

Fābri slimība

Ainārs Rudzītis,
kardiologs, Latvijas Kardioloģijas centrs,
P. Stradiņa KUŠ

Māra Katkovska,
LU MF 5. studiju gads

Anete Urķe,
LU MF 6. studiju gads

Īsumā

Retās slimības skar salīdzinoši nelielu skaitu cilvēku – pēc definīcijas to incidence ir mazāka par 1 slimnieku uz 2000 cilvēkiem. Ir aprakstītas līdz pat 8000 reto slimību, un 80% gadījumu tām pamatā ir ģenētiska anomālija. Eiropā no retajām slimībām cieš aptuveni 30 miljoni pacientu. Arī Fābri slimība pieder reto slimību grupai, un līdz 2015. gadam Latvija bija vienīgā valsts Eiropas Savienībā, kurā nebija diagnosticēts neviena saslimšanas gadījums. Aktīvas diagnostikas rezultātā kopš pagājušā gada ārstu redzeslokā nonākuši jau vairāki Fābri slimības pacienti, kas pierāda šīs tēmas aktualitāti arī Latvijā. Tā kā slimība var ietekmēt dažādas orgānu sistēmas, šis raksts ir saistošs dažādu specialitāšu ārstiem. Tieši veiksmīga starpdisciplināra sadarbība veicina agrīnu slimības diagnostiku un sekmīgu tās ārstēšanu.

Vēsturiskie aspekti

Fābri slimība pirmoreiz tika aprakstīta, pateicoties diviem dermatologiem, proti, vācietim Johanam Fābri (*Johannes Fabry* (1860–1930)) un anglim Viljamam Andersonam (*William Anderson* (1842–1900)), kas 1898. gadā attiecīgi aprakstījuši 13 gadus vecu pacientu ar *purpura nodularis* un albuminūriju un 39 gadus vecu pacientu ar angiokeratomu, proteinūriju, pirkstu deformāciju, vēnu varikozu un limfēdēmu. [1]

Vēlāk, 1953. gadā, Hornbostels (*Hornbostel*) un Skriba (*Scriba*) apstiprināja Fābri slimības diagnozi, veicot ādas biopsiju, bet tikai 1963. gadā tika pierādīta glikosfingolipīdu uzkrāšanās. 1965. gadā slimības pārmantošana tiek saistīta ar X hromosomu, bet jau 1967. gadā konstatē α-galaktozidāzes A trūkumu audos. Visbeidzot 1989. gadā tiek veikta pilnīga trūkstošā enzīma sekvenēšana un enzīma producēšana *in vitro*, kas rada enzīma aizstājterapijas (EAT) lietošanas iespēju. [1]

Slimības patoģenēze

Fābri slimība ir iedzimta lizosomālās uzkrāšanās slimība. Tās attīstību nosaka mutācijas GLA gēnā, kurš lokalizējas X hromosomā un atbild par lizosomālā enzīma alfa galaktozidāzes A sintēzi, kas nodrošina neitrālo glikosfingolipīdu šķelšanu organisma šūnu lizosomās. [1] Pašlaik ir zināmas vairāk nekā 670 mutācijas, kas samazina enzīma aktivitāti (atipiskais variants) vai pilnībā

nomāc tā veidošanos (klasiskais variants). [6] Tā rezultātā notiek glikosfingolipīdu, galvenokārt globotriaozilceramīda (Gb3), pārmērīga uzkrāšanās organisma dažādu audu šūnās, kas ierosina virkni procesu, kuri ir slimības patoģenēzes pamatā. Notiek struktūrālās šūnas pārmaiņas, tiek traucētas šūnas pamata metabolās funkcijas, pārmērīgi tiek ražoti brīvie skābekļa radikāļi, radot oksidatīvo stresu, palielinās iekaisuma citokīnu izdalīšanās no monocītiem un dendritiskām. [4, 5] Šo procesu dēļ notiek šūnu bojāeja, veidojas iekaisums, kas ar laiku izraisa progresējošu dažādu orgānu disfunkciju. [8] Visbiežāk skartie orgāni ir **nieres, sirds, centrālā un perifērā nervu sistēma, āda, acis, ausis un kuņģa un zarnu trakts.**

Fābri slimība ir ar X hromosomu saistīta recesīva slimība, tāpēc agrāk tika uzskatīts, ka ar to slimo tikai vīrieši. Tagad ir zināms, ka tā skar ne tikai vīriešus, bet arī var nopietni ietekmēt sievietes, un 70% gadījumu viņām slimība var izpausties klīniski, lai gan parasti vidēji 10 gadus vēlāk un biežāk ir atipiska norise. [9] Viena no teorijām, kas cenšas izskaidrot šo novērojumu, ir Laionas (*Lyons*) hromosomu inaktivācijas teorija. [7] Tā pamatota ar to, ka vīriešiem defektīvā gēna ekspresija notiek visās organisma šūnās, bet sievietēm katrā šūnā viena no X hromosomu jau embriogēnēzes laikā tiek inaktivēta. Tā rezultātā dažās šūnās var būt pilnīgi normāls gēns, kamēr citās notiek mutētā gēna ekspresija un ir traucēta lizosomu normā-

la funkcionēšana. Hromosomu inaktivācijas pamatā ir nejaušības princips, un dažādām sievietēm ir atšķirīga slimu un veselo šūnu attiecība. Tomēr arī šī hipotēze netika pierādīta vēlākos pētījumos, un, visticamāk, ir citi procesi, kas izskaidro, kāpēc sievietēm ir tik lielas atšķirības slimības simptomos un to smagumā. [1, 2]

Fābri slimība pieder pie retajām slimībām, kuru incidence ir mazāka par 1 : 2000. [2] Pēc dažādiem datiem, slimības incidence populācijā ir no 1 : 40 000 līdz 1 : 117 000. Tomēr jaundzimušo skrīninga programmas Itālijā ir uzrādījušas daudz augstāku slimības prevalenci. [3] Iespējams, slimības incidence ir lielāka, bet slimības dažādo izpausmju dēļ daļai pacientu dzīves laikā netiek noteikta pareiza diagnoze. [5] Fābri slimības diagnoze visbiežāk tiek noteikta novēloti, kad ir pagājuši vairāki gadi kopš simptomu sākuma – vīriešiem vidēji 13,7 gadi, bet sievietēm 16,3. [7] Tieši tāpēc ir svarīgi zināt par šādas slimības esamību, tās simptomiem un diagnostikas iespējām, lai nepieciešamības gadījumā varētu laikus sākt ārstēšanu un tiktu novērsti neatgriezeniski orgānu bojājumi. Slimība skar dažādas orgānu sistēmas, tāpēc savā praksē ar Fābri pacientiem saskaras tādu specialitāšu ārsti kā ģimenes ārsti, kardiologi, nefrologi, neirologi, pediatri, dermatologi, ģenētiķi, oftalmologi, reimatologi. [7]

