

Diagnostyka i leczenie choroby Fabry'ego. Opinia ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Polskiego Forum ds. Choroby Fabry'ego

Piotr Podolec^{1,2}, Przemysław Mitkowski³, Agnieszka Słowik⁴, Agnieszka Gala-Błądzińska⁵, Urszula Gancarczyk², Robert Gil⁶, Tomasz Grodzicki⁷, Krzysztof Kaczmarek⁸, Beata Kieć-Wilk⁹, Mariusz Kłopotowski¹⁰, Magdalena Kostkiewicz^{1,2}, Magdalena Krajewska^{11,12}, Mariusz Kusztal¹², Beata Lipska-Ziętkiewicz¹³, Katarzyna Mizia-Stec¹⁴, Michał Nowicki¹⁵, Katarzyna Muras-Szwedziak¹⁶, Krzysztof Pawlaczyk¹⁷, Łukasz Przysło¹⁸, Konrad Rejdak¹⁹, Dariusz Rokicki²⁰, Jacek Szepietowski²¹, Sylwia Szczepara², Robert Śmigiel²², Zbigniew Żuber²³, Katarzyna Życińska²⁴, Stanisław Maćkowiak²⁵, Małgorzata Barnaś², Monika Komar^{1,2}

Recenzenci: Zofia Oko-Sarnowska²⁶, Zbigniew Gąsior²⁷

¹Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń, Centrum Chorób Rzadkich Układu Krążenia, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. św. Jana Pawła II, Kraków

³Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

⁴Klinika Neurologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁵Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej i Ośrodkiem Dializoterapii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie; Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

⁶Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej i Ośrodkiem Dializoterapii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

⁷Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa; Klinika Kardiologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA, Warszawa

⁸Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

⁹Klinika Elektrokardiologii, Katedra Kardiologii i Kardiologii. Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

¹⁰Pracownia Rzadkich Chorób Metabolicznych Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. św. Jana Pawła II; Kraków, Polska

¹¹Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

¹²Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

¹³Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej - Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza - Radeckiego we Wrocławiu

¹⁴Pracownia Genetyki Klinicznej Katedry i Zakładu Biologii i Genetyki Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

¹⁵Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice; Centre of the European Reference Network for Rare, Low Prevalence, or Complex Diseases of the Heart (ERN GUARD Heart),

¹⁶Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

¹⁷Zakład Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytet Medyczny w Łodzi

¹⁸Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych — Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹⁹Klinika Neurologii Rozwojowej i Epileptologii — Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi

²⁰Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²¹Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

²²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²³Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²⁴Katedra Pediatrii Krakowskiej Akademii Andrzeja Frycza-Modrzewskiego, Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałami Neurologii i Reumatologii Szpitala Dziecięcego św. Ludwika w Krakowie

²⁵Katedra Medycyny Rodzinnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego WUM, Klinika Reumatologii, Chorób Tkanki Łącznej PIM MSWiA w Warszawie

²⁶Federacja Pacjentów Polskich

²⁷Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²⁸Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Monika Komar, prof. UJ,
Klinika Chorób Serca i Naczyń,
Instytut Kardiologii,
Uniwersytet Jagielloński,
Collegium Medicum,
Krakowski Szpital Specjalistyczny
im. św. Jana Pawła II
ul. Prądnicka 80,
31-202 Kraków,
e-mail: moni_s@interia.pl

Copyright © by the Polish Cardiac Society, 2024

STRESZCZENIE

Choroba Fabry'ego (FD, *Fabry's disease*) należy do grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych (LSD, *lysosomal storage diseases*), które charakteryzują się niedoborem aktywności enzymów odpowiedzialnych za wewnątrzlizosomalny rozkład różnych substratów. W efekcie dochodzi do niekontrolowanej akumulacji produktów ubocznych metabolizmu komórkowego. Lizosomalne choroby spichrzeniowe to choroby dziedziczne, przekazywane głównie w sposób autosomalny recesywny. W przypadku braku pozytywnego wywiadu rodzinnego często można przeoczyć wczesną diagnozę. Ponadto wiek manifestacji klinicznej może się wahać od niemowlęctwa do dorosłości — wyróżnia się ciężkie „klasyczne” warianty schorzeń, ujawniające się w dzieciństwie, oraz postaci o późnym początku. W części schorzeń z tej grupy mogą nie występować typowe oznaki spichrzenia w tkankach, takie jak powiększenie wątroby i śledziona, szczególnie w przypadku podtypów związanych ze zmianami neurodegeneracyjnymi.

