

Strokovni prispevek/Professional article

KLINIČNI POTEK IN ZDRAVLJENJE FABRYJEVE BOLEZNI PRI TREH BOLNIKI PRED UVEDBO NADOMESTNEGA ENCIMSKEGA ZDRAVLJENJA

CLINICAL COURSE AND MANAGEMENT OF FABRY DISEASE IN THREE PATIENTS BEFORE THE INTRODUCTION OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY

Franc Verovnik

Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1,
2380 Slovenj Gradec

Prispelo 2006-06-06, sprejeto 2006-09-21; ZDRAV VESTN 2006; 75: 777-81

Ključne besede *Fabryjeva bolezen; simptomatsko zdravljenje; nadomestno encimsko zdravljenje*

Izvleček

Izhodišča *Fabryjeva bolezen (FB) je dedna, na spolni kromosom X vezana motnja presnove glikosfingolipidov. Klinični pojavi, razvoj bolezn in vzroki smrti se razlikujejo od bolnika do bolnika. Pred uvedbo nadomestnega encimskega zdravljenja so bolniki zaradi FB zelo zgodaj umirali.*

Metode *Na podlagi podatkov iz medicinske dokumentacije so v članku opisane značilnosti bolezn in zdravljenje treh bolnikov s FB, ki so umrli pred uvedbo nadomestnega encimskega zdravljenja.*

Rezultati *Čeprav so bili bolniki bratje in so imeli enako gensko mutacijo, se je bolezen zelo različno pokazala pri vsakem od njih. Pri enem so prevladovali zgodnji neurološki simptomi, pri drugem težave s srcem, pri tretjem pa predvsem ledvična odpoved. Kljub vsem možnim načinom zdravljenja so vsi trije sorazmerno zgodaj umrli, neposredni vzroki smrti pa so bili pri vseh treh drugačni.*

Zaključki *Pravočasno prepoznavanje FB je izjemno pomembno. Danes lahko namreč s sodobnim nadomestnim encimskim zdravljenjem učinkovito preprečimo usodne zaplete in prezgodnjo smrt pri tej bolezni.*

Key words *Fabry disease; symptomatic treatment; enzyme replacement therapy*

Abstract

Background *Fabry disease (FD) is an X-linked inherited disorder of glycosphingolipids metabolism. Clinical manifestations, the course and the cause of death are markedly different among the patients. Before the use of enzyme replacement therapy patients with FD died early in their life.*

Methods *Following the medical recordings, in this paper the clinical courses and causes of death are described for three patients with FD who died before the introduction of the enzyme replacement therapy.*

Results *Although three patients were brothers and had the same gene mutation, the clinical manifestations of FD were completely different in each of patient. The first had early neurological symptoms, the second problems with heart and the third had early deterioration of renal function. They died early despite all possible therapeutic measurements.*

Conclusions

Early recognition of FD is extremely important. Nowadays it is possible to prevent the fatal complications and early death by means of modern effective enzyme replacement therapy.

Uvod

Fabryjeva bolezen (FB) ali angiokeratoma diffusum universale (E 75.2 po 10. reviziji Mednarodne klasifikaciji bolezni) je na spolni kromosom X vezana dedna motnja presnove glikosfingolipidov z incidenco 1 na 40.000 do 120.000 prebivalcev. Vzrok bolezni so različne mutacije na genu, ki urejuje sintezo lizosomskega encima α -galaktozidaza A (α -Gal A) (1). Encim sodeluje pri razgradnji glikosfingolipidov. Možno je popolno pomanjkanje encima ali pa nastajajo nezadostne količine. Nepopolno razgrajeni ostanki glikosfingolipidov se kopičijo v lizosomih endotelija in gladkih mišičnih celicah žilja, ledvičnih epiteljskih celic, celicah miokarda in nevronske celicah dorsalnih ganglijev. Pri moških s FB je aktivnost α -Gal A zelo znižana ali celo nemerljiva. V otroštvu in dobi odrasčanja imajo značilne kožne spremembe v obliki angiokeratomov, nevropatske bolečine v udih (akroparastezije), zmanjšano ali povsem odsotno znojenje (dishidroza ali anhidroza) in črtaste motnjave v roženici (cornea vericillata). V kasnejši starosti se pri večini bolnikov zaradi okvare endotelija pojavijo motnje v delovanju srca, ledvic in osrednjega živčevja, t. i. klasična oblika FB. Pri bolnikih, ki imajo še nekaj preostale aktivne α -Gal A, se včasih bolezen fenotipsko pokaže v manj hudi obliki. Patološke spremembe se pojavijo v kasnejši starosti in so lahko omejene le na srce v obliki hipertrofije levega prekata s tipičnimi spremembami v EKG ali kot ishemična bolezen srca. Tako obliko FB za razliko od najpogostejše klasične imenujemo kardialna varianta FB (2). Opisani so tudi primeri s pretežno prizadetostjo ledvic, t. i. renalna varianta FB (3). V preteklosti je veljalo, da zaradi recisivnega načina dedovanja resno zbolevajo le moški potomci (hemizigoti), pri ženskah (heterozigoti) kot obveznih prenašalkah FB pa se pojavi bolezen v zelo blagi obliki. Izhajalo se je, da lahko zbolijo enako hudo tudi prenašalke, čeprav 15 ali 20 let kasneje kot moški (4, 5).

