

# Srčane komplikacije Fabrijeve bolesti

---

**Pravica, Nika Barbara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:705049>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nika Barbara Pravica**

# **Srčane komplikacije Fabrijeve bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ Zagreb , pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Nikole Bulja i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Popis oznaka i kratica korištenih u radu

**ACEi** – inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima

**CMRI** – *cardiac magnetic resonance imaging* (engl.) – magnetska rezonancija srca

**EKG** – elektrokardiografija

**ERT** – *enzyme replacement therapy* (engl.) – enzimski nadomjesna terapija

**FA** – fibrilacija atrija

**FD** – *Fabry's disease* (engl.) - Fabrijeva bolest

**GB3** – globotriaosilceramid

**GLA** – gen koji kodira za enzim  $\alpha$  - Gal A

**HCM** – hipertrofična kardiomiopatija

**ICD** – implantabilni kardioverter-defibrilator

**LGE** – *late gadolinium enhancement* (engl.) – kasna imbibicija gadolinijem

**LV** – lijevi ventrikul

**LVH** – *left ventricular hypertrophy* (engl.) – hipertrofija lijevog ventrikula

**NSVT** – *non-sustained ventricular tachycardia* (engl.) – neodržana ventrikularna tahikardija

**RVH** – *right ventricular hypertrophy* (engl.) – hipertrofija desnog ventrikula

**SCD** – *sudden cardiac death* (engl.) – iznenadna srčana smrt

**SLE** – sistemski eritemski lupus

**SRT** – *substrate reduction therapy* (engl.) - terapija smanjenja supstrata

**VT** – ventrikularna tahikardija

$\alpha$  - **Gal A** – alfa galaktozidaza A

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. OPĆE ZNAČAJKE FABRIJEVE BOLESTI.....	2
2.1. Genetička podloga Fabrijeve bolesti.....	3
2.2. Klinička slika Fabrijeve bolesti .....	4
2.2.1. Klasična varijanta Fabrijeve bolesti.....	4
2.2.2. Atipična varijanta Fabrijeve bolesti.....	6
3. PATOFIZIOLOGIJA SRČANIH MANIFESTACIJA U FABRIJEVOJ BOLESTI.....	7
4. SRČANE KOMPLIKACIJE FABRIJEVE BOLESTI .....	9
4.1. Ventrikularna hipertrofija – Fabrijeva kardiomiopatija.....	10
4.2. Aritmije i poremećaji provođenja.....	13
4.3. Valvularna bolest srca.....	15
4.4. Zatajenje srca.....	16
4.5. Koronarne komplikacije.....	17
4.6. Iznenadna srčana smrt.....	18
5. DIJAGNOSTIKA.....	19
5.1. Diferencijalno dijagnostički postupak.....	19
5.2. Dijagnostika srčanih komplikacija Fabrijeve bolesti.....	22
5.2.1. Elektrokardiografija (EKG).....	22
5.2.2. Ehokardiografija.....	24
5.2.3. Magnetska rezonancija srca.....	26

5.2.4. Laboratorijski testovi.....	28
5.3. Dijagnostika osnovne bolesti .....	28
6. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI.....	31
6.1. Terapije specifične za bolest.....	31
6.2. Zbrinjavanje srčanih simptoma i komplikacija.....	35
7. ZAKLJUČAK .....	37
8. ZAHVALE.....	38
9. LITERATURA.....	39
10. ŽIVOTOPIS .....	43

# SAŽETAK

## Srčane komplikacije Fabrijeve bolesti

Nika Barbara Pravica

Fabrijeva bolest je rijetka, multisistemska X-vezana nasljedna lizosomska bolest nakupljanja, u kojoj nedostatna aktivnost enzima  $\alpha$ -galaktozidaze A dovodi do nakupljanja globotriaolceramida u zahvaćenim tkivima u tijelu. Srčane komplikacije Fabrijeve bolesti javljaju se u sklopu klasične varijante bolesti s ranim početkom, koja se češće viđa u muškaraca, i u sklopu srčane ili atipične varijante bolesti s kasnijim početkom. Srčane komplikacije Fabrijeve bolesti uključuju hipertrofiju lijeve klijetke, fibrozu miokarda, valvularnu bolest, zatajenje srca, aritmije, koronarne komplikacije i iznenadnu srčanu smrt. Ove komplikacije imaju veliki prognostički utjecaj na Fabrijevu bolest te predstavljaju glavni uzrok smrti bolesnika. Najčešće korištene metode u dijagnostici srčanih komplikacija su elektrokardiografija, ehokardiografija, magnetska rezonancija srca i određivanje laboratorijskih biomarkera. Napredak u slikovnim metodama prikaza srca poboljšao je dijagnozu i evaluaciju Fabrijeve kardiomiopatije, a uz bolje razumijevanje patofiziologije bolesti, i terapijske opcije specifične za Fabrijevu bolest brzo se razvijaju. Osnovni cilj liječenja jest spriječiti progresiju bolesti i ireverzibilno oštećenja organa. Glavni trenutno odobreni tretmani specifični za Fabrijevu bolest uključuju enzimsku nadomjesnu terapiju (ERT) i farmakološko šaperonsko liječenje migalastatom. Započeto u ranoj fazi bolesti, liječenje postiže bolji ishod, može usporiti progresiju bolesti te ima pozitivan učinak na srčane komplikacije, stoga su pravodobno prepoznavanje i rani početak liječenja ključni. Nastale srčane komplikacije zbrinjavaju se konvencionalnim liječenjem u skladu s važećim smjernicama, uz nekoliko upozorenja u skladu sa samom prirodom Fabrijeve bolesti. Suradnja raznih specijalista i stručnjaka te holistički pristup liječenju esencijalni su za optimalnu skrb ovih bolesnika koji zahtijevaju cijeloživotno praćenje. Cilj ovog rada je

pružiti cjelovit pregled dosadašnjih spoznaja o patofiziologiji, dijagnozi, pristupu i liječenju srčanih komplikacija Fabrijeve bolesti.

**Ključne riječi :** Fabrijeva bolest, kardiomiopatija, liječenje, srce



# SUMMARY

## Cardiac involvement in Fabry disease

Nika Barbara Pravica

Fabry disease (FD) is a rare, multisystemic X-linked inherited lysosomal storage disorder, in which the deficient activity of the enzyme  $\alpha$ -galactosidase A leads to the accumulation of globotriaosylceramide in affected tissues in the body. Cardiac involvement in Fabry disease occurs as a part of the classic, early-onset variant of the disease, more commonly seen in men, as well as in the cardiac or atypical, late-onset variant of the disease. Cardiovascular involvement can manifest as a left ventricular hypertrophy, myocardial fibrosis, valve disease, heart failure, arrhythmias, coronary complications and sudden cardiac death. These complications carry a major prognostic impact on Fabry disease, representing the main cause of death in patients. Most commonly used diagnostic methods in evaluation of cardiac involvement include electrocardiography, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging and laboratory biomarkers. Advances in cardiac imaging techniques have improved the diagnosis and staging of Fabry cardiomyopathy, while with the better understanding of pathophysiology of the disease, the FD-specific treatment landscape is evolving rapidly. The main goal of the treatment is to prevent disease progression and irreversible organ damage. Currently, the main approved FD-specific treatments include enzyme replacement therapy (ERT) and the pharmacological chaperone migalastat. If instituted early in the disease course, the treatment has shown to achieve a better outcome and might slow the disease progression, while also having a positive effect on cardiac complications. Therefore, early recognition and treatment are crucial. Cardiac complications are treated with conventional treatment by the current guidelines, incorporating a few caveats considering the very nature of Fabry's disease. The cooperation of various specialists and experts as well as a holistic approach to treatment are essential for optimal care of these patients who require lifelong monitoring. The goal of this thesis is to provide a comprehensive overview of current

knowledge on the pathophysiology, diagnosis, approach and the treatment of cardiac complications of Fabry disease.

**Key words:** cardiomyopathy, Fabry disease, heart, treatment

## 1. UVOD

Obzirom na incidenciju manju od 5 na 10 000, odnosno 1 na 2 000 osoba, lizosomske bolesti nakupljanja u Europskoj uniji klasificiraju se kao rijetke bolesti. Obzirom da je rijetkih bolesti mnogo, ukupan broj oboljelih nije zanemariv. Procjena da će 1 od 17 građana Europske unije tijekom svog života oboljeti od rijetke bolesti sugerira kako će se većina zdravstvenog osoblja tijekom svog radnog vijeka s istima susresti, te se u tome očituje važnost njihova prepoznavanja i pravovremenog liječenja. (1)

Do danas je identificirano više od 70 lizosomskih bolesti nakupljanja koje se na osnovu specifičnog metabolita do čijeg nakupljanja dolazi dijele u dvije podskupine - mukopolisaharidoze i sfingolipidoze. Fabrijeva bolest druga je najčešća sfingolipidoza nakon Gaucherove bolesti. (2,3)

Fabrijeva bolest (engl. *Fabry's disease*, FD) rijetka je X vezana nasljedna bolest uzrokovana nedostatnom aktivnosti enzima  $\alpha$ -galaktozidaze A ( $\alpha$ -Gal A) uslijed čega dolazi do nakupljanja globotriaozilceramida (GB3) u različitim stanicama i tkivima u tijelu. Posljedično tome dolazi do multisistemskog oštećenja raznih zahvaćenih organa, uključujući i srce. (4,5)

Zahvaćenost srca Fabrijevom bolešću predstavlja glavni uzrok narušene kvalitete života i glavni uzrok smrti u oboljelih osoba. Obično se manifestira kao hipertrofija lijeve klijetke, fibroza miokarda, zatajenje srca i aritmije. Zahvaćenost srca Fabrijevom bolešću također se smatra neprepoznatim uzrokom zatajenja srca s očuvanom ejskijskom frakcijom, kao i ventrikularne aritmije u muškaraca starijih od 30 godina i žena starijih od 40 godina. (4)

Nakon uvođenja enzimske nadomjesne terapije (engl. *enzyme replacement therapy*, ERT), rano prepoznavanje Fabrijeve bolesti te dobra diferencijalna dijagnoza mogućih uzroka hipertrofije lijeve klijetke postali su ključni u ograničavanju progresije bolesti. Napredak u razumijevanju patofiziologije Fabrijeve bolesti i razvoj srčanih slikovnih metoda poboljšali su dijagnostičke i terapijske pristupe srčanim manifestacijama Fabrijeve bolesti. (4)

Cilj ovog diplomskog rada jest pružiti sveobuhvatan pregled trenutnog znanja o patofiziologiji, dijagnostici te pristupu i liječenju srčanih komplikacija Fabrijeve bolesti.

## 2. OPĆE ZNAČAJKE FABRIJEVE BOLESTI

Fabrijeva bolest prvi je puta opisana 1898. godine kao angiokeratoma corporis diffusum, a opisali su ju liječnici dermatolozi Johannes Fabry u Njemačkoj i William Anderson u Engleskoj, zbog čega se bolest ponekad naziva i Anderson - Fabrijeva bolest. (6)

Smatra se da se incidencija Fabrijeve bolesti u svijetu kreće između 1: 40 000 i 117 000 osoba, iako takva incidencija može biti rezultat značajnog podcjenjivanja bolesti s obzirom na nedovoljno prepoznavanje simptoma, varijabilnost kliničke slike (obzirom na rezidualnu aktivnost  $\alpha$ -Gal A i spol pacijenata) i odgođene ili pogrešne dijagnoze. (7,3) Mnoge nedavne publikacije, temeljene na inicijativama za probir novorođenčadi, otkrile su neočekivano visoku prevalenciju bolesti – čak 1 na otprilike 3100 novorođenčadi u Italiji. Ipak, kada se vjerojatno benigna varijabilnost gena koji kodira za  $\alpha$ -galaktozidazu A (GLA) isključi, prevalencija od oko 1 na 8000 novorođenčadi je izglednija. (7) U Republici Hrvatskoj od ove bolesti boluje 40ak osoba. (8)

Klinički znakovi Fabrijeve bolesti u odraslih osoba uključuju varijabilnu kombinaciju bubrežne, neurološke i srčane disfunkcije. Od pojave prvih znakova i simptoma bolesti do postavljanja dijagnoze prosječno prođe 15 godina. Do toga dolazi zbog rijetkosti same bolesti i posljedične slabe osviještenosti liječnika o njoj, ali i zbog raznolikosti i nespecifičnosti simptoma i znakova kojima se prezentira. (7)

Bolest je progresivnog karaktera te dovodi do prijevremene smrti, s vrhuncem u petom desetljeću za muškarce i sedmom desetljeću za žene. (3) Prema podacima iz Registra za Fabrijevu bolest (engl. *Fabry Registry* (NCT00196742)) kardiovaskularne komplikacije čine vodeći uzrok smrtnosti, a postotak pacijenata koji uslijed njih umiru iznosi 40%. Manje od 10% pacijenata umire uslijed neuroloških ili bubrežnih komplikacija. (7)

## 2.1. Genetička podloga Fabrijeve bolesti

Fabrijeva bolest je nasljedna bolest koja se prenosi X vezano recesivno. Upravo zbog toga načina nasljeđivanja bolest je češća u muškaraca, iako i žene zahvaćene ovom bolešću bivaju sve češće prepoznate, vjerojatno zbog efekta inaktivacije X kromosoma. (9,10) Žene su nositeljice defektnoga gena, ali proces lionizacije (nasumične inaktivacije jednoga X kromosoma) rezultira mozaicizmom, u kojem neke stanice imaju normalan alel, a neke mutirani. Posljedično dolazi do raznovrsnih manifestacija bolesti. (4) Klinički spektar bolesti u žena kreće se od asimptomatskih bolesnica do onih s klasičnim, teškim fenotipom opisanim kod pogođenih muškaraca, s još mnogo kliničkih prezentacija između dvije opisane. (14)

Fabrijeva bolest posljedica je mutacije u GLA genu koja rezultira djelomičnim ili potpunim nedostatkom aktivnosti lizosomalnog enzima  $\alpha$ -galaktozidaze A ( $\alpha$ -Gal A). (10,3) Gen je smješten na dugom kraku X kromosoma (Xq22) i sastoji se od 7 egzona. Prepoznate su brojne mutacije koje dovode do razvoja bolesti uključujući pogrešne (engl. *missense*) i besmislene (engl. *nonsense*) točkaste mutacije, mutacije prekrajanja (engl. *splicing*), male delecije ili insercije te velike delecije. Do danas je otkriveno više od 900 ovakvih mutacija, a većina njih negativno utječe na funkciju enzima  $\alpha$ -Gal A. (3)

GLA mutacije koje rezultiraju praktički nultom enzimskom aktivnošću (<5% normalnoga prosjeka aktivnosti) povezane su s teškim, klasičnim fenotipovima bolesti koji su karakterizirani ranim razvojem kliničkih manifestacija, u djetinjstvu ili adolescenciji. U odrasloj dobi, ovi pacijenti također mogu patiti od srčanih, bubrežnih i neuroloških komplikacija. Nasuprot tome, GLA mutacije koje dovode do neke rezidualne enzimске aktivnosti povezane su s atenuiranim (atipičnim) fenotipovima, s kasnim početkom, koji su karakterizirani razvojem srčanih, bubrežnih i/ili cerebrovaskularnih manifestacija u odrasloj dobi. (11)