Simptomi

Nervu sistēma. Nervu sistēma Fābri slimniekiem tiek skarta jau agrīnā vecumā, radot pirmās slimības izpausmes. Raksturīgās sāpes, kas rodas perifērās nervu sistēmas bojājuma dēļ, var būt pirmais simptoms, kas ietekmē pacienta dzīves kvalitāti. [3] Pētījumi liecina, ka no sāpēm cieš 70–80% slimnieku un tās parasti sākas bērnībā. Literatūrā minēts pacients, kam sūdzības par sāpēm parādījušās jau divu gadu vecumā. [1]

Sāpes ir tieši saistītas ar selektīvu smalko nervu šķiedru bojājumu. To izplatība parasti

ir simetriska, un sākotnēji tiek skartas plaukstas un pēdas, bet, bojājumam progresējot, var notikt to proksimālā izplatīšanās. [4] Ir sastopami divi dažādi sāpju veidi. Daļai pacientu tās ir hroniskas un izpaužas kā dedzinošas parestēzijas (akroparestēzijas), bet daļai pacientu novērojami epizodiski sāpju uzliesmojumi, ko dēvē par Fābri krīzēm – pēkšņas dedzinošas neiropatiskas sāpes. Pēkšņi sāpju uzliesmojumi tiek saistīti ar apkārtējās vides temperatūras izmaiņām, paaugstinātu ķermeņa temperatūru, fizisku slodzi un stresu. [3, 1] Sāpes izstaro uz locītavām, muskuļiem, kādreiz pat vēderu, tāpēc tās bieži nākas diferencēt no citu slimību izpausmēm. [10] Biežākās diferenciāldiagnozes ir reimatoīdais artrīts, sistēmas sarkanā vilkēde vai augšanas sāpes. [3]

Kā minēts iepriekš, Fābri slimības gadījumā tiek skartas smalkās nervu šķiedras, un ir dažādas hipotēzes, kā tieši rodas bojājums. Daži no iespējamajiem mehānismiem ir Gb3 uzkrāšanās dorsālo sakņu ganglijos ar tam sekojošu nervu bojājumu, glikosfingolipīdu ietekme uz neironu membrānas proteīniem, radot to disfunkciju, Gb3 uzkrāšanās *vasa nervorum* un lyso-Gb3 tieša citotoksiska iedarbība. [4]

Pacientiem ar smalko šķiedru neiropatiju ir izmaiņā arī temperatūras uztvere un taktilās sajūtas. [1]

Šķiedru degradācijai progresējot, ar vecumu sāpes var samazināties vai izzust vispār, tāpēc, ievācot anamnēzi, ir svarīgi apjautāties par **sāpēm bērnībā**. [4]

Runājot par nervu sistēmas iesaisti Fābri slimības gadījumā, dažkārt tiek pieminēti arī tādi simptomi kā hipohidroze vai anhidroze, samazināta siekalu un asaru veidošanās, sirds ritma un zarnu motilitātes traucējumi, kas tiek saistīti ar autonomās nervu sistēmas šķiedru bojājumu. Tomēr hipohidrozis gadījumā tiek uzskatīts, ka patoģenēzes pamatā ir glikosfingolipīdu uzkrāšanās sviedru dziedzerim apkārē esošajās mioepitēlālajās šūnās un asinsvados, nevis nervu šķiedru bojājums. Līdzīgi arī pārējie simptomi drīzāk izskaidrojami ar citiem mehānismiem, nevis tiešu autonomu neiropatiju. [4]

Pieaugušo vecumā var parādīties sūdzības par reiboniem, galvassāpēm, kā arī var attīstīties **transitīvas išēmiskas lēkmes** vai **insulti**. Lielākā daļa insultu ir išēmiski, un Fābri pacientu vidū tie sastopami biežāk un agrīnākā vecumā nekā vispārējā populācijā – vīriešiem pirmā lēkme ir vidēji 39 gadu vecumā, bet sievietēm 46 gados. Daļai pacientu insulti ir pirmā slimības izpausme,

vai arī tā brīdī vēl nav noteikta pareizā diagnoze. [2, 3]

Asinsvadu trombožu attīstību veicina glikosfingolipīdu deponēšanās asinsvadu endotēlijā un gludās muskulatūras šūnās. Tiek izmainīta normāla asinsvadu sienas uzbūve, radīti endotēlija funkcijas traucējumi, veidojas normālās asiņu plūsmas pārmaiņas. [4] Novērojama mazo asinsvadu stenoze, oklūzija un sienu dilatācija, bet lielajos asinsvados veidojas **ektāzijas** un **daudz sīku līkumu**. [4, 2] Biežāk tiek skarta smadzeņu mugurējā cirkulācija, un par vienu no slimībai raksturīgām pazīmēm tiek uzskatīts **palielināts bazilārās artērijas diametrs**. [4]

Sirds. Kardiovaskulārā sistēma ir viena no biežāk iesaistītajām sistēmām. Tā tiek skarta gan klasiskā, gan atipiskā slimības varianta gadījumā vīriešiem, kā arī lielai daļai sievietēm. Pēc pētījuma datiem, kas apkopoja informāciju par 2848 Fābri reģistrētajiem esošajiem pacientiem, tieši kardiovaskulārās slimības bija biežākais nāves iemesls (vīriešiem 55,5 gadu vecumā, bet sievietēm 66,0 gadu vecumā). [15]

Kardiovaskulārās sistēmas iesaiste ir 40–60% slimnieku un izpaužas ar tādiem simptomiem kā stenokardijas lēkmes, nogurums, elpas trūkums, palpācijās un sinkope, samazināta slodzes tolerance. [3, 1] Galvenie iemesli ir miokarda un vārstuļu struktūrālās un funkcionālās izmaiņas, kā arī traucējumi sirds vadīšanas sistēmā. Tipisks sirds iesaistes veids ir **hipertrofiska kardiomiopātija**, kam raksturīga koncentriska kreisā kambara hipertrofija un kas rodas gan no tiešas Gb3 uzkrāšanās miocītos, gan intersticiālo audu remodelācijas, ko veicina trofisko faktoru (lyso-Gb3) pieaugums un neirohormonālā aktivācija. [5] Hipertrofisko pārmaiņu incidence pieaug līdz ar vecumu gan ārstētu, gan neārstētu pacientu vidū. Līdzīgi kā citu orgānu sistēmu iesaistes gadījumos, vīriešiem simptomi parādās agrāk nekā sievietēm. [11] Pētījumā dati liecina, ka starp pacientiem ar kreisā kambara hipertrofiju Fābri pacientu incidence ir pat līdz 4%. [2] Klasiskas slimības formas gadījumos hipertrofisko kardiomiopātiju sastop vīriešiem starp 30 un 40 gadu vecumu.

