnoge dijelove ljudskog tijela kao i mnoge organe uključujući srce, kožu, mozak, bubrege dr. (1). Fabryjeva bolest pripada skupini stanja koja su označena kao lizosomske bolesti nakupljanja tj. bolesti nastale uslijed greške u funkciji lizosoma, staničnih organela, u kojima se normalno odvija razgradnja raznih tvari, tako da je ta razgradnja poremećena i dovodi do nakupljanja određenih tvari (2). Konkretno rečeno, genetska mutacija koju uzrokuje Fabryjeva bolest je ta da se miješa u funkciju enzima  $\alpha$ -galaktozidaze (GLA) koji obrađuje biomolekule poznate kao glikosfingolipidi i globotriaosilceramidi, što dovodi to toga da se te supstance nakupljaju u zidove krvnih žila i organe. Nakupljanje glikosfingolipida i globotriaosilceramida dovodi do multisistemskog oštećenja organa, a time i same manifestacije Fabryjeve bolesti. Sama bolest dolazi iz poremećaja koji se događa na spolnom kromosomu (1).

Fabryjeva bolest je uzrok za više od 585 mutacija, te se najčešće na nju posumnja kada se jave njene komplikacije, kao npr. zatajenje bubrega, srčane tegobe ili moždani udar (1,3). Fabryjeva bolest je rijetka bolest, te većina populacije ne zna ni da bolest uopće postoji, što dovodi do neupućenosti opće populacije u bolest, te njihovo neznanje o samoj bolesti (4). Posljedica toga može biti da se simptomi Fabryjeve bolesti svrstavaju pod normalno, što dovodi do zanemarivanja simptoma, te se s time povećava mogućnost od kobnog ishoda koji se vrlo lako mogao prevenirati sa samim informacijama o bolesti, o njenim simptomima, te o načinu na koji se ova bolest liječi. Bolest je toliko rijetka da je u Republici Hrvatskoj za sada identificiran samo jedan slučaj Fabryjeve bolesti (4).

Što se tiče same prognoze za Fabryjevu bolest, očekivana životna doba koju će muškarac doživjeti prije dolaska životno ugrožavajuće komplikacije je 58 godina, nasuprot očekivane životne dobi prosječnog muškaraca koja je 75 godina (5). Iako ova bolest djeluje jednako na žene, njihova životna očekivanost se drastično ne smanjuje, tj. ne mijenja, tako da je očekivana životna dob za ženu sa Fabryjevom bolesti 75 godina, nasuprot prosječne životne dobi koja je 80 godina (5).

## **2. CILJ RADA**

Ciljevi ovog rada su:

- intenzivno pretražiti istraženu literaturu o biokemijskim osnovama, epidemiologiju, dijagnostičkim i terapijskim postupcima objasniti terapiju Fabryjeve bolesti kao i istražiti o ulozi medicinske sestre u skrbi za oboljelog pacijenta
- dati opći pregled o Fabryjevoj bolesti te o njenim biokemijskim osnovama i epidemiologiju same bolesti
- dati pregled oblika i komplikacija Fabryjeve bolesti s pripadnim kliničkim slikama i dijagnostičkim postupcima
- dati pregled terapijskih postupaka i metoda u liječenju i praćenju Fabryjeve bolesti
- istaknuti uloge medicinske sestre u dijagnostici, liječenju, praćenju i sestrinskoj skrbi oboljelih od Fabryjeve bolesti, te važnost edukacije njegove okoline.

## **3. METODE**

Pretraživanje literature u koju su uključene knjige, članci, brošure, znanstveni radovi, mišljenja doktora, te raznih drugih dokumenata se obavljalo korištenjem Google poslužitelja, kao i pretraživanjem baze podataka Hrčak (portal znanstvenih časopisa Republike Hrvatske). Pretraživanje ključnih riječi čija je svrha bila pronalazak značajnije tj. potrebne literature. Također, za ovaj rad korištena je literatura na engleskom i hrvatskom jeziku.

## 4. FABRYJEVA BOLEST

### 4.1. Općenito o Fabryjevoj bolesti

Prvi zapisi o Fabryjevoj bolesti dolaze iz 1898. godine gdje je ona opisana kao *angiokeratoma corporis diffusum*, a opisali su je specijalisti dermatologije Johannes Fabry u Njemačkoj i William Anderson u Engleskoj, te je tako bolest dobila ime po njima, pa se ponekad naziva Anderson – Fabryjeva bolest (6).

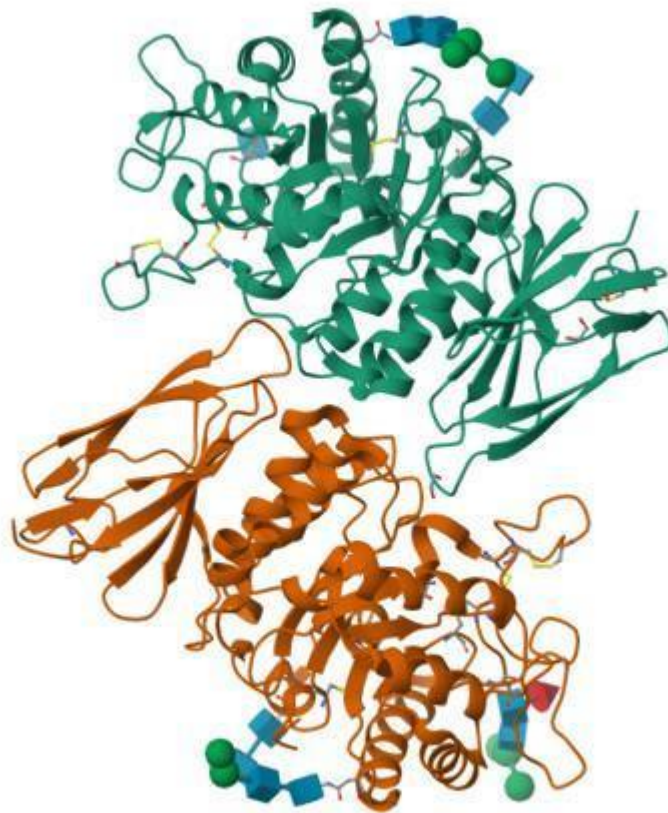
Incidencija Fabryjeve bolesti se kreće između 1:40 000 i 1:117 000, iako postoji velika šansa da je učestalija, iz razloga što je ova bolest često i podcjenjivana, jer je njene simptome dosta teško prepoznati, a također i zbog toga što je njena klinička slika varijabilna zbog rezidualne aktivnosti  $\alpha$ -Gal A i spola pacijenta (7). Također, često dolazi i do odgođene ili pogrešne dijagnoze. U Italiji je otkriveno da je prevalencija bolesti češća nego uobičajeno čak 1:3100 novorođenčadi, no kada se isključi benigna varijabilnost gena koji kodira za  $\alpha$ -Gal A, prevalencija bolesti skače na 1:8000 novorođenčadi (8).

### 4.2. Biokemija i struktura $\alpha$ -galaktozidaze A i $\alpha$ -galaktozidaze B

Nedostatak  $\alpha$ -galaktozidaza (ceramid-trihexozidaze) je prvi put prikazan kao enzimski defekt kod Fabryjeve bolesti 1967. godine, kada su Brady i suradnici to dokazali uporabom radioaktivno obilježenog globotriaosilceramida kao supstrata (9). Kasnije je Kint pokazao da  $\alpha$ -galaktozidaza može djelovati na sintetske supstrate *p*-nitrofenil- $\alpha$ -D-galaktozid, te je specifična za  $\alpha$ -anomernu galaktozidnu vezu (9). Uvođenje sintetskih supstrata olakšalo je analizu aktivnosti  $\alpha$ -galaktozidaze za dijagnozu Fabryjeve bolesti, te karakterizaciju i pročišćavanje enzima (10, 11). Ispitivanje aktivnosti  $\alpha$ -galaktozidaze u normalnih osoba i rezidualne aktivnosti u bolesnika s Fabryjevom bolešću otkrilo je da postoje dva izoenzima  $\alpha$ -galaktozidaze, A i B. Izoenzimi imaju različito djelovanje prema sintetskim supstratima  $\alpha$ -galaktozidaze A koja je termolabilna, te je odgovorna za većinu aktivnosti u normalnim tkivima i manjkava je u bolesnika s Fabryjevom bolešću. Nasuprot tome,  $\alpha$ -galaktozidaza B, koja je stabilna na toplinu, odgovorna je za rezidualnu aktivnost u bolesnika s Fabryjevom bolešću, što ukazuje da su te dvije aktivnosti genetski različite (12), pročišćeni enzimi imaju mnoga slična fizikalno-kemijska svojstva, ali se mogu razdvojiti na temelju naboja. Zapravo,  $\alpha$ -galaktozidaza B je  $\alpha$ -N-acetilgalaktozaminidaza koja djeluje na prirodne supstrate s terminalnim  $\alpha$ -N-acetilgalaktozaminilnim ostacima i defektna je kod Schindlerove bolesti (11,



13, 14). Enzim  $\alpha$ -galaktozidaza A ne katalizira hidrolizu prirodnih supstrata  $\alpha$ -galaktozidaze B, dok  $\alpha$ -galaktozidaza B može djelovati na neke prirodne supstrate s terminalnim  $\alpha$ -galaktozilnim ostacima (15). Budući da oba enzima djeluju na sintetske supstrate  $\alpha$ -galaktozidaze, specifični inhibitori  $\alpha$ -galaktozidaze B, kao npr.  $\alpha$ -N-acetilgalaktozamin, dodaju se mješavini za ispitivanje pri mjerenju aktivnosti  $\alpha$ -galaktozidaze za dijagnosticiranje Fabryjeve bolesti. Geni koji kodiraju  $\alpha$ -galaktozidazu A i  $\alpha$ -galaktozidazu B lokalizirani su na kromosomima Xq22.1 odnosno 22q13, što potvrđuje da su dva enzima genetski različita (15, 16, 17).



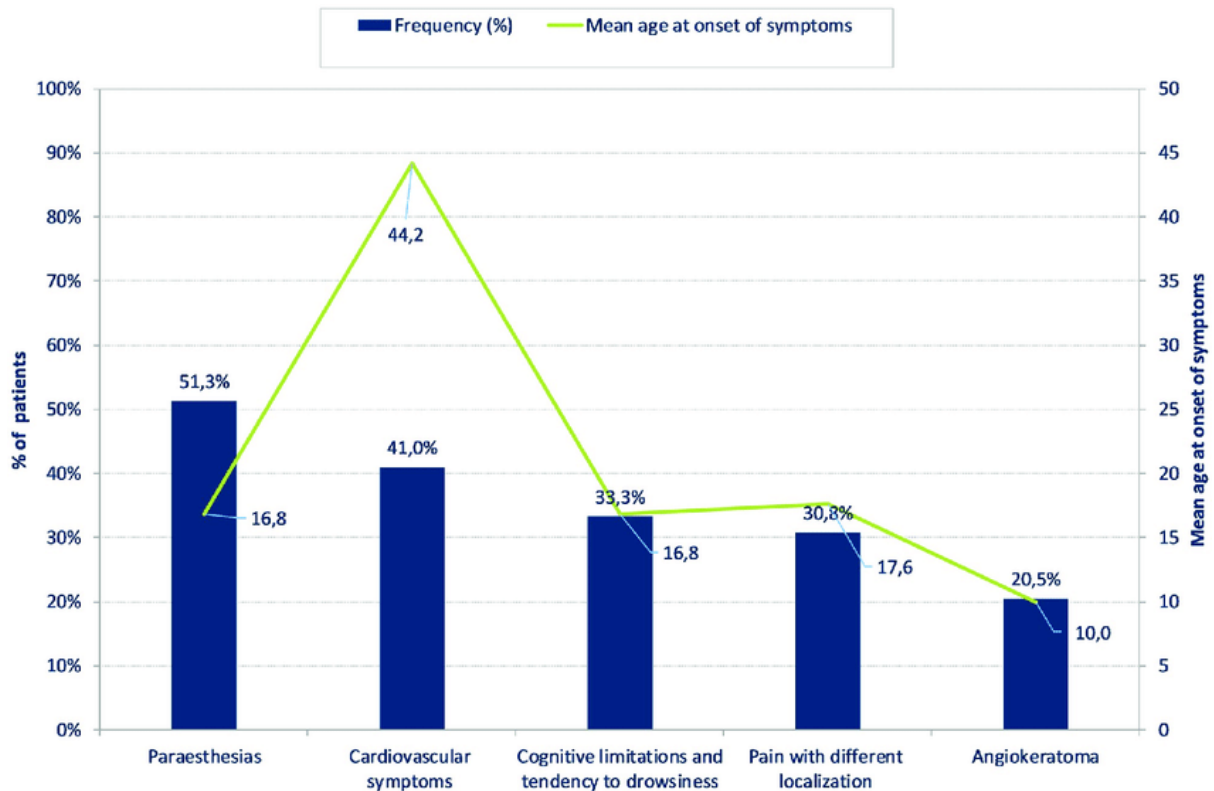
Slika 4.1. 3D struktura  $\alpha$ -galaktozidaze A (15)

Slika 4.1. prikazuje strukturu enzima  $\alpha$ -galaktozidaze A (15) koja ima aktivno mjesto formirano od C-terminalnih krajeva od sedam  $\beta$  niti u prvoj domeni, a  $(\beta/\alpha)_8$ . Struktura kompleksa  $\alpha$ -galaktozidaze A s vezanim ligandom pokazuje da enzim ostvaruje specifične kontakte sa svakom funkcionalnom skupinom liganda (15).