V zadnjih trinajstih letih je bilo v Sloveniji odkritih pet družin s FB. Prvi opis bolnika s FB na našem območju je znan iz leta 1982, ko so to bolezen ugotovili v Vojaški bolnišnici v Ljubljani pri nekem vojaku (6). Naslednji opis dveh bolnikov s FB iz dveh družin z Dolenjske je bil prikazan na Slovenskem nefrološkem kongresu v Portorožu leta 1996 (7). V naši ustanovi smo leta 1991 po naključju ugotovili FB pri 46-letnem bolniku z nenavadnimi kožnimi spremembami, ki so spominjale na petehije, dejansko pa je šlo za angiokeratome (8, 9). Izhajal je iz družine z desetimi otroki, družina pa je pripadala mnogoštevilni rodbini s štiri generacijami, v kateri je bilo preko 40 članov. Med njimi smo ugotovili 8 moških in 11 žensk s FB. Poleg teh družin je bila odkrita še ena družina s FB z Gorenjske in ena iz Zgornje Savinjske doline. Pri vseh naših bolnikih gre za klasično obliko FB z zgodnjo in

zelo raznoliko prizadetostjo ledvic (10), za okvaro srca (11) in drugih organov.

Pred uvedbo nadomestnega encimskega zdravljenja je bilo možno zgolj simptomatsko zdravljenje, ki pa je bilo le malo uspešno. Tedaj so moški s FB umirali v starosti od 45 do 55 let, ženske pa nekoliko kasneje. Z uvedbo zdravljenja z umetnim encimom, s katerim se nadomešča manjkajoči encim α -Gal A, sta se kakovost življenja in napoved izida bolezni pri bolnikih s FB bistveno izboljšala. To zdravljenje je bilo uradno uvedeno v Evropi avgusta 2001, v Združenih državah Amerike leta 2003, v Sloveniji pa smo začeli zdraviti 9. septembra 2003 (12). Značilnosti FB in njenega zdravljenja pred uvedbo umetnega encima lahko najbolj nazorno spoznamo z opisom poteka te bolezni pri treh naših bolnikih. Kljub uporabi vseh razpoložljivih načinov zdravljenja so sorazmerno zgodaj umrli. Gre za tri brate, ki so bili člani omenjene mnogoštevilne rodbine.

Prikaz primerov

Bolnik 1

Iz družine z desetimi otroki, rojen 1945, je bil maja 1991 sprejet na Oddelek za interno medicino zaradi dodatnih preiskav ambulantno odkrite proteinurije in suma na koagulopatijo ali vaskulopatijo. Pred tem je bil zaradi dušenja pregledan pri internistu, ki mu je ugotovil nenavadne kožne spremembe v obliki drobnih petehij na koži zadnjice, v dimljah, na spolnem udu, pod pazduhama in na ustni sluznici. Bolnik je povedal, da spremembe opaža že od otroških let. V posnetku EKG so bili vidni znaki hipertrofije levega prekata ob sinusni bradikardiji. Bolnik je zanimal težave s srcem, imel je normalen krvni tlak. Pri ehografski preiskavi srca smo ugotovili koncentrično hipertrofijo levega prekata z normalno sistolično funkcijo. Zadebeljen je bil predvsem medprekatni pretil, ki je imel nenavadno zrnato zgradbo. V laboratoriju naše bolnišnice ter na Oddelku za transfuziologijo in imunohematologijo v mariborski bolnišnici so bili opravljene koagulacijski testi in so bili vsi normalni. Koncentraciji sečnine in serumskega kreatinina sta bili na zgornji meji normalne vrednosti, v urinu pa je bila najdena proteinurija (0,46 g/l). Z biopsijo rektalne sluznice smo izključili amiloidozo. Zaradi nenavadnih sprememb po koži smo ga predstavili tudi dermatologu naše bolnišnice. Ta je na podlagi kožnih sprememb in družinske anamneze prvi pomislil na možnost FB ter predlagal še pregled ostalih bratov v bolnikovi družini. Pri biopsiji domnevne petehije na koži trebuha je bila ugotovljena zmerna hiperkeratoza epidermisa, tik pod njim pa so bile izrazito razširjene kapilare, napolnjene z eritrociti in obdane s tankimi epidermalnimi podaljški, kar je ustrezalo klinični diagnozi FB.