Mjerenje  $\alpha$ -Gal A u plazmi pacijenata s Fabrijevom bolešću generalno otkriva manje od 2% normalne aktivnosti enzima. Važno je napomenuti kako je 5–10% ostatke aktivnosti enzima dovoljno da spriječi klinički značajnu GB3 akumulaciju. (10)

## 2.2. Klinička slika Fabrijeve bolesti

Fabrijeva bolest može se manifestirati na dva načina – klasičnom i atipičnom varijantom. (12)

### 2.2.1. Klasična varijanta Fabrijeve bolesti

Pacijenti koji imaju vrlo malu ili nikakvu aktivnost enzima  $\alpha$  - Gal A razvijaju klasičnu varijantu Fabrijeve bolesti, poznatu i pod nazivima teška, ranonastajuća varijanta. (4,3) Uglavnom se opaža u muškaraca, a prvi simptomi mogu se pojaviti u djetinjstvu ili adolescenciji. (5) Iako se do nedavno smatralo da žene imaju samo blage simptome Fabrijeve bolesti, istraživanje koje su 2008.godine proveli Hopkin i suradnici na pedijatrijskoj populaciji ukazuje kako i oboljele žene tijekom djetinjstva mogu iskusiti značajne simptome i ozbiljne manifestacije Fabrijeve bolesti. Ipak, u istraživanju je potvrđeno kako se simptomi u oboljelih dječaka javljaju oko 3 godine ranije nego u oboljelih djevojčica te s većom prevalencijom. (13)

Kliničke manifestacije ove bolesti mogu biti raznovrsne te mogu zahvatiti brojne organske sustave. Jedan od najranijih simptoma Fabrijeve bolesti, prisutan u 60-80% oboljelih djevojčica i dječaka jest bol. Opisane su epizodične krize (tzv. Fabrijeve krize) karakterizirane vrlo jakim, gorućom boli u ekstremitetima (akroparestezije) te kronična bol u vidu parestezija. Opisane krize mogu biti provocirane febrilitetom, promjenom temperature, stresom, umorom i fizičkom aktivnošću. (14)

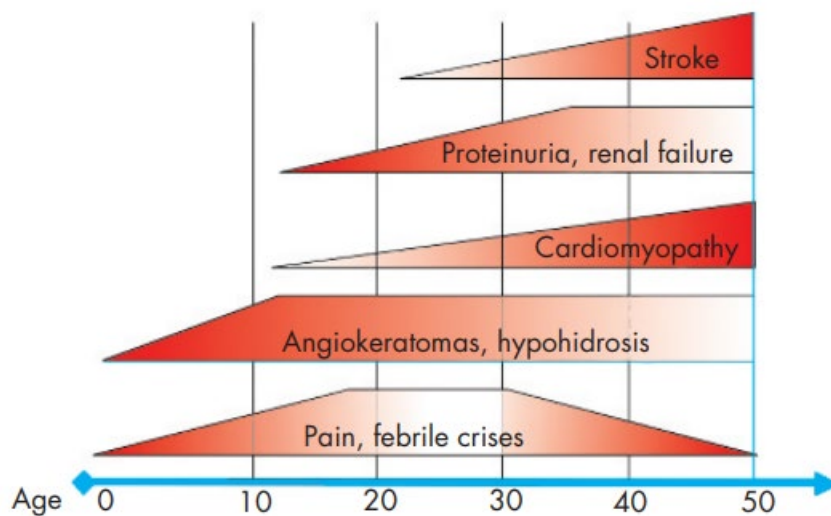
Drugi po učestalosti simptomi prisutni u djetinjstvu, a koji se nastavljaju i tokom odrasle dobi, jesu gastrointestinalni simptomi poput grčeva, proljeva, mučnine i povraćanja. (13,14) Dolazi i do promjena u znojenju – hipohidroze i anhidroze, te pojave najuočljivijeg ranog kliničkoga znaka Fabrijeve bolesti, angiokeratoma, koji se tipično nalaze na preponama, stražnjici, pupku i bedrima te mogu biti udruženi s teleangiektazijama. Od simptoma se također mogu naći tinitus, gubitak sluha te promjene na rožnici oka (cornea verticillata). (14)

Bolest napreduje u odrasloj dobi te dolazi do razvoja srčanih, bubrežnih i cerebrovaskularnih komplikacija. (3) Tipičan razvoj bolesti u muškarca s klasičnom varijantom Fabrijeve bolesti prikazan je na Slici 1.

Bubrežne komplikacije Fabrijeve bolesti nastaju taloženjem GB3 u glomerularnom endotelu, mezangijalnim i intersticijskim stanicama, podocitima, bubrežnim tubulima i arteriolama. (14) Analizom podataka iz Registra za Fabrijevu bolest pokazano je da je u pacijenata u dobi starijoj od 40 godina, 41% muškaraca i 20% žena bilo u stadijima 3-5 kronične bubrežne bolesti. (15) Oštećenje bubrega često počinje mikroalbuminurijom i proteinurijom u 2. i 3. desetljeću života za koje se vjeruje da izravno doprinose napredovanju Fabrijeve nefropatije. S godinama, proteinurija se pogoršava te se razvoj azotemije obično javlja između 3. i 5. desetljeća života. U ovoj fazi bolesti dominiraju fibroza, skleroza i tubularna atrofija koje najavljuju završni stadij bubrežne bolesti, koja se obično javlja kod oboljelih muškaraca u 4. i 5. desetljeću života. (14)

Cerebrovaskularne komplikacije rezultat su multifokalne zahvaćenosti malih krvnih žila mozga u kojima zbog odlaganja GB3 dolazi do sužavanja lumena intrakranijalnih arteriola i posljedične ishemije. (14,6) Javlja se širok spektar znakova i simptoma koji variraju u težini od blagih do vrlo teških, a neki od njih su glavobolje, vrtoglavice, tranzitorne ishemijske atake, ishemijski moždani udari i rjeđe, vaskularna demencija. Koristeći podatke iz Registra za Fabrijevu bolest procjenjuje se kako je prevalencija moždanog udara u oboljelih muškaraca 6.9%, a u žena 4,3%, što je mnogo više nego u općoj populaciji. Prosječna dob kada dolazi do moždanog udara u muškaraca je 39 godina, a u žena 46. (14)

Srčane komplikacije FD uključuju ventrikularnu hipertrofiju i fibrozu, valvularnu bolest srca, zatajenje srca, anginu, aritmije i poremećaje srčanog provođenja, infarkt miokarda te iznenadnu srčanu smrt. (11,10) Prosječna dob u kojoj dolazi do komplikacija u muškaraca je  $29.2 \pm 14.4$  godine, a u žena  $34.5 \pm 17.6$  godina. (11) Navedene komplikacije bit će detaljnije opisane u nastavku ovog diplomskog rada.



**Slika 1.** Tipičan razvoj bolesti u muškarca s klasičnom varijantom Fabrijeve bolesti. Preuzeto iz (16).

### 2.2.2. Atipična varijanta Fabrijeve bolesti

Za razliku od prethodne varijante, atipična varijanta Fabrijeve bolesti javlja se ukoliko postoji rezidualna aktivnost enzima  $\alpha$  - Gal A koja uobičajeno varira između 2 i 20% normalne aktivnosti. U ovoj varijanti ili nije prisutan nijedan ili je prisutno svega nekoliko karakterističnih simptoma klasične varijante bolesti, a simptomi su ograničeni predominantno na jedan organski sustav. (14) Iako su žene te koje generalno imaju blaže simptome i znakove bolesti sa sporijom progresijom, muškarci također mogu imati ovu varijantu bolesti ovisno o rezidualnoj aktivnosti  $\alpha$  - Gal A. (17,3)

Bolest se javlja značajno kasnije nego u klasičnoj varijanti, između 4. i 6. desetljeća života i često je dijagnosticirana slučajno, primjerice tokom dijagnostičke obrade proteinurije, zatajenja bubrega, neobjašnjene hipertrofije lijevog ventrikula ili aritmije. (14,5)

Unutar atipične varijante postoji sub-klasifikacija na „srčanu varijantu“ i „bubrežnu varijantu“ bolesti obzirom na prisutnost predominantno srčanih, odnosno bubrežnih, manifestacija. (14)



Srčana varijanta najraširenija je atipična varijanta Fabrijeve bolesti. Očituje se srčanim manifestacijama bez očitih znakova sistemske bolesti. Manifestacije uključuju kardiomegaliju, elektrokardiografske abnormalnosti koje odgovaraju kardiomiopatiji, neopstruktivnu hipertofičnu kardiomiopatiju i infarkt miokarda. (14) Najčešće se prezentira kao koncentrična hipertrofija lijevog ventrikula otprilike u 5. desetljeću života. (17) Dokazano je kako srčano oštećenje može biti opsežno kao u klasičnom obliku bolesti, pogotovo u muškaraca, ali do takvog oštećenja dolazi 15 godina kasnije nego u klasičnom obliku. Prognoza je slična u obje varijante bolesti, no hipertrofija lijevog ventrikula (engl. *left ventricular hypertrophy*, LVH) može biti teža u pacijenata s atipičnom srčanom varijantom obzirom na kasno prepoznavanje bolesti. (7) Inicijalno se ova varijanta smatrala rijetkom, no studija provedena u Japanu pokazala je da je 7 (3%) od 230 muškaraca dijagnosticiranih s lijevom ventrikularnom hipertrofijom zapravo imalo klinički nesuspektnu Fabrijevu bolest, tj. da boluju od njene atipične varijante. Stoga bi se ista svakako trebala razmatrati u diferencijalnoj dijagnozi neobjašnjene lijeve ventrikularne hipertrofije jer ova studija pokazuje da je srčana atipična varijanta Fabrijeve bolesti mnogo češća nego što se prije vjerovalo. (18) Nedavno je opisano kako su specifične mutacije odgovorne za nastanak ove varijante bolesti, posebice p.N215S mutacija koja je najčešća u bolesnika bijele rase. (7)

### **3. PATOFIZIOLOGIJA SRČANIH MANIFESTACIJA U FABRIJEVOJ BOLESTI**

Nedostatna aktivnost  $\alpha$ -Gal A u Fabrijevoj bolesti dovodi do progresivnog nakupljanja GB3 u svim tjelesnim stanicama koje sadrže lizosome. Proces započinje *in utero* i vjerojatno je glavni patogenetski okidač bolesti. (12)

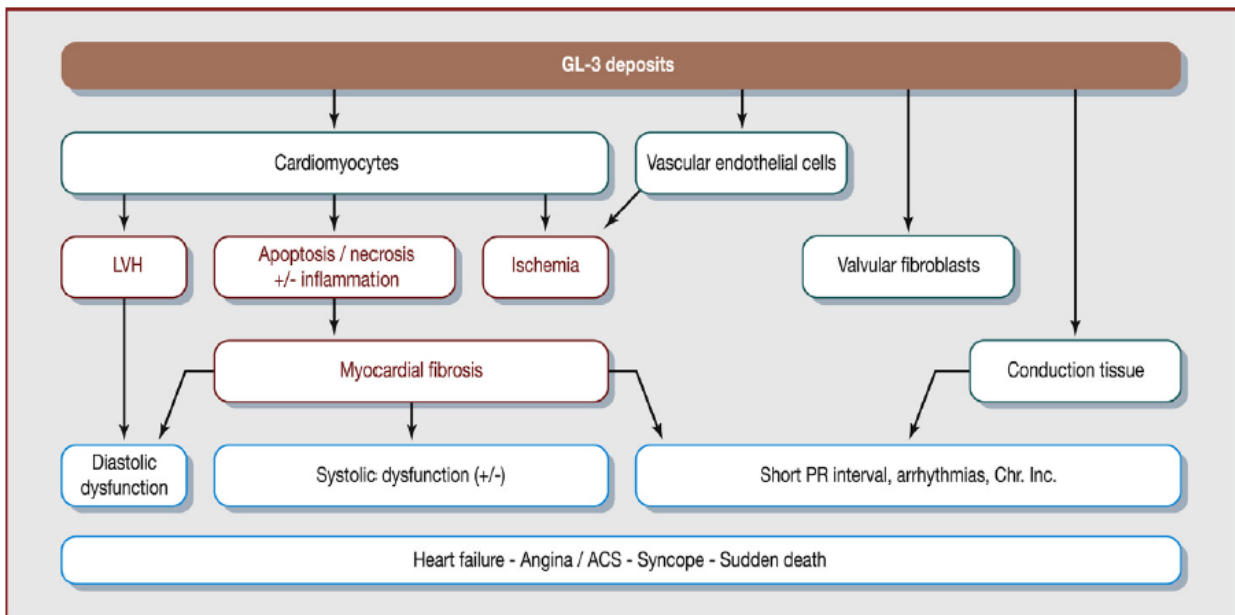
Fabrijeva bolest (FD) dovodi do nakupljanja GB3 u gotovo svim srčanim stanicama, međutim mehanizmi kojima nakupljanje supstrata dovodi do stanične disfunkcije ili oštećenja organa ostaju slabije definirani. (11) Zajedno s mehaničkim učincima, nakupljanje GB3 također aktivira sekundarne procese koji dovode do biokemijskih i funkcionalnih oštećenja u miocitima. (4)

Akumulacija GB3 može utjecati na funkciju mitohondrija izravno nakupljanjem unutar mitohondrijske membrane ili neizravno sprječavanjem mitofagije. Na oba načina vjerojatno pridonosi smanjenju aktivnosti enzima dišnog lanca, kako je dokazano u fibroblastima, te interferira s proizvodnjom energije. (11, 4) Akumulacija supstrata i oštećenje organela također dokazano induciraju oksidativni stres te potiču veću proizvodnju proupalnih citokina, posreduju apoptozu i induciraju endotelnu disfunkciju. (11) Birket i sur. pokazali su pojačanu funkciju natrijevih i kalcijevih kanala u FD kardiomiocitima, dobivenima iz inducirane pluripotentne matične stanice, koja je rezultirala višim i kraćim spontanim akcijskim potencijalima. Ovi nalazi sugeriraju da bi pohranjeni glikosfingolipidi mogli mijenjati ekspresiju ionskih kanala i/ili promet stanične membrane mijenjajući tako električna svojstva kardiomiocita. (4)

Akumulacija GB3 aktivira uobičajene signalne putove koji vode do hipertrofije, upale, apoptoze, nekroze i fibroze. Sukladno tome, anatomska patološka analiza srca bolesnika s FD pokazala je hipertrofiju kardiomiocita, apoptozu i nekrozu miocita, upalni infiltrat, zamjensku i intersticijsku fibrozu, zadebljanje valvula te zadebljanje vaskularne intime i medije s posljedičnim vaskularnim suženjem. (11)

Akumulacija GB3 pogađa sve tipove srčanih stanica i tkiva, uključujući miocite, endotelne i glatke mišićne stanice intramiokardijalnih žila, endokard, valvularne fibroblaste i provodno tkivo. Akumulacija GB3 u miokardu dovodi do progresivne LVH i dijastoličke disfunkcije. Zahvaćenost intramuralnih krvnih žila uzrokuje strukturne i funkcionalne promjene izazivajući tako miokardijalnu ishemiju, a fibroza i zahvaćenost provodnog tkiva odgovorni su za nastanak ventrikularnih aritmija i drugih poremećaja provođenja. (4)

Slika 2 nudi sažet prikaz oštećenja srca u Fabrijevnoj bolesti koje dovodi do kliničkih posljedica.