### **4.3. Epidemiologija Fabryjeve bolesti**

Incidencija, tj. stopa pojavljivanja Fabryjeve bolesti, otkriva da je bolest izuzetno rijetka. Tako, na primjer, u Američkoj saveznoj državi Missouri, otkrilo se iz šestomjesečnog populacijskog probira iz 2013. godine, da je mutacija Fabryjevog gena prisutna u 2913 novorođenčadi (18). Istraživanja koja su trenutno u tijeku pokazuju da mnoge od ovih otkrivenih genskih mutacija najvjerojatnije neće izazvati simptome Fabryjeve bolesti, no ipak će biti mnogo više ljudi s klasičnom i ne klasičnom Fabryjevom bolešću, nego što su dosadašnja istraživanja procijenila (18).

Prevalencija ili udio slučajeva u određenom trenutku obično se izražava kao razlomak, postotak ili broj na 10 000 ili 100 000 ljudi, kao što je često korištena američka procjena za Fabryjevu bolest opisana od strane „National Institutes of Health Genetics“ koja je procijenila da će Fabryjevu bolest imati 1 građanin na 40 000 osoba (1:40 000) u godini 2014. (18) No, matematički je teško uključiti i ljude koji imaju netipičnu Fabryjevu bolest, iz razloga što ne dolazi do pojavljivanja simptoma. Također, u ovoj procjeni žene su isključene, iz razloga što žene imaju neklasičnu mutaciju, tj. uopće ne dolazi do razvijanja simptoma te normalno žive svoj životni vijek (18). Incidencija Fabryjeve bolesti u Hrvatskoj jednaka je kao i u američkoj saveznoj državi Missouri - 1:40 000 (19).



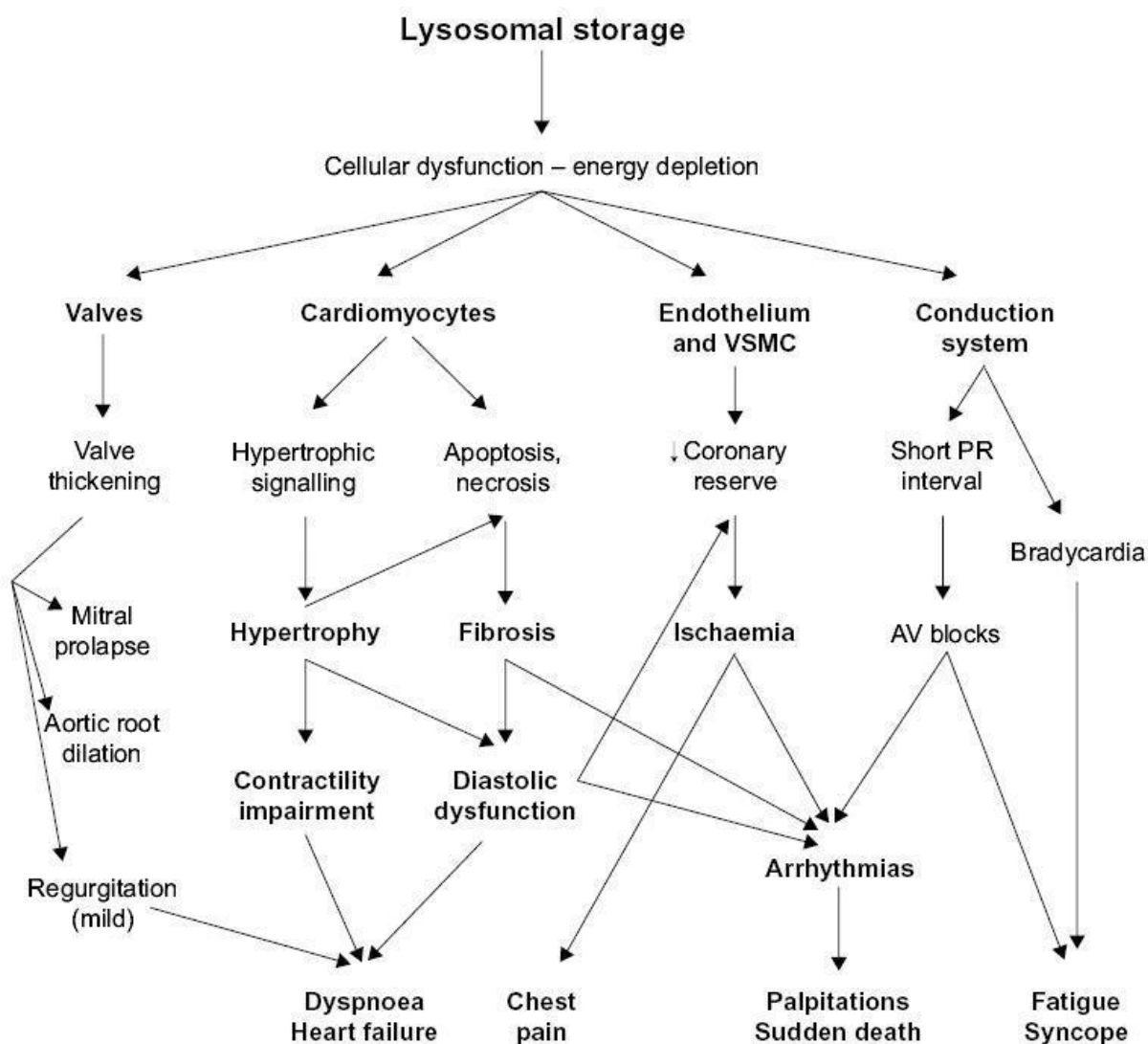
Slika 4.1. Pojavljivanje simptoma Fabryjeve bolesti u odnosu na životnu dob (21)

Na slici 4.1. je prikazana je prevalencija i dob koje su povezane s 5 najčešćih simptoma Fabryjeve bolesti u Njemačkoj 2020. godine (20, 21). Za 51% pacijenata s Fabryjevom bolešću u dobi od 16 godina, opisana je pojava simptoma parestezije, poremećeni osjet, tj. spontani osjet bez vanjskih ili unutarnjih podražaja koji se javljaju kao abnormalni osjeti duž perifernih živaca koji se najčešće manifestiraju kao trnci (21). Što se tiče kardiovaskularnih simptoma, njihova pojava kod pacijenta s Fabryjevom bolešću je manja od simptoma parestezije, te je njihov postotak 41%, ali se javlja znatno kasnije - tek u 44. godini života (19). Neki od kardiovaskularnih simptoma su dispneja, angina, palpacije ili sinkope. Većina ostalih pacijenata, točnije njih 59% su asimptomatski, što znači da do pojave kardiovaskularnog infarkta neće imati dijagnosticiranu Fabryjevu bolest, a što će za mnoge imati koban završetak. U 33% pacijenata izražene su kognitivne limitacije i povećana pospanost, u 30% slučajeva bol sa različitim lokalizacijom i u 20% pacijenata izražen je simptom angiokeratom.

## **4.4. Simptomi Fabryjeve bolesti**

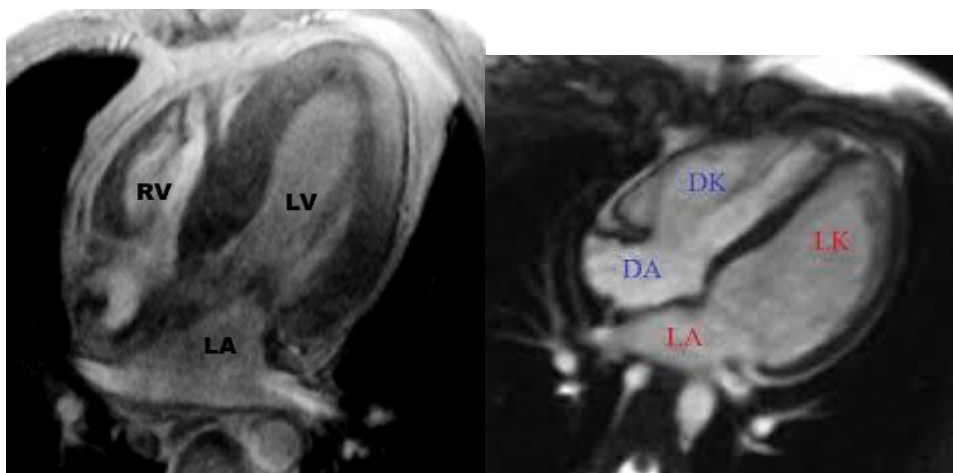
### **4.4.1. Simptomi Fabryjeve bolesti u kardiovaskularnom sustavu.**

Pohrana globotriaolceramida (Gb3) nalazi se u različitim stanicama srca, uključujući kardiomiocyte, stanice provodnog sustava, valvularne fibroblaste, endotelne stanice unutar svih vrsta krvnih žila i vaskularne glatke mišićne stanice (23). U žena se opaža mozaični uzorak uzrokovan slučajnom inaktivacijom X-kromosoma (24). Međutim pohranjivanje Gb3 samo po sebi ne može objasniti promatranu razinu srčane hipertrofije, abnormalnosti provođenja i drugih srčanih manifestacija. Slučaj autopsije osobe s Fabryjevom bolešću koja je imala izrazito hipertrofirano srce otkrila je relativno ograničen doprinos (1-2%) pohranjenog materijala ogromnom povećanju srčane mase (25). Čini se da skladištenje uzrokuje progresivno oštećenje lizosoma i stanica koje zauzvrat aktivira uobičajene signalne putove koji dovode do hipertrofije, apoptoze, nekroze i fibroze (Slika 4.2) (25). Nedostatak energije nedavno je predložen kao zajednički nazivnik kod višestrukih metaboličkih, pa čak i sarkomernih hipertrofičnih kardiomiopatija (26). Do gubitka energije može doći i kod Fabryjeve bolesti, kao što sugerira oštećenje u rukovanju energijom koje se vidi u fibroblastima kože (27). Ovo bi moglo biti dodatno potkrijepljeno opažanjem smanjenog omjera ATP-a prema anorganskom ortofosfatu, kao što je pokazano studijama magnetske rezonancije (MRI) u bolesnika sa sarkomernim hipertrofičnim kardiomiopatijama uzrokovanim Fabryjevom bolešću (28).



Slika 4.2 Shema koja prikazuje moguće putove između lizosomskog skladištenja i znakova i simptoma Fabryjeve bolesti (25)

Hipertrofija lijevog ventrikula (LV) je dominantan nalaz, otkriven i slikovnim tehnikama kao što su MRI i ehokardiografija, a također se može vidjeti i na elektrokardiogramu (EKG) (29,30,31). Slika 4.3. pokazuje izraženu difuznu hipertrofiju LV-a, lijevog atrija (LA) i desnog ventrikula (RV) (25). Sistolička funkcija LV-a, mjerena tradicionalnim parametrima kao što su e젝cijska frakcija ili frakcijsko skraćenje, rijetko je smanjena (29, 32). Međutim, studije koje su koristile doplersku sliku tkiva i procjenu kontraktilnosti slikom brzine naprezanja, dokumentirale su značajno smanjenje kontraktilne učinkovitosti, koje se javlja ranije u longitudinalnoj, nego u radijalnoj dimenziji (33, 34). Ovaj parametar odražava oštećenje kontraktilnosti koje može biti prikriveno geometrijskim strukturnim promjenama i koje se može ne otkriti mjerenjem e젝cijske frakcije ili frakcijskog skraćivanja.