Ker v Sloveniji leta 1992 niso bile možne encimske preiskave, smo se zanje dogovorili na Zavodu za kemijo in biokemijo Medicinske fakultete v Zagrebu. Tam so izmerili aktivnost α -Gal A v levkocitih pri bolniku, njegovem sinu in hčerki. Bolnikova aktivnost tega encima ni

bila merljiva, pri sinu skoraj normalna (58 U/l od normalnih 60 U/l), pri hčerki pa nekoliko znižana (41,2 U/l). Nadaljnje preiskave pri bolniku in njegovih sorodnikih nam je preprečila vojna na Hrvaškem. Prve resnejše težave z zdravjem je bolnik doživel avgusta 1992. Sprejet je bil na nevrološki odsek našega internega oddelka zaradi postopno nastale ohromitve udov po desni strani. Šlo je za ishemično možgansko kap, kar smo potrdili z računalniško tomografijo (CT). Opuščen je bil v izboljšanem stanju. Kasneje je hodil na redne nevrološke kontrole do ponovnega zdravljenja na našem oddelku maja 1995, ko je bil sprejet zaradi hude omotice, ki jo je spremljalo bruhanje. Težave so izginile že po enem dnevu. Laboratorijski izvidi so bili normalni, razen malo zvišanega serumskega kreatinina (110 µmol/l). Čez dve leti je bil ponovno sprejet na nevrološki odsek, ker je začel doma težje govoriti, povedil se mu je levi ustni kot. Šlo je ponovno za lažjo ishemično možgansko kap, morda samo zaradi spazma žilja, ker se mu je zdravstveno stanje hitro izboljšalo. Ob tej hospitalizaciji je bila vrednost serumskega kreatinina že zvišana na 170 µmol/l. Leta 1999 so se mu začele pojavljati prsne bolečine. Pri obremenitvenem testiranju na kolesu se je pojavila ishemična reakcija, zato smo mu predpisali ustrezna zdravila. Januarja leta 2000 je prišlo do končne ledvične odpovedi. Začeli smo ga zdraviti s hemodializo. Ob tem zdravljenju se mu je ponovila kratkotrajna prehodna ishemična možganov. Dva meseca kasneje je doživel napad atrijske fibrilacije. Izkazalo se je, da gre za akutni miokardni infarkt brez zobca Q. Atrijska fibrilacija je ostala trajna, zato je bilo uvedeno antikoagulantno zdravljenje. Tahiaritmije ni dobro prenašal in je bil kasneje zaradi tega večkrat zdravljen na oddelku. Junija 2000 je bil sprejet na oddelek zaradi akutnega kalkuloznega holecistitisa. Vnetje se je umirilo po ustreznem zdravljenju z zdravili. Decembra isto leto je bila po pripravi opravljena endoskopska holecistektomija brez vseh zapletov. Na jesen leta 2001 se je znova zdravil na internem oddelku zaradi obsežne pljučnice, ki se mu je še dvakrat ponovila na istem mestu naslednje leto poleti in jeseni. Februarja 2003 je znova doživel akutni miokardni infarkt brez zobca Q. Premeščen je bil v mariborsko bolnišnico zaradi invazivne srčne diagnostike. Ugotovljena je bila stenoza debla leve koronarne arterije in več stenoz desne koronarne arterije. Predlagano je bilo čimprejšnje operativno zdravljenje. Zaradi v preteklosti prebolelih ishemičnih možganskih kapi je bila opravljena še kontrastna arteriografija aortnega loka. Ugotovljena je bila manjša stenoza trunkusa brahicefalikusa na odcepišču, na ostalih arterijah pa ni bilo sprememb. Opuščen je bil domov s predvidenim datumom za operacijo čez en mesec, vendar je bil že po dveh tednih ponovno sprejet v intenzivno enoto našega oddelka zaradi akutne zmedenosti. Na CT posnetku glave je bila najdena obsežna sveža ishemična okvara levo temporookcipitalno. Hkrati smo ugotovili znake ponovnega akutnega miokardnega infarkta. Zdravstveno stanje se mu je slabšalo in po štirih dneh je umrl. Obdukcija ni bila opravljena.