**Slika 2.** Patofiziologija oštećenja srca i kliničkih posljedica u Fabrijevoj bolesti. Preuzeto iz (7).

Kardiomiocitna i endotelna disfunkcija u Fabrijevoj bolesti javljaju se prije početka kliničkih manifestacija, te su stoga tretmani specifični za bolest učinkovitiji kada se primjenjuju u ranim fazama bolesti, prije nego što dođe do ireverzibilne fibroze tkiva. (7)

#### 4. SRČANE KOMPLIKACIJE FABRIJEVE BOLESTI

Srčane komplikacije mogu se javiti u sklopu klasične varijante FD u kojoj dolazi do razvoja srčanih manifestacija u odrasloj dobi i/ili u sklopu atipične varijante FD (srčane varijante) u kojoj je srce predominantno zahvaćen organ.

Srčane komplikacije FD uključuju ventrikularnu hipertrofiju i fibrozu, valvularnu bolest srca, zatajenje srca, anginu, aritmije i poremećaje srčanog provođenja, infarkt miokarda te iznenadnu srčanu smrt. (11,10)

Srčani znakovi ili simptomi prijavljeni su u oko 60% slučajeva oboljelih muškaraca i 50% oboljelih žena. (11,19)

Prema rezultatima međunarodnog istraživanja FOS (engl. *Fabry Outcome Survey*) od ukupnog broja pacijenata s bilo kojim kardiološkim simptomom njih oko 23% patilo je od dispneje ili zatajivanja srca, oko 22% od angine i bolova u prsima, oko 27% od palpitacija i aritmija, oko 3% od sinkope, oko 2% od infarkta miokarda, oko 16% pacijenata imalo je abnormalnosti provođenja, oko 34% klinički prepoznatu lijevu ventrikularnu hipertrofiju te oko 15% klinički prepoznatu valvularnu bolest srca. (19)

Od srčanih simptoma koji se pojavljuju u FD, dispneja se može pripisati dijastoličkoj ili sistoličkoj disfunkciji LV, aritmijama i/ili valvularnoj regurgitaciji, pojava palpitacija pripisuje se aritmijama, potencijalni mehanizam nastanka anginozne boli jest hipertrofija LV i smanjena koronarna opskrba, a sinkopa se može javiti zbog aritmija, AV bloka ili zbog opstrukcije izlaznog trakta lijeve klijetke. (10)

Srčani simptomi bili su prvi, prezentirajući simptomi FD u 13% muškaraca i 10% žena. (11)

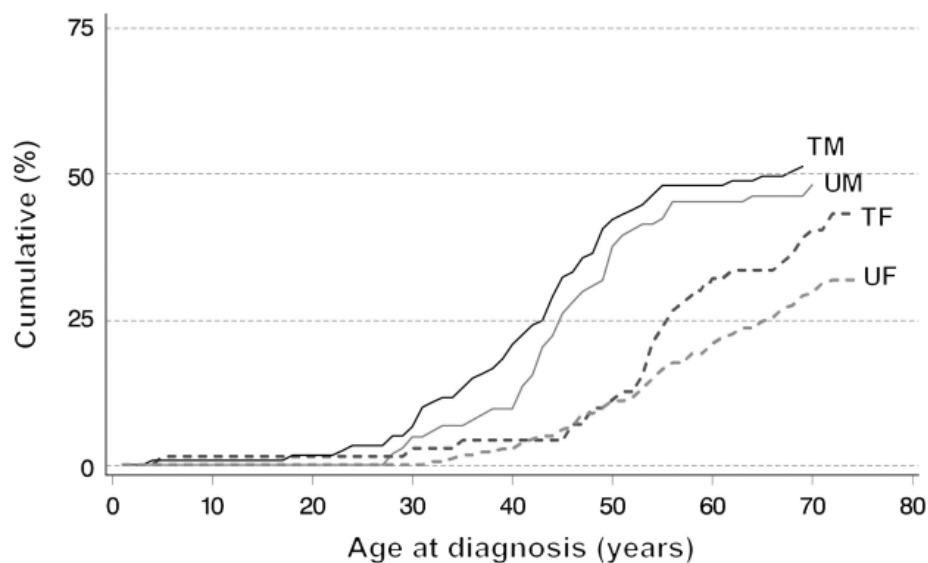
Unatoč dostupnim terapijama i potpornom liječenju, srčane komplikacije imaju veliki prognostički učinak u FD i predstavljaju glavni uzrok smrti u ovih bolesnika. (11)

#### **4.1. Ventrikularna hipertrofija – Fabrijeva kardiomiopatija**

Kao što je ranije opisano, u FD dolazi do taloženja GB3 u stanicama miokarda te je Fabrijeva kardiomiopatija histološki karakterizirana hipertrofijom i vakuolizacijom miocita. Međutim, samo nagomilavanje GB3 nije dovoljno da objasni puni opseg abnormalnosti miokarda opaženih u pacijenata oboljelih od Fabrijeve bolesti. Vjerojatno se radi o kombinaciji različitih procesa (taloženje metabolita, porast trofičkog faktora kao što je lizo-Gb3 i neurohormonalna aktivacija u plazmi) koji induciraju hipertrofiju i remodeliranje intersticija, što naposljetku rezultira nastankom Fabrijeve kardiomiopatije. (12)

Glavno obilježje Fabrijeve kardiomiopatije jest zadebljanje stijenke lijevog ventrikula. Ono se rijetko viđa u oboljele djece, općenito je više izraženo u oboljelih muškaraca, te se uobičajeno ne javlja prije trećeg ili četvrtog desetljeća života ukoliko se radi o klasičnom obliku bolesti. (20) Ukupna prevalencija LVH u neliječenih pacijenata iznosi 33% u žena i 53% u muškaraca. (19) Obzirom na prevalenciju, LVH je glavna srčana

komplikacija Fabrijeve bolesti. Prosječna dob pacijenata s LVH bila je  $54 \pm 13$  godina u neliječenih i  $43 \pm 17$  godina u liječenih žena, dok je u neliječenih muškaraca ista iznosila  $45 \pm 9$  godina, a u liječenih  $35 \pm 14$  godina. Također, nađeno je kako se prevalencija LVH povećava s godinama u obje skupine pacijenata, tretiranih i netretiranih, kao što je vidljivo na Slici 3. (19)



**Slika 3.** Kumulativna prevalencija ehokardiografski dijagnosticirane LVH u neliječenih žena (engl. *untreated females*, UF) i muškaraca (engl. *untreated males*, UM) i liječenih žena (engl. *treated females*, TF) i muškaraca (engl. *treated males*, TM). Preuzeto iz (19).

LVH koja nastaje uslijed FD najčešće je koncentrična i simetrična. (11) Tipičan uzorak koji se viđa u ovoj kardiomiopatiji jest koncentrično zadebljanje bez opstrukcije izlaznog trakta lijeve klijetke. Sistolička funkcija, mjerena ejskijskom frakcijom, u ovih je pacijenata normalna. Ova karakteristika može biti korisna prilikom razlučivanja Fabrijeve bolesti od idiopatske hipertrofične kardiomiopatije (HCM). Tipična je očuvana globalna ejskijska frakcija u kombinaciji s ranim stadijima dijastoličke disfunkcije. (12) Drugo tipično obilježje Fabrijeve kardiomiopatije su prominentni papilarni mišići (Slika 4), dok su anomalije papilarnih mišića, kao što je anteriorni pomak u smještaju anterolateralnog papilarnog mišića ili izravna insercija papilarnog mišića na mitralni

zalistak, vrlo specifične za HCM. (11) Nadalje, binarni znak (engl. *binary sign*), karakteriziran svijetlim endokardijalnim slojem i okolnom hipoehogenošću intraventrikularnog septuma, može se vidjeti u FD pacijenata. (21) Ovaj znak u korelaciji je s karakterističnim uzorkom raspodjele glikosfingolipida na histološkom pregledu te se stoga nekoć smatrao važnim obilježjem Fabrijeve kardiomiopatije, međutim kasnije se pokazalo da je ipak nepouzdan marker, s procijenjenom osjetljivošću od 28% i specifičnošću od 80%, koji se pojavljuje i u ostalim tipovima LVH. (11,21) Završni stadij Fabrijeve kardiomiopatije karakteriziran je fibrozom koja je ograničena na bazalni postero-lateralni zid lijevog ventrikula. Fibroza miokarda funkcionalno dovodi do abnormalnosti u kretanju klijetke (diskinezija) i čini se kako predstavlja glavni uzrok aritmijama kao što su bradiaritmije i maligne ventrikularne aritmije koje dovode do loše prognoze pacijenata. (12)



**Slika 4.** Hipertrofija lijevog ventrikula nastala zbog Fabrijeve bolesti. Transtorakalni ehokardiogram 70godišnjeg pacijenta pokazuje tešku simetričnu LVH s prominentnim papilarnim mišićima u tri prikaza. (A) parasternalna duga os (B) prikaz četiri šupljine (C) parasternalna kratka os. Preuzeto iz (11).

Zahvaćenost srca Fabrijevom bolešću fenotipski oponaša hipertrofičnu kardiomiopatiju, i obično se prezentira kroz bolesnika s koncentričnom hipertrofijom lijeve klijetke bez opstrukcije izlaznog trakta lijeve klijetke. Međutim, spektar Fabrijeve kardiomiopatije obuhvaća sve fenotipove hipertrofične kardiomiopatije pa se bolest može prezentirati i drugačije. (22,21) Nalazi koji se tako još mogu vidjeti su asimetrična septalna hipertrofija, apikalna hipertrofija, ekscentrična hipertrofija i dinamička

opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke izazvana sistoličkim anteriornim gibanjem mitralnog zalistka provocirana tjelesnom aktivnošću, ili opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke u mirovanju, oponašajući tako klasičnu HCM. (11,21)

Osim LVH, hipertrofija desnog ventrikula (RVH) također je česta te može napredovati do dilatacije desnog ventrikula. (23) RVH dobro korelira s LVH i ukupnom težinom bolesti te iako njena prisutnost i opseg odražavaju stupanj zahvaćenosti srca u FD, RVH i sistolička funkcija desnog ventrikula ne mogu se promatrati kao neovisne varijable povezane s ishodom bolesti. Zahvaćenost bubrega i LVH ostaju glavni prediktori ishoda FD, predviđajući veće kardiološke i ne kardiološke događaje. (24)

Postojanje LVH povezano je sa značajno većom učestalošću pojave srčanih simptoma, aritmija i bolesti zalistaka. (19)

## **4.2. Aritmije i poremećaji provođenja**

U pacijenata s Fabrijevom bolešću visoka je učestalost aritmija i poremećaja provođenja. Atrijske aritmije mogu biti rezultat taloženja supstrata u atriju i dilatacije atrija, a fibroza miokarda, učestala u ovih pacijenata, pogoduje nastanku ventrikularnih aritmija. (19) Kao posljedicu disritmija i poremećaja provođenja pacijenti mogu iskusi simptome kao što su palpitacije i sinkopa. Palpitacije ili dokumentirana aritmija opažene su u 15.3% neliječenih muškaraca i 21.3% neliječenih žena, dok je sinkopa prijavljena u 5.6% slučajeva neliječenih muškaraca i 2.4% neliječenih žena. Osim što uzrokuju navedene simptome, aritmije mogu biti jedan od podležećih mehanizama nastanka moždanog udara i tranzitornih ishemijskih ataka u pacijenata s Fabrijevom bolešću. (11,19)

U sklopu disritmija u FD opisane su bradikardije i poremećaji provođenja te tahidisritmije atrija i ventrikula. (11) Aritmije atrija, kao što je fibrilacija atrija (FA), češće su od ventrikularnih aritmija. (20)

U ranijem stadiju bolesti, GB3 akumulacija može dovesti do ubrzanog atrioventrikularnog provođenja impulsa, što se prezentira skraćenim PR intervalom. Iako postoje dokazi o slučajevima pacijenata s kratkim PR intervalom i postojanjem

akcesornih (pomoćnih) puteva provođenja, najvjerojatniji uzrok skraćenog PR intervala smatra se pojačano AV provođenje, a ne ventrikularna preekscitacija. Kako bolest napreduje, akumulacija metabolita i fibroza dovode do usporavanja provođenja impulsa, AV bloka, blokova grana i disfunkcije sinus čvora, što može rezultirati potrebom za ugradnjom srčanog elektrostimulatora (engl. *pacemaker*). Učestalost pojave bloka grane i potpunog AV bloka, kao i trajanje QRS kompleksa, povećava se s godinama. (11) Dakle, ubrzano AV provođenje često je u mlađih FD bolesnika i odražava se kao skraćeni PR intervali na elektrokardiogramu, dok se produljeni PR interval može uočiti u starijih pacijenata s FD. (20) U 72% pacijenata zabilježena je bradikardija u mirovanju, a bradiaritmične epizode u njih 23%. (11)

Kad govorimo o opaženim tahidisritmijama, u istraživanju koje je pratilo 78 pacijenata u periodu od 1.9 godine, nađena je prevalencija perzistentne atrijske fibrilacije od 3.9%, a paroksizmalne FA od 13.3%. (25) Značajne ventrikularne aritmije i iznenadne srčane smrti također su prijavljene u FD. Studija od 1448 neliječenih pacijenata iz Međunarodnog registra za Fabrijevu bolest pronašla je ventrikularne aritmije u 14% oboljelih muškaraca i 20% oboljelih žena. (26) Ventrikularne aritmije mogu biti trajne / održane i neodržane (engl. *non-sustained ventricular tachycardia*, NSVT). U ranije spomenutom istraživanju prijavljeno je 8.3% pacijenata s neodržanom VT. (25) U jednom drugom istraživanju, neodržana VT prijavljena je u 21% slučajeva, a trajna VT, za koju se čini da joj je glavni mehanizam nastanka kruženje impulsa (engl. *re-entry*) povezan s fibrozom miokarda, nađena je u samo 1% pacijenata. (11)

Iznenadna srčana smrt pri ovoj komplikaciji ne javlja se samo uslijed ventrikularne tahikardije. U ranije spomenutom istraživanju, bradikardija koja zahtijeva uređaj bila je opisana u 6% pacijenata, što ukazuje na veći utjecaj mogućih nepovoljnih bradiaritmičnih kliničkih događaja za pacijente. (11) U tom smjeru kreću se i zaključci retrospektivne studije na 19 pacijenta liječenih ERT, u kojoj je primijećena visoka incidencija bradikardije i učestala potreba za elektrostimulacijom (engl. *pacings*), čime se također sugerira da bi iznenadna srčana smrt mogla više biti povezana s bradikardijom nego s (u ovom izvješću i rijetko registriranom) značajnom ventrikularnom aritmijom tj. tahiaritmijom. (26)