Miokarda hipertrofija parasti nerada kreisā kambara obstrukciju, un, novērtējot kreisā kambara izsviedes frakciju, tā sistoliskā funkcija ir saglabāta. Kreisā kambara **posterolaterālās sienas** bazālajā segmentā ir novērojami miokarda funkcijas traucējumi – sākotnēji traucēta longitudinālā, bet vēlāk arī radiālā kontrakcija, kas, slimībai progresējot,

sejot, izplatās arī uz citām miokarda daļām. Ar laiku sienā parādās **intramurālā fibroze**, kas noved pie transmūrālās fibrozis, sienas plūsuma un kustības traucējumiem. Tieši fibroze tiek uzskatīta par aritmiju galveno cēloni. [5] Tā kā fibrozis skarajos rajonos neatkarīgi no hipertrofiskām izmaiņām ir samazināta reģionālā funkcija, iespējams, funkcijas ierobežojumi ir tieši saistīti ar audu fibrozi, nevis hipertrofiju. [12] Vīriešiem miokarda fibroze parasti attīstās pēc hipertrofijas manifestēšanās, savukārt sievietēm miokarda fibroze var parādīties vēl pirms hipertrofiskām pārmaiņām.

Vēl viena Fābri kardiomiopātijai raksturīga pazīme ir izteikti hipertrofēti papilārie muskuļi. [5]

Gb3 uzkrāšanās notiek arī sirds vārstuļos un asinsvadu endotēlijā šūnās, tomēr nav iegūti pārliecinoši dati par nozīmīgām vārstuļu izmaiņām. Endotēlija iesaiste rada sirds mazo asinsvadu funkcijas traucējumus, kas kopā ar hipertrofiju veicina audu hipoksiju. [4]

Miokarda infarkts Fābri pacientiem rodas reti – līdz 2%. [2]

Tā kā kardiovaskulārās sistēmas iesaiste ir bieža, nepieciešama regulāra sirds funkcijas izvērtēšana arī pacientiem, kam nav raksturīgu simptomu.

Viena no biežāk izmantotajām metodēm ir **ehokardiogrāfija**. Tas ir viegli izmantojams un plaši pieejams izmeklējums, ar kura palīdzību sākuma stadijās var noteikt koncentrisku, neobstruktīvu kreisā kambara hipertrofiju, bet jau vēlāk asimetrisku hipertrofiju ar izteikti sabiezētu starpsienu, redzami izteikti papilārie muskuļi, nosakāma diastoliskā disfunkcija, kā arī iespējama sienas fibrozis diagnostika. Reizi gadā visiem pacientiem tiek ieteikti veikt sirds **magnētiskās rezonanses** izmeklējumus, kas ir zelta standarts miokarda fibrozis diagnostikā. Īpaši svarīgi tas ir sievietēm, kam, kā jau minēts iepriekš, fibrotiskās izmaiņas var parādīties vēl pirms hipertrofijas attīstīšanās. Elektrokardiogrāfijā parādās pārmaiņas, kas liecina par kreisā kambara hipertrofiju. Tā kā viena no sirds iesaistes izpausmēm var būt aritmija, tad pacientiem regulāri jāveic 24 stundu Holtera monitorēšana. [5, 11]

Nieres. Agrāk, kad nebija iespējams veikt dialīzi un nieru transplantāciju, ar klasisko slimības variantu slimojošo vīriešu vidējais mūža ilgums bija vidēji 41 gads un pacienti mira no nieru mazspējas izraisītām komplikācijām. Mūsdienās kardiovaskulārās slimības ir galvenais nāves iemesls Fābri pa-

cientu vidū, jo lielākā daļa šo pacientu ir saņēmuši arī nieru aizstājterapiju. Tas liek domāt, ka, nesāņojot dialīzi vai nieru transplantāciju, daļa slimnieku būtu miruši agrāk no nieru mazspējas, nevis kardiovaskulārajām slimībām. [15] Statistika arī parāda, ka dialīzi saņemšo pacientu vidū Fābri slimības sastopamība ir daudz biežāka nekā vispārējā populācijā.

Pirmās nieru iesaistes pazīmes – **mikroalbuminūrija**, hiperfiltrācija un Gb3 urīna sedimentā – klasiskās slimības gadījumā parādās jau 4–16 gadu vecumā. [1] Galvenās vietas, kurās notiek progresējoša Gb3 uzkrāšanās, ir glomerulu endoteliālās, mezangliālās un intersticiālās šūnas, podocīti, Henles cilpas un distālo kanāliņu epiteliālās šūnas, kā arī nieru arteriolu endoteliālās un gludās muskulatūras šūnas. [3, 1] Nieru bojājumus, pieaugot vecumam, progresē, un tam raksturīga **nefrotiskā sindroma attīstīšanās**. [2] Pēc dažu pētījumu datiem, pēc 35 gadu vecuma 50% vīriešu ar Fābri slimību jau bija attīstījušies proteinūrija. [1]

Pacientiem parādās izostenūrija ar izmaiņām nieru kanāliņu reabsorbcijas, sekrecijas un ekskrecijas funkcijā, zūd spēja koncentrēt urīnu, kā rezultātā attīstās renālais bezcukura diabēts. [3, 1]

Nieru bojājumu progresējot, kādu laiku ar glomerulu hiperfiltrācijas palīdzību tiek kompensēti to darbības traucējumi, tomēr dzīves 3.–5. gadu desmitā jau sāk parādīties azotēmija un histoloģiski nieru parenhīmā pārsvarā redzama fibroze, skleroze un kanāliņu atrofija. [3] 4.–5. gadu desmitā iestājas nieru mazspējas V stadija. [3, 2]

Visiem Fābri pacientiem būtu jānosaka seruma kreatinīns, glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ), mikroalbuminūrija un proteinūrija, jāveic urīna sedimenta mikroskopiska izmeklēšana (meklē tauku lodītes un tās saturošos cilindrus). Urīna sedimentā iespējams arī noteikt Gb3. Fābri pacientiem, kuru izmeklējumu rezultāti liek domāt par nieru bojājumu, ieteicama ir nieru biopsija. [2]