Bolnik 2

Leto dni starejši brat prvega bolnika je bil novembra 1990 sprejet na oddelek za interno medicino zaradi nenadne atrijske fibrilacije. Ob sprejemu je povedal, da razen občasnih prebavnih motenj ni imel večjih težav z zdravjem. Med opravljenimi preiskavami je izstopal posnetek EKG, v katerem so bili poleg atrijske fibrilacije vidni še znaki hipertrofije levega prekata, čeprav je imel bolnik vse življenje normalen krvni tlak in do nastanka motnje

srčnega ritma tudi ni imel težav s srcem. Pri ehografski preiskavi srca je bila najdena koncentrična hipertrofija levega prekata, zlasti medprekatnega pretina, ki je imel nenavadno znato zgradbo. Med laboratorijskimi preiskavami so odstopale le nekoliko zvišane vrednosti sečnine in serumskega kreatinina ter proteinurija. Z zdravili smo uspeli vzpostaviti sinusni ritem. Opisane patološke ugotovitve smo si lahko etiološko razložili šele naslednje leto, ko smo pri bolnikovem bratu ugotovili FB. Po prvem zdravljenju v bolnišnici novembra 1990 je bil še petkrat sprejet zaradi napadov migetanja predvorov, kar doma sam ni uspel prekiniti z antiaritmiki. Dvakrat je bil sprejet na interni oddelek zaradi hujše alergične reakcije z angionevrotskim edemom. Vzrok za alergično reakcijo je bil prvič najverjetneje alergen v hrani, drugič pa je bila zelo verjetno vzrok acetilsalicilna kislina. Ob teh bolnišničnih zdravljenjih in vmesnih ambulantnih kontrolah smo mu redno določali serumski kreatinin in sečnino. Njuni vrednosti sta z leti postopno naraščali. V urinu je bila stalno proteinurija. Vrednosti vseh ostalih hematoloških in biokemičnih laboratorijskih preiskav - vključno z maščobami in krvnim sladkorjem - pa so bile ves čas normalne. Predvsem v letu 1998 je začel tožiti zaradi bolečin za prsnico, ki so se mu sprva pojavljale pri obremenitvi, kasneje pa tudi spontano v mirovanju in zlasti na mrazu. Z obremenitvenim testiranjem na kolesu in s Holterjevim monitoriranjem smo potrdili ishemično v mirovanju in pri naporu. Zato je bila januarja 1999 na Kliničnem oddelku za boleznih srca in ožilja Kliničnega centra v Ljubljani opravljena koronarografija. Najdena je bila zapora desne koronarne arterije ter pomembne zožitve na levi descendenti in cirkumfleksni koronarni arteriji. Opravljena je bila balonska dilatacija obeh žil, vstavljeni sta bili dve žilni opornici. Takrat so mu posneli še EMG in napravili kvantitativno senzometrijo ter ugotovili nenormalne funkcije tankih senzoričnih aksonov perifernih živcev. Pregled biopsijskega vzorca kože pod elektronskim mikroskopom pa je pokazal kopičenje ozmofilne snovi v endotelijah celicah in v celicah živčnih končičev kože. Oboje je bilo opredeljeno kot posledica patološke presnove lipidov pri FB. Ker je imel bolnik po posegu še občasne bolečine v prsni pri naporu ali na mrazu, je opravil še stresno perfuzijsko scintigrafijo miokarda. Najdena je bila obremenitvena ishemična anteroseptalna dela sprednje stene srca. Pri ponovni koronarografiji maja 1999 se je izkazalo, da ima bolnik še pomembno zožitev na distalnem delu leve descendente koronarne arterije, kjer so napravili dodatno balonsko dilatacijo. Medtem so dušični retenti toliko narasli, da je bilo maja 2000 potrebno začeti z dializo. Uvedena je bila peritonealna dializa, ki jo je bolnik uspešno izvajal doma kljub zapletu v obliki peritonitisa junija 2001. Marca 2002 je bil sprejet na oddelek zaradi glavobolov, omotice in nezanesljive hoje. Šlo je za lažjo možgansko kap. Pri CT glave smo našli znake krvavitve v predelu hipotalamusa in starejše ishemične spremembe ob možganskih ventriklih, s CT angiografijo možganskih žil pa je bil ugotovljen zelo razširjen in aterosklerotsko spremenjen distalni del bazilarne arterije, razširjeni sta bili tudi notranji karotidni arteriji. Obenem je prišlo do prehodne odpovedi peritonealne dialize, zato je začasno bila potrebna hemodializa. Aprila 2003 je bolnik ponovno doživel blago možgansko kap, ob kateri je bil vrto-glav, nekoliko dizartričen in je imel glavobole. Simptomi so kmalu izginili. Junija 2003 je bil znova sprejet na oddelek zaradi tri dni trajajočega otekanja levega stegna. Klinično smo na podlagi punkcije oteklina in ultrazvočno ugotovili spontani hematoma. Zdravili smo ga