### 4.3. Valvularna bolest srca

Nakupljanje GB3 u fibroblastima srčanih zalistaka s vremenom može dovesti do komplikacija kao što su zadebljanje zalistaka, fibroza i pojava regurgitacije. Najviše su pogođeni zalisci lijeve strane srca, vjerojatno zbog većeg hemodinamskog stresa. (11) Valvularna bolest zabilježena je u ukupno 14,6% pacijenata, ali niska prevalencija operacije zalistaka u svim dobnim skupinama sugerira da su lezije nastale skladištenjem GB3 rijetko od hemodinamskog značaja. (19) Nastale regurgitacije obično su blagog do umjerenog stupnja i rijetko zahtijevaju intervenciju. (11)

Valvularne bolesti koje su česte u bolesnika s FD su aortna, mitralna i trikuspidna regurgitacija. (20) Prolaps mitralnog zaliska također je opisan, iako se danas zna da je manje raširen nego što se izvorno smatralo. (11) Stenotičke lezije koje se pripisuju samo učinku Fabrijeve bolesti su rijetke. (20) Istraživanje u jednom centru pokazalo je kako potencijalno nakupljanje GB3 u zaliscima ne inducira proliferaciju koja dovodi do valvularnih stenoza, i u njihovoj su kohorti otkivena samo dva bolesnika s blagom stenozom aortnog zaliska. Na temelju toga zaključeno je kako izgleda da u Fabrijevoj kardiomiopatiji valvularna stenoza ne predstavlja klinički problem. (27)

U tom istraživanju na 111 pacijenata s FD, najčešći nalazi bili su blaga mitralna (n=57), aortalna (n=17) i trikuspidalna (n= 38) regurgitacija. Umjerena aortalna, mitralna ili trikuspidalna regurgitacija bile su rijetke. Nađen je samo 1 prolaps mitralne valvule i sveukupno, niti jedan pacijent nije imao teške abnormalnosti srčanih zalistaka. 30 pacijenata imalo je sasvim normalan nalaz na zaliscima, i to su većinom bili mlađi pacijenti. Stariji pacijenti imaju više abnormalnosti zalistaka i to je osobito točno za mušku populaciju. Tijekom praćenja nisu zabilježene značajne promjene u smjeru razvoja hemodinamski relevantnih abnormalnosti srčanih zalistaka. (27)

Što se tiče mehanizma nastanka regurgitacije, osim taloženja metabolita, zadebljanje papilarnih mišića u oboljelih osoba predloženo je kao mehanizam nastanka mitralne regurgitacije. (20) Nadalje, u bolesnika s asimetričnom septalnom hipertrofijom, primijećen je tipičan sistolički anteriorni pomak prednjeg mitralnog listića koji pridonosi disfunkciji mitralnog zalistka. (28)

Proširenje korijena aorte također se može pojaviti u kasnim stadijima bolesti, pridonoseći tako aortnoj regurgitaciji. Degenerativne promjene u tuniki mediji aorte

zbog taloženja glikolipida mogu dovesti do dilatacije aorte u razini Valsalvinih sinusa i uzlaznog dijela aorte. (11) Ova komplikacija osobito pogađa muškarace, te njezina prevalencija raste s godinama. (20)

Zaključno, blage regurgitacije valvula LV često se opažaju, osobito u uznapredovalim stadijima Fabrijeve bolesti. Iako se čini da abnormalnosti zalistaka nisu glavno ograničenje za bolesnike s Fabrijevom kardiomiopatijom, razvoj njihove disfunkcije također doprinosi zatajenju srca. (27,11)

#### **4.4. Zatajenje srca**

Ventrikularna hipertrofija i fibroza u srcu rezultiraju dijastoličkom, a potom i sistoličkom disfunkcijom, koje zajedno s aritmijama i poremećajima provođenja, valvularnim bolestima i ishemijom miokarda doprinose zatajenju srca. (11)

Dispneja ili zatajenje srca prijavljeni su u 19.7% neliječenih žena i 19.4% neliječenih muškaraca. (19) Prevalencija zatajenja srca povećava se s dobi te tako u pacijenata starijih od 75 godina iznosi 34.6%. (11)

U većine pacijenata koji boluju od FD i koji se prezentiraju sa zatajenjem srca, ejskijska frakcija lijevog ventrikula je normalna i simptomi su uzrokovani povišenim dijastoličkim tlakovima u LV. U manjeg broja pacijenata s uznapredovalom bolešću može se primjetiti sistolička disfunkcija i teška valvularna bolest. (21)

Razine NT-proBNP-a u korelaciji su s klasom simptoma, masom LV, omjerom E/E' (pokazatelj tlaka punjenja lijeve klijetke) i veličine lijevog atrija, dosežući veće vrijednosti u bolesnika s LVH, dijastoličkom disfunkcijom i kasnom imbibicijom gadolinijem vidljivom na magnetskoj rezonanciji srca (engl. *late gadolinium enhancement*, LGE). Teško zatajenje srca (NYHA klasa III) zabilježeno je u 10% pacijenata s FD. (11)

Zatajenje srca nije opisano kao vodeći uzrok smrti u Fabrijevoj bolesti. (10)

#### 4.5. Koronarne komplikacije

Akumulacija GB3 rezultira hipertrofijom i proliferacijom glatkih mišićnih i endotelnih stanica te suženjem intramuralnih koronarnih krvnih žila. (11) Navedeni procesi mogu dovesti do simptoma i komplikacija.

Neki izvori navode incidenciju pojave angine u 22% muškaraca i 23 % žena s FD. (11) Prema rezultatima međunarodnog istraživanja FOS nađene učestalosti iznosile su između 19.4% i 29.6%, a prevalencija je ovisila o spolu te prethodnom liječenju pacijenata. Usprkos visokoj učestalost anginozne boli u prsima i kod muškaraca i kod žena, relativno je malo zabilježenih postupaka koronarne revaskularizacije ili događaja kao što je infarkt miokarda (s prevalencijom oko 2%). (19)

U istraživanju koje se fokusiralo na mehanizam i kliničku relevantnost bolova u prsima koji se učestalo javljaju u pacijenata s FD, angiografijom je utvrđeno da su epikardijalne koronarne arterije bile strukturno normalne, ali je u svima zabilježen spor protok. Histološki je nađeno značajno suženje lumena većine intramuralnih arterija. Opažena bolest malih krvnih žila (engl. *small vessel disease / coronary microvascular disease*) korelirala je s koronarnim sporim protokom i opsegom fibroze, a ista može pridonijeti ograničenju zbog simptoma i progresivnoj disfunkciji miokarda. (29)

Osim koronarne mikrovaskularne disfunkcije, nastanku angine može pridonijeti i koronarni vazospazam te može precipitirati poremećaje ritma i iznenadnu smrt. (11)

Opskrba miokarda kisikom također može biti oslabljena i dodatno smanjena opstrukcijom izlaznog trakta lijeve klijetke i povišenim tlakom punjenja u LV, koji smanjuje subendokardijalnu prokrvljenost. Uzeto zajedno s povećanom potrebom za kisikom uslijed hipertrofičnog miokarda, rezultat je ishemijska miokarda. Ishemija miokarda može biti asimptomatska ili se manifestirati kao angina i infarkt miokarda ili pak doprinijeti disritmijama i zatajenju srca. (11)

Oboljele osobe s anginom pokazuju ishemijsku miokarda na testu opterećenja, također se javljaju defekti perfuzije miokarda na pretrazi SPECT, te smanjen protok krvi u miokardu i smanjena rezerva koronarnog protoka viđena u sklopu pretrage PET. Prokrvljenost miokarda smanjena je i u muških i ženskih bolesnika bez LVH, iako je

ipak značajnije smanjena u kojih je LVH prisutna. Perfuzijski defekti pokazuju izraženu regionalnu heterogenost, s prevladavajućom hipoperfuzijom u apikalnoj regiji srca. (11)

Nadalje, u pacijenata s FD-om obično su prisutni čimbenici kardiovaskularnog rizika i može doći do razvoja koronarne arterijske bolesti. Kako god, još nije sigurno i jasno može li FD povećati rizik od ubrzane ateroskleroze. (11) Razvoj koronarne ateroskleroze može biti olakšan učestalom hipertenzijom (povezanom sa zatajenjem bubrega) i/ili dislipidemijom u ovih pacijenata. (28) Također, i drugi izvori navode kako ne možemo isključiti mogućnost da FD pogoršava kardiovaskularni rizik bolesnika s drugim predisponirajućim čimbenicima kao što su hiperlipidemija, hipertenzija i pušenje cigareta. (19)

#### **4.6. Iznenadna srčana smrt**

Izazov pri analiziranju ove komplikacije leži u tome da glavni registri za Fabrijevu bolest (engl. *Fabry Registry* i *Fabry Outcome Survey*) ne prikupljaju specifične informacije o događajima iznenadne srčane smrti (engl. *sudden cardiac death, SCD*). Međutim, iz oskudnih podataka iz jednog centra, incidencija SCD događaja varirala je od 0,34% do 1,4% godišnje, što je slično onoj zabilježenoj u sklopu HCM. Ova stopa svakako je viša od one u općoj populaciji, u kojoj se ista kreće od 0,05% do 0,1% godišnje. Učestalost maligne ventrikularne aritmije varira u širokim granicama od 5 % do 30%. (30)

Prema istraživanju koje se fokusiralo na rizik od iznenadne srčane smrti i ventrikularne aritmije u pacijenata oboljelih od FD, glavno otkriće bilo je da je smrt u pacijenata s FD većinski (u 75%) nastupila zbog kardiovaskularnih komplikacija, pri čemu je način smrti u većini ovih slučajeva bio kategoriziran kao iznenadna srčana smrt. Iznenadna srčana smrt predstavljala je uzrok smrti u 62% svih prijavljenih smrti. (30)

Rizični čimbenici povezani sa SCD su muški spol, starija dob (>40 godina u muškaraca, u žena bi ta dob mogla biti za 10-15 godina veća), lijeva ventrikularna hipertrofija, kasna imbibicija gadolinijem u miokardu vidljiva na MR srca i podatak o neodrživoj ventrikularnoj tahikardiji (NSVT). (30)

## 5. DIJAGNOSTIKA

### 5.1. Diferencijalno dijagnostički postupak

Prilikom pregleda oboljele osobe, a obzirom na simptomatologiju s kojom se prezentira, važno je evaluirati moguće diferencijalne dijagnoze.

Što se općenito tiče postavljanja dijagnoze Fabrijeve bolesti u djetinjstvu, treba isključiti druge moguće uzroke bolova kao što su reumatoidni artritis, reumatska vrućica, sistemski eritemski lupus (SLE), Raynaudov sindrom te tzv. bolove povezane s rastom koji su česta pogrešna dijagnoza u djece s FD. U odrasloj dobi, celijakija i multipla skleroza predstavljaju najčešće navedene diferencijalne dijagnoze, posebice u žena. (14) O dijagnozama na koje liječnici posumnjaju prilikom susreta s oboljelima od FD govore i pogrešne dijagnoze koje se najčešće postavljaju. Prema podacima 366 pacijenata prikupljenih iz FOS, najčešća pogrešna dijagnoza u pacijenata s FD bila je reumatska bolest/reumatska vrućica koja je predstavljala 39% svih pogrešnih dijagnoza. Slijedili su ju artritis i neuropsihološke bolesti s 15, odnosno 13%, a ostale koje se spominju su fibromialgija, eritromelalgija, dermatomiozitis, Oslerova bolest, sindrom iritabilnog kolona i druge. (31)

Kada govorimo o diferencijalnim dijagnozama srčanih komplikacija koje se mogu vidjeti u sklopu Fabrijeve bolesti, najvažnije je skrenuti pažnju na evaluaciju najčešće komplikacije s kojom se pacijenti prezentiraju, a to je lijeva ventrikularna hipertrofija (LVH). Iako se pojavljuje u sklopu Fabrijeve kardiomiopatije, LVH nije specifična za nju, te je stoga za kliničare važno imati na umu i druge potencijalne uzroke. (20)

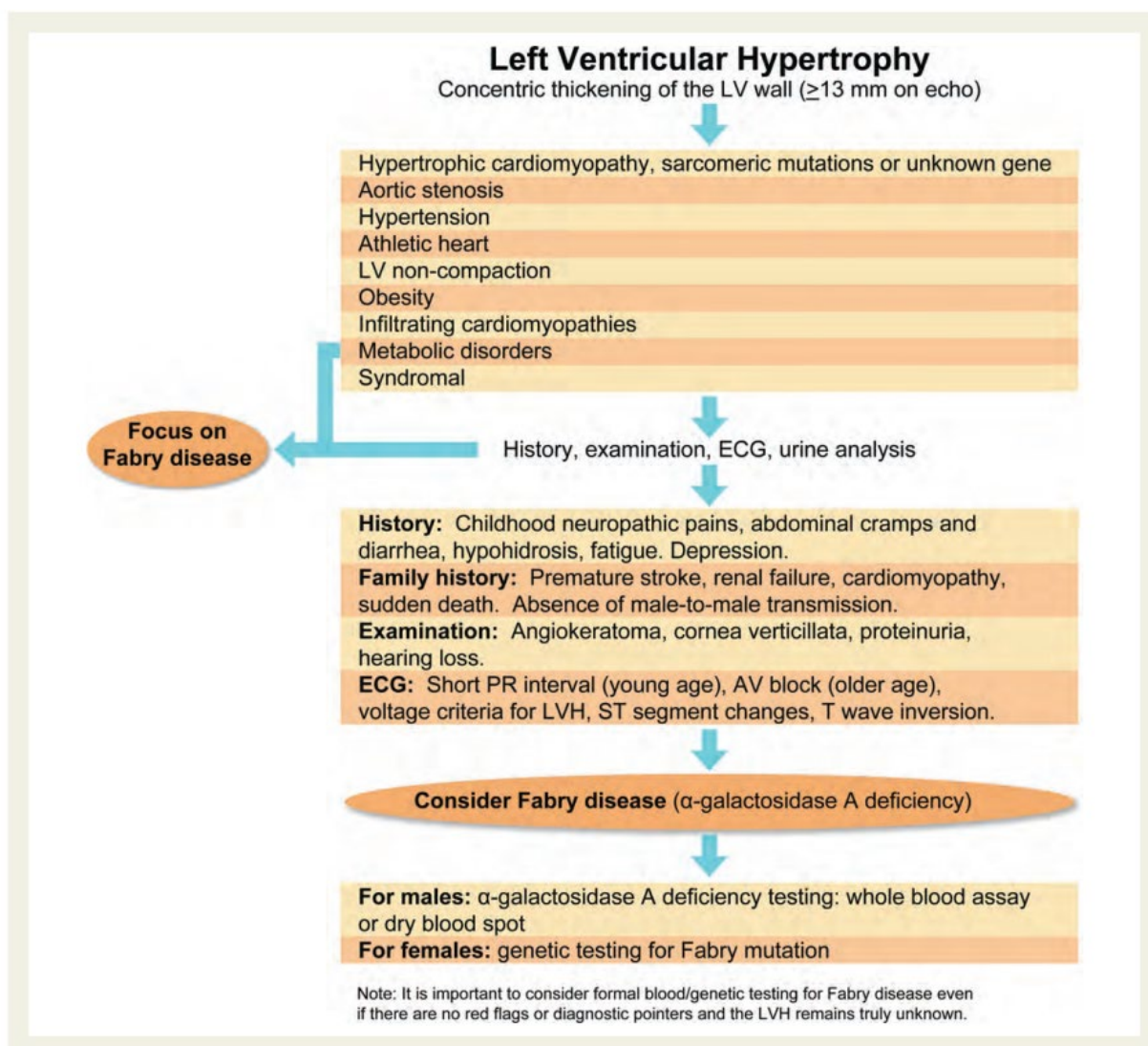
Nakon identifikacije LVH, praktični pristup njenom daljnjem zbrinjavanju uključuje klinički pregled s ciljanim pretragama čiji je primarni cilj isključivanje uobičajenih uzroka kao što su npr. hipertenzija, pretilost i bolesti zalistaka. Nakon toga, evaluacija uključuje sistematični pristup za isključivanje manje uobičajenih uzroka, npr. hipertrofičnu i druge kardiomiopatije, infiltrativnu bolest miokarda, metaboličke poremećaje i sindromska stanja povezana s LVH. (23)