Celem Opinii Ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Polskiego Forum ds. Choroby Fabry'ego jest podsumowanie aktualnej wiedzy na temat FD, przedstawienie postępów w diagnostyce i terapii oraz upowszechnienie znanych algorytmów diagnostycznych i terapeutycznych dla tej grupy pacjentów.

WPROWADZENIE

Choroba Fabry'ego, znana również jako choroba Andersona-Fabry'ego (FD, *Fabry disease; Anderson-Fabry disease*), a także jako niedobór enzymu lizosomalnego alfa-galaktozydazy A (α -GAL A), jest rzadką, uwarunkowaną genetycznie, lizosomalną chorobą spichrzeniową (LSD, *lysosomal storage diseases*), spowodowaną brakiem lub niedoborem enzymu α -GAL A odpowiedzialnego za hydrolizę obojętnych glikosfingolipidów, co prowadzi do ich akumulacji w osoczu i w lizosomach komórek wielu narządów [1–2].

Klasyfikacja LSD początkowo opierała się na rodzaju substratu/złogu akumulującego się w tkankach, na przykład sfingolipidoza (gangliozydoza GM2, choroba Fabry'ego i Gauchera), mukopolisacharydoza lub gromadzenie się glikozaminoglikanów (zespół Huntera, zespół Hurler czy Hurler-Scheie) [1–3].

Obecna klasyfikacja uwzględnia ocenę defektu samego białka. Na przykład niedobór beta-heksozominidazy A czy alfa-galaktozydazy A są powiązane odpowiednio z chorobą Taya-Sachsa (TSD, *Tay-Sachs disease*) i FD; z kolei wadliwy transport przez błonowy, który powoduje zahamowanie wydostawania się metabolizowanych substratów z lizosomów, to defekt cystynozyny i przyczyna cystynozy. Wiele nadal używanych nazw chorób spichrzeniowych są eponimami na cześć lekarza/naukowca, który jako pierwszy przedstawił opis kliniczny danego schorzenia (choroba Gauchera, zespół Morquio czy choroba Niemann-Picka) [3, 4].

Choroba Fabry'ego jako jedna z LSD to dziedziczne, związane z chromosomem X, schorzenie o silnej manifestacji kardiologicznej, nefrologicznej i neurologicznej, które występuje w wyniku defektu funkcji enzymu α -GAL A [1].

Choroba Fabry'ego wywołana jest mutacją punktową genu *GLA* kodującego białko lizosomalne α -GAL A, która jest jednym z enzymów odpowiedzialnych za hydrolizę obojętnych glikosfingolipidów. W przypadku niewłaściwego działania α -GAL A dochodzi do odkładania

w komórkach, glikosfingolipidów — proces ten nazywa się spichrzeniem, dlatego FD zalicza się do LSD. Zaburzony zostaje rozkład substancji tłuszczowych, sfingolipidów, na mniejsze składniki dostarczające organizmowi energii. Dochodzi do akumulacji substratu globotriaosyloceramidu (Gb3) w autonomicznym układzie nerwowym, a także w narządzie wzroku, nerkach oraz układzie sercowo-naczyniowym. Postać klasyczna, występująca u mężczyzn, z aktywnością enzymu α -GAL A poniżej 1%, zwykle ma swój początek w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania.

Dotychczas opisano blisko tysiąc mutacji patogennych wariantów w obrębie genu *GLA*, wśród których występują warianty patogenne odpowiedzialne za rozwój pełnoobjawowej, tak zwanej klasycznej postaci choroby (całkowity brak lub obniżenie aktywności enzymatycznej <5%), warianty patogenne warunkujące rozwój postaci późnej (częściowo zachowana aktywność enzymu), warianty o nieokreślonym znaczeniu klinicznym (VUS, *variant of uncertain significance*), dla których jednoznacznie nie wykazano zależności mutacja–objawy oraz tak zwane łagodne polimorfizmy [5, 6].

Mutacja wywołująca chorobę jest związana z chromosomem X, dlatego na tak zwaną klasyczną FD zapadają przede wszystkim mężczyźni, kobiety są często bezobjawowymi nosicielkami wadliwego wariantu genu [6–8].