konzervativno. Četrti dan se je hematom nenadoma povečal. Bolnikovo zdravstveno stanje se je na hitro poslabšalo, morebitni kirurški poseg ni bil možen zaradi nenadnega in dokončnega zastoja srca. Za obdukcijo se nismo odločili.

Bolnik 3

Rojen 1956, skupaj z bratom dvojčkom je bil najmlajši član opisane družine, je imel že pred odkritjem FB pogošte okužbe sečil. Ko smo bolezen pri njem potrdili, je imel še normalno sečnino in že blago zvišan serumski kreatinin na 115 $\mu\text{mol/l}$. Delovanje ledvic se je izrazito poslabšalo leta 1996. Potrebno je bilo uvesti nadomestno zdravljenje s hemodializo. Na začetku naslednjega leta je začel s peritonealno dializo. Ob tem je imel izrazito visoke vrednosti krvnega tlaka in je potreboval več zdravil za urejanje tlaka. Januarja 2001 je prišlo do odpovedi peritonealne dialize. Ponovno je bila uvedena hemodializa. V naslednjih mesecih so se pri bolniku pojavili klinični znaki proste tekočine v trebušni votlini. Z opravljenimi diagnostičnimi preiskavami nismo uspeli ugotoviti vzroka. Predvideli smo ga za nadomestno encimsko zdravljenje z umetnim encimom Fabrazyme. Prvi odmerek je prejel septembra 2003. Žal je še isti mesec prišlo do resnega zapleta: dobil je nenaden hud glavobol, začel je govoriti nerazumljivo, ohromel mu je desni zgornji ud. S CT možganov je bila ugotovljena obsežnejša krvavitev v levi možganski hemisferi. Po dogovoru z nevrokirurgom je bil premeščen v Splošno bolnišnico Maribor. Zaradi zelo slabega zdravstvenega stanja se tam niso odločili za operativni poseg. Čez tri dni je umrl, obdukcija pa ni bila opravljena.