Slika 4.3. MRI srca pacijenta s Fabryjevom bolešću (lijevo) i MRI zdravog srca (desno) (29, 33)

Tradicionalni opisi Fabryjeve bolesti govore o visokoj učestalosti ishemijskih događaja i infarkta miokarda. Podaci iz baze podataka FOS-a, međutim, upućuju na nisku incidenciju dokazanih infarkta miokarda (35). Do listopada 2005., FOS baza podataka uključivala je 752 bolesnika (393 heterozigotne žene i 359 hemizigotnih muškaraca). Prijavljeno je samo 13 infarkta miokarda, što predstavlja prevalenciju manju od 2%. S druge strane, česte su angine i bolovi u prsima, koje u FOS-u navodi gotovo 23% žena i 22% muškaraca. Zajedno s često poremećenim EKG obrascima, uključujući depresije ST segmenta i inverziju T-vala, može biti uzrok pogrešne dijagnoze akutnog ili subakutnog infarkta miokarda (35). Osim toga, anginozni bolovi i EKG promjene češće su u bolesnika s hipertrofijom LV, kod kojih su moguća manja povećanja markera srčane nekroze. Međutim, epikardijalne koronarne arterije su rijetko začepljene.

Kod većine pacijenata s Fabryjevom bolešću EKG u mirovanju je poremećen. Osim visokog napona i promjena repolarizacije, često se nalazi kratki PR interval (30). Skraćenje je posljedica ubrzanog atrioventrikularnog (AV) provođenja (36). Palpitacije i aritmije česta su tegoba u bolesnika s Fabryjevom bolešću. Najčešće susretane abnormalnosti ritma uključuju supraventrikularne tahikardije i fibrilacije atrijske. Neodrživa ventrikularna tahikardija (NSVT) otkrivene su 24 satnim Holterovim praćenjem, a prijavljeni su i slučajevi fatalnih malignih aritmija otpornih na implantabilni kardioverter defibrilator (37,38).

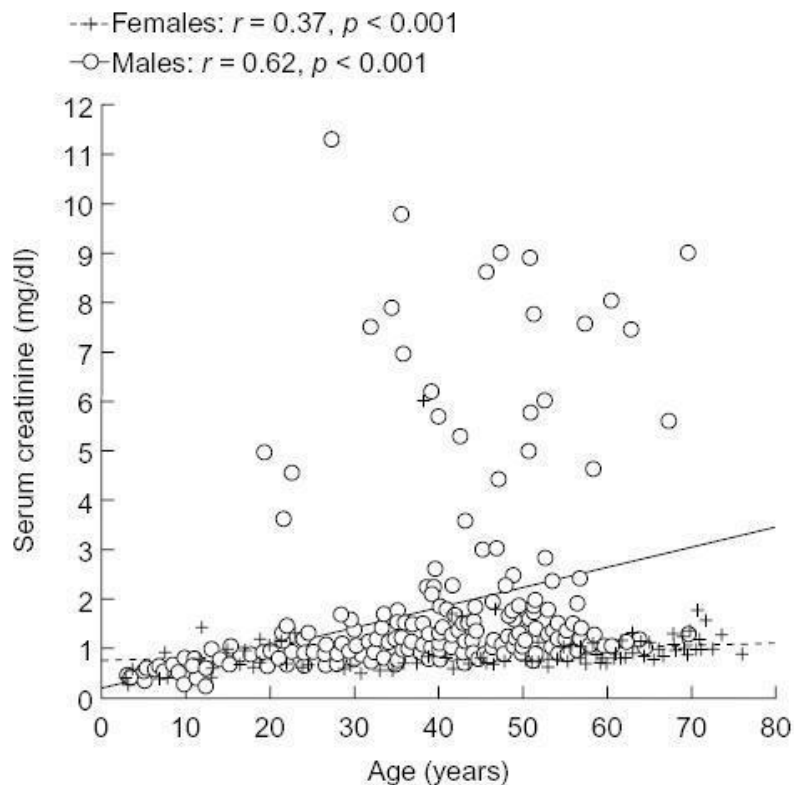
#### 4.4.2. Simptomi Fabryjeve bolesti u urinarnom sustavu

Fabryjeva bolest pogađa bubrege kod gotovo svih muškaraca i kod mnogih žena, što dovodi do bubrežne insuficijencije (ESRD) i rane smrti. U jednom istraživanju, između 20 žena iz 13 europskih obitelji (prosječna dob, 38 godina; raspon, 16-65 godina), svaka pojedinačna žena je pokazala kliničke manifestacije Fabryjeve bolesti (39). Smanjena GFR (brzina glomerulske filtracije) uočena je u 11 bolesnika (55%), a jedan je bolesnik također imao glomerulonefritis (40, 41). Druga studija, koja je rađena na 60 žena iz Ujedinjenog Kraljevstva, prosječne dobi od 44 godine, pronašla je klinički relevantne manifestacije bolesti u 33% (42, 43). Dvoje od ovih pacijenata (3,3%) imalo je bubrežnu insuficijenciju u prosječnoj dobi od 36 godina; međutim, proteinurija je potvrđena u samo 31,5% od navedenih 60 pacijenata (43). U Australiji je prijavljeno 38 žena s Fabryjevom bolešću kod kojih je došlo do pojave urinarnih simptoma (glomerulonefritis, proteinurija, bubrežna insuficijencija i sl.) Fabryjeve bolesti (44).

Studija iz Ujedinjenog Kraljevstva, provedena između 1985. i 2000., pokazala je visoku prevalenciju bubrežne insuficijencije od 30,8% među 84 odrasla hemizigotna muškaraca s Fabryjevom bolešću (45). Proteinurija (više od 0,15 g/24 sata ili više od +1 na mjernoj traci) je dokumentirana u 37 od 44 bolesnika, a abnormalna bubrežna funkcija (serumski kreatinin > 120  $\mu\text{mol/l}$ , klirens kreatinina < 85ml/min ili GFR  $\leq$  120 ili > 160 ml/min/m<sup>2</sup>) prijavljena je kod 28 od 60 bolesnika (45).

Branton i suradnici ispitali su zapise 105 muških pacijenata s Fabryjevom bolešću iz SAD-a, koji su pregledani između 1970. i 2000. godine u Nacionalnom institutu za zdravlje (46,47). Točno 78 bolesnika od navedenih 105 razvilo je proteinuriju ( $n=66$ , >0,2g/24sata) i/ili kroničnu bubrežnu insuficijenciju (održani serumski kreatinin  $\geq$  1,5 mg/dl). Dob u kojoj se pojavila nefrotska proteinurija bila je  $34 \pm 10$  godina (raspon 14-55 godina), a 50% pacijenata razvilo je proteinuriju do dobi od 35 godina (46,47). Proteinurija nefrotskog raspona (više od 3 g/24 sata) primijećena je u 19 od 78 pacijenata (18%) s bolešću bubrega uzrokovanom Fabryjevom bolešću (46,47). Nadalje, 39 pacijenata imalo je porast kreatinina u serumu iznad 1,5 mg/dl. Srednja dob na početku kroničnog zatajenja bubrega (kreatinin >1,5 mg/dl) bila je 42 godine (raspon 19-54 godine života) među 33 pacijenta (46,47). Tijekom razdoblja promatranja, 24 od 205 pacijenata (23%), razvilo je bubrežnu insuficijenciju u srednjoj dobi od 47 godina (raspon, 21-56 godina). Branton i suradnici (46,47) također su izračunali stopu opadanja bubrežne funkcije u 14 pacijenata kod kojih je bio dostupan početak kroničnog zatajenja bubrega (serumski kreatinin >1,5 mg/dl). Prema FOS-u proteinurija je prijavljena u 44% muškaraca i 33% žena (48). U ovoj skupini od 366 bolesnika (201 muškarac i 165 žena)

u FOS-u, bubrežna insuficijencija je bila prisutna kod 17% muškaraca i 1% žena (48). Također postoji istraživanje koje je podijeljeno na odrasle osobe i na djecu, a ono se sastoji od 590 pacijenata od kojih su 83 djeca, a 507 odrasle osobe (49). Prijavljene koncentracije kreatinina za te bolesnike, prema dobi i spolu prikazane su na Slici 4.5. (49).



Slika 4.5. Kreatinin u serumu prema dobi u 590 bolesnika s Fabryjevom bolešću uključenih u bazu podataka FOS (49)

#### 4.4.3. Simptomi Fabryjeve bolesti u gastrointestinalnom sustavu

Najčešće prijavljivani gastrointestinalni simptom kod oboljelih pacijenata je proljev, s čestim opuštenim stolicama i grčevitim bolovima u trbuhu. Pacijenti se često žale na postprandijalne simptome, uključujući proljev i nadutost (50). Učestalost stolice u bolesnika s Fabryjevom bolešću može biti čak 10-12 mekih ili polučvrstih pokreta dnevno; međutim, za razliku od upalnih bolesti crijeva, kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis, pacijenti obično ne prijavljuju rektalni prolaz sluzi ili krvi (50). U mnogih pacijenata, epizode proljeva su isprekidane s razdobljima normalne ili čak smanjene crijevne aktivnosti, kada se mogu žaliti na zatvor; ovaj izmjenični obrazac podsjeća na sindrom iritabilnog crijeva (IBS) (50).



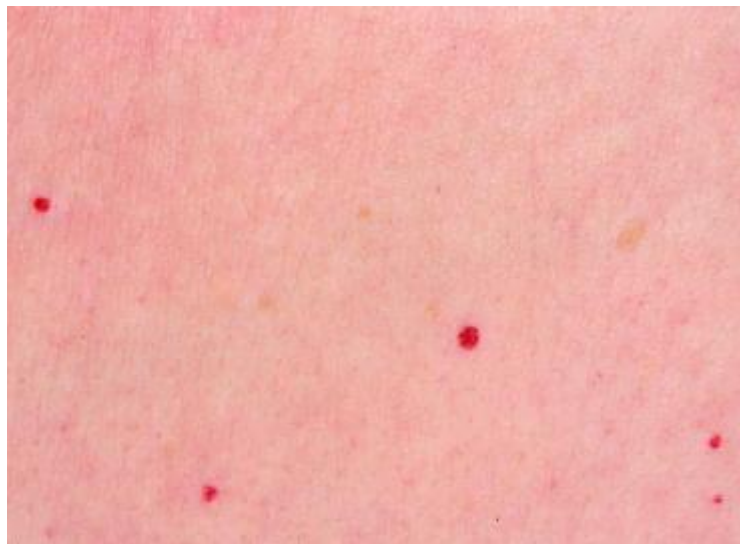
Bolesnici također mogu osjetiti ranu sitost nakon obroka, epigastričnu nelagodu i nadutost u trbuhu. Ovi simptomi mogu ih navesti da izbjegavaju obroke i da prijave smanjeni apetit (51). Opet, simptomi abdominalne nelagode i nadutosti povezani s obrocima značajke su IBS-a, iako se ne radi o IBS-u, nego Fabryjevoj bolesti (51). Promijenjeno pražnjenje želuca, koje se poboljšava liječenjem metoklopramidom, također je prijavljeno kod Fabryjeve bolesti (51). Oštra ili probadajuća bol u epigastriju, dispepsija i žgaravica upućuju na alternativne dijagnoze, kao što je peptički ulkus ili gastroezofagealni refluks, iako se opet ne radi o tim bolestima, nego o Fabryjevoj bolesti (51).

MacDermot i suradnici opisali su raširenu gastrointestinalnu simptomatologiju u kohorti odraslih s Fabryjevom bolešću i sugerirali da su gubitak težine i smanjeni BMI (Body Mass Indeks ili indeks tjelesne mase) također povezani s Fabryjevom bolešću (45). Slično tome, u nedavnom izvješću o odgovoru na ERT, poboljšanje gastrointestinalnih simptoma bilo je praćeno povećanjem BMI-a (52). Analiza trenutnih podataka u FOS-u ne sugerira da je smanjeni BMI značajka progresivne Fabryjeve bolesti, iako nedostatak pouzdanih normativnih vrijednosti čini ovo područje teškim za procjenu (52). Nadalje, razine proteina, albumina, folata, vitamina B12, kalcija i fosfata u serumu obično su normalne, što sugerira da mala apsorpcija hranjivih tvari nije glavna klinička značajka; te treba tražiti alternativne dijagnoze ako su ti parametri abnormalni (48, 53). Intestinalna apsorpcija ksiloze je nepromijenjena, a endoskopske biopsije obično pokazuju normalnu arhitekturu viloza na razini svjetlosnog mikroskopa (53). Zanimljivo je, međutim, da je anemija nedavno identificirana značajka Fabryjeve bolesti i može biti povezana s bubrežnom i srčanom disfunkcijom te sustavnom upalom (54).