Podstawę do diagnozy, oprócz objawów klinicznych, stanowią testy enzymatyczne, których wyniki wykazują defekt aktywności badanego enzymu, oraz analiza molekularna — badania genetyczne w kierunku mutacji w genie *GLA*, która ma szczególne znaczenie w diagnostyce FD u kobiet. Jeśli chodzi o diagnostykę genetyczną, należy zauważyć, że pewne zmiany w sekwencji, które są rzadkie lub nie zostały wcześniej opisane, mogą nie mieć znaczenia klinicznego. Wyzwanie nadal stanowi interpretacja wariantów VUS, dlatego też się zaleca, by badania molekularne były przeprowadzane przez wyspecjalizowane i certyfikowane laboratoria.

Tabela 1. Najczęstsze objawy FD u dzieci i młodzieży

Objawy	Częstość występowania	Średni wiek
Dolegliwości bólowe (dyzestezja, akroparestezje, „kryzy Fabry'ego”, kryzy bólowe w obrębie rąk i stóp, bóle mięśniowe i stawowe, bóle „całego ciała”)	50%–70%	7.–9. rok życia (mogą się pojawić już w 2.–4. roku życia)
Zaburzenia potliwości (hipohidroza lub anhidroza, rzadziej hiperhidroza)	25%–60%	5.–10. rok życia (mogą się pojawić już w 2.–4. roku życia)
Keratopatia wirowata (cornea verticillata) Inne objawy oczne to: zaćma, zmętnienia rogówki i soczewki, kręte naczynia spojówki i siatkówki	50%–70%	8. rok życia (keratopatia wirowata może się pojawić już w okresie niemowlęcym)
Problemy gastroenterologiczne (nudności, wymioty, niespecyficzne bóle brzucha, biegunki, zaparcia)	20%–50%	1.–18. rok życia
Nietolerancja ciepła/zimna	40%–25%	5.–15. rok życia
Nietolerancja wysiłku	(nietolerancja ciepła występuje częściej)	
Napadowe gorączki	20% (niedosłuch)	10.–15. rok życia
Problemy otologiczne (niedosłuch z głuchotą włącznie, szumy uszne, zawroty głowy)	30%–40% (szumy uszne) 20%–40% (zawroty głowy)	(niedosłuch już w 2.–4 roku życia u chłopców)
Angiokeratoma (inne objawy skórne to teleangiektazje)	15%–40%	7.–15. rok życia
Problemy nerkowe (albuminuria, białkomocz, hiperfiltracja, izostenuria)	10%–20%	13.–16. rok życia
Problemy kardiologiczne (zaburzenia rytmu i przewodzenia, wady zastawkowe)	15%–25% (wady zastawkowe) 5%–10% (zaburzenia przewodzenia) 2%–7% (zaburzenia rytmu)	10.–15. rok życia

Częstość występowania klasycznej postaci choroby wynosi około 2,5/100 000 (1/40 000 u mężczyzn, 1/117 000 u kobiet) — statystyki dotyczą rasy białej. W Polsce zapadalność nie przekracza 30 przypadków rocznie. Na podstawie badań przesiewowych u noworodków szacuje się, iż rzeczywista częstość występowania choroby (zarówno postaci klasycznej, jak i późnej) jest około 10-krotnie wyższa [9, 10].

CHOROBA FABRY'EGO U DZIECI

Obecnie wiadomo, że pierwsze objawy FD mogą występować już w okresie płodowym, niemowlęcym i wczesnodziecięcym. Z uwagi na dużą niespecyficzność obrazu klinicznego ostateczne rozpoznanie jest ustalane zwykle po kilku lub kilkunastu latach „odysei diagnostycznej” od pojawienia się symptomów (średnio po 15 latach), natomiast wczesne rozpoznanie FD jest kluczowe dla redukcji zachorowalności i śmiertelności oraz ograniczenia powikłań i poprawy jakości życia.

Obraz kliniczny FD u dzieci i młodzieży (tab. 1)

Typowe oznaki FD u dzieci i młodzieży to: bóle kończyn dolnych, bóle brzucha, biegunka, zaburzenia potliwości czy nietolerancja ciepła lub zimna. Objawy te często mogą być mylnie interpretowane jako dolegliwości powszechne,

niegroźne i są często związane z „bólami wzrostowymi”, zespołem jelita drażliwego, nieswoistymi zapaleniami jelit, fibromialgią czy układowymi chorobami tkanki łącznej. Średni wiek występowania objawów FD u chłopców to 6. rok życia, a u dziewczynek 9. rok życia. Dane te dotyczą dzieci z populacji pacjentów z dodatnim rodzinnym wywiadem w kierunku FD [11].