Razpravljanje

Znano je, da so moški s FB pred uvedbo sodobnega nadomestnega encimskega zdravljenja umirali sorazmerno zgodaj, običajno med 45. in 55. letom starosti (1). Doslej je v Sloveniji umrlo pet bolnikov s potrjeno FB, do konca leta 2005 pa je bilo vseh še živčih 27. Zanimivo je, da se je bolezen pri vseh treh umrlih bratih klinično zelo različno kazala, čeprav so imeli enako gensko mutacijo na genu za encim $\alpha\text{-Gal A}$. Taka fenotipska raznolikost znotraj ene družine je bila že večkrat opisana pri FB (13). Za bolezen značilne angiokeratome je imel v večjem obsegu le bolnik 1, pri bolniku 3 so bili v sledovih, bolnik 2 pa jih sploh ni imel. Ostale običajne simptome in znake te bolezni so imeli vsi trije, vendar so se pri vsakem od njih pojavili različno zgodaj v življenju in v različni meri. Tako so se pri bolniku 2 že zgodaj začeli zapletati na srcu, pri bolniku 1 so se najprej pojavili nevrološki zapleti, pri bolniku 3 pa že zelo zgodaj znaki okvare ledvic. Slednji praktično do konca svojega življenja ni imel težav s srcem, čeprav je edini imel povišan krvni tlak. Pri prvih dveh so bile tudi pri zapletih na srcu določene razlike. Najstarejši bolnik 2 je imel težave s srcem že preden je bila bolezen pri njem prepoznana. Kasneje je bil zaradi teh težav pogosteje zdravljen v bolnišnici, potrebna je bila invazivna srčna diagnostika in balonsko širjenje koronarnih arterij. Pri bolniku 1 so se sorazmerno zgodaj pojavili prvi resni nevrološki zapleti, kakršne je doživel najstarejši bolnik proti koncu svojega življenja, tretji pa šele ob smrti v obliki hemoragične kapi. Pri prvih dveh je približno v

enaki starosti prišlo do dokončne odpovedi delovanja ledvic, to je pri 55. letu. Tretji je bil ob tem bistveno mlajši, star šele 40 let. Tudi neposredni vzroki smrti so bili različni. Prvi bolnik je umrl zaradi srčnega infarkta s sočasno ishemično možgansko kapjo, drugi zaradi hemoragičnega šoka, tretji pa zaradi hemoragične možganske kapi. Iz čisto subjektivnih razlogov se pri naših pokojnih bolnikih s FB nismo odločili za obdukcijo, čeprav bi verjetno lahko patomorfološke in histološke ugotovitve prispevale k boljšemu spoznavanju FB.

Osnova patološkemu dogajanju pri FB je kopičenje nerazgrajenih glikosfingolipidov v endoteliju ožilja, hkrati pa tudi v celicah gladkih mišic, v pericitih in v nekaterih parenhimskih celicah (1). Znanе so aterosklerotske spremembe v koronarnih arterijah pri FB (14) in pospešena generalizirana ateroskleroza (15). Pri obdukcijah so bile ugotovljene podobne okvare koronarnih arterij kot pri običajni aterosklerozi, le da so koncentrične in belkasto obarvane, za razliko od ekscentričnih in rumenkasto obarvanih običajnih aterosklerotičnih oblog (16). V naključno in ne med akutnimi dogodki odvzetih vzorcih krvi so ugotovili, da so koncentracije mieloperoksidaze značilno višje pri bolnikih s FB kot pri kontrolnih osebah (17). Mieloperoksidaza je povezana s procesom ateroskleroze, endotelno disfunkcijo in akutnimi koronarnimi dogodki, hkrati pa naj bi modificirala apo A-1 holesterol HDL, da se ta lažje kopiči v makrofagih. Vsi ti klinični in eksperimentalni dokazi nakazujejo, da je verjetno pri FB proces ateroskleroze pospešen. Očitno še nekateri dodatni dejavniki skupaj s pomanjkanjem encima $\alpha\text{-Gal A}$ pri določenih bolnikih s FB povečujejo nagnjenost k aterosklerozi. Nedavno je bilo dokazano, da lahko genski polimorfizem, ki je znan kot dejavnik tveganja za pojav možganske kapi, poveča verjetnost za nastanek ishemične možganske kapi pri FB (18). Vse kaže, da je mnogo dejavnikov, ki modulirajo interakcijo med kopičenjem glikosfingolipidov in razvojem žilnih plakov.

Sodobno nadomestno encimsko zdravljenje FB je bilo uvedeno v Evropi leta 2001 in je obetajoče, saj naj bi izboljšalo izid te bolezni tako, da se omilijo subjektivne težave, zmanjša se število zapletov in podaljša preživetje bolnikov (19). Zdravilo je izdelano na osnovi rekombinantnega encima in učinkovito nadomesti manjkajoči encim (20). Vendar vsi dolgotrajni klinični učinki tega zdravljenja doslej še niso bili v celoti ugotovljeni, ker še niso bile končane obsežnejše analize pri bolnikih z dalj časa trajajočim nadomestnim encimskim zdravljenjem. Na podlagi opisa obdukcij ugotovitev pri bolniku, ki je umrl po dveh letih tega zdravljenja, izgleda, da pride do opaznega zmanjšanja nerazgrajenih glikosfingolipidov v žilnem endoteliju, bistveno manj pa v nevaskularnih endotelijskih celicah (21). Če bodo nadaljnje raziskave to potrdile, bo verjetno uspešnost nadomestnega encimskega zdravljenja manjša za organe, katerih okvara je že napredovala. Zato je zelo pomembno zgodnje odkrivanje FB in pravilna odločitev, kdaj začeti z zdravljenjem. Slednje je potrebno čim prej, še preden pride do nepopravljivih okvar na prizadetih organih.