Āda. Angiokeratoma corporis diffusum ir Fābri slimībai raksturīga makulopapulāri ādas un gļotādas izsitumi, kas tika novēroti un aprakstīti jau pašiem pirmajiem zināmajiem pacientiem. [1] Parasti parādās 5–13 gadu vecumā un **var būt pirmā pazīme**, kas ārstam liek aizdomāties par Fābri slimības diagnozi. [10] Uz ādas vērojami mazi, viegli piecāpēti plakani hiperkeratotiski diaskopējot neizciļdoši mezgliņi, kuru krāsa var būt no tumši sarkanās līdz pat zilgani melnai. To izmēri var būt atšķirīgi, bet parasti diametrā

nav lielāki par 5 milimetriem. Biežāk angiokeratomas novietojas lielākās vai mazākās grupās rajonā starp nabu un cēlgaliem – vēdera lejasdaļā, cirkšņos, uz dibena, dzimumorgāniem, augšstilbiem. Tomēr ir pacienti, kuriem tās var būt pa vienai vai arī atstas mutes, gastrointestinālā trakta, elpceļu gļotādā, un tādos gadījumos ir liela iespēja, ka angiokeratomas paliks nepamanītas.

Iepriekš aprakstītās ādas pārmaiņas rada Gb3 depoziņu izraisīts ādas asinsvadu bojājums, kam raksturīgs kapilāru sienaiņas bojājums un ektāzijas epidermas un dermas līmenī. [10] Slimībai progresējot līdz ar pacienta novecošanu, angiokeratomu kļūst arvien vairāk un tās palielinās arī izmēros.

Redze. Redzes traucējumi sastopami ne daudz vairāk nekā 50% Fābri pacientu, tomēr tikai retos gadījumos tie ir smagi. [2] Lielākajai daļai pacientu attīstās slimībai raksturīgs radzenes apduļķojums. Visbiežāk apduļķošanās sākas jau bērnībā, un šīs pārmaiņas var diagnosticēt vēl pirms citiem nozīmīgiem orgānu bojājumiem. [3, 13] Slimības ietekmē radzenes epitēlijā uzkrājas Gb3 depoziņi, un veidojas keratopātijas, ko dēvē par **comea verticillata** – abās acīs radzenes superfiācijā slāni veidojas apduļķojumi – no baltiem/bāli pelēcīgiem līdz zeltaini brūniem/dzelteniņiem spirālveida apduļķojumiem. [2, 10] Dažos gadījumos apduļķojums neveido spirāles, bet ir ar difūzu homogēnu izplatību. [10] Svarīgi atcerēties, ka šādas pārmaiņas var atrast arī pēc amiodrona un hlorohīna lietošanas. [3]

Tā kā notiek glikosfingolipīdu uzkrāšanās arī tiklens un konjunktīvās asinsvadu endotēlijā, tiek izjaukta to normāla sienaiņu arhitektūra. Asinsvadi ir izteikti izlocīti, sašaurināti vai dilatēti. [2, 3, 10] Acs lēcas iesaiste biežāk skar vīriešus, sākot ar otro dzīves gadu desmitu. [13] Pacientiem var attīstīties specifiska **Fābri katarakta** – priekšējā subkapsulārā vai mugurējā subkapsulārā katarakta. [2] Tikai ļoti retos gadījumos – ishēmiskas optiskas neiroptātijas vai unilaterālās tiklens centrālās artērijas oklūzijas gadījumā – pacientiem var iestāties akūts redzes zudums. [1, 3, 10]

Kuņģa un zarnu trakts. Sūdzības par gastrointestinālā trakta darbības traucējumiem ir aptuveni pusei no visiem pacientiem un visbiežāk sākas jau pirms 10 gadu vecuma. [2] Simptomiem parasti raksturīga parādīšanās postprandiāli – caureja, krampjveida sāpes vēderā, izteikta vēdera pūšanās un flatulences, agrīna sāta sajūta, diskomforts epigastrijā, nelabums un vemšana. Simptomi

jādiferencē no kairinātu zarnu sindroma. Daļai pacientu periodiski var parādīties sūdzības par aizcietējumiem. [1, 10] Tā rezultātā pacientiem var būt samazināta ķermeņa masa un ķermeņa masas indekss, kā arī grūtības pieņemties svarā. [1, 10] Pašlaik nav zināms precīzs patogēnēzes mehānisms, tomēr ir hipotēze par Gb3 uzkrāšanos zarnu sienaiņas zemgļotādā un muskuļu slānī esošajos neironos un sienaiņas gludās muskulatūras šūnās. Kā jau minēts iepriekš, lipīdi var uzkrāties arī asinsvadu sienaiņas un radīt to iekaisumu un trombozi, pakļaujot zarnu ishēmiskām pārmaiņām. [2]

Respiratorā sistēma. Pacientiem var būt sūdzības par elpas trūkumu slodzes laikā, hronisks kleps, kā arī dzirdama sēkšana. Daļai pacientu spirometrijas dati norāda uz **obstruktīva tipa** ventilācijas funkcijas traucējumiem. [10]

Kaulu slimības. Fābri slimniekiem kaulu sistēmā novērojamas **osteopēniskas** un osteoporotiskas pārmaiņas, kas retos gadījumos var pat izraisīt spontānus lumbālo skriemeļu lūzumus. Tāpēc pēc diagnozes noteikšanas ir svarīgi noteikt kaulu blīvumu, sekot tā pārmaiņām un kontrolēt D vitamīna līmeni. [3]

Dzirdē. Slimniekiem bieži nosakāma **dzirdes pasliktināšanās**, ko viņi paši varbūt pat nav pamanījuši, jo tikai retos gadījumos tā ir kliniski nozīmīga. Visbiežāk dzirdes zudums ir sensorneirāls un var būt pakāpeniski progresējošs vai attīstīties pēkšņi. Pacientiem dažkārt ir arī sūdzības par trokšņiem ausīs vai galvas reiboņiem, ko pavadā slikta dūša. Būtu vēlama pacientu audiometriskā izmeklēšana. [2]