Nakon utvrđivanja LVH, razmatranja mogućih dijagnoza, te isključivanja uobičajenih uzroka, predloženi dijagnostički algoritam prikazan na Slici 5 služi za identifikaciju

pacijenata s Fabrijevom bolešću među osobama koje se prezentiraju s ventrikularnom hipertrofijom. (23)

Prvo se pacijenta ispituje o povijesti bolesti, fokusirajući se na karakteristične komplikacije Fabrijeve bolesti. Alarmantni znakovi (engl. *red flags*) koji upućuju na dijagnozu Fabrijeve bolesti uključuju tipične simptome u djetinjstvu ranije opisane u ovom radu, obiteljsku povijest kardiomiopatije, kroničnu bolest bubrega, moždani udar, neobjašnjivu ranu smrt i druge znakove i simptome. Odsutnost nasljeđivanja bolesti s muškarca na muškarca u rodoslovlju opterećenom LVH ključna je značajka vezana za ovaj X-vezani poremećaj. (23)

Fizikalni pregled može pružiti dodatne naznake da se radi o Fabrijevoj bolesti, iako u nekim slučajevima tipična zahvaćenost više organa može izostati. Angiokeratom i cornea verticillata tipični su klinički znakovi. Trakice za analizu urina mogu otkriti proteinuriju, dok EKG može identificirati kratki PR interval. Ukoliko se sumnja na Fabrijevu bolest, potrebno je izmjeriti aktivnost  $\alpha$ -Gal A enzima u plazmi ili perifernim leukocitima. Interpretacija nalaza enzimske aktivnosti u žena je teška jer u do 33% žena enzimska aktivnost može biti normalna ili na donjoj granici. Stoga bi žene kod kojih se sumnja na FD trebalo podvrgnuti genskoj analizi kao testu prve linije. U novije vrijeme, test suhe kapi krvi uveden je kao prvi test probira za Fabrijevu bolest. Test uključuje stavljanje kapljica cijele krvi na upijajući filter papir, a prednost je mogućnost pohranjivanja uzorka na nekoliko tjedana prije slanja u središnji laboratorij na analizu. S obzirom na dostupnost točne dijagnostičke metode enzimske analize, biopsija srca generalno nije potrebna za postavljanje dijagnoze Fabrijeve bolesti. (23)



**Slika 5.** Dijagnostički algoritam za identifikaciju pacijenata s Fabrijevom bolešću među pacijentima s LVH. Preuzeto iz (23).

Zanimljiv podatak koji ističe važnost uzimanja FD u diferencijalnoj dijagnostici ventrikularne hipertrofije je taj da prevalencija FD u bolesnika s neobjašnjenom LVH varira između 0 i 12% u visoko selektiranim kohortama. Ipak većina istraživanja predlaže prevalenciju od oko 0.5% do 1% u odrasloj populaciji. (21) Ranije u ovom radu također je spomenuto istraživanje iz Japana u kojem je nađeno da je 3% muškaraca dijagnosticiranih s lijevom ventrikularnom hipertrofijom zapravo imalo klinički nesuspektnu Fabrijevu bolest tj. da su bolovali od njene atipične varijante. (18)

## 5.2. Dijagnostika srčanih komplikacija Fabrijeve bolesti

Osviještenost o srčanim manifestacijama FD može dovesti do njenog ranijeg prepoznavanja i razlikovanja od drugih uzroka LVH. Osjetljivi srčani biomarkeri te napredne srčane slikovne metode poput ehokardiografije uz mjerenje naprezanja miokarda (engl. *strain imaging*) te magnetsku rezonanciju s T1 mapiranjem ključni su za dijagnozu i određivanje stadija Fabrijeve bolesti. (20)

Metode koje se koriste u dijagnostici srčanih komplikacija Fabrijeve bolesti i bit će opisane u ovom radu su elektrokardiografija (EKG), ehokardiografija, magnetska rezonancija srca i laboratorijski testovi.

### 5.2.1. Elektrokardiografija (EKG)

U djece i adolescenata mogu se bilježiti manje promjene u elektrokardiogramu i masa lijevog ventrikula na gornjoj granici normalne vrijednosti za opću populaciju, ali u ovoj dobi kardiovaskularni simptomi su vrlo rijetki. U odraslih, najranija klinička manifestacija srčane komplikacije nastale uslijed Fabrijeve bolesti su abnormalnosti u EKG-u povezane sa sporonapredujućom LVH, koja se klinički prezentira poslije 3.desetljeća u muškaraca i 4.desetljeća u žena. (21)

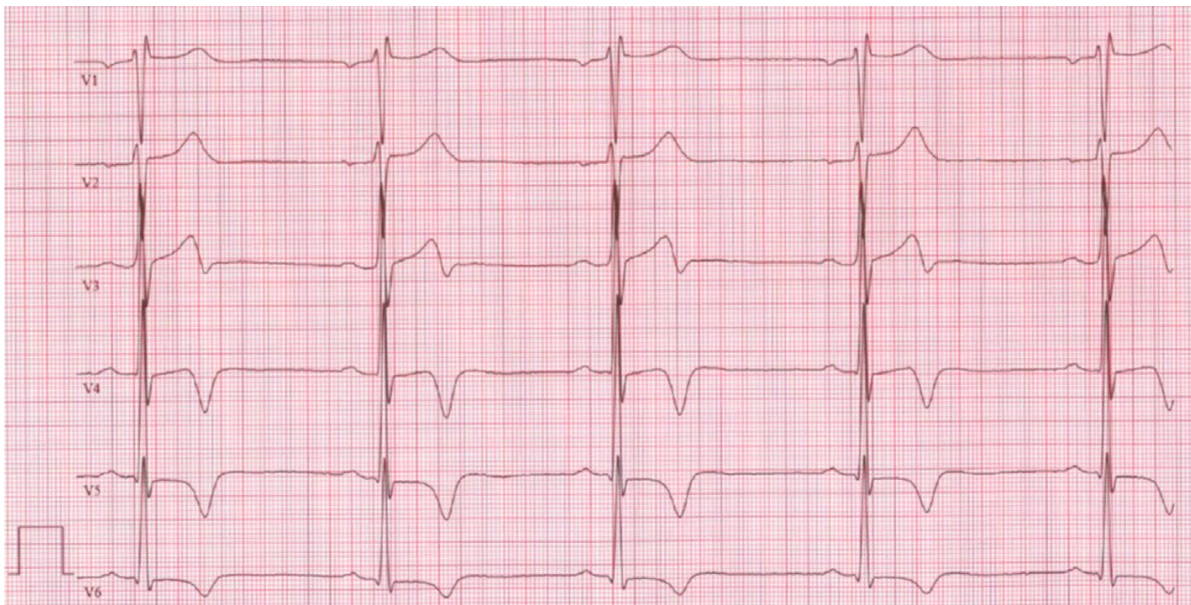
Kratki PR interval bez dokaza o akcesornom putu provođenja (vjerojatno nastao uslijed ubrzanog intraatrijskog provođenja), abnormalnosti repolarizacije te znakovi LVH (zadovoljeni voltažni kriteriji) rana su obilježja EKG-a koja prethode razvoju očitih strukturnih abnormalnosti u srcu. Voltažni pokazatelji LVH, znakovi opterećenja (engl. *strain pattern*) i inverzija T valova u prekordijalnim odvodima, praktički su uvijek prisutni u pacijenata s razvijenom Fabrijevom kardiomiopatijom. U starijih pacijenata, sinusna bradikardija i progresivna bolest provođenja u atrio-ventrikularnom (AV) čvoru/Hisovom snopu i distalnom provodnom sustavu česte su i predstavljaju nepovoljne prognostičke markere. (21) Depresija ST segmenta i inverzija T valova mogu se razviti u inferolateralnim odvodima, reflektirajući posterolateralnu fibrozu. (4)

Bolesnici s FD u visokom su riziku za razvoj simptomatske bradikardije, kronotropne inkompetencije, AV bloka bilo kojeg stupnja i supraventrikularne ili ventrikularne



aritmije. Iz tog razloga, redovito 24-satno ambulantno praćenje EKG-a preporučuje se kod pacijenata sa srčanim komplikacijama FD. Nedavne studije pokazale su visoku prevalenciju aritmija i poremećaja provođenja u bolesnika s FD, unatoč normalnom početnom 24-satnom holter praćenju.(21)

U pacijenata s tipičnim simptomima vrtoglavice ili sinkope i neupadljivim 24h holter-EKG-om, treba razmotriti postavljanje ugradbenog (implantabilnog) srčanog monitora. Ovaj uređaj omogućuje kontinuirano snimanje srčanog ritma tijekom dugog vremenskog perioda te tako može elegantno identificirati potencijalno životno ugrožavajuće aritmije. (12)



**Slika 6.** EKG bolesnika s Fabrijevom bolešću i uznapredovalom kardiomiopatijom. Preuzeto iz (12).

U završnom stadiju kardiomiopatije karakteristične promjene vidljive na EKG-u snimljenom u mirovanju su pozitivan Sokolow-Lyon indeks (marker LVH) i negativni T valovi u prekordijalnim odvodima. (12) Opisane promjene vidljive su na Slici 6.

### 5.2.2. Ehokardiografija

Ehokardiografija je najkorisnija metoda za dijagnosticiranje i praćenje Fabrijeve kardiomiopatije. (21)

Tipični nalaz uključuje koncentrično remodeliranje ili hipertrofiju lijevog ventrikula bez opstrukcije izlaznog trakta lijevog ventrikula u mirovanju. (21) Iako je koncentrično zadebljanje stijenke LV tipičan znak Fabrijeve kardiomiopatije, opisane su i druge morfologije, poput asimetričnog zadebljanja interventrikularnog septuma, ekscentrične hipertrofije i apikalne hipertrofije. (20) Također, nekada se može naći i dinamička opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke prouzročena sistoličkim anteriornim pomakom mitralnog zalistka provocirana tjelesnom aktivnošću, ili nalaz opstrukcije prisutne u mirovanju, oponašajući time klasičnu HCM. (21) Kako se fibroza miokarda razvija, posteriorni i inferiorni dio stijenke lijevog ventrikula postaje tanji te može postati hipokinetičan ili akinetičan. Druga tipična obilježja Fabrijeve kardiomiopatije uključuju hipertrofiju papilarnog mišića i zadebljanje stijenke desnog ventrikula. Može se vidjeti i binarni znak (engl. *binary sign*), međutim osjetljivost i specifičnost ovog znaka je niska. (21) Binarni znak karakterizira hiperehogeno endokardijalna površina koja se sastoji od glikolipidima obogaćenih glatkih mišićnih stanica u blizini hipoehogenog subendokardijalnog sloja relativno siromašnog glikolipidima. (20)

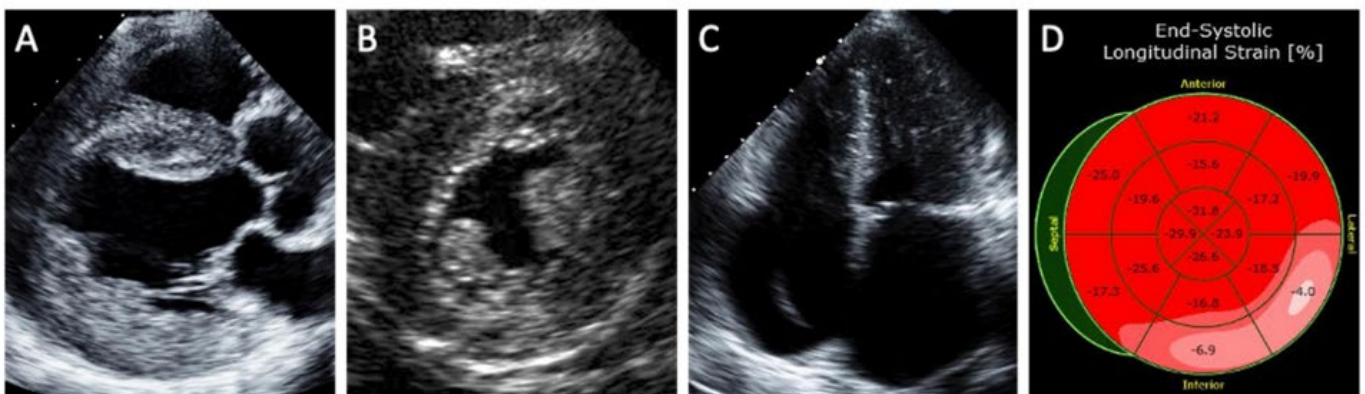
Ejekcijska frakcija lijeve klijetke obično je normalna, ali može biti smanjena u bolesnika s ekstenzivnom fibrozom, postojećom koronarnom arterijskom bolešću i ventrikularnom disinkronijom uzrokovanom bolešću provođenja. (21)

Dijastolička funkcija može biti normalna u ranoj fazi zahvaćanja srca, ali kako bolest napreduje, transmitralni protok te brzine gibanja izmjerene tkivnim doplerom mitralnog prstena miokarda postaju abnormalne. Dilatacija lijevog atrija je uobičajena. Povišeni tlakovi punjenja LV procijenjeni omjerom  $E/e'$  povezani su s nepovoljnom prognozom. (21)

Valja napomenuti da je zabilježeno da se smanjenje brzine (gibanja) mitralnog prstena, određene tkivnim doplerom, javlja prije hipertrofije srca, pa je ovaj indeks koristan za rano otkrivanje srčanih abnormalnosti. (6)

Naprezanje miokarda (engl. strain imaging) osjetljiva je metoda u identifikaciji subkliničke kardiomiopatije. Bolesnici s Fabrijevom kardiomiopatijom pokazuju niže globalno longitudinalno naprezanje (engl. *global longitudinal strain* GLS) i cirkumferentno naprezanje u usporedbi sa zdravim osobama. Smanjeno longitudinalno naprezanje bazalnog inferolateralnog segmenta, kao i gubitak gradijenta cirkumferentnog naprezanja od baze do vrha srca (engl. *base to-apex circumferential strain*) predloženi su kao specifični obrasci deformacije LV u sklopu Fabrijeve kardiomiopatije. (20)

Mitralni i aortalni zalisci često su zadebljani, s nalazom blage do umjerene regurgitacije. Mali dio pacijenata ima prolaps mitralnog zaliska ili tešku mitralnu regurgitaciju zbog degeneracije kuspisa. Valvularne stenozе su izuzetno rijetke. Blaga do umjerena dilatacija aorte koja uključuje bulbus i uzlaznu aortu često se vidi u uznapredovalim slučajevima. Rizik od aortalne disekcije nije poznat, ali je gotovo sigurno vrlo nizak. (21)



**Slika 7.** Strukturne abnormalnosti nađene na ehokardiografiji u pacijenata s Fabrijevom kardiomiopatijom. (A) Prikaz parasternalne duge osi prikazuje povećanu debljinu stijenke LV (glavno obilježje Fabrijeve kardiomiopatije) zajedno sa zadebljanjem aortalne i mitralne valvule te aortalnom dilatacijom. (B) Prikaz parasternalne kratke osi prikazuje prominentne papilarne mišiće i binarni znak. (C) Teško biatrijsko uvećanje i vidljiva žica uređaja za liječenje uznapredovale bolesti provođenja. (D) Reducirano longitudinalno naprezanje u bazalnom inferolateralnom segmentu, karakteristično za Fabrijevu kardiomiopatiju. Preuzeto iz (20).