Dysmorfia wywołana jest odkładaniem niezmetabolizowanych substancji wielkocząsteczkowych, a jej nasilenie staje się wyraźniejsze wraz z postępowaniem choroby. Najczęstszym objawem dysmorfii są pogrubiałe rysy twarzy (*coarse facial features*, tzw. twarz Fabry'ego), do których należą: wydłużona okolica okołoooczodołowa, zagłębienie czoła, krzaczaste brwi, wydane płatki uszu, bulwiasty nos, zaokrąglony kąt nosa z zaznaczonym grzbietem, spłycona środkowa część twarzy, pełne usta oraz prognatyzm. Objawy dysmorfii pozatwarzowej obejmują: szerokie opuszki palców, skrócone palce, wydane naczynia na powierzchni dłoni, brachydaktylię i klinodaktylię V palca, a także skrócony wymiar AP klatki piersiowej [12].

Bóle neuropatyczne należą do najwcześniejszych objawów FD u dzieci (60%–80%). Często pozostają wiodącym czynnikiem obniżającym jakość życia, co wiąże się ze znamienym wzrostem częstości występowania zaburzeń psychiatrycznych (depresja, lęk, zaburzenia adaptacyjne,

zachowania suicydalne). Dolegliwości bólowe lokalizują się zazwyczaj dystalnie w obrębie kończyn, z przewagą kończyn dolnych (akroparestezje). Ciężkie epizody bólu neuropatycznego nazywane są „kryzami Fabry’ego”, rozpoczynają się w obrębie stóp i dłoni, a następnie wstępują proksymalnie. Kryzy bólowe bardzo często są wywoływane przez gwałtowne zmiany temperatur, gorączkę, stres, infekcje, zmęczenie i wysiłek fizyczny. Epizodom bólowym nie towarzyszą zewnętrzne objawy zapalenia (tj. obrzęk, zaczerwienienie czy tkliwość), ale okresowo mogą z nimi współwystępować gorączka i podwyższone OB. Incydenty ostrego bólu i przewlekłe dolegliwości bólowe przy braku innych objawów choroby są dla pacjenta w młodym wieku jednym z najtrudniejszych psychicznych aspektów choroby [13–15].

Objawy neurootologiczne w postaci niedosłuchu, z głuchotą włącznie, szumów usznych oraz zawrotów głowy wiążą się ze zmianami w obrębie mikrokrążenia struktur ślimaka i układu przedsionkowego, jak również neuropatią nerwu przedsionkowo-ślimakowego.

Zmiany strukturalne mózgu w przebiegu FD u dzieci i młodzieży są możliwe do uwidocznienia w badaniu rezonansu mózgu. Wczesne wykrycie zaburzeń w obrębie istoty białej o morfologii niedokrwiennej/krwotocznej, które są nieme klinicznie (bez udaru mózgu), może sprzyjać decyzji o rozpoczęciu leczenia. Zmiany ischemiczne są widoczne w postaci ognisk hiperintensywnych w sekwencjach FLAIR i T2 oraz hipointensywnych w obrazach T1-zależnych. W opracowaniu Marchesoni i wsp. zmiany niedokrwienne występowały u około 16% badanych, przeważały u heterozygotycznych dziewczyn, dotyczyły obszaru zaopatrywanego przez przedni krąg unaczynienia mózgu i były widoczne już u 13-letnich pacjentów. Najmłodszy opisany chory z ogniskami niedokrwinnymi istoty białej podkorowej miał 8 lat. Wśród „zdrowej, bezobjawowej populacji” drobne, rozlane i niespecyficzne zmiany niedokrwienne w obrębie istoty białej występują u około 7% i uważane są za tak zwaną szeroką normę obrazu mózgowia. Ponad 2-krotnie wyższa częstość tych zmian u chorych z FD wskazuje najpewniej na ich patologiczny charakter, wymagający dalszych obserwacji [16, 17].

Zaburzenia potliwości (hipo- i anhidroza) to częsty objaw u pacjentów hemizygotycznych (50%–90%) i rzadszy u heterozygotycznych kobiet (do 30%) z FD. Oprócz zmniejszonej potliwości u niektórych chorych (z przewagą kobiet) może się pojawiać hiperhidroza. Początek objawów występuje w dzieciństwie i okresie młodzieńczym pod postacią nietolerancji ciepła, suchości skóry i epizodów gorączki o nieznanym przyczynie. Przyczyną jest gromadzenie Gb3 w obwodowym układzie nerwowym, śródbłonku naczyń otaczających gruczoły ekrynowe i w samych komórkach ekrynowych, co zaburza odpowiedź układu autonomicznego.