Diagnostika

Fābri slimības izpausmes ir ļoti dažādas, jo tā skar **multiplas orgānu sistēmas**. Daži no simptomiem ir specifiski, tomēr liela daļa ir nespecifiski un atgādina citas biežāk sastopamas slimības. Tie var arī būt ļoti atšķirīgi gan savās izpausmēs, gan smaguma pakāpē pat slimniekiem, kas nākuši no vienas ģimenes. Tas viss kopā krietni apgrūtina diagnozes noteikšanu, tāpēc, kā jau tas ir uzsvērts iepriekš, īpaši svarīga ir sadarbība starp dažādu medicīnas jomu speciālistiem, lai ātri noteiktu augsta riska pacientus un veiktu nepieciešamās pārbaudes. [1, 3]

Agrīna diagnostika ir nozīmīga arī tāpēc, ka enzīmu aizstājterapijas uzsākšana var pasargāt mērķa orgānus no tālāka to bojājuma, kā arī uzlabot pacienta dzīves kvalitāti. Tā kā Fābri slimība ir iedzimta, tad ir svarīgi

to meklēt arī starp **pacienta ģimenes locekļiem**, lai diagnozes apstiprināšanas gadījumā tiktu veikta pacientu novērošana un arī specifiska ārstēšana, novēršot dzīvībai bīstamu orgānu bojājumu attīstīšanos.

Satiekoties ar slimnieku, ir svarīgi ievākt rūpīgus anamnēzes datus, jo tas var norādīt uz to, cik ticama ir Fābri slimības diagnoze. Literatūrā apkopti jautājumi par simptomiem un pazīmēm, kurus būtu vēlams uzdot pacientiem [1]:

- sāpes un to raksturs – to sākums, veids un stiprums;
- vai pacients lieto pretsāpju līdzekļus;
- angiokeratomas – vai tādas ir bijušas dzīves laikā, kad parādījušās un to izplatība;
- vai ir samazināta svīšana vai tūska;
- palpācijas, miokarda infarkts un samazināta slodzes tolerance;
- sūdzības, kas saistītas ar gastrointestinālo traktu, nelabums, vemšana;
- uzturs, vēdera izejas biežums un konsistence;
- urīnācijas biežums un daudzums;
- kognitīvas vai emocionālas pārmaiņas, galvas reiboni, troksnis ausīs;
- nieru mazspēja;
- hipertensija;
- insulti vai pārējo šādu išēmiskās lēkmes.

Ja ārstam ir **aizdomas**, ka pacientam varētu būt Fābri slimība, tad jāveic turpmāka izmeklēšana, kas galvenokārt ir balstīta uz **a galaktozidāzes A aktivitātes un ģenētisko mutāciju noteikšanas**.

Alfa galaktozidāzes A aktivitāti iespējams noteikt leikocītos, plazmā vai serumā. Latvijā tiek izmantoti sauso asins paraugu testi – DBS (*dried blood spot*) testi, kuros uz speciāla filtrpapīra tiek uzpilināts neliels daudzums pacienta asiņu. (Skat. 1. attēlu.) Tālāk šie paraugi tiek atstāti nožūšanai, lai vēlāk tos ievietotu aploksnē un nosūtītu uz klīniskajām laboratorijām ārvalstīs. Ar testa palīdzību iespējams noteikt gan a galaktozidāzes A aktivitāti, gan izmantot DNS ģenētisko mutāciju noteikšanai. Šī metode tiek izvēlēta par ērtu diagnostikas veidu, jo istabas temperatūrā enzīmu aktivitāte nesamazinās, tāpēc iegūtos paraugus var droši transportēt, piemēram, sūtiņā pa pastu. Kā pozitīvs ieguvums arī jāmin tas, ka DBS testa veikšanai ir nepieciešams ļoti mazs asiņu daudzums, kas samazina bioloģiskā piesārņojuma risku. [14]

Vīriešiem samazināta enzīma aktivitāte apstiprinās diagnozi. [3] Pat atipiskos slimības gadījumos, kad novērojama reziduāla

1. attēls DBS (*dried blood spot*) testa paraugs

enzīma darbība, tā tomēr būs zem normas robežas. [4] Citādi ir ar sievietēm, kuras ir heterozigotas mutēto gēnu nēsātājas. Enzīma aktivitāte viņu organismā var būt no pazeminātas līdz normālai, tāpēc normāli rādītāji neizslēdz iespējamo diagnozi. [4] Diagnostika noteikti jāturpina ar **ģenētisko mutāciju noteikšanu GLA gēnā**. Ģimenes locekļiem tiek ieteikts veikt mērķtiecīgu konkrēto mutāciju noteikšanu. [2]

Dažādos pētījumos arī tiek meklēti **biomarkēri**, kas palīdzētu noteikt diagnozi un ļautu novērot atbildes reakciju uz enzīmu aizstājterapiju. Viens no tiem ir **Gb3 (globotriaozilceramīds)**, kas ir nosakāms plazmā vai urīnā un var liecināt par slimību. [1] Lai gan Gb3 koncentrācija būs paaugstināta vīriešiem ar klasisko slimības variantu vai ar nieru iesaistīšanos, tomēr mērījumi var būt normāli vīriešiem ar atipiskām slimības formām vai sievietēm. [1, 3] Gb3 koncentrācija arī neļauj monitorēt terapijas efektu. [5]

Otrs literatūrā minētais biomarkieris ir **lyso-Gb3**, kas ir akumulētā Gb3 degradācijas produkts. Ir novērots, ka tā līmenis ir krietni paaugstināts klasiskās slimības gadījumos, un nedaudz paaugstināts atipisku formu gadījumos, tomēr tiek uzskatīts, ka šie mērījumi neļauj noteikt visus slimības gadījumus. [4, 5] Tāpat ir pieņēmums, ka lyso-Gb3 koncentrācijas paaugstināšanās korelē ar slimības smagumu, ko rada konkrēta ģenētiskā mutācija. Sākot enzīmu aizstājterapiju, novērojama koncentrācijas samazināšanās, tāpēc iespējams sekot līdzi terapijas iedarbīgam. [3]

Iespējams veikt arī skarto **audu biopsiju** un izmeklēšanu, izmantojot elektronu mikroskopu. [6]

Ārstēšanas pamatprincipi

Pasaulē kopš 2001. gada ir pieejama Fābri slimības **enzīmaizstājterapija (EAT)**. Eiropā ir pieejami 2 rekombinētie enzīmi: agalzidāze-alfa un agalzidāze-bēta [19]