Široko dostupna i lako primjenjiva, ehokardiografija je najčešće korištena metoda za probir Fabrijeve kardiomiopatije, osobito za pacijente s kontraindikacijama za magnetsku rezonanciju srca, kao što su bolesnici s ugrađenim kardio defibrilatorom ili elektrostimulatorom ili bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti. Za navedene skupine bolesnika ehokardiografija je jedina dijagnostička metoda s mogućnošću utvrđivanja funkcije i morfologije miokarda, te je važna za dijagnozu i daljnje praćenje. (12)

### 5.2.3. Magnetska rezonancija srca

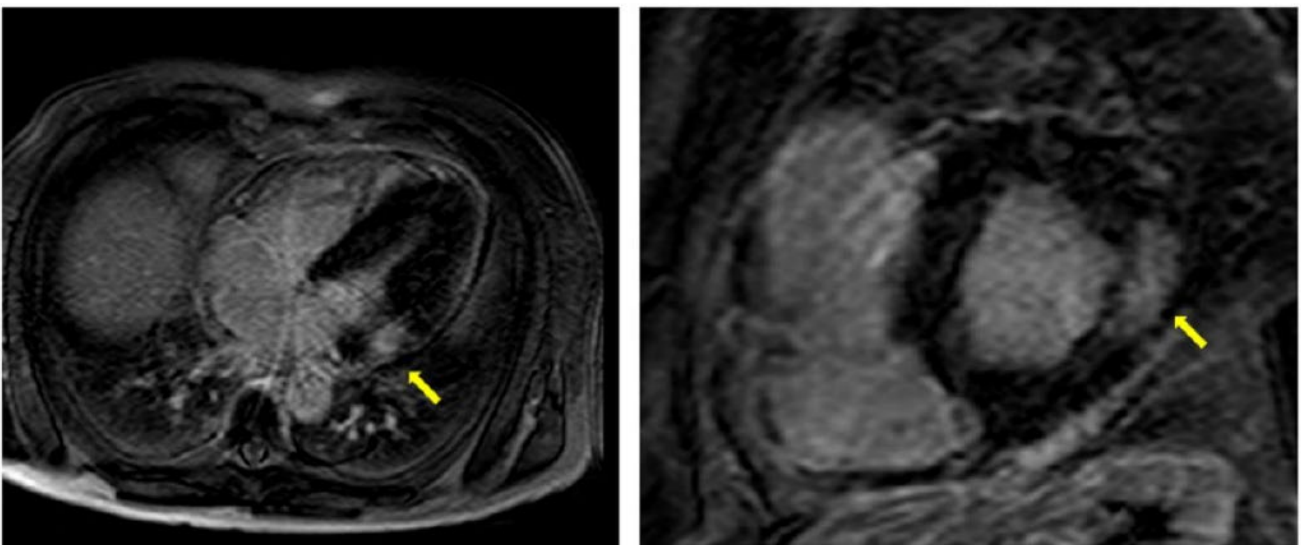
Magnetska rezonancija srca (engl. *cardiac magnetic resonance imaging*, CMRI) postaje sve važnija metoda u dijagnostici srčanih komplikacija Fabrijeve bolesti. CMRI je obično točnija od ehokardiografije u procjeni debljine i mase lijeve klijetke, dijagnosticiranju LVH i procjeni distribucije i težine LVH, što kod FD korelira s pojavom ventrikularnih aritmija. (7)

CMRI je posebno važna u traganju za nadomjesnom fibrozom miokarda u oboljelih pomoću kasne imbibicije gadolinijem (engl. *late gadolinium enhancement*, LGE). U područjima fibroze miokarda, međustanični prostor je povećan. Kelirani gadolinij difundira u ovaj prostor i ne može prijeći staničnu membranu. Kinetika distribucije je stoga sporija i viša relativna koncentracija gadolinija nalazi se u područjima miokarda s fibrozom, u usporedbi s nezahvaćenim miokardom. (12) LGE u bazalnom inferolateralnom segmentu je čest CMRI nalaz u Fabrijevoj kardiomiopatiji i opaža se u 50% oboljelih (Slika 8). (20) Razlog za ovu distribuciju LGE ostaje nejasan, može biti zbog nehomogenog stresa stijenke lijeve klijetke, mikrovaskularne disfunkcije ili kronične upale miokarda. (7)

Procjena fibroze miokarda ključna je za procjenu stadija kardiomiopatije i neophodna u praćenju učinaka terapije. Stoga bi u svakog odraslog oboljelog pacijenta trebalo napraviti CMRI jednom godišnje ako je moguće. Ovo je osobito važno za ženske pacijentice, kod kojih se često razvija fibroza miokarda u postero-lateralnoj stijenci unatoč inače nehipertrofičnom miokardu. (12)

CMRI se također može koristiti za otkrivanje promjena u miokardu nativnim (bez kontrasta) T1 mapiranjem koje odražava bolest miokarda koja uključuje miocite i intersticij. (21) Niske vrijednosti T1 u miokardu, zbog pohrane sfingolipida, opažene su u 40% bolesnika s FD bez LVH i u > 90% bolesnika s LVH, čineći T1 mapiranje korisnim testom za rano otkrivanje zahvaćenosti srca, čak i u odsutnosti LVH. Nizak nativni T1 specifičan je za Fabrijevu kardiomiopatiju, i može pomoći u njenom razlikovanju od drugih uzroka LVH, obzirom da je takav nalaz vrlo rijedak nalaz u HCM, amiloidozi ili hipertenziji. (7)

CMRI također može biti od pomoći u prepoznavanju povećane debljine stijenke desne klijetke, atrijskog proširenja i istaknutih papilarnih mišića, kao i aortalne dilatacije u razini Valsalvinih sinusa koja se viđa u 1/3 muških pacijenata s FD. (20,7)



**Slika 8.** Žute strelice ukazuju na tipičan LGE uzorak u bazalnoj inferolateralnoj stijenci LV u dva različita pacijenta s Fabrijevom bolesti. Preuzeto iz (32).

#### 5.2.4. Laboratorijski testovi

Razni laboratorijski biomarkeri predloženi su za korištenje u svrhu određivanja stadija Fabrijeve kardiomiopatije. (20)

Nivo troponina u korelaciji je sa stupnjem fibroze izmjerenim pomoću LGE tijekom CMRI. Povećano opterećenje simptomima i bolešću korelira s povišenim razinama CRP-a, NT-proBNP-a i IL-6. (20)

Povišene razine NT-proBNP-a u plazmi nađene su u pacijenata sa srčanim manifestacijama i koreliraju s klasom simptoma, ehokardiografskim nalazima povišenog tlaka punjenja LV (veličina lijevog atrija i omjer E/e') i masom LV. Iako se koncentracije NT-proBNP-a mogu povisiti u bolesnika bez ehokardiografskog dokaza o LVH, najviše vrijednosti susreću se u pacijenata s LVH, dijastoličkom disfunkcijom, sniženim T1 vremenima relaksacije na CMRI mapiranju i fibrozom miokarda. (21)

Pokazalo se da je koncentracija lizo-Gb3 u plazmi, produkta razgradnje akumuliranog GB3, ozbiljno povišena u svim pacijentima s klasičnom varijantom FD, te blago povišena ukoliko se radi o atipičnim varijantama. Osim toga, lizo-Gb3 se smatra neovisnim pokazateljem rizika za hipertrofiju lijeve klijetke kod ženskih pacijentica. (12) Vrijednosti lizo-Gb3 u plazmi smanjuju se uz ERT i šaperonsku terapiju. Povećanje se može vidjeti kod pacijenata liječenih ERT-om koji su razvili antitijela i otpornost na liječenje, stoga se lizo-Gb3 može koristiti i u praćenju liječenja. (21)

### 5.3. Dijagnostika osnovne bolesti

Nakon postavljanja sumnje na FD, za dijagnozu je potrebna biokemijska i genetska potvrda bolesti. (7)

Analiza aktivnosti enzima  $\alpha$ -Gal A testom suhe kapi krvi ili u leukocitima obično će potvrditi dijagnozu kod muškaraca. (7) Muški bolesnici s klasičnim oblikom bolesti imaju vrlo nisku (<1%) ili nikakvu aktivnost  $\alpha$ -Gal A i stoga je pouzdana dijagnoza enzimskim testom moguća. (21) U žena heterozigota, aktivnost  $\alpha$ -Gal A često je unutar

normalnog raspona, stoga bi sumnja u tim slučajevima trebala biti potvrđena genetskom analizom GLA gena. (7) U nekih muških bolesnika s kasnije nastajućom, pretežno srčanom varijantom bolesti bilježi se preostala aktivnost  $\alpha$ -Gal A, koja je svejedno daleko ispod normalnih vrijednosti, tj. ispod 30% normalne aktivnosti. Trenutno je sekvencioniranje gena metoda prvog izbora za probir svih ženskih bolesnica i za potvrdu dijagnoze kod ovakvih muškaraca s niskom ostatnom aktivnošću  $\alpha$ -Gal A. (21)

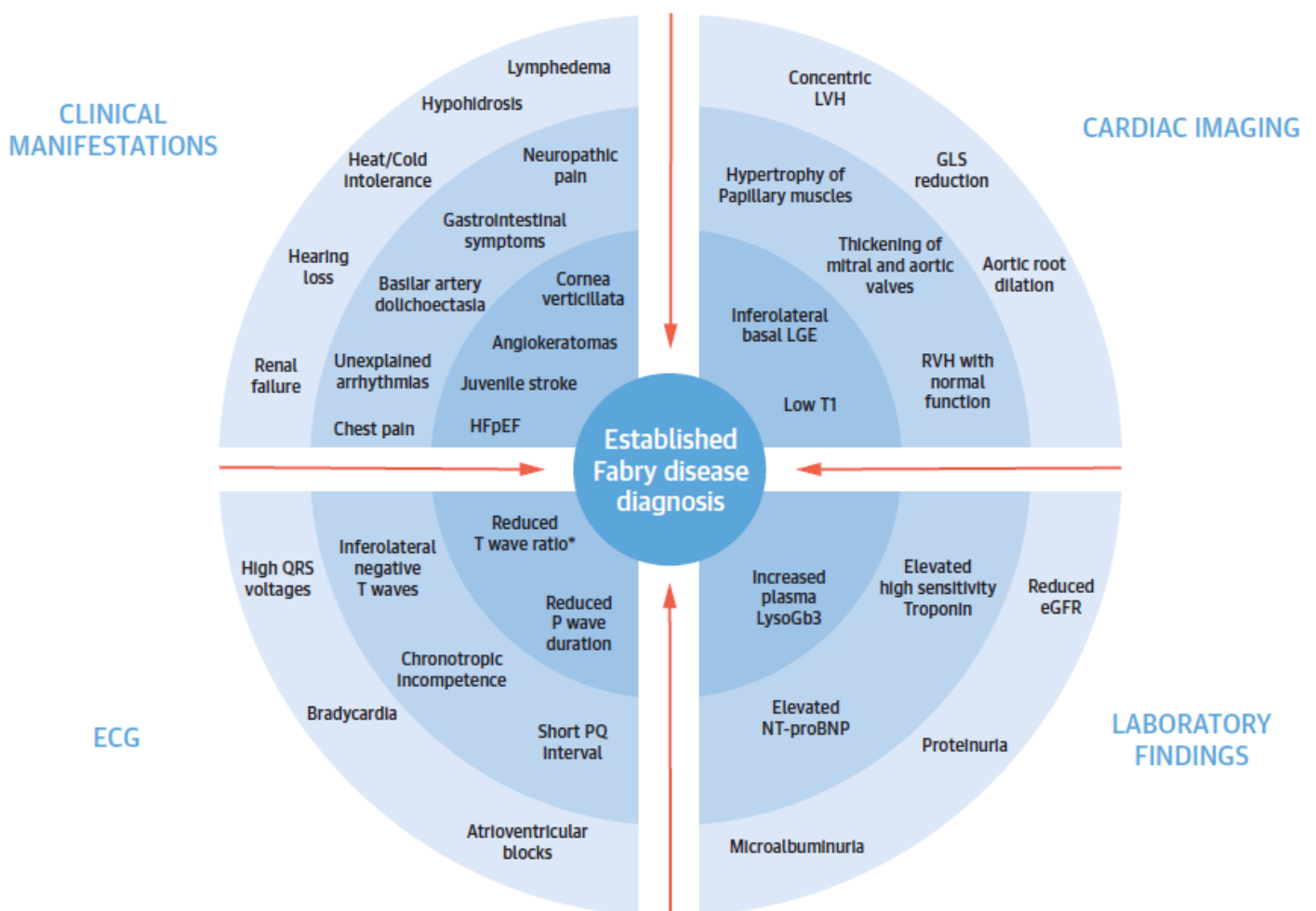
Biopsija zahvaćenog organa može biti neophodna u žena sa znakovima i simptomima koji upućuju na FD, a kod kojih je genskom analizom identificirana genetska varijanta nepoznatog značenja (engl. *variant of uncertain significance*, VUS), i pritom u obitelji nema muškog srodnika za obradu. Biopsija zahvaćenog organa daje definitivan dokaz FD pokazujući vakuolizaciju i tipične lizosomske inkluzije ili "zebrasta" tijela na elektronskoj mikroskopiji. Međutim, dokaz lizosomskih depozita ne mora nužno biti u korelaciji s težinom bolesti i oštećenjem organa. (21)

Određivanje lizo-Gb3 u plazmi i/ili GB3 u urinu također se koristi u biokemijskoj dijagnozi FD. Međutim, razine GB3 i lizo-Gb3 općenito su niže u žena nego u muškaraca i ne moraju biti povišene u određenim mutacijama GLA gena i atipičnim, kasnije nastajućim (engl. *later onset*) varijantama FD. (7) Nedavno je procjena lizo-Gb3 predložena kao korisna za predviđanje patogenosti za otkriveni VUS. Pokazano je da su patogene varijante, koje dovode do klasične varijante FD, povezane s višim razinama lizo-Gb3 u usporedbi s varijantama FD s kasnijim početkom, koje čak mogu biti povezane s normalnim izmjerenim razinama lizo-Gb3. Benigne GLA varijante povezane su s normalnim razinama lizo-Gb3. (21)

Danas se radi i obiteljski probir (engl. *family screening*) nakon postavljene dijagnoze kod jednog člana obitelji. (7)

Na kraju, pacijenti s neotkrivenom FD mogu se identificirati sustavnim ili usmjerenim probirom pacijenata s HCM-om u dobi > 30 ukoliko se radi o muškarcima i > 40 godina ukoliko se radi o ženama, te probirom bolesnika s terminalnim stadijem bubrežne bolesti ili poviješću moždanog udara u mladoj dobi. U ovih rizičnih skupina probir se često radi mjerenjem  $\alpha$ -Gal A aktivnosti, ali ova metoda kako je već ranije bilo spomenuto, može propustiti otkriti FD kod žena. (7)

Zaključno, na priloženoj Slici 9 sažeto je prikazan put do konačne dijagnoze Fabrijeve bolesti tijekom kojeg su u obzir uzete kliničke manifestacije bolesti, nalazi srčanih slikovnih metoda, EKG-a te laboratorijskih pretraga. Sva navedena obilježja predstavljaju karakteristične tzv. *red flags* koji upućuju na Fabrijevu bolest, a one su navedene na način da se vjerojatnost povezanosti karakteristike s postojanjem FD povećava u smjeru izvana prema unutra.