Dolegliwości żołądkowo-jelitowe dotyczą około 20% chłopców w wieku 5 lat i około 10% dziewcząt w 9. roku życia, z narastaniem symptomów w trakcie rozwoju

schorzenia. Najczęstszym objawem pozostają bóle brzucha i biegunki, które zwykle pojawiają się po posiłku. W obrazie mogą też występować zaparcia, które są częstsze u dziewcząt, a także nudności i wymioty. Dolegliwości bólowe są opisywane jako uczucie wzdęcia, skurczów, palenia i mają związek z przyjmowaniem pokarmów. Występująca przewlekłe dyspepsja jest często powodem utraty masy ciała, a także w znaczącym stopniu obniża jakość życia dziecka z FD. Powikłania gastroenterologiczne są związane przede wszystkim ze zmianami o charakterze neuropatycznym w układzie neurogastroenteralnym, a także zależą od patologicznej przebudowy mięśniówki gładkiej. Ponadto zaburzenia perystaltyki są czynnikiem warunkującym stan dysbiozy w jelitach, a gromadzenie Gb3 w komórkach zwojowych układu autonomicznego i śródbłonku naczyń sprzyja też procesom zapalnym w jelicie. Dodatkowym czynnikiem przebiegunkowym są zaburzenia metabolizmu kwasów żółciowych związane z dysfunkcją krążenia jelitowo-wątrobowego [18, 19].

Manifestacja oczna FD dotyczy przede wszystkim keratopatii wirowatej (CV, *Vortex-like deposits, cornea verticillata*), która jest rozpoznawana u większości hemizygot i ponad 70% heterozygot, dlatego jest uważana za jeden z patognomonicznych objawów dla FD. Zmiany rogówkowe opisywane były już u 22-tygodniowego płodu, w okresie niemowlęcym czy wczesnodziecięcym i występują u większości pacjentów w 1. dekadzie życia. Rogówka wirowata jest wynikiem gromadzenia się depozytów Gb3 w warstwie podstawnej nabłonka rogówki, widocznych w lampie szczelinowej podczas badania okulistycznego. W przypadku braku charakterystycznych zmian keratopatycznych w badaniu z użyciem lampy szczelinowej pogłębienie diagnostyki o mikroskopię konfokalną rogówki ujawnia wewnątrzkomórkowe wtęty Gb3 w komórkach nabłonka. Należy pamiętać, że choć ten rodzaj zwyrodnienia rogówki jest typowy dla przebiegu FD, to przyczyną keratopatii wirowatej może być także stosowanie niektórych leków (amiodaron, indometacyna, aminochinolony: chlorochina, hydroksychlorochina). Pozostałe patologie okulistyczne w FD to depozyty Gb3 w obrębie soczewki będące przyczyną zaćmy podtorebkowej tylnej (tzw. zaćma Fabry’ego) oraz kręty i tętniakowaty przebieg naczyń spojówki i siatkówki. Zmiany o typie krętych naczyń spojówki/siatkówki mogą występować również w fukozydozie i GM1 gangliozydozie, natomiast zaćma w mannozydozie i innych LSD. Do niedawna uważano, że problemy okulistyczne zwykle nie powodowały pogorszenia ostrości wzroku i pozostawały bezobjawowe. Obecnie się przyjmuje, że symptomy w postaci upośledzenia widzenia nocą (ślepotą zmierzchowa, nyktalopia), rozmycia obrazu, upośledzenia wrażliwości na kontrast czy objawu „halo” wokół źródeł światła mogą być wynikiem spichrzania glikosfingolipidów. Ponadto inkluzje Gb3 gromadzące się w obrębie zwoju skrzydłowo-podniebiennego i włóknach przywspółczulnych unerwiających gruczoły łzowe mogą powodować zaburzenia wydzielnicze (anhidroza/hipohidroza) oraz

być przyczyną zespołu „suchego oka”, bólu czy zmęczenia oczu (astenopia) i znamienne częściej występują u pacjentów z FD. Pełne badanie okulistyczne z użyciem lampy szczelinowej lub mikroskopii konfokalnej rogówki u najmłodszych dzieci jest cennym i niezbędnym elementem badań przesiewowych w rozpoznawaniu FD przed potwierdzeniem enzymatycznym i molekularnym. Zajęcie gałki ocznej jest również wskaźnikiem zaawansowania schorzenia i świadczy o zmianach w obrębie naczyń oraz w układzie autonomicznym, szczególnie przy współistnieniu powikłań sercowych i nerkowych [20, 21].