#### **4.4.4. Promjene na koži uzrokovane Fabryjevom bolešću**

Angiokeratomi su benigne vaskularne lezije kože koje karakterizira proliferacija proširenih krvnih žila u gornjem dijelu dermisa. Javljaju se kada nakupljanje Gb3 u dermalnim endotelnim stanicama dovodi do izbočenja žile i nesposobnosti stijenke žile, nakon čega slijedi sekundarna ektazija (55). To su glavne kožne lezije koje se nalaze u bolesnika s Fabryjevom bolešću i mogu biti najraniji fizički znak bolesti, a pojavljuju se u djece u dobi između 5 i 15 godina (55, 56). Nalaze se u 83% muškaraca i 80% žena s Fabryjevom bolešću (55). Angiokeratomi se s godinama šire i postaju vidljivi na usnama, rukama i nožnim prstima. Ako

se lezije pojave na sluznici genitalija, mogu uzrokovati krvarenje, osobito tijekom spolnog odnosa (55, 56). Mogu biti izolirani ili skupljeni i izgledati kao male crveno-crne papule, s glatkom epidermalnom površinom (Slika 4.6.) (55). Kako bolest napreduje, lezije rastu, dosežu promjer od 10 mm i postaju tamno crvene do crne, s bradavičastom površinom. Pritiskom se ta lezija prazni, djelomično, krv sadržana u lezijama. Rasprostranjenost angiokeratoma može biti ograničena na genitalnom i natkoljениčnim području ili može biti diseminirano. Mogu se pojaviti lokalizirani angiokeratomi na tabanima, bradi, ušima i aksilama, a zabilježeno je i zahvaćanje sluznice (55, 45). Angiokeratomi obično su asimptomatski, iako u rijetkim slučajevima može doći do krvarenja.



Slika 4.6. Angiokeratoma kod pacijenta s Fabryjevom bolešću (55)

Specifična polineuropatija i infiltracija sudoriferne žlijezde (znojnice) često dovode do abnormalnosti znojenja kod Fabryjeve bolesti (57). Klasični simptomi su hipohidroza (smanjeno znojenje), podosta rjeđa hiperhidroza (pojačano znojenje) i anhidroza (odsutnost znojenja) (57). Ovi simptomi mogu imati značajan učinak na kvalitetu života, uzrokujući povišenu tjelesnu temperaturu i intoleranciju na vrućinu i tjelesnu vježbu (57).

Hipohidroza je česta i rana manifestacija Fabryjeve bolesti, s većom prevalencijom u muškaraca nego u žena. U studiji ranih kliničkih fenotipova 35 europske djece i adolescenata s Fabryjevom bolešću, hipohidroza je opisana u 93% muškaraca i 25% žena (56). U većoj

kohorti pedijatrijskih bolesnika, uključenih u FOS, hipohidroza ili anhidroza prijavljena je u 25 od 36 dječaka, a hipohidroza u 5 od 29 djevojčica (59). U kvantitativnoj analizi, Ries i suradnici (60) pokazali su da je volumen znoja u kohorti od 25 dječaka s Fabryjevom bolešću bio  $0,41 \pm 0,46 \mu\text{l}/\text{mm}^2$ , u usporedbi s  $0,65 \pm 0,44 \mu\text{l}/\text{mm}^2$  u kontrolnoj skupini iste dobi. Hipohidroza stvara predispozicije za akroparesteziju jer oboljeli ne podnose vrućinu i tjelovježbu. Smanjena proizvodnja suznih žlijezda i smanjena proizvodnja sline mogu biti povezani s hipohidrozom u bolesnika s Fabryjevom bolešću. Posljedične suhe oči i usta mogu dovesti do pogrešne dijagnoze Gougerot-Sjögrenovog sindroma (61). Hiperhidroza je mnogo rjeđa u pacijenata s Fabryjevom bolešću nego hipohidroza i čini se da je češća u žena nego muškaraca. Prijavljena je u 14,5% žena (36 od 248 bolesnika) i 4,1% muškaraca (12 od 291 bolesnika) u FOS bazi podataka. To je u usporedbi s procijenjenom prevalencijom od 2,8% u općoj populaciji (62).

Limfedem je Anderson naveo kao klinički znak Fabryjeve bolesti u izvornom opisu poremećaja (63). Limfedem se javlja i kod drugih lizosomskih poremećaja skladištenja, kao što je Kankakijeva bolest (nedostatak  $\alpha$ -N-acetilgalaktozaminidaze). U nedostatku terapije, limfedem kod Fabryjeve bolesti može se komplicirati erizipelama, s rizikom od sistemske infekcije. U bolesnika s Fabryjevom bolešću limfedem je povezan s nakupljanjem glikolipida u limfnim žilama, a ne s bolešću bubrega ili srca (64).

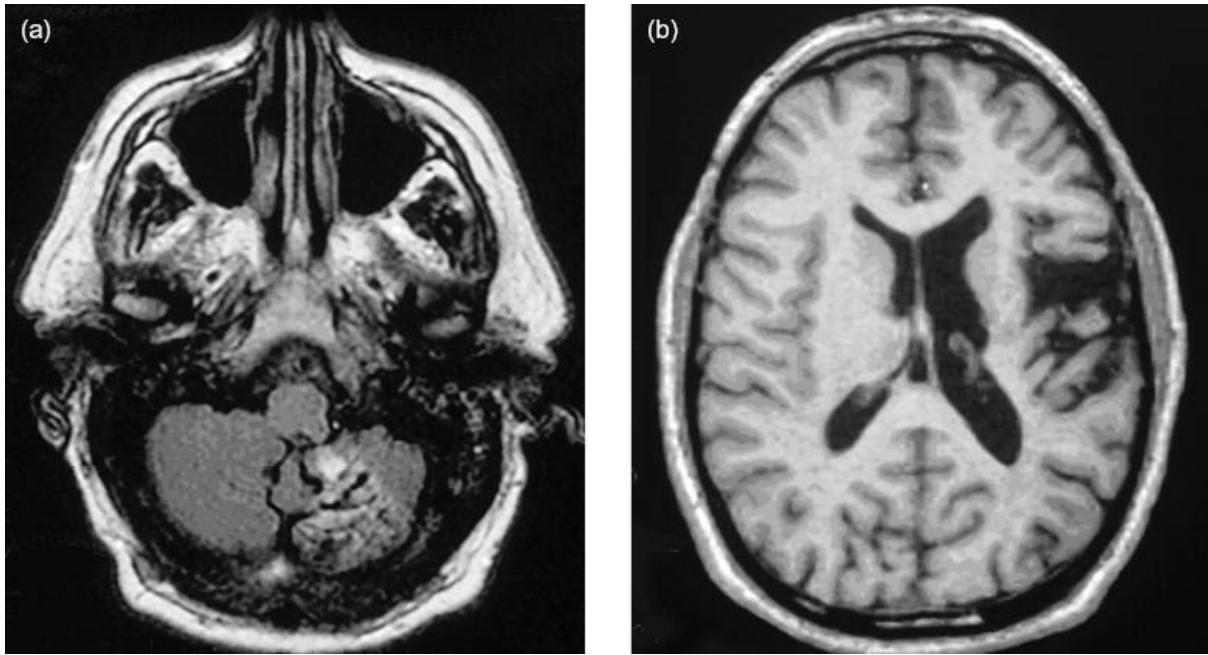
Akroparestezija je rani simptom Fabryjeve bolesti; česta je u muških pacijenata (45, 48), ali je također prijavljeno da se pojavljuje u između 10 i 90% žena u različitim studijama (42, 55, 65). Smatra se da je posljedica ishemija perifernih živaca kao sekundarne abnormalnosti u stanicama endotelnog perineurija, a karakteriziraju je trnci, kronično žarenje ili mučna bol u rukama i stopalima (65).

#### **4.4.5. Simptomi Fabryjeve bolesti u respiratornom sustavu**

KOPB (kronično opstruktivna plućna bolest) i konstriktivna bolest pluća dokumentirane su u podskupinama Fabryjevih pacijenata (66). Često se dokumentira kao dispneja ili bronhitis. Kronični kašalj je česta tegoba kod muškaraca i žena. Iako se kašalj može pogoršati restriktivnom bolešću dišnih putova ili pušenjem, može se pojaviti i kod osoba koje nemaju ove čimbenike rizika (66).

#### **4.4.6. Simptomi Fabryjeve bolesti u živčanom sustavu**

U CNS (eng. Central Nervous System ili Središnji živčani sustav), vaskularna zahvaćenost je dobro dokumentirana u vertebrobazilarnom sustavu i karotidnoj cirkulaciji, ali se smatra da je češća u vertebrobazilarnoj ili posteriornoj cirkulaciji (67, 68). Kao rezultat toga, kod bolesnika s Fabryjevom bolešću, mogu se pojaviti mnogi neurološki poremećaji. To uključuje hemiparezu, vrtoglavicu, diplopiju, dizartriju, nistagmus, mučninu, povraćanje, glavobolje, hemiataksiju i dismetriju, cerebralnu ataksiju hoda i, vrlo rijetko, cerebralno krvarenje (67). Psihijatrijsko ponašanje i demencija također se pripisuju cerebralnoj vaskulopatiji (69, 70). Novija istraživanja pokazuju da oko 2-4% bolesnika s moždanim udarom u općoj populaciji, u dobi od 18-55 godina, ima Fabryjevu bolest (71). Cerebralna vaskulopatija Fabryjeve bolesti može se prikladno kategorizirati u bolest velikih i malih krvnih žila (67, 72). Moždani udar velikih krvnih žila obično je uzrokovan okluzijom ili trombozom velikih intrakranijalnih žila (Slika 4.7.) (72, 73), iako se mogu pojaviti i embolični moždani udari. Kao i kod tipičnih vaskularnih okluzija, moždani udar kod Fabryjeve bolesti najbolje se vidi magnetskom rezonancijom lubanje (MRI) (73, 74). Cerebralna angiografija je „zlatni standard“ tehnika za dokazivanje opstrukcije krvnih žila. Također se koristi magnetska rezonantna angiografija, neinvazivna tehnika (75). Međutim, lažno pozitivna stopa za otkrivanje intrakranijalne stenoze je oko 30%. Drugi pokazatelj osjetljivosti na bolest velikih intrakranijalnih krvnih žila je često pridruženi nalaz dolihoektazije ili produljenja i proširenja zahvaćene krvne žile. To obično uključuje bazilarnu arteriju (67).

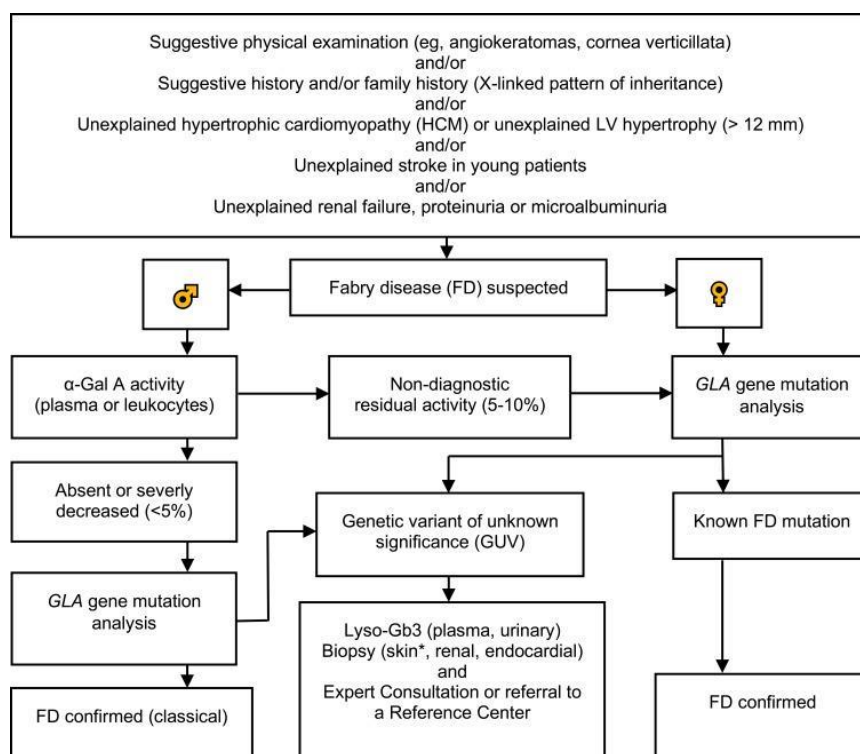


Slika 4.7. Slika dobivena magnetskom rezonancijom pokazuje lezije uzrokovane okluzijom velike intrakranijalne žile u bolesnika s Fabryjevom bolešću (73)

Periferna neuropatija kod Fabryjeve bolesti manifestira se neuropatskom boli, smanjenim osjetom hladnoće i topline i gastrointestinalnim smetnjama. Bolesnici s Fabryjevom bolešću počinju osjećati bolove pri kraju prvog desetljeća života ili tijekom puberteta (60, 56). Djeca u dobi od 6 godina žale se na bolove, često povezane s febrilnim bolestima, uz smanjenu toleranciju na toplinu i tjelesnu aktivnost (48). Pacijenti bol opisuju kao žareću, često povezanu s dubokim bolnim osjećajem ili parestezijama. Neki pacijenti imaju i bolove u zglobovima. Većina od 60-80% pacijenata s Fabryjevom bolešću koji razvijaju neuropatsku bol, to razvijaju do dobi od 20 godina. Ženski heterozigoti također mogu razviti neuropatsku bol, s istim rasponom dobi na početku i kliničkim karakteristikama (48, 76). Općenito, neuropatska bol kod Fabryjeve bolesti može biti kontinuirana ili se sastojati od epizodnih napada izazvanih promjenama tjelesne temperature ili okoline, kao i u drugim stresnim situacijama (77).