**Slika 9.** Srčane i sustavne karakteristične značajke koje povećavaju vjerojatnost Fabrijeve bolesti. Preuzeto iz (4).



## 6. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Glavni cilj liječenja FD je prevencija daljnje progresije bolesti i ireverzibilnog oštećenja organa. Optimalno liječenje bolesnika s Fabrijevom bolešću zahtijeva multidisciplinarni pristup koji uključuje liječnike različitih specijalnosti, specijalizirane medicinske sestre i psihološku podršku. Farmakološko liječenje FD uključuje terapije specifične za bolest, kao i terapije za zbrinjavanje kardiovaskularnim simptomima i sprječavanje velikih kardiovaskularnih događaja. (4)

Uz to, što se tiče kontrole kardiovaskularnih rizičnih čimbenika, preporuke uključuju prestanak pušenja, povećanu aerobnu tjelovježbu, liječenje dijabetesa, hipertenzije i dislipidemije te prehranu zdravu za srce. (7) Pacijente s FD i očuvanom funkcionalnom sposobnošću ne treba obeshrabriti u sudjelovanju u rekreacijskim sportovima, ali ih treba savjetovati da se suzdrže od intenzivnog natjecanja. U mladih bolesnika s klasičnom varijatnom FD posebnu pozornost treba obratiti na održavanje odgovarajuće hidracije i izbjegavanje „tjelesnog pregrijavanja“ koje može izazvati febrilne bolne krize. (21)

### 6.1. Terapije specifične za bolest

Glavne odobrene specifične terapije za Fabrijevu bolest uključuju enzimsku nadomjesnu terapiju (ERT) i farmakološko šaperonsko liječenje. (4)

Enzimski nadomjesna terapija (ERT) istinski je promijenila prirodni tijek Fabrijeve bolesti i unaprijedila kvalitetu života pacijenata. (4) ERT cilja podležeci proces koji uzrokuje oštećenje organa u Fabrijevoj bolesti. (21) Ova terapija dokazano učinkovito smanjuje GB3 u urinu, plazmi i tkivima pacijenata s FD. S obzirom na srčane manifestacije povezane s FD, pokazalo se da ERT djeluje učinkovito u smanjenju GB3 inkluzija u endotelnim stanicama, ali manje je jasnih dokaza o uklanjanju GB3 iz kardiomiocita. (20) Većina dokaza ukazuje na to da srce lošije reagira na terapiju kada je bolest uznapredovala, osobito u bolesnika s opsežnom fibrozom. Trenutno je indicirana u svih simptomatskih pacijenata s klasičnom bolešću, uključujući djecu, s prvim znakovima zahvaćenosti organa. (21) Intravenska infuzija s rekombinantnom

alfa-galaktozidazom A nadomješta enzim koji nedostaje i katabolizira lipidne naslage. ERT infuzija mora se davati intravenski svaka dva tjedna tijekom života. Postoje dvije različite vrste - agalidaza alfa i agalidaza beta. Obzirom na srčanu funkciju i dugoročni klinički ishod, za sada nije uočena značajna razlika između te dvije vrste. (12) Poznato je mnogo benefita terapije. Prospektivna klinička ispitivanja pokazala su kako ERT može smanjiti rizik od velikih kliničkih događaja, poboljšava sistoličku i dijastoličku srčanu funkciju, povećava toleranciju napora, smanjuje masu i debljinu stijenke LV te može smanjiti učestalost aritmija. (23,26) Nađeno je kako primjermom ERT dolazi do normalizacije PR intervala u EKG-u. (11) Izvansrčani benefiti uključuju stabilizaciju bubrežne funkcije i ublažavanje periferne boli. (23) Ograničenja ERT-a uključuju kratko vrijeme poluživota rekombinantnog enzima u plazmi, zbog čega su potrebne dvotjedne infuzije, i činjenica da može samo odgoditi napredovanje bolesti. Enzimska nadomjesna terapija također ima ograničenu učinkovitost u kasnijim stadijima Fabrijeve kardiomiopatije, kada je fibroza već prisutna, i nejasno je usporava li njenu daljnju progresiju. Nadalje, zabilježena su protutijela na lijek, usmjerena na rekombinantni enzim, u 64–88% pacijenata s FD, čime se smanjuje učinak ERT-a. Konačno, ERT pokazuje neravnomjernu biodistribuciju, pri čemu jetra preuzima većinu rekombinantnog zamjenskog enzima, dok one najteže pogođene vrste stanica u tijelu kao što su kardiomiociti i podociti uzimaju manje količine zamjenskog enzima. (20) Odgovor na ERT nije uvijek optimalan, na njega mogu utjecati dob, vrijeme od početka bolesti i težina bolesti prije početka liječenja. (7) Važno je zapamtiti kako početna težina hipertrofije i fibroze određuje srčani ishod s terapijom ERT i najbolji rezultati liječenja mogu se postići kada se liječenje započne rano. (23)

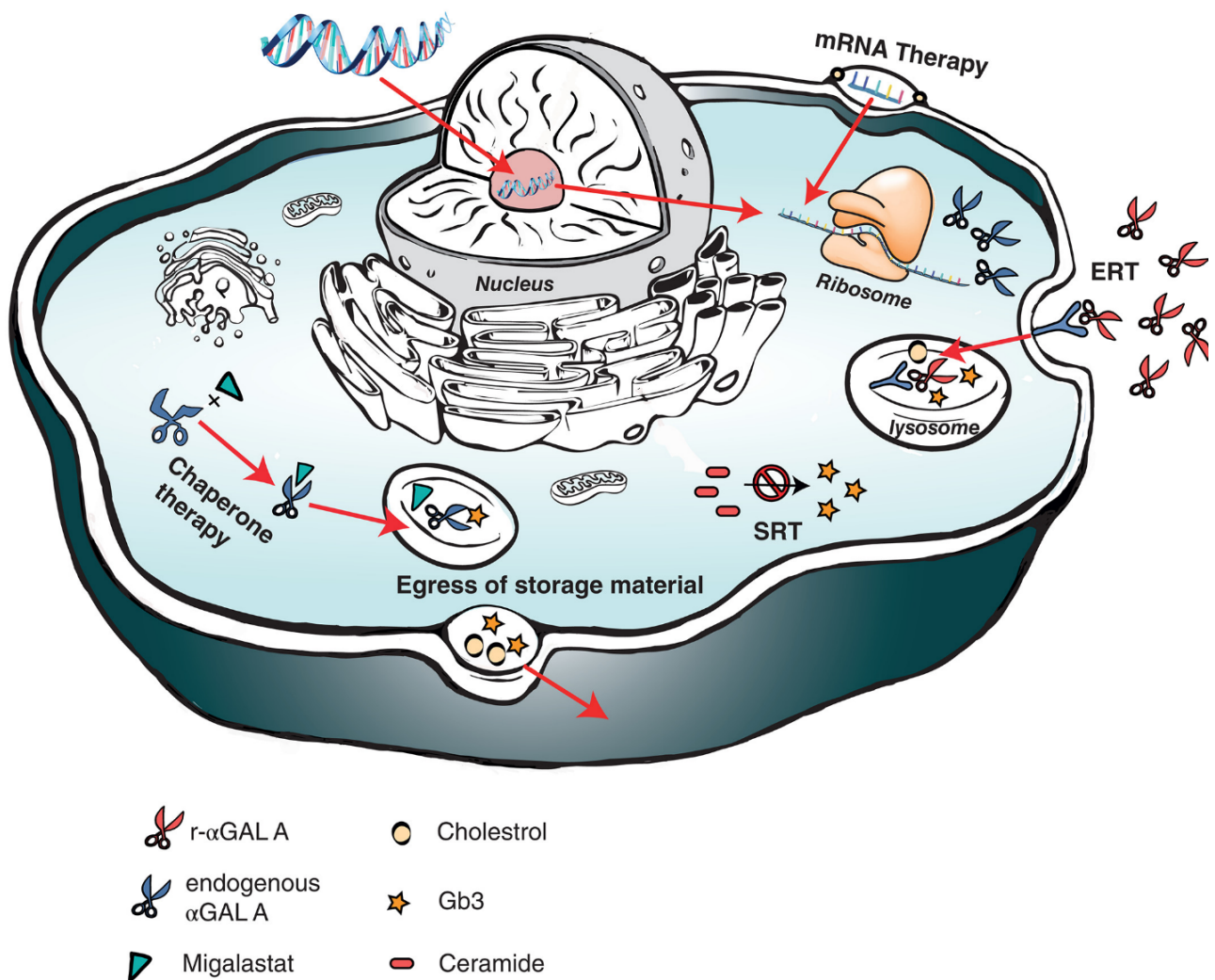
Farmakološko šaperonsko liječenje migalastatom alternativna je opcija liječenja, rezervirana za pacijente sa specifičnim GLA patogenim varijantama 'odgovornim' za bolest. (21) Ove specifične GLA varijante proizvode vrlo nestabilne mutirane  $\alpha$ -Gal A. Migalastat se veže za ove varijante  $\alpha$ -Gal A, stabilizirajući enzime pomažući u njihovom ispravnom savijanju (eng. *fold*ing). Ova stabilizacija omogućuje da se mutirani enzimi ispravno transportiraju u lizosome, gdje se migalastat disocira, dopuštajući enzimu da katabolizira akumulirani GB3. (20) Iako su podaci ograničeni, pokazalo se da migalastat usporava oštećenje organa. Nadalje, primijećeno je obećavajuće, iako skromno smanjenje indeksa mase LV. (21) Primjenjuje se oralno i

odobren je za primjenu svaki drugi dan u odraslih osoba s navedenim, specifičnim odgovornim GLA mutacijama. (4)

Treba napomenuti kako postoje i druge buduće potencijalne opcije liječenja.

ERT druge generacije potječu iz biljaka, te s različitim farmakokinetičkim svojstvima mogu dovesti do bolje biodistribucije enzima u tijelu u usporedbi s ERT prve generacije. Terapija smanjenja supstrata (engl. *substrate reduction therapy*, SRT) također je potencijalna buduća oralna, adjuvantna terapija uz ERT, koja redukcijom supstrata ograničava stvaranje patogenih metabolita kao što je GB3, čime se ograničava njegovo nakupljanje u tkivima cijelog tijela. (20) Genska terapija predstavlja budućnost liječenja genetskih poremećaja, stoga ova terapija predstavlja potencijalnu opciju liječenja i Fabrijeve bolesti, a glavni joj je cilj s jednokratnom primjenom lijeka osigurati održavanje trajne enzimske aktivnosti. Genska terapija može biti ex-vivo ili in-vivo, a osnovni cilj oba pristupa liječenju je implementacija funkcionalnog GLA gena u genom stanica. (33) Nedavno provedena faza II jednog istraživanja s ex vivo pristupom, gdje su hematopoetske matične stanice pacijenta s FD transficirane lentivirusima i ponovno vraćene u cirkulaciju, pokazala je perzistentno povišenje aktivnosti  $\alpha$ -Gal A. (4) Uz gensku terapiju, trenutno se razvija i mRNA terapija za FD. Terapija temeljena na mRNA ima prednost jer nema rizika za insercijsku mutagenezu, dok je loša strana terapije da je učinak prolazan, pa stoga zahtijeva ponovljenu primjenu. Na kraju, alternativni pristup smanjenju intralizosomalnog skladištenja bio bi stimuliranje izlaska skladištenog materijala iz lizosoma, a potom i stanice. Ciljanje metabolizma kolesterola mogao bi biti dobar način za promjenu homeostaze glikosfingolipida u FD, obzirom da je inkubacija fibroblasta s HDL-om ili sintetskom replikom apoA1 smanjila akumulaciju GB3, potičući efluks oba, i kolesterola i GB3 iz stanice. (34)

Sažeti prikaz svih nabrojanih terapijskih opcija vidljiv je na Slici 10.



**Slika 10.** Prikaz različitih pristupa u liječenju Fabrijeve bolesti. Enzimaska nadomjesna terapija (ERT) ima za cilj nadoknaditi defektni  $\alpha$ -Gal A. Šaperoni se vežu na aktivno mjesto nestabilnog  $\alpha$ -Gal A kako bi pomogli u njihovom pravilnom savijanju. Terapija smanjenja supstrata usmjerena je na sintezu glikosfingolipida kako bi se smanjilo stvaranje GB3 i njegovih derivata. Genska terapija ima za cilj ispraviti temeljni genetski defekt FD. Terapija mRNA inducira prolaznu endogenu proizvodnju  $\alpha$ -Gal A. Izlazak GB3 potencijalno se može stimulirati povećanjem efluksa kolesterola. Preuzeto iz (34).