Viens no **enzīmaizstājterapijas mērķiem ir novērst orgānu bojājumus** nākotnē pacientiem, kuriem vēl nav smagi noritoša slimības forma, tomēr par spīti EAT ieguvumiem, sākot terapiju vēlīni, Fābri slimība var noritēt letāli. [17] Tāpēc ir svarīgi dažādu specialitāšu ārstiem laikus atpazīt slimības pazīmes un simptomus [1] – jo agrāk tiek sākta EAT, jo pacientam gaidāmi lielāki potenciālie ieguvumi. [16] Ar EAT ir iespējams atjaunot fizioloģisko enzīma a galaktozidāzes A līmeni un samazināt Gb3 daudzumu audos un plazmā, atjaunojot orgānu funkciju, kaut gan klīniskie uzlabojumi ne vienmēr ir atbilstoši Gb3 kritumam plazmā. [1]

Eiropas Fābri slimības darba grupa izstrādājusi kritērijus, kādos gadījumos ir ieteicams sākt enzīmaizstājterapiju. Proti, abiem dzimumiem ar tipisku un atipisku Fābri slimību enzīmaizstājterapija tiek rekomendēta, tiklīdz ir atklāti pirmie nieru, sirds, smadzeņu **simptomi**, taču EAT var apsvērt arī vīriešu dzimuma pacientiem, kas vecāki par 16 gadiem un kam vēl nav attīstījusies minēto orgānu simptomātika. Tiek rekomendēts EAT sākšanas lietderību izvērtēt pacientiem ar terminālu nieru slimību, kognitīviem traucējumiem. Savukārt **EAT atcelšanu** var apsvērt pacientiem, kam dažādu iemeslu dēļ prognozējama dzīves ilgums ir īsāks par vienu gadu, kam novēro kognitīvo funkciju pavājināšanos vai terapijas neefektivitāti, lietojot to vienu gadu, vai terminālu nieru slimību bez

transplantācijas iespējām kombinācijā ar progresējošu sirds mazspēju (IV klase pēc NYHA klasifikācijas) vai arī tad, ja pacients ir nelīdzestīgs. [18]

Pirmos kliniski nozīmīgos Fābri slimības enzimaizstājterapijas efektus demonstrēja Šifmans (*Schiffmann et al.*) pētījumā ar agalazīdī- α . Nejaudinātā dubultklā placebo kontrolētā viena centra pētījumā 26 Fābri slimības pacienti saņēma placebo vai agalazīdī- α – 0,2 mg/kg intravenozi 20–40 minūtēs ik pēc divām nedēļām 6 mēnešu periodā. Pēc enzimaizstājterapijas tika vērtēts neiro-pātisko sāpju smagums, pirms EAT sāpju skalas vidējais lielums bija 6,2 (0,46), pēc EAT – 4,3 (0,73), savukārt placebo grupā statistiski ticamu izmaiņu nebija ($P = 0,02$). Dzīves kvalitāte uzlabojās pacientiem, kuri bija saņēmuši EAT – no 3,2 (0,55) līdz 2,1 (0,56), attiecīgi placebo grupai no 4,8 (0,59) līdz 4,2 (0,74) ($P = 0,05$). Kreatinīna klīrenss vidēji EAT saņēmēju grupai pieauga par 2,1 ml/min (0,4 ml/s), pretēji placebo grupai, kur samazinājās par 16,1 ml/min (0,3 ml/s) ($P = 0,02$). Glikosfingolipīdu līmenis plazmā samazinājās par apmēram 50% EAT saņēmēju grupā. Tika novēroti uzlabojumi arī sirds vārstu sistēmas darbībā. [20] Savukārt Žermēns u.c. (*Germain et al.*) 10 gadu pētījumā atspoguļo agalazīdī- α lietošanas iznākumus. Proti, 81% (42/52) no pētījumā iekļautajiem pacientiem terapijas laikā nepiedzīvoja smagus klīniskus notikumus, 94% (49/52) Fābri slimības pacientu pētījuma beigās izdzīvojuši. Vidēji plazmas Gb3 normalizējās 6 mēnešu laikā. [21] Nav atrastas klīniskas atšķirības starp pacientiem, kuri EAT saņem biežāk vai lielākā devā. [22] Kampmans 10 gadu pētījumā ar agalazīdī- α secina, ka kardiomiopātijas progresija laikā gaitā nepieaug. [28, 17] Lietojot agalazīdī- α 4 gadus, kreisā kambara masas indekss samazinājās 88% sieviešu (22/25), kurām pirms terapijas bija kreisā kambara hipertrofija, 28% (7/25) pacientu kreisā kambara hipertrofija izzuda. Starp 11 pacientēm, kurām pirms terapijas kreisā kambara masas indekss bija normāls, 1 pacientei pēc 4 gadu EAT attīstījās kreisā kambara hipertrofija. [23] Savukārt citā pētījumā kreisā kambara masa samazinājusies jau 6 mēnešus pēc agalazīdī- α lietošanas, salīdzinot ar placebo grupu ($p = 0,041$). Vidēji Gb3 saturs miokardā samazinājās par 20%, salīdzinājumā ar placebo lietotāju grupu, kur Gb3 pieaugums vidēji bija 10% ($p = 0,42$). [28] Ārstēšana aptur dzirdes pasliktināšanos

un var pat uzlabot dzirdi. Apstiprināts, ka 18–42 mēnešu ilga ārstēšana nedaudz uzlabo dzirdi augstu frekvenču gadījumos (apmēram par 5 dB). Tātad dzirdes uzlabojums attīstās pakāpeniski, kas liecina, ka nepieciešama ilgtermiņa enzima aizstājterapija. [24] Pēc 6 mēnešu terapijas samazinās gan vēdersāpju smagums, gan biežums. Savukārt citi pētījumi atspoguļo diareju un konstipāciju biežuma samazināšanos un apetītes uzlabošanu. [25, 26]

FOS (*Fabry Outcome Survey*) reģistra dati liecina, ka paralēli specifiskai EAT plaši tiek lietota arī simptomātiskā terapija. No 366 Fābri slimības pacientiem aptuveni 75% pacientu lieto pretspāpju medikamentus, 22% – nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, 25% – antikoagulantus, 25% – diurētiskos līdzekļus. [11]

Dati no FOS reģistra liecina, ka ar EAT saistītās blakusparādības ir retas (37 no 314 pacientu) un parasti izpaužas kā drudzis, savārgums, izsitumi uz ādas, kas samazinās, palēninot infūzijas ātrumu vai pārtraucot infūziju, vai, ja nepieciešams, lietojot paracetamolu, hidrokortizonu vai antihistamīnus. Nopietnas blakusparādības, tādas kā insults, pārejošas išēmiskas lēkmes, aritmijas, nieru darbības traucējumi, vertigo un pēkšņs kurlums, bijušas 38 pacientiem, bet neviena no šīm blakusparādībām netiek saistīta ar ārstēšanu, bet gan ar slimības progresēšanu. [11]