#### 4.5. Dijagnosticiranje Fabryjeve bolesti

Dijagnoza Fabryjeve bolesti kod muškaraca može biti jednostavna, dok kod žena i osoba s genetskim varijantama dijagnoza može biti otežana (78). Najbolji je dijagnostički pristup koji uključuje detaljnu anamnezu, obiteljsku anamnezu, fizički pregled, kliničke i biokemijske nalaze, genetsko testiranje, razne radiološke pretrage i mišljenje specijalista (79, 80, 81). Neki klinički nalazi poput akroparestezije ili angiokeratoma mogu imati visoki značaj u dijagnosticiranju Fabryjeve bolesti (79). Za muškarce za koje se sumnja da imaju Fabryjevu bolest potrebno je izmjeriti aktivnost  $\alpha$ -galaktozidaze A. Ukoliko je aktivnost  $\alpha$ -galaktozidaze A manja od 1%, to bi značilo potvrdu Fabryjeve bolesti, tj. potvrdnu dijagnozu za Fabryjevu bolest (82). Ali čak i uz prisutnost kliničkih znakova, kod žena aktivnost  $\alpha$ -galaktozidaze A može biti varijabilna, što znači da je moguće da kod žena aktivnost  $\alpha$ -galaktozidaze A može biti unutar normalnog raspona (83, 84). Genetsko testiranje obavezno je za muškarce i žene kako bi se sa sigurnošću utvrdila dijagnoza (79). Za dijagnosticiranje Fabryjeve bolesti služi složeni algoritam koji su predložili van der Tol i suradnici, čime je objašnjen postupak dijagnosticiranja i potvrde dijagnoze Fabryjeve bolesti (Slika 4.8.) (79, 83, 84). Lyso-Gb3 također ima kliničku važnost i biomarker je za Fabryjevu bolest, osobito za varijabilnu aktivnost i mutaciju  $\alpha$ -galaktozidazu A (85, 86).



Slika 4.8. Dijagnostički algoritam za Fabryjevu bolest, napravljen od strane van der Tola i suradnika (79, 83, 84)

Prvi korak u procjeni Fabryjeve kardiomiopatije je transtorakalna ehokardiografija (32, 87). Tipični znakovi za Fabryjevu bolest su koncentrični LVH (hipertrofija lijevog ventrikla) i istaknuti papilarni mišić. Osim toga, većina bolesnika pokazuje znakove dijastoličke disfunkcije. Globalna funkcija lijeve klijetke procijenjena ejekcijskom frakcijom (EF) tijekom ehokardiografije smanjena je samo u bolesnika u završnoj fazi bolesti (32, 87). Bolesnike s Fabryjevom bolešću za koje se sumnja da im je zahvaćen kardijalni sustav potrebno je podvrgnuti magnetskoj rezonanciji srca (CMR), ehokardiografiji, 24-satnom Holteru EKG-a za procjenu strukture i funkcije srca, što je ranije moguće (88). Dijagnostički zlatni standard za kardijalnu fibrozu bolesnika s kardiomiopatijom i Fabryjevom bolešću je CMR slikovni pregled s kasnim gadolinijevim povećanjem (LGE-CMR) (88). U slučajevima pacijenata s kontraindikacijama, npr. u bolesnika s implantiranim kardioverterom ili pacemakerom, ili sa završnom fazom bubrežne insuficijencije, dostupni su ehokardiografski modaliteti (npr. speckle-tracking ehokardiografija [STE]) za neizravnu procjenu zahvaćenosti srca (34, 89). Početak ERT-a preporučuje se čim se vide klinički znakovi zahvaćenosti organa, npr. kada otkrivanje LGE prvi put postane očito (80, 88). T1-MRI mapiranje je predloženo za razlikovanje Fabryjeve bolesti od drugih uzroka LVH (90). U pacijenata s Fabryjevom bolešću s LVH, abnormalne native vrijednosti T1 miokarda su visoko prevladavajuće (91, 92). Kardijalno mapiranje miokarda izvedeno MRI-om srca može imati visoku osjetljivost i specifičnost za razlikovanje bolesnika s Fabryjevom bolešću (90, 91). U kardiologiji je uspostavljen visoko osjetljiv troponin T (hsTNT) za otkrivanje oštećenja tkiva miokarda. Međutim, za Fabryjevu kardiomiopatiju dostupno je samo nekoliko podataka u vezi s biomarkerima za otkrivanje kardioloških promjena uzrokovano Fabryjevom bolešću (93). Seydelmann i suradnici pokazali su da je hsTNT biomarker koji najviše obećava za zahvaćenost srca u Fabryjevoj bolesti, s vrijednostima  $>14$  ng/mL, što ukazuje na patološko kasno pojačanje MRI (93). Ovaj biomarker bio je u korelaciji s progresijom Fabryjeve bolesti, a pacijenti s povišenjem hsTNT tijekom promatranja su pokazali napredak miokardijalne fibroze i smanjenje EF (93). Kod bolesnika s Fabryjevom bolešću i kardiološkom promjenom uzrokovanom Fabryjevom bolešću procijenjenu ehokardiografskim nalazima, razine NT-proBNP su povišene i koreliraju s EKG nalazima, ali ne i s fibrozom miokarda (93, 94). Međutim, razine NT-proBNP nisu u korelaciji s progresijom bolesti (94, 95). Procjena fibroze miokarda definira stadij kardiomiopatije i povezana je s lošom prognozom (96).

Kod funkcije bubrega, tj. za osnovnu procjenu bubrežne funkcije, koriste se razne pretrage poput kreatinina u serumu, izračuna GFR (glomerularna filtracija). Mjerenje količine proteina u urinu koristi se u svrhu dijagnosticiranja Fabryjeve bolesti u urinarnom sustavu (97). Osim tih pretraga također se preporučuje i GFR-izračun temeljen na kreatininu i cistaninu C (98). Koncentracija cistanina C u serumu je marker od kreatinina koji se koristi u svrhu otkrivanja rane bubrežne disfunkcije (95). Proteinurija i albuminurija je najvažniji pokazatelj za rano otkrivanje zahvaćenošću bubrega od strane Fabryjeve bolesti (99). Mjerenje omjera albumin-kreatinina u urinu vrlo je korisno za otkrivanje mikoralbuminurije koja kasnije dovodi do dijagnoze Fabryjeve bolesti. Glomerularna hiperfiltracija ( $eGFR > 130 \text{ mL/min/1,73/m}^2$ ) rani je pokazatelj zahvaćenosti bubrega od strane Fabryjeve bolesti, također je potrebno kod dijagnosticiranja Fabryjeve bolesti učiniti i UZV bubrega (100). U slučaju da bolesnik s Fabryjevom bolešću ima perzistentnu albuminuriju i/ili proteinuriju preporuča se napraviti i biopsija bubrega (101).

Što se tiče neurološke zahvaćenosti od strane Fabryjeve bolesti, ne postoje specifični krvni biomarkeri za procjenu neuroloških znakova. U slučajevima sugestivnog fizičkog pregleda i/ili anamneze ili obiteljske anamneze u kojoj se otkrije parestezija/disestezija, hipohidroza ili anhidroza, kronična goruća bol, napadi nesnosne boli, gubici osjeta, tinitus, gubitak sluha, mučnina, vrtoglavice, abdominalni grčevi, postprandijalni proljev i/ili nadutost, u takvim slučajevima potrebna je daljnja neurološka obrada poput MRI mozga, audiometrije i sl. (101). Hiperintenziteti bijele tvari, doliohektazije i infarkti karakteristični su znakovi koji se nalaze na MR-u mozga kod pacijenta s Fabryjevom bolešću (102, 103).

#### **4.6. Terapija bolesnika s Fabryjevom bolešću**

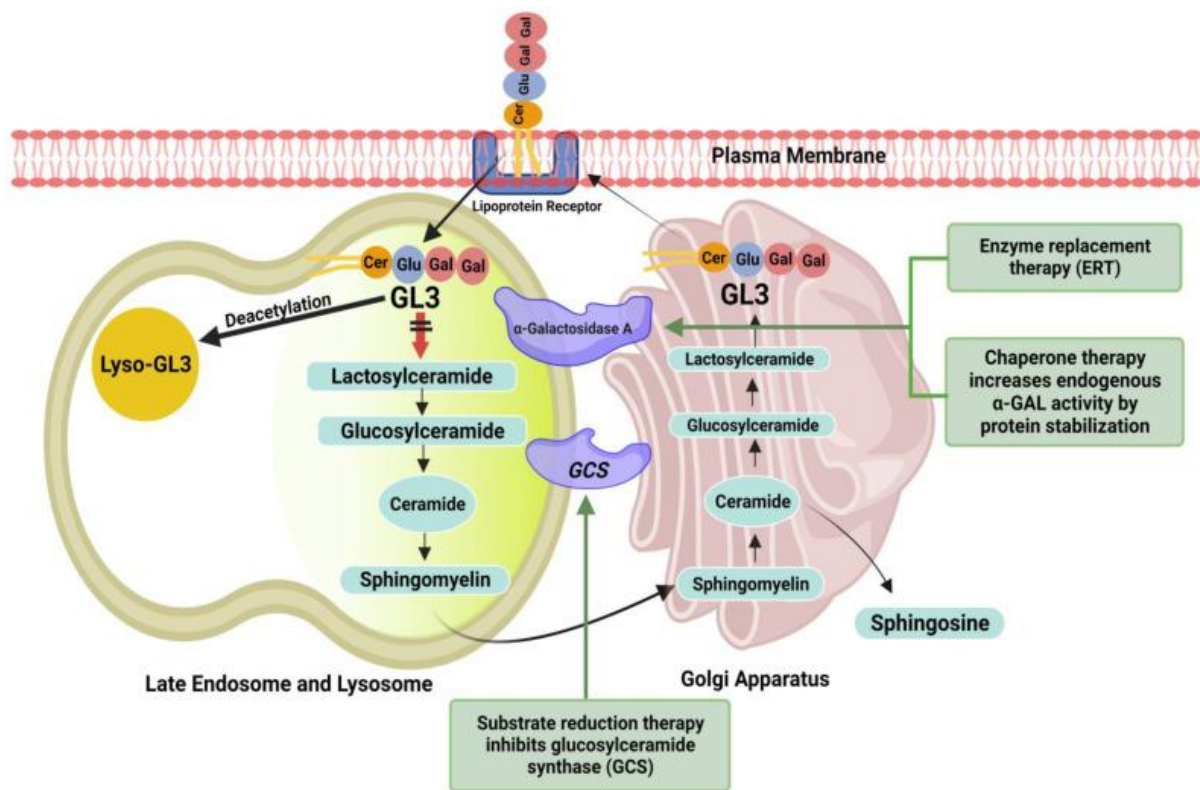
Planiranje i početak liječenja Fabryjeve bolesti treba biti obavljeno u interdisciplinarnom centru za Fabryjevu bolest, iz razloga što sama bolest zahvaća mnoge organske sustave te zahtjeva skrb više od jednog specijalista medicine (104). Glavni terapijski ciljevi su smanjenje simptoma radi poboljšanja kvalitete života, sprječavanje višeorganske zahvaćenosti i zaustavljanje progresije bolesti radi produljenja životnog vijeka (104). Utvrđene mogućnosti liječenja za smanjenje nakupljanja GL3 unutar lizosoma uključuje zamjenu manjkavog endogenog enzima  $\alpha$ -galaktozidaze s rekombinantnim ERT-om i povećanja dostupnosti enzima  $\alpha$ -galaktozidaze unutar lizosoma ispravljanjem pogrešnog stvaranja  $\alpha$ -galaktozidaze



kroz terapiju (Slika 4.9) (104). Tablica 4.1. sažima mehanizam djelovanje i fiziološke učinke dostupnih i eksperimentalnih lijekova za liječenje Fabryjeve bolesti (104).