Zaključki

Do nedavnega so bolniki s FB umirali v štiridesetih ali petdesetih letih življenja zaradi kopičenja nerazgrajenih glikosfingolipidov v endotelnih celicah žilja in posledičnih okvar vseh pomembnih organov. Neposredni vzrok smrti so bili različni pomembni zapleti v teh organih. V članku so opisane življenjske usode treh umrlih bolnikov s FB. Iz njih je razvidna raznolikost bolezenskih težav, ki je značilna za FB. Kljub uporabi vseh razpoložljivih načinov zdravljenja so bolniki sorazmerno zgodaj umrli. Z novejšim načinom zdravljenja, to je z nadomeščanjem manjkajočega encima z umetnim, je možno potek in usodo te bolezni bistveno izboljšati. Zaradi sorazmerno zgodnjega razvoja patoloških sprememb pri FB je njeno čim prejšnje prepoznavanje in pravočasno zdravljenje zelo pomembno.

Literatura

- Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733–74.
- Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EGJ, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 342: 395–9.
- Sawada K, Mizoguchi K, Hishida A, Kaneko E, Koide Y, Nishimura K, Kimura M. Point mutation in the α -galactosidase A gene of atypical Fabry disease with only nephropathy. *Clin Nephrol* 1996; 45: 289–94.
- Whybra C, Wendrich K, Ries M, Gal A, Beck M. Clinical manifestation in female Fabry disease patients. *Contrib Nephrol* 2001; 136: 245–50.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38: 769–75.
- Akšam N, Angelski R. Morbus Fabry. *Vonosanitet Pregl* 1982; 39: 118–20.
- Čeh M, Perkovič T, Hvala A, Jaki P, Luzar B, Ferluga D. Fabryjeva bolezen – prikaz dveh primerov. In: *Slovenski nefrološki kongres z mednarodno udeležbo*. Ljubljana: Klinični center. Nefrološka klinika; 1996. p. 28.
- Verovnik F. Fabryjeva bolezen – pomanjkanje α -galaktozidaze A – problem različnih vej medicine. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 339–44.
- Kotnik J, Kotnik F, Desnick RJ. Fabry disease. A case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2005; 14: 15–9.
- Verovnik F, Benko D, Vujkovic B, Linthorst GE. Remarkable variability in renal disease in a large Slovenian family with Fabry disease. *Eur J Human Gen* 2004; 12: 678–81.
- Verovnik F, Benko D, Vujkovic B. Spremembe na srcu pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo v Sloveniji. *Slov Kardiol* 2005; 2: 30–4.
- Vujkovic B, Verovnik F, Benko D, Cokan A. Nadomestno encimsko zdravljenje Fabryjeve bolezni – naše izkušnje. In: *Zbornik predavanj*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje internistov; 2004. p. 209–11.
- Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat* 1994; 3: 103–11.
- Elleder M. Sequelae of storage in Fabry disease-pathology and comparison with other lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 92: 46–53.
- Linhart A, Lubanda JC, Paleček T, Bultas D, Karetova D, Ledvinovala J, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24 Suppl II: 75–83.
- Case 2-1984. Fabry's disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 1607.
- Moore DF, Scott LT, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, et al. Regional cerebral hypoperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation* 2001; 104: 1506–12.
- Altarescu G, Moore DF, Schiffmann R. Effect of genetic modifiers on cerebral lesions in Fabry disease. *Neurology* 2005; 64: 2148–50.
- Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. International Fabry Disease Study Group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 65–74.
- Pastores GM, Thadhani R. Enzyme-replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Lancet* 2001; 358: 601–3.
- Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, Ries M, Askari H, Tsokos M, Quezado M. Pathological findings in a patient with Fabry disease who died after 2.5 years of enzyme replacement. *Virchows Arch* 2005 Nov 29; 1–7 (Epub ahead of print).