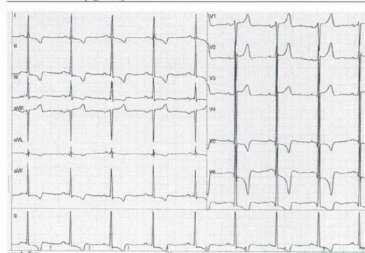
Pašlaik noris kliniskie pētījumi par alternatīvām ārstēšanas iespējām, piemēram, orālo šāperonu terapiju (šāperoni ir mazas molekulas, kuras uzlabo (modificē) reziduālās defektīvās alfa galaktozidāzes aktivitāti), orālo substrāta redukcijas terapija, gēnu terapija, kā arī tiek pētīta enzīmu aizstājterapijas medikamentu uzlabošanas iespējas. [16]

Klīniskais gadījums

Pacients, 47 gadus vecs vīrietis, kuram pirms 10 gadiem diagnosticēta hipertrofiska kardiomiopātijā. Elektrokardiogrāfijā konstatējamas pazīmes, kas liecina par kreisā kambara hipertrofiju ar pārslodzi un kreisā priekškambara pārslodzi. (Skat. 2. attēlu.) Ehokardiogrāfijas izmeklējumā ir redzama difūza izteikta koncentriskā tipa kreisā kambara hipertrofija (sieniņas biezums – 23 mm) ar nozīmīgu dinamisku izsviedes trakta obstrukciju, kreisā priekškambara dilatācija un viegla aortas vārstuļa skleroze. (Skat. 3. attēlu.) Vienā no ārstā vizītiem uz pacienta ādas vēdera, muguras,

Elektrokardiogrāfija – kreisā kambara hipertrofija ar pārslodzi. Klīniskais gadījums

2. attēls



Ehokardiogrāfija – kreisā kambara hipertrofija (sieniņas biezums 23 mm). Klīniskais gadījums

3. attēls

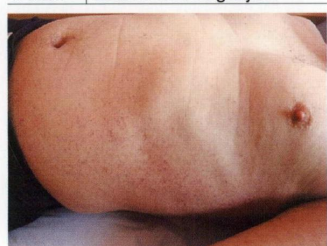


LK – labais kambaris
KK – kreisais kambaris
KA – kreisais priekškambaris
MS – mugurējā siena

sānien un gluteālajā reģionā tiek pamanītas angiokeratomas, kā arī, ievācot anamnēzi, tiek uzzināts, ka jaunībā pacientam bijusi periodiska temperatūras paaugstināšanās un akroparestēzijas. (Skat. 4. attēlu.) Tā kā hipertrofiskā kardiomiopātijā, angiokeratomas, akroparestēzijas un periodiskas drudža epizodes ir raksturīgas Fābri slimības izpausmes, atbilstoši Eiropas Kardiologu biedrības rekomendācijām tiek veikts

Angiokeratoma corporis diffusus – Fābri slimībai raksturīgie makulopapulārie ādas izsitumi. Klīniskais gadījums

4. attēls



Rekomendācijas Fābri slimības pacientu diagnosticēšanai [29–32]

6. attēls

Pacientam ir:

- Nefropātija: neliela proteinūrija un/vai nieru mazspēja [29]
- Nezināmas izcelsmes kardiāla hipertrofija ≥ 13 mm [29]
- Išēmisks insults vai TIL bez riska faktoriem [30]
- Kairinātu zarnu sindroma simptomi [31]

JĀ

Šādos gadījumos uzdot jautājumus un meklēt, vai ir:

- Radinieki ar nieru mazspēju, insultu, smagu sirds mazspēju anamnēzē [32]
- Angiokeratomas uz ādas [31]
- Oftalmoloģiskos izmeklējumos konstatēta *cornea verticillata* [31]
- Akroparestēzijas [31], kuru cēlonis ir drudzis, fiziska slodze, stress

JĀ

Sākt biokīmiskos/genētiskos izmeklējumus nolūkā diagnosticēt Fābri slimību

TIL – transītīva išēmiska lēkme

DBS (*dried blood spot*) tests un nosūtīts uz izmeklēšanu Rostokā Vācijā. (Skat. 1. un 6. attēlu.) Saņemtie rezultāti apstiprina Fābri slimības diagnozi – ir krietni samazināta pacienta α galaktosidāzes aktivitāte ($0,3 \mu\text{mol/L/h}$; norma: $\geq 2,6 \mu\text{mol/L/h}$), paaugstināts biomarkiera lyso-Gb3 līmenis ($65,9 \text{ ng/ml}$; norma: $\leq 1,8 \text{ ng/ml}$) un atstarota patogēna GLA gēna mutācija. Pacientu nosūta uz konsultāciju pie ģenētiķa uz Mediciniskās ģenētikas un prenatalās diagnostikas klīniku, kur tiek rekomendēts sākt enzīmaizvietojošo terapiju ar agalazīdā- α , regulāri apmeklēt ģimenes ārstu, reizi gadā apmeklēt ģenētiķi, apmeklēt oftalmologu, kā arī atrasties kardiologa, neirologa un nefrologa uzraudzībā. Rekomendēta tuvāko radu izmeklēšana pa mātes līniju.

Pacientam tiek veikti arī papildu izmeklējumi tām orgānu sistēmām, kuru iesaiste raksturīgā Fābri slimības gadījumā. Holtera monitorēšanas laikā reģistrētas nedaudz supra-ventrikulāras ekstrasistolē, īsas supra-ventrikulāras *za/ves* un 1 ventrikulāra ekstrasistole. Magnētiskajā rezonansē sirdij ar intravenozu kontrastvielu tiek diagnosticēta restriktīva kardiopātija ar morfoloģiskām izmaiņām kreisā kambara mugurējā sienā, pārejā uz galotni un starpsieni, pārsvarā subendokardiāli un nedaudz viduszonā. Ir arī nevienmērīgi sabiezēta labā kambara sieniņa. Tiek arī konstatēta mikroalbuminūrija (89 mg/24 h ; norma $< 30 \text{ mg/24 h}$), kas ir viena no pirmajām nieru iesaistes pazīmēm. Tā kā Fābri slimības gadījumā var būt arī respiratorās sistēmas iesaiste, pacientam veic spirometriju. Iegūtie dati liecina par vidēji smagiem obstruktīva tipa plaušu ventilācijas traucējumiem. Oftalmologa vizītes laikā tiek apstiprināts, ka pacientam ir arī Fābri slimībai raksturīgā keratopātija – *cornea verticillata*. Neirologs rekomendē veikt galvas smadzeņu magnētisko rezonansi, kā arī magnētiskās rezonanses angiogrāfiju. Magnētiskās rezonanses izmeklējumā galvai ir norādījumi par vaskulāras ģenēzes perēkļiem smadzeņu baltajā vielā pieres un paura daivā. Neiogrāfijā nav datu par sen-

sori motorisku polineuropātiju roku un kāju nervos.