Tablica 4.1. Enzimaska nadomjesna terapija (ERT – Enzyme Replacment Therapy) (104)

Ime lijeka	Mehanizam djelovanja	Način primjene	Fiziološki učinak lijeka
Agalsidaza- $\beta$	Rekombinantna $\alpha$ -GAL	IV	Smanjuje nakupljanje GL3
Agalsidaza- $\alpha$	Rekombinantna $\alpha$ -GAL	IV	Smanjuje nakupljanje GL3
Migalastat	Veže se reverzibilno na aktivno mjesto mutanta $\alpha$ -GAL A	Oralna primjena	Promiče pokretanje $\alpha$ -GAL u lizosom, čime se povećava aktivnost enzima
<b>Eksperimentalni lijekovi</b>			
Pegunigalsidaza- $\alpha$	$\alpha$ -GAL biljnog podrijetla	IV	Smanjuje nakupljanje GL3
Moss $\alpha$ -GAL	$\alpha$ -GAL ekstrahiran iz mahovine	IV	Smanjuje nakupljanje GL3
Lucerastat	Inhibitor glukozilcermid sintaze	Oralna primjena	Smanjuje nakupljanje glikosfingolipida, uključujući GL1 i GL3
Venglustat	Inhibitor glukozilcermid sintaze	Oralna primjena	Smanjuje nakupljanje glikosfingolipida, uključujući GL1 i GL3



Slika 4.9. Pregled puta ceramida i terapijskih ciljeva (104)

Na Slici 4.9. prikazuje se rad ERT-a koji zamjenjuje manjkavi endogeni enzim rekombinantnim enzimom (lijekovi Agalsidaza- $\alpha$  ili Agalsidaza- $\beta$ ). Šaperon (lijek Migalastat) se veže reverzibilno i stabilizira podložne genske varijante  $\alpha$ -galaktozidaze, čime se olakšava pravilan promet enzima u lizosome i povećava aktivnost enzima. Terapija redukcije supstrata (Lucerastat ili Venglustat) uzrokuje inhibiciju sinteze glukozilceramida i smanjuje nakupljanje glikosfingolipida, uključujući glukozilceramid i globotriaosilceramid (GL3) (104).

Indikacije za primjenu ERT-a su (104):

1. klasična Fabryjeva bolest kod muškaraca, 16 godina ili stariji, čak iako nemaju simptome ili kliničke znakove zahvaćenosti organa
2. klasična Fabryjeva bolest kod muškaraca i žena: čim postoje rani znakovi zahvaćenosti organa (poremećeni rad bubrega, srca i/ili CNS-a, uzrokovani Fabryjevom bolešću) i nisu u potpunosti objašnjeni drugim patologijom
3. muškarci s neklasičnom Fabryjevom bolešću: čim postoje rani znakovi zahvaćenosti organa Fabryjevom bolešću i nisu u potpunosti objašnjeni drugim patologijom
4. žene s neklasičnom Fabryjevom bolešću: rani klinički znakovu u skladu sa dijagnozom Fabryjeve bolesti

5. specifični kriteriji za poremećen rad srca: hipertrofija miokarda (MWT > 12 mm) bez (ili samo minimalni znakovi) fibroze ili znakovi poremećaja srčanog ritma uključujući sinusnu bradikardiju, AF i poremećaje repolarizacije.

Kontraindikacije za primjenu ERT-a su (104):

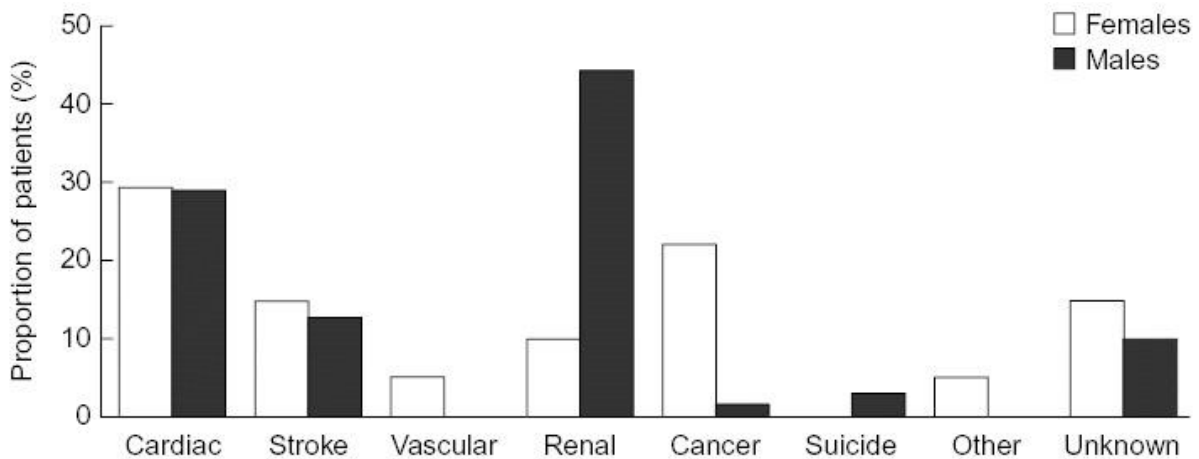
1. uznapredovala srčana bolest s ekstenzivnom fibrozom
2. završni stadiji bolesti bubrega (zatajenje), u kombinaciji s uznapredovalim zatajenjem srca
3. završni stadij Fabryjeve bolesti ili drugi komorbiditeti s očekivanim životnim vijekom < 1 godine
4. teško kognitivno opadanje bilo kojeg uzroka.

ERT je potrebno prekinuti u okolnostima (104):

1. završni stadij bubrežne bolesti, bez mogućnosti transplatacije bubrega, u kombinaciji s uznapredovalim zatajenjem srca
2. završni stadij Fabryjeve bolesti ili drugi komorbiditeti s očekivanim životnim vijekom manjim od godine dana.
3. teško kognitivno opadanje bilo kojeg uzroka
4. nedostatak odgovora na terapiju nakon godine dana korištenja kada je jedina indikacija za ERT neuropatska bol uz primanje maksimalne njege (izuzetak su muškarci s klasičnom Fabryjevom bolešću kod kojih postoji visok rizik od razvoja kliničkih znakova zahvaćenosti organa u kratkom vremenskom razdoblju).

#### **4.7. Mortalitet**

Zahvaćenost srca Fabryjevom bolešću je jedan od tri glavna uzroka morbiditeta i mortaliteta kod Fabryjeve bolesti, zajedno sa završnim stadijem bubrežne bolesti (insuficijencija) i cerebrovaskularnim događajima (Slika 4.10.) (48). Lizosomsko skladištenje događa se u gotovo svim srčanim tkivima i dovodi do klinički važnih simptoma, uključujući dispneju, bol u prsima, palpitacije i sinkopu. Ovi se simptomi uglavnom odnose na razvoj progresivne srčane hipertrofije, poremećaje provođenja i aritmije.



Slika 4.10. Relativna učestalost uzroka smrti između 113 pacijenata s Fabryjevom bolešću u FOS-u – Fabry Outcome Survey (48)

#### 4.8. Uloga medicinske sestre kod Fabryjeve bolesti

Medicinske sestre (MS) mogu preuzeti široki raspon odgovornosti koje su komplemetarne onima kliničara i laboratorijskih znanstvenika u multi-disciplinarnom institutu za Fabryjevu bolest. MS često imaju jedinstven odnos s pacijentom i njegovom širom obitelji, te im mogu pomoći da se lakše nose s kroničnom genetskom bolešću (105). Također, postoji mogućnost da medicinske sestre istraže probleme za koje liječnici možda imaju manje vremena, kao što su psihološki/psihosocijalni učinci bolesti, uključujući emocionalne probleme. Važna odgovornost MS je provođenje i praćenje ERT-a (105). Oni također mogu osigurati da pacijent koji si sam želi davati lijek kod kuće bude u potpunosti obučan za to, a u tu edukaciju ne bi bilo loše ni uključiti nekoga od članova obitelji (105). Dostupnost ERT-a značajno je smanjila simptome bolesti, kao i njeno širenje na druge ne zahvaćene organske sustave, no neki pacijenti nastavljaju osjećati neurononpatsku bol i zahtijevaju savjet o adekvatnoj kontroli i upravljanju boli, tj. analgeziju. Većina Fabry centara ima telefonsku liniju za pomoć kojom upravlja tim medicinskih sestara, koje pružaju savjete i informacije o bolesti za pacijente, rodbinu i druge zdravstvene djelatnike (105). MS također su uključene u objašnjavanje FOS baze podataka pacijentima. Osim toga, oni također administriraju i pomažu pacijentima da popune razne upitnike i daju podatke o pacijentima za bazu podataka (105).

Pacijentov put do dijagnoze Fabryjeve bolesti često je dug i mukotrpan, s mnogo godina pogrešnih dijagnoza i odgađanja. Prosječna dob postavljanja dijagnoze kod muškaraca je 30

godina, nakon do 10 godina istraživanja i posjeta čak deset različitih specijalista (105). Psihološki učinak odgođene dijagnoze i životnog odbacivanja kao hipohondra ili somatizatora može rezultirati značajnom depresijom, čak i kada se dijagnoza konačno postavi (105). Pacijenti mogu izraziti zabrinutost u pogledu dostupnosti terapije, reverzibilnost svojih simptoma ili disfunkcije organa i praktičnosti liječenja. Bit će im potrebna podrška u svakoj fazi dijagnoze, procjene i liječenja (105). To bi im najbolje mogla pružiti medicinska sestra koja se specijalizirala za Fabryjevu bolest, koja je razvila odnos s pacijentom; međutim, u nekim slučajevima može biti potrebno psihološko savjetovanje ili psihijatrijska procjena za depresiju (105).

Posljedice regionalne specijalizacije usluga je da će većina pacijenata putovati određenu veću udaljenost do svog Fabry centra. Dok posjete bolnici mogu smanjiti osjećaj frustracije i izolacije, mnogi će pacijenti smatrati da su prečesti posjeti bolnici ili Fabry centrima stresni, dugotrajni i ometajući u svakodnevnom životu (105). Stoga će edukacije pacijenta za provođenje ERT-a u kući ograničiti vrijeme provedeno u bolnici na onoliko vremena koliko je potrebno za specijalističke pretrage i konzultacije (105). U Ujedinjenom Kraljevstvu i nekim drugim zemljama, infuzije enzima u početku daje specijalizirana medicinska sestra, ali nakon odgovarajuće obuke, pacijent ih kasnije može primijeniti kod kuće (105). Terapija kod kuće nudi nekoliko prednosti u odnosu na terapiju u bolnici; uklanja potrebu za čestim posjetama bolnici, vraća neovisnost i daje pacijentu kontrolu nad bolešću te smanjuje korištenje bolničkih resursa. Infuzije se mogu udobno i prikladno integrirati u normalnu rutinu pacijenta, smanjujući utjecaj liječenja na posao i obiteljski život (105).

Fenotipska heterogenost Fabryjeve bolesti zahtijeva da centri koji liječe i procjenjuju pacijente imaju pristup posvećenom multidisciplinarnom timu, uključujući liječnike i specijalizirane medicinske sestre, s iskustvom u širokom rasponu kliničkih specijalnosti (105). Pacijenti će se razlikovati, ne samo u fizičkim manifestacijama stanja, već i u njihovom psihološkom odgovoru na njega (105). Savjetovanje i podrška trebaju biti pruženi tijekom cijeloga procesa dijagnoze, istraživanja i terapije, kako za indeksni slučaj, tako i za pogođene i nepogođene članove obitelji. Nakon što se donese odluka o primjeni ERT-a, poboljšanja kvalitete života mogu se postići korištenjem kućne terapije (105).