## 6.2. Zbrinjavanje srčanih simptoma i komplikacija

Uz terapije specifične za FD, konvencionalna terapija potrebna je u liječenju kardiovaskularnih komplikacija FD. (4)

Simptome zatajenja srca u FD treba liječiti u skladu s trenutnim ESC smjernicama, ali uz nekoliko upozorenja. Budući da su bolesnici s FD skloni disfunkciji sinus i AV čvora, beta-blokatore i ivabradin treba primjenjivati s oprezom i pratiti pacijenta ponavljanim Holter snimanjima. Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEi), blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) i antagonisti mineralokortikoidnih receptora indicirani su u bolesnika s oštećenjem sistoličke funkcije, uz poseban oprez na hiperkalemiju i renalnu funkciju bolesnika s nefropatijom. (21) Po uzoru na ostale oblike hipertrofije miokarda, poznato je i da ACEi imaju pozitivne učinke na regresiju hipertrofije. (12)

U slučaju simptomatskih bradiaritmija, nastalih zbog disfunkcije sinus čvora, i/ili visokog stupnja AV-bloka treba razmotriti trajni srčani elektrostimulator. (7) Liječenje atrijske fibrilacije može biti kontrolom ritma (engl. *rhythm control*) i kontrolom frekvencije (engl. *rate control*), a u bolesnika s FD oba pristupa predstavljaju izazov. Kontrola ritma uključuje farmakološke i intervencijske postupke. Što se tiče farmakološkog liječenja, izbor antiaritmika je sužen. Amiodaron nije preporučen u pacijenata s FD obzirom da može pridonijeti nakupljanju glikolipida te atenuirati efekte ERT. Beta blokatori mogu pogoršati bradikardiju i/ili poremećaj provođenja, što ograničava njihovu podnošljivost kod pacijenata. Antiaritmici klase IC (flekainid, propafenon) su kontraindicirani u pacijenata sa smanjenom ventrikularnom funkcijom i srčanim zatajenjem. Što se tiče iskustva s kateterskom ablacijom, ona je u pacijenata s FD sporadična, no ekstrapolacijom iskustva s pacijentima oboljelim od HCM, očekivan je visok stupanj relapsa i ponavljanja postupka. Što se tiče pristupa fibrilaciji atrijske kontrolom frekvencije, obzirom na tendenciju razvoja bradikardije i abnormalnosti u AV provođenju, preporučaju se ponavljana praćenja holterom kako bi se utvrdila primjerenost terapije. Antikoagulantnu terapiju treba razmotriti kod svih bolesnika s bilo kojim oblikom fibrilacije ili undulacije atrijske. (7,20,21) U završnom stadiju Fabrijeve kardiomiopatije javlja se razvoj malignih ventrikularnih aritmija te bi stoga trebalo napraviti evaluaciju ugradnje implantabilnog kardioverter-defibrilatora (ICD). (12) Dok su odgovarajuće indikacije za profilaktičku implantaciju ICD-a u sklopu FD još uvijek nepoznate, čini se da se iznenadne srčane smrti — koje se pripisuju malignim

bradiaritmijama ili tahiaritmijama —javljaju samo u pacijenata s prethodnom poviješću NSVT i s LGE na MRI srca, pa bi se stoga u ovakvih pacijenata ugradnja ICD trebala razmotriti. (7) Prema konsenzusnom dokumentu stručnjaka o liječenju kardiovaskularnih manifestacija Fabrijeve bolesti iz 2020.godine preporuka ugradnje ICD s ciljem prevencije iznenadne srčane smrti vrijedi za pacijente koji su preživjeli srčani zastoj zbog ventrikularne tahikardije ili fibrilacije, ili koji imaju spontanu trajnu ventrikularnu tahikardiju koja uzrokuje sinkopu ili hemodinamsku ugrozu, i čiji je očekivani životni vijek >1 godine. Također, postoje podatci da pacijenti s uznapredovalom LVH te opsežnom (i brzo progredirajućom) fibrozom mogu biti kandidati za ugradnju ICD. Odluke koje se tiču ugradnje ICD u primarnoj prevenciji trebale bi se donositi na individualnoj razini, vođene dobi i općim zdravstvenim stanjem pacijenta, osobnim preferencijama, socio-ekonomskim čimbenicima i psihološkim učinkom terapije. (21)

Ostale komorbiditete poput hipertenzije i dislipidemije također treba liječiti pažljivo i ustrajno. (20)

Općenito, pacijenti s FD zahtijevaju doživotno praćenje kako bi se otkrile promjene u simptomima, pojava aritmije i napredovanje srčanog zatajenja. Kod djece, napredovanje srčane bolesti je sporo, a srčane manifestacije rijetke, stoga kardiološki pregledi i procjene mogu biti rjeđe (svake 2-3 godine). U odraslih muškaraca starijih od 20 godina i žena starijih od 30 godina, kliničku procjenu treba provoditi jednom godišnje. Kao minimum, procjena bi se trebala sastojati od kliničkog pregleda, EKG-a, ehokardiografije i Holter praćenja. (21)

## 7. ZAKLJUČAK

Fabrijeva bolest se, kao i ostale rijetke bolesti, teško dijagnosticira zbog inicijalnog prezentiranja nespecifičnim simptomima, širokog spektra diferencijalnih dijagnoza koje dolaze u obzir te zbog manjka znanja i osviještenosti o rijetkim bolestima općenito.

Srčane komplikacije imaju velik prognostički učinak u Fabrijevoj bolesti i predstavljaju glavni uzrok smrti u ovih bolesnika, a njihova prevalencija kreće se oko 60% u muškaraca i 50% u žena. Najčešća komplikacija je lijeva ventrikularna hipertrofija koja se javlja u sklopu Fabrijeve kardiomiopatije, a još neke od komplikacija su valvularna bolest srca, zatajenje srca, aritmije te iznenadna srčana smrt. Iznenadna srčana smrt predstavlja najčešći uzrok smrti u ovih pacijenata.

Najčešće korištene metode u dijagnostici i praćenju srčanih komplikacija su ehokardiografija, EKG, magnetska rezonancija srca i laboratorijske pretrage. Trenutno liječenje fokusira se na prevenciju daljnje progresije bolesti i ireverzibilnog oštećenja organa, a čine ga terapija specifična za Fabrijevu bolest te terapija za liječenje kardiovaskularnih i ostalih komplikacija. Liječenjem osnovne bolesti bilježe se pozitivni učinci i na srčane komplikacije ukoliko se s liječenjem započne dovoljno rano. Napretkom medicine i brojnim istraživanjima povećava se razumijevanje patofiziologije Fabrijeve bolesti, što je ključno za razvoj novih metoda liječenja. Kurativno liječenje nažalost (još) ne postoji, no trenutna klinička istraživanja daju obećavajuće rezultate.

Prilikom susretanja s neobjašnjenom LVH važno je imati Fabrijevu bolest u diferencijalnoj dijagnozi te obratiti pažnju na postojanje ostalih srčanih i sustavnih karakterističnih simptoma i znakova bolesti. Usprkos obećavajućih novih metoda liječenja u ovih pacijenata i dalje je od najveće važnosti pravodobno prepoznavanje i rani početak liječenja bolesti. Suradnja raznih specijalista i stručnjaka te holistički pristup liječenju esencijalni su za optimalnu skrb bolesnika.

## 8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru izv.prof.dr.sc. Nikoli Bulju na strpljenju, savjetima i pomoći u izradi ovog diplomskog rada. Također Vam se želim zahvaliti na želji i trudu, svih ovih godina, da svoje znanje, entuzijazam i ljubav prema medicini prenesete na nas studente.

Najveće hvala mojim roditeljima i bratu, na beskrajnoj podršci, razumijevanju i ljubavi koju su mi pružili. Hvala vam što ste uvijek bili tu, vjerovali u mene i s jednakom radošću slavili sa mnom svaki ispit, od prijemnog do završnog. Svakog dana mi pomažete u gradnji mog uspjeha, čineći ga time našim. Hvala vam na svemu.

B., hvala ti što si na ovom akademskom putu nizaao sa mnom red rada, red zabave i pritom mi cijelim putem bio vjetar u leđa. Hvala ti na ljubavi i neiscrpoj podršci. Sretna sam što uz sebe imam osobu poput tebe, koja me podsjeća da ne odustajem od svojih snova i s kojom zajedno iste gradim i pretvaram u realnost.



## 9. LITERATURA

1. Domaradzki J, Walkowiak D. Medical students' knowledge and opinions about rare diseases: A case study from Poland. *Intractable Rare Dis Res*. 2019 Nov;8(4):252-259. doi: 10.5582/irdr.2019.01099. PMID: 31890452; PMCID: PMC6929592.
2. Hrvatska P d o o S i M. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Lizosomske bolesti nakupljanja [Internet]. [citirano 29. svibanj 2022.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/nasljedne-metabolicke-bolesti/lizosomske-bolesti-nakupljanja>
3. Turkmen K, Baloglu I. Fabry disease: where are we now? *Int Urol Nephrol*. 2020 Nov;52(11):2113-2122. doi: 10.1007/s11255-020-02546-3. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661622.
4. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, Elliott PM, Hagege A, Kuusisto J, Linhart A, Nordbeck P, Olivotto I, Pietilä-Effati P, Namdar M. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 23;77(7):922-936. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.024. PMID: 33602475.
5. Kes VB, Grbić N, Jurašić MJ, Zavoreo I. DIJAGNOSTIKA ANDERSON-FABRYJEVE BOLESTI. *Acta Med Croatica*. 2018;6.
6. Kubo T. Fabry disease and its cardiac involvement. *J Gen Fam Med*. 2017 May 8;18(5):225-229. doi: 10.1002/jgf2.76. PMID: 29264031; PMCID: PMC5689443.
7. Hagege A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, Donal E, Germain DP. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019 Apr;112(4):278-287. doi: 10.1016/j.acvd.2019.01.002. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30826269.
8. Dananić H. Zdravstvena njega oboljelih od rijetkih metaboličkih bolesti [Internet] [info:eu-repo/semantics/bachelorThesis]. University North. University centre Varaždin. Department of Biomedical Sciences; 2016 [citirano 01. lipanj 2022.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:400830>
9. BAŠIĆ KES V, GRBIĆ N, JURAŠIĆ MJ, ZAVOREO I, ZADRO MATOVINA L. DIJAGNOSTIKA ANDERSON-FABRYJEVE BOLESTI. *Acta medica Croatica*

- [Internet]. 2018 [pristupljeno 01.06.2022.];72(3):109-113. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/208626>
10. Pierre-Louis B, Kumar A, Frishman WH. Fabry disease: cardiac manifestations and therapeutic options. *Cardiol Rev.* 2009 Jan-Feb;17(1):31-5. doi: 10.1097/CRD.0b013e31818adc50. PMID: 19092368.
  11. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Ferreira C, Sousa N, Cunha D. Fabry Disease and the Heart: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 23;22(9):4434. doi: 10.3390/ijms22094434. PMID: 33922740; PMCID: PMC8123068.
  12. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Mar;29(2):195-204. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.003. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25987173.
  13. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, Lemay R, Tylki-Szymanska A, Wilcox WR. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008 Nov;64(5):550-5. doi: 10.1203/PDR.0b013e318183f132. PMID: 18596579.
  14. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Nov 22;5:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30. PMID: 21092187; PMCID: PMC3009617.
  15. Torra R. Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options. *Kidney International.* prosinac 2008.;74:S29–32.
  16. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart.* 2007 Apr;93(4):528-35. doi: 10.1136/hrt.2005.063818. PMID: 17401074; PMCID: PMC1861503.
  17. Silva CAB, Moura-Neto JA, Dos Reis MA, Vieira Neto OM, Barreto FC. Renal Manifestations of Fabry Disease: A Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis.* 2021 Jan 19;8:2054358120985627. doi: 10.1177/2054358120985627. PMID: 33786192; PMCID: PMC7960898.
  18. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, Yoshida A, Kuriyama M, Hayashibe H, Sakuraba H, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995 Aug 3;333(5):288-93. doi: 10.1056/NEJM199508033330504. PMID: 7596372.
  19. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the

- international Fabry outcome survey. *European Heart Journal*. 2007 May 1;28(10):1228–35.
20. Yim J, Yau O, Yeung DF, Tsang TSM. Fabry Cardiomyopathy: Current Practice and Future Directions. *Cells*. 2021 Jun;10(6):1532.
21. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(7):1076–96.
22. Jain R, Kalvin L, Johnson B, Muthukumar L, Khandheria BK, Tajik AJ. Many Faces of Fabry's Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Apr;11(4):644-647. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.10.018. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29361493.
23. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L, Namdar M, Weidemann F. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):802-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehs166. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22736678; PMCID: PMC3596758.
24. Graziani F, Lillo R, Panaioli E, Pieroni M, Camporeale A, Verrecchia E, Sicignano LL, Manna R, Lombardo A, Lanza GA, Crea F. Prognostic significance of right ventricular hypertrophy and systolic function in Anderson-Fabry disease. *ESC Heart Fail*. 2020 Aug;7(4):1605-1614. doi: 10.1002/ehf2.12712. Epub 2020 May 20. PMID: 32432376; PMCID: PMC7373914.
25. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB, Elliott PM. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005 Sep 15;96(6):842-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.05.033. PMID: 16169374.
26. Acharya D, Robertson P, Kay GN, Jackson L, Warnock DG, Plumb VJ, Tallaj JA. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2012 Dec;35(12):738-40. doi: 10.1002/clc.22047. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22886820; PMCID: PMC6652687.
27. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, Voelker W, Ertl G, Emmert A, Wanner C, Breunig F. Heart valve involvement in

- Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol*. 2009 May;35(5):730-5. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.10.010. Epub 2008 Dec 24. PMID: 19110366.
28. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetová D, Ledvinová J, Elleder M, Aschermann M. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2001;24 Suppl 2:75-83; discussion 65. doi: 10.1023/a:1012428009627. PMID: 11758683.
29. Chimenti C, Morgante E, Tanzilli G, Mangieri E, Critelli G, Gaudio C, et al. Angina in Fabry Disease Reflects Coronary Small Vessel Disease. *Circulation: Heart Failure*. 2008 Sep;1(3):161–9.
30. Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, Moon JC, Geberhiwot T, Steeds RP. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace*. 2018 Sep 1;20(FI2):f153-f161. doi: 10.1093/europace/eux261. PMID: 29045633.
31. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004 Mar;34(3):236-42. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x. PMID: 15025684.
32. Esposito R, Santoro C, Mandoli GE, Cuomo V, Sorrentino R, La Mura L, Pastore MC, Bandera F, D'Ascenzi F, Malagoli A, Benfari G, D'Andrea A, Cameli M. Cardiac Imaging in Anderson-Fabry Disease: Past, Present and Future. *J Clin Med*. 2021 May 6;10(9):1994. doi: 10.3390/jcm10091994. PMID: 34066467; PMCID: PMC8124634.
33. Šimić J, Rački V, Vujičić B, Rački S. ANDERSON-FABRYJEVA NEFROPATIJA – TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI I POGLED U BUDUĆNOST. *Acta Med Croatica*. 2019;6.
34. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2020;43(5):908–21.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4.12.1997.godine u Zagrebu. Od 2004. do 2012. pohađala sam Osnovnu školu Julija Klovića, a 2016. godine, po završetku Gimnazije Tituša Brezovačkog, upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolju studenticu druge godine studija medicine u akademskoj godini 2017./2018. Aktivna sam članica Studentske sekcije za kardiologiju od prve godine studija, a od 2020. godine i podpredsjednica Sekcije. U ak.godini 2019./2020. nagrađena sam Posebnom dekanovom nagradom za doprinos ugledu Medicinskog fakulteta sudjelovanjem u radu projekta Čuvajmo naše srce. Također, predsjednica sam Studentske linije za rijetke bolesti koja djeluje u suradnji s Hrvatskim Savezom za rijetke bolesti, te sam u ak.godini 2019./2020. za rad u Liniji nagrađena Rektorovom nagradom za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici. Sudjelovala sam na studentskoj konferenciji CROSS15, te bila autorica prikaza slučaja neurološke i kardiološke tematike na konferencijama CROSS16 i CROSS17. Također, koautorica sam sažetka dermatološke tematike koji je prikazan na 7. Kongresu hrvatskih dermatovenerologa s međunarodnim sudjelovanjem. Tijekom studija sam bila demonstratorica iz anatomije, histologije i embriologije te kliničke propedeutike. Tijekom srednje škole aktivno sam se bavila hokejem na travi, te bila članica seniorskog tima s kojim sam u periodu od 2011. do 2017.godine osvojila 1. mjesto na državnom natjecanju u hokeju na travi. Govorim engleski i talijanski jezik, a služim se i njemačkim.