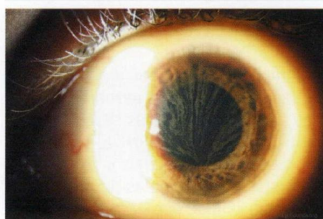
Kā jau iepriekš minēts, ņemot vērā mērķa orgānu (sirds, nieru, acu, ādas, CNS) bojājumu, pacientam tiek rekomendēts sākt enzīmaizvietojošo terapiju ar agalazīdā- α , ievadot to intravenozi infūzijas veidā 40 minūšu laikā ik pēc 2 nedēļām (ilgstoši). Jāzūver, ka Latvijā enzīmaizvietojošā terapija pašlaik nav pieejama tās lielo izmaksu dēļ.

Diskusija

Rakstā atspoguļota Latvijā pirmo reizi diagnosticēta reta lizosomālā uzkrāšanās slimība, kuru izraisa ģenētiska mutācija X hromosomā, – Fābri slimība. Pašlaik Latvijā ir diagnosticēti jau 11 Fābri slimības pacienti ar dažādām slimības izpausmēm. Fābri slimību vairākumā gadījumu ir diagnosticējuši neirologi. Pa vienam slimniekam ir diagnosticējuši kardiologi un nefrologi.

Retās slimības skar salīdzinoši nelielu daļu pacientu, tomēr šo slimību ir ļoti daudz. Retās vielmaiņas slimības parasti skar vairākas orgānu sistēmas, to izpausmes nav viendabīgas, un bieži vien tās maskējas aiz citām diagnozēm. Agrīna retas slimības atklāšana paver iespēju specifiskas patogēnētiskas ārstēšanas uzsākšanai (gadījumos, kad tā ir pieejama), lai novērstu vai attālinātu orgānu bojājumu un priekšlaicīgu pacienta nāvi. Reto slimību diagnostikā un ārstēšanā ir jāapvieno daudzu specialitāšu ārsti ar visaugstāko kompetences līmeni savā nozarē. Tādas iespējas pavērtu Reto slimību centra dibināšana universitātes klīnikā, kā tas ir vairākumā Eiropas valstu. Ģimenes ārstiem un citu specialitāšu ārstiem, rodotos aizdomām par retu slimību, ne vienmēr ir pietiekami daudz specifisku zināšanu un resursu, lai nodarbotos ar slimību diferenciāldiagnostiku, tādas iespējas varētu nodrošināt Reto slimību centrs.

5. attēls | *Cornea verticillata* – Fābri slimībai raksturīgā keratopātija



<http://www.eyegrounds.org/atlas/pages/Verticillata/verticillata-358-Fabry-LRG.jpg>

Literatūra

1. Beck Michael. Fabry disease: clinical manifestations, diagnosis and therapy. Second edition. Oxford PharmaGenesis; 2007.
2. Lejnicks Aivars, Skuja Vita u.c. Retās slimības. Medicīnas apgāds, 2014.
3. Dominique P Germain. Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010; 5:30.
4. Rima El-Abassi, Divya Singhal, John D. England. Fabry's disease. Journal of the Neurological Sciences 344 (2014) 5-19.
5. Seydelmann N, et al. Fabry disease and the heart. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism (2014) 1-10.
6. B.E.Smid et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. International Journal of Cardiology 177 (2014) 400-408.
7. A.Mehta, R.Ricci, U.Widmer et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. European Journal of Clinical Investigation (2004) 34, 236-242.
8. Dawn A.Laney, MS, Dawn S.Peck, MS, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. Genetics in Medicine, 18 September 2014, 1-8.
9. Antonino Tuttolomondo, Giovanni Duro, et al. A family with various symptomatology suggestive of Anderson-Fabry disease and genetic polymorphism of alpha galactosidase. Clinical Biochemistry 48 (2015) 55-62.
10. Christine M. Eng, MD, Dominique P. Germain, MD, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genetics in Medicine 2006;8(9):539-548.
11. Ales Linhart, Cristoph Kampmann, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. European Heart Journal (2007) 28, 1228-1235.
12. Markus Niemann, MD, Sebastian Herrmann, et al., Differences in Fabry Cardiomyopathy Between Female and Male Patients. Jacc. cardiovascular imaging, vol. 4, No. 6, 2011, June 2011:592-601.
13. Melanie D. Sivilly. Fabry Disease: A Review of Ophthalmic and Systemic Manifestations. Optometry and Vision Science, Vol. 90, No. 2, PP.e63-e78, February 2013.
14. Müller et al. Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples – a Brazilian experience. Diagnostic Pathology 2010, 5:65.
15. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. Heart 2008;94:153-158.
16. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. Genet Med

- 2015;17:323-330.
17. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015;10:125.
18. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015;10:36.
19. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M. Agalsidase alfa and agalsidase beta in the treatment of Fabry disease: does the dose really matter? *Genetics in Medicine* 2015;17:21-23.
20. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-2749.
21. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *Journal of Medical Genetics* 2015;52:353-358.
22. Golan L, Goker-Alpan O, Holida M, Kantola I, Klopotoski M, Kuusisto J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. *Journal of Drug Design, Development and Therapy* 2015;9:3435-3444.
23. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genetics in Medicine* 2009;11:441-449.
24. Hajioff D, Goodwin S, Quiney R, Zuckerman J, MacDermot KD, Mehta A. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Acta Paediatrica Suppl* 2003;92:28-30; discussion 27.
25. Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005;85:255-259.
26. Hoffmann B, Reinhardt D, Koletzko B. Effect of enzyme-replacement therapy on gastrointestinal symptoms in Fabry disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2004;16:1067-1069.
27. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation* 2004;34:236-242.
28. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genetics in Medicine* 2009;11:790-796.
29. Desnick RJ, et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Ann Intern Med*. 2003;138:338-346.
30. Golfomitsos C, et al. Fabry disease. *Br J Cardiol*. 2012;19:41-45.
31. Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry disease - often seen, rarely diagnosed. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:440-447.
32. Yousef Z, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J*. 2013;34:802-808.