## 5. ZAKLJUČAK

Fabryjeva bolest je jedna od opasnijih kroničnih genskih bolesti, ne samo zato što znatno otežava život pacijenta, nego ga također može i ugroziti. Jedan od glavnih problema s kojima se zdravstveno osoblje sukobljava je to što bolest može obuhvaćati više organskih sustava, te za rješavanje tih problema mora biti prisutno više specijalista medicine iz različitih grana i djelatnosti. Bolest su otkrili 1898. godine engleski dermatolog Johannes Fabry i njegov suradnik William Anderson. U počecima istraživanja o bolesti mislilo se da ona utječe samo na kožu, no kasnije se otkrilo da nije u pitanju samo zahvaćenost kože, nego i drugih organskih sustava kao što su živčani sustav (CNS i periferni), kardiološki sustav, renalni (bubrežni) sustav i dr. Kasnijim istraživanjima pokazalo se da se radi o problemu  $\alpha$ -galaktozidaze, kada su Brandy i suradnici to dokazali, 1967. godine.

Prevalencija ove bolesti je mala, 1:40 000, što je čini jako rijetkom i to dovodi do toga da može doći do pogrešne dijagnoze od strane doktora, jer simptomi Fabryjeve bolesti su veoma slični drugim bolestima organskih sustava, poput subakutnog infarkta miokarda. To pak dovodi do pogrešne dijagnoze i pogrešne terapije koja neće pomoći pacijentu, ali u novije vrijeme dijagnosticiranje se znatno poboljšalo, što dovodi do smanjenja broja pogrešnih dijagnoza, a terapija se također znatno poboljšala upotrebom ERT-a. Najčešće, primjena terapije za Fabryjevu bolest se odvija u specijalističkim centrima za Fabryjevu bolest gdje MS primjenjuju terapiju ili educiraju pacijenta i članove obitelji sa svrhom da svoju terapiju mogu primati kod kuće, što će znatno olakšati njihov život.

Nažalost, iako postoje specijalistički centri za Fabryjevu bolest, još uvijek dolazi do kobnog ishoda. Najviše pacijenta je umrlo od strane kardioloških komplikacija kod Fabryjeve bolesti, sljedeći u nizu su komplikacije živčanog sustava, te komplikacije renalnog sustava. Jedan dio pacijenata, isključivo muških, je zbog dijagnoze Fabryjeve bolesti sebi oduzelo život, iako je postotak preminulih malen (manji od 5%), a što se moglo spriječiti da se pacijent javio specijalističkom Fabry centru, gdje bi ga zdravstveni djelatnici savjetovali.

## 6. LITERATURA

1. James WD, Elston DM, Berger TG, George Clinton Andrews. Andrews' Diseases of the Skin : Clinical Dermatology. London: Saunders/ Elsevier; 2011.
2. Tkalčić M. Lizosomske bolesti nakupljanja (magistarski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet Biološki odsjek; 2023.
3. UpToDate. Fabry disease: Clinical features and diagnosis [Online]. 2018. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-clinical-features-and-diagnosis>. (10.9.2024.)
4. Delić D. Nasljeđivanje i epidemiologija Fabryeve bolesti [Online]. 2005. Dostupno na: [https://www.cybermed.hr/centri\\_a\\_z/fabryeva\\_bolest/nasljedivanje\\_i\\_epidemiologija\\_fabryeve\\_bolesti](https://www.cybermed.hr/centri_a_z/fabryeva_bolest/nasljedivanje_i_epidemiologija_fabryeve_bolesti). (10.9.2024.)
5. Walker M. Fabry Disease Life Expectancy - Fabry Disease News [Online]. 2015. Dostupno na: <https://fabrydiseasenews.com/fabry-disease-life-expectancy/#:~:text=Published%20data%20from%20the%20Fabry>. (10.9.2024.)
6. Kubo T. Fabry disease and its cardiac involvement. Journal of General and Family Medicine. 2017;14(Supl ):225-229.
7. Turkmen K, Baloglu I. Fabry disease: where are we now?. International Urology and Nephrology. 2020;11:113-122.
8. Hagège A, Réant P, Habib G. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. Archives of Cardiovascular Diseases. 2019;112:278-287.
9. Kint JA. Fabry's disease:  $\alpha$ -galactosidase deficiency. Science. 1970;167(Supl 3922):1268-1269.
10. Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes.  $\alpha$ -Galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1973;81:157-171.
11. Beutler E, Kuhl W. Purification and properties of human  $\alpha$ -galactosidases. Journal of Biological Chemistry. 1972;247:195-200.
12. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.  $\alpha$ -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2001.

13. Dean KJ, Sung SS, Sweeley CC. The identification of  $\alpha$ -galactosidase B from human liver as an  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminidase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1977;77(Supl 4):1411-1417.
14. Desnick RJ, Schindler D.  $\alpha$ -N-Acetylgalactosaminidase deficiency: Schindler disease. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001.
15. Asfaw B, Ledvinova J, Dobrovolny R, Bakker HD, Desnick RJ, van Diggelen. Defects in degradation of blood group A and B glycosphingo-lipids in Schindler and Fabry diseases. *Journal of Lipid Research*. 2002;43(Supl 7):1096-1104.
16. Mayes JS, Scheerer JB, Sifers RN, Donaldson ML. Differential assay for lysosomal  $\alpha$ -galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 1981;112(2):247-251.
17. Wang AM, Desnick RJ. Structural organization and complete sequence of the human  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminidase gene: homology with the  $\alpha$ -galactosidase A gene provides evidence for evolution from a common ancestral gene. *Genomics*. 1991;10(Supl 1):133-142.
18. National Fabry Disease Institution. How Many People Have Fabry Disease? [Online]. 2019. Dostupno na: <https://www.fabrydisease.org/index.php/about-fabry-disease/how-many-people-have-fabry-disease>. (10.9.2024.)
19. F Nagueh S. Fabry disease: Cardiovascular Disease [Online]. 2024. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-cardiovascular-disease#:~:text=Many%20patients%20with%20cardiac%20involvement>. (10.9.2024.)
20. Zavoreo I. Recurrent Atypical Optic Neuritis as the Leading Sign of Fabry Disease. *Acta Clinica Croatica*. 2019;58(Supl 3):550-555.
21. Kuzelj Grgić M. Parestezija – značenje, uzroci, Dijagnoza I Liječenje [Online]. 2017. Dostupno na: <https://krenizdravo.dnevnik.hr/zdravlje/simptomi/parestezija-znacenje-uzroci-dijagnoza-i-lijecenje>. (10.9.2024.)
22. Mengel E, Krupka S, Gaedeke J, Gothe H. The Patient Journey of Patients with Fabry disease, Gaucher Disease and Mucopolysaccharidosis Type II: a German-wide Telephone Survey [Online]. 2020. Dostupno na: <https://www.researchgate.net/publication/348141555> The patient journey of patient



[s with Fabry disease Gaucher disease and Mucopolysaccharidosis type II A German-wide telephone survey.](#) (10.9.2024.)

23. A Hulkova H, Ledvinova J, Poupetova H, Bultas J, Zeman J, Elleder M. Postmortem diagnosis of Fabry disease in a female heterozygote leading to the detection of undiagnosed manifest disease in the family. *Casopis Lekarů Ceskych*. 1999;138(Supl 21):660-664.
24. Uchino M, Uyama E, Kawano H, Hokamaki J, Kugiyama K, Murakami Y. A histochemical and electron microscopic study of skeletal and cardiac muscle from a Fabry disease patient and carrier. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1995;90(Supl 3):334-338.
25. Elleder M, Bradova V, Smid F, Budesinsky M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Archive. A, Pathological Anatomy and Histopathology*. 1990;417(Supl 5):449-455.
26. Ashrafian H, Redwood Ch, Blair E, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends in Genetics*. 2003;19(Supl 5):263-268.
27. Lücke T, Höppner W, Schmidt E, Illsinger S, Das AM. Fabry disease: reduced activities of respiratory chain enzymes with decreased levels of energy-rich phosphates in fibroblasts. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004;82(Supl 25):93-97.
28. Jung WI, Sieverding L, Breuer J, Hoess T, Widmaier S, Schmidt O. <sup>31</sup>P NMR spectroscopy detects metabolic abnormalities in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;97(Supl ):2536-2542.
29. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *American Heart Journal*. 2000;139(Supl 6):1101-1108.
30. Kampmann C, Wiethoff CM, Martin C, Wenzel A, Kampmann R, Whybra C. Electrocardiographic signs of hypertrophy in Fabry disease-associated hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Paediatrica*. 2002;91(Supl 439):21-27.
31. Senechal M, Germain DP. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. *Clinical Genetics*. 2003;63(Supl 1):46-52.
32. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential

- implications for the time course of the disease. *European Heart Journal*. 2005;26(Supl 12):1221-1227.
33. Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;7(Supl 5):1157-1161.
  34. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003;105(Supl 15):1978-1984.
  35. Becker AE, Schoorl R, Balk AG, van der Heide RM. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with mitral insufficiency and electrocardiographic evidence of myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 1975;36(Supl 6):829-35.
  36. Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *The American Journal of Cardiology*. 1994;74(Supl 2):203-204.
  37. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson–Fabry disease. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96(Supl 6):842-846.
  38. Eckart RE, Kinney KG, Belnap CM, Le TD. Ventricular fibrillation refractory to automatic internal cardiac defibrillator in Fabry's disease. *Cardiology*. 2000;94(Supl 3):208-212.
  39. Matsui S, Murakami E, Takekoshi N, Hiramaru Y, Kin T. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with pulmonary regurgitation diagnosed on the basis of endomyocardial biopsy findings. *Japanese Circulation Journal*. 1977;41(Supl 9):1023-1036.
  40. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetova D, Ledvinova J. Cardiac manifestations in Fabry disease *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2001;24(Supl 2):75-83.
  41. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *Journal of Pediatrics*. 2004;144(Supl 5):20-26.
  42. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2001;24(Supl 7):715-724.

43. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of Medical Genetics*. 2001;38(Supl 11):769-775.
44. Galanos J, Nicholls K, Grigg L, Kiers L, Crawford A, Becker G. Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Internal Medicine Journal*. 2002;32(supl 12):575-784.
45. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of Medical Genetics*. 2001;38(Supl 11):750-760.
46. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(Supl 2):139-143.
47. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G. Natural history of Fabry renal disease: influence of  $\alpha$ -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine*. 2002;81(Supl 2):122-138
48. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation*. 2004;34(Supl 3):236-242.
49. Levey AS. Clinical practice. Nondiabetic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(Supl 19):1505-1511.
50. Cremonini F, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2005;34(Supl 2):189-204.
51. Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nuclear Medicine Communications*. 1998;19(Supl 9):887-891.
52. Hoffmann B, Reinhardt D, Koletzko B. Effect of enzyme-replacement therapy on gastrointestinal symptoms in Fabry disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2004;16(Supl 10):1067-1068.
53. O'Brien BD, Shnitka TK, McDougall R, Walker K, Costopoulos L, Lentle B. Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. *Gastroenterology*. 1982;82(Supl 5):957-962.

54. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney International*. 2005;67(Supl 5):1955-1960.
55. Larralde M, Boggio P, Amartino H, Chamoles N. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. *Archives of Dermatology*. 2004;140(Supl 12):1440-1446.
56. Mohrenschlager M, Henkel V, Ring J. Fabry disease: more than angiokeratomas. *Archives of Dermatology*. 2004;140(Supl 12):1526-1528.
57. Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW. Painful fingers, heat intolerance, and telangiectases of the ear: easily ignored childhood signs of Fabry disease. *Pediatric Dermatology*. 1995;12:215-219.
58. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*. 2003;162:767-772.
59. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatrica*. 2006;95:86-92.
60. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics*. 2005;115:344-355.
61. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology*. 1982;32:498-502.
62. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51:241-248.
63. Anderson W. A case of "angeio-keratoma". *British Journal of Dermatology*. 1898;10-113-117.
64. Jansen T, Bechara FG, Orteu CH, Altmeyer P, Mehta A, Beck M. The significance of lymphoedema in Fabry disease. *Acta Paediatrica*. 2005;447:117.
65. Deegan P, Böhner AF, Barba-Romero MA, Hughes D, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *Journal of Medical Genetics*. 2006;43:347-352.
66. National Fabry Disease Institution. Fabry Disease Pulmonary Symptoms [Online]. 2024. Dostupno na:

<https://www.fabrydisease.org/index.php/component/content/article?id=131>.