Zmiany skórne — z powodu charakterystycznych zmian skórnych FD określano w przeszłości jako rogowca naczyńniakowatego rozsianego tułowia (*angiokeratoma corporis diffusum*) [22]. Angiokeratoma (AK), oprócz keratopatii wirowatej, zaburzeń potliwości i kryz bólowych, jest typowym objawem FD, pojawiającym się w 1. dekadzie życia i występującym u większości chorych (60%–90% chłopców i 40%–75% dziewcząt). U pacjentów hemizygotycznych zmiany pojawiają się między 5. a 8. rokiem życia, jednak początkowo mogą się manifestować pojedynczo i zostać niezauważone lub błędnie zdiagnozowane. Ogniska angiokeratomy tworzą drobne (1–5 mm) hiperkeratyczne grudki naczyńniakowate, nieblednące przy ucisku, o purpurowo-brunatnej barwie, które mogą występować w formie izolowanej lub rozsianej. W FD obserwowana jest forma rozsiana zmian, które lokalizują się między pępkiem a kolanami (tzw. strefa kąpielówkowa), ale zdarzają się izolowane wykwyty. Angiokeratomy spotyka się także w innych LSD (sfingolipidozy: GM1 gangliozydoza; glikoproteinozy: aspartyloglikozaminuria, fukozydoza, sialidoza, β -mannozydoza; mnogie niedobory enzymatyczne: galaktosialidoza). Zmiany o typie AK mają często charakter polimorficzny z elementami brodawkowatymi, co może być interpretowane jako zakażenie wirusowe, naczyńniak czy ziarniniak naczyńniowy. W diagnostyce różnicowej duże znaczenie ma badanie dermatoskopowe. Typowym w FD obszarem występowania AK jest okolica pępka, a szczególnie jego dno, które powinno być zawsze dokładnie zbadane, podobnie jak okolica narządów moczowo-płciowych. Pozostałe objawy skórne w FD to teleangiektazje (drugi po AK objaw skórny), zmiany śluzówkowe w jamie ustnej, zjawisko Raynauda, obrzęki limfatyczne oraz hipotrychoza. Pacjenci z nasilonymi ogniskami AK i/lub teleangiektazjami prezentują zwykle większe powikłania narządowe. Objawowe postępowanie terapeutyczne obejmuje zabiegi laseroterapii, krioterapii, elektrokoagulacji i dermatochirurgii. Włączenie enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, *enzymatic replacement therapy*) zmniejsza liczbę depozytów Gb3 w skórze [22, 23].

Uszkodzenie nerek w postaci albuminurii czy białkomoczu obserwowane jest u chorych z FD w 2. dekadzie życia. Wyniki badań klinicznych wskazują jednak, że procesy patologicznej i nieodwracalnej przebudowy nerek rozpoczynają się już w dzieciństwie i przed pojawieniem się albuminurii. Początkowym objawem dysfunkcji

kłębuszkowej w wieku nastoletnim jest hiperfiltracja [wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) >135 ml/min/1,73 m²], do której dołączają albuminuria, białkomocz, a następnie postępujące obniżanie się wartości GFR. Hiperfiltracja kłębuszkowa jest stosunkowo częstym symptomem u młodych pacjentów, u których rzadko obserwuje się przewlekłą chorobę nerek. Istotnym badaniem, szczególnie u pacjentów z atypową postacią nerkową FD, jest mikroskopowa analiza moczu, w którym obecne mogą być podocyty, komórki śródbłonna przeładowane sfingolipidami przypominające „krzyż maltański” czy erytrocyty morwowate. Ponadto podocyturia może wyprzedzać białkomocz, dlatego się przyjmuje, że może być biomarkerem bezobjawowego uszkodzenia nerek [24].

CHOROBA FABRY'EGO U KOBIET

Z uwagi na sposób dziedziczenia (sprzężony z chromosomem X) pierwotnie uważano, że FD dotyka tylko mężczyzn, a kobiety są jedynie bezobjawowymi nosicielkami mutacji. Ten fałszywy pogląd do dzisiaj funkcjonuje wśród niektórych klinicystów, co prowadzi do znaczącego opóźnienia w postawieniu właściwej diagnozy, a tym samym do rozpoczęcia skutecznego leczenia [25–28]. Choroba może się rozwinąć u kobiet nie tylko w skrajnie rzadkich przypadkach, to jest w przypadku obecności mutacji w obu allelach czy monosomii chromosomu X (zespół Turnera), ale dotyka także heterozygotyczne kobiety.