(10.9.2024.)

67. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Annals of Neurology*. 1996;40:8-17.
68. Moore DF, Herscovitch P, Schiffmann R. Selective arterial distribution of cerebral hyperperfusion in Fabry disease. *Journal of neuroimaging : Official Journal of the American Society of Neuroimaging*. 2001;11:303-307.
69. Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, Li Z, Tedesco DT. The vascular dementia of Fabry's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1997;8:252-257.
70. Liston EH, Levine MD, Philippart M. Psychosis in Fabry disease and treatment with phenoxybenzamine. *Archives of General Psychiatry*. 1973;29:402-403.
71. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P. London: Lancet. Prevalence of Fabry Disease in Patients with Cryptogenic Stroke: a Prospective Study. 2005.
72. Moore DF, Altarescu G, Barker WC, Patronas NJ, Herscovitch P, Schiffmann R. White matter lesions in Fabry disease occur in 'prior' selectively hypometabolic and hyperperfused brain regions. *Brain Research Bulletin*. 2003;62:231-240.
73. Morgan SH, Rudge P, Smith SJ, Bronstein AM, Kendall BE, Holly E. The neurological complications of Anderson–Fabry disease ( $\alpha$ -galactosidase A deficiency) – investigation of symptomatic and presymptomatic patients. *Quarterly Journal of Medicine*. 1990;72:491-507.
74. Grewal RP, McLatchey SK. Cerebrovascular manifestations in a female carrier of Fabry's disease. *Acta Neurologica Belgica*. 1992;92:36-40.
75. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke*. 2002;33:525-531.
76. MacDermot J, MacDermot KD. Neuropathic pain in Anderson–Fabry disease: pathology and therapeutic options. *European Journal of Pharmacology*. 2001;429:121-125.
77. Whybra C, Wendrich K, Ries M, Gal A, Beck M. Clinical manifestation in female Fabry disease patients. *Contributions to Nephrology*. 2001;136:245-250.
78. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JM. Is it Fabry disease? *Genetics in Medicine*. 2016;18(Supl 12):1181-1185.

79. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *Journal of Medical Genetics*. 2014;51:1-9.
80. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance *International Journal of Cardiology*. 2014;177:400-408.
81. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the national society of genetic counselors. *Journal of Genetic Counseling*. 2013;22:555-564.
82. Clarke JT. Narrative review: fabry disease. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146:425-433.
83. Havndrup O, Christiansen M, Stoevring B. Fabry disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy: genetic screening needed for establishing the diagnosis in women. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12:535-540.
84. Liguori R, Incensi A, de Pasqua S. Skin globotriaosylceramide 3 deposits are specific to Fabry disease with classical mutations and associated with small fibre neuropathy. *PLoS One*. 2017;12:1-2.
85. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(Supl 8):2812-2817.
86. Niemann M, Rolfs A, Stork S. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circulation. Cardiovascular Genetics*. 2014;7:8-16.
87. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *European Heart Journal*. 2007;28(Supl 10):1228-1235.
88. Weidemann F, Beer M, Kralewski M, Siwy J, Kampmann C. Early detection of organ involvement in Fabry disease by biomarker assessment in conjunction with LGE cardiac MRI: results from the SOPHIA study. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019;126:169-182.
89. Kramer J, Niemann M, Liu D. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *European Heart Journal*. 2013;34(Supl 21):1587-1596.

90. Imbriaco M, Nappi C, Ponsiglione A. Hybrid positron emission tomography-magnetic resonance imaging for assessing different stages of cardiac impairment in patients with Anderson-Fabry disease: AFFINITY study group. *European Heart Journal*. 2019;20(Supl 9):1004-1011.
91. Pica S, Sado DM, Maestrini V. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance : Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16:99.
92. Sado DM, White SK, Piechnik SK. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circulation*. 2013;6:392-298.
93. Seydelmann N, Liu D, Kramer J. High-sensitivity troponin: a clinical blood biomarker for staging cardiomyopathy in fabry disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5:1.
94. Coats CJ, Parisi V, Ramos M. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with anderson-fabry disease. *American Journal of Cardiology*. 2013;111:111-117.
95. Torralba-Cabeza MA, Olivera S, Hughes DA, Pastores GM, Mateo RN, Perez-Calvo JI. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011;104:301-307.
96. Kramer J, Niemann M, Stork S. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *American Journal of Cardiology*. 2014;114(Supl 6):895-900.
97. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine*. 2006;8:539-548.
98. Kramer J, Weidemann F. Biomarkers for diagnosing and staging of fabry disease. *Current Medicinal Chemistry*. 2018;25:1530-1537.
99. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5:2220-2228.
100. Glass RB, Astrin KH, Norton KI. Fabry disease: renal sonographic and magnetic resonance imaging findings in affected males and carrier females with the

- classic and cardiac variant phenotypes. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2004;28:158-168.
101. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;51:767-776.
  102. Reisin RC, Romero C, Marchesoni C. Brain MRI findings in patients with Fabry disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;305:41-44.
  103. Lee HJ, Hung SC, Hsu TR. Brain MR imaging findings of cardiac-type fabry disease with an IVS4+919G>A mutation. *American Journal of Neuroradiology*. 2016;37:1044-1049.
  104. Umer M, Kalra DK. Treatment of Fabry Disease: Established and Emerging Therapies [Online]. 2023. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/2/320> (10.9.2024.)
  105. Hughes DA, Evans S, Milligan A, Richfield L, Mehta A. A multidisciplinary approach to the care of patients with Fabry disease [Online]. 2006. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11587/> (10.9.2024.)



## 7. OZNAKE I KRATICE

ATP - Adenozin trifosfat

BMI - Body mass indeks

CMR - Magnetska rezonanca srca

CNS - Središnji živčani sustav

EF - Ejekcijska frakcija

EKG - Elektrokardiogram

ERT - Enzimska nadomjesna terapija (*Enzyme replacement therapy*)

ESRD - End-stage renal disease

FOS - Fabry outcome survey

Gb3 - Globotriaosilceramid

GFR - Glomerulska filtracija

GLA -  $\alpha$ -galaktozidaza

hsTNT - T troponin

IBS - Sindrom iritabilnog crijeva

KOBP - Kronično opstruktivna plućna bolest

LA - Lijevi atrij

LGE - Kasno Gadolinijevo povećanje

LGE-CMR - Magnetska rezonanca srca s kasnim Gadolinijevim povećanjem

LV - Lijevi ventrikl

LVH - Hipertrofija lijevog ventrikla

MRI - Magnetska rezonanca

MS - Medicinska sestra

NSVT - Neodrživa ventrikularna tahikardija

NT-proBNP - *N*-terminalni proBrain Natriuremic Peptide

RV - Lijevi ventrikl

STE - Speckle-tracking ehokardiografija

UZV - Ultrazvuk

## 8. SAŽETAK

Fabryjeva bolest jedan je od rijetkih genetskih poremećaja, gdje dolazi to toga da se  $\alpha$ -galaktozidaza A uopće ne kombinira. To pak dovodi do toga da se glikosfingolipidi, koje bi  $\alpha$ -galaktozidaza A inače razgradila, ne razgrađuju, te dolazi do njihovog nakupljanja u tijelu, te zbog toga dolazi do raznih komplikacija poput inzulta ili infarkta, koji nerijetko rezultiraju kobnim ishodom. Bolest je otkrivena 1898.g., kada su je nezavisno jedan od drugog opisali dva doktora imena William Anderson i Johannes Fabry, koji su je uočili zbog pojave angiokeratoma. Nakon određenog vremena uspostavilo se da se radi o podosta kompliciranoj bolesti, koja ne zahvaća samo kožu, nego čitavo tijelo, te više organskih sustava (kardiovaskularni, urinarni, živčani, gastrointestinalni, respiratorni i koža).

Prevalencija bolesti je relativno mala 1:40 000, a u nekim područjima 1:117 000, te zbog te rijetkosti i u kombinaciji zahvaćenosti ljudskog tijela, dolazi do otežane dijagnostike, te nerijetko dolazi do pogrešne dijagnoze. Za dijagnozu Fabryjeve bolesti postoje razni načini dokazivanja, a neki od najpoznatijih su laboratorijskim putem glomerulske filtracije ili praćenja hsTNT-a u kombinaciji sa radiološkim dijagnostikama poput magnetske rezonance ili ultrazvuka. Nakon potvrde dijagnoze Fabryjeve bolesti dolazi do značajnog olakšanja za pacijenta, gdje se uspješnom enzimskom nadomjesnom terapijom pacijentu polako vraća normalnost života, gdje ključnu ulogu ima medicinska sestra koja će educirati pacijenta o njegovom stanju te pronaći zajedno sa pacijentovom obitelji rješenje o tome kako će oni olakšati pacijentov život. Jedan od primjera olakšanja pacijentovog života je edukacija pacijenta da samostalno primjenjuje enzimsku nadomjesnu terapiju kod kuće, gdje pacijent neće nužno morati biti u bolnici kako bi primio terapiju te će time imati više slobodnog vremena.

**Ključne riječi:** Fabryjeva bolest, Anderson - Fabryjeva bolest,  $\alpha$ -galaktozidaza A.

## 9. SUMMARY

Fabry disease is one of the rare genetic disorders where  $\alpha$ -galactosidase A is not combined at all. This in turn leads to the fact that glycosphingolipids, which  $\alpha$ -galactosidase A would normally break down, are not broken down and they accumulate in the body. And because of this, various complications occur, such as insults or heart attacks, which often result in a fatal outcome. The disease was discovered in 1898. when it was described independently by two doctors named William Anderson and Johannes Fabry who noticed it due to the appearance of an angiokeratoma. After some time, it turned out to be a rather more complicated disease that affects not only the skin but the entire body and several organ systems (cardiovascular, urinary, nervous, gastrointestinal, respiratory and skin).


The prevalence of the disease is relatively low, 1:40,000, and in some areas 1:117,000, and because of this rarity and in combination with the involvement of the human body, diagnosis is difficult, and the diagnosis is often wrong. For the diagnosis of Fabry disease, there are various ways of proving it, some of the most well-known being laboratory glomerular filtration or hsTNT monitoring in combination with radiological diagnostics such as magnetic resonance imaging or ultrasound. After confirming the diagnosis of Fabry's disease, there is significant relief for the patient, where with successful enzyme replacement therapy, the patient's life slowly returns to normality, where the key role is played by the nurse who will educate the patient about his condition and find, together with the patient's family, a solution on how they will make the patient's life easier . One example of making the patient's life easier is educating the patient to independently apply enzyme replacement therapy at home, where the patient will not necessarily have to be in the hospital to receive the therapy and will thus have more free time.

**Keywords:** Fabry disease, Anderson - Fabry disease,  $\alpha$ -galactosidase.



## IZJAVA O AUTORSTVU ZAVRŠNOG RADA

Pod punom odgovornošću izjavljujem da sam ovaj rad izradio/la samostalno, poštujući načela akademske čestitosti, pravila struke te pravila i norme standardnog hrvatskog jezika. Rad je moje autorsko djelo i svi su preuzeti citati i parafraze u njemu primjereno označeni.

Mjesto i datum	Ime i prezime studenta/ice	Potpis studenta/ice
U Bjelovaru, <u>24.09.2024</u>	BERNARD VILJEVAC	

U skladu s čl. 58, st. 5 Zakona o visokom obrazovanju i znanstvenoj djelatnosti, Veleučilište u Bjelovaru dužno je u roku od 30 dana od dana obrane završnog rada objaviti elektroničke inačice završnih radova studenata Veleučilišta u Bjelovaru u nacionalnom repozitoriju.

Suglasnost za pravo pristupa elektroničkoj inačici završnog rada u nacionalnom repozitoriju

BERNARD VILJEVAC

*ime i prezime studenta/ice*

Dajem suglasnost da tekst mojeg završnog rada u repozitorij Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu bude pohranjen s pravom pristupa (zaokružiti jedno od ponuđenog):

- a) Rad javno dostupan
- b) Rad javno dostupan nakon \_\_\_\_\_ (upisati datum)
- c) Rad dostupan svim korisnicima iz sustava znanosti i visokog obrazovanja RH
- d) Rad dostupan samo korisnicima matične ustanove (Veleučilište u Bjelovaru)
- e) Rad nije dostupan

Svojim potpisom potvrđujem istovjetnost tiskane i elektroničke inačice završnog rada.

U Bjelovaru, 24.09.2024



*potpis studenta/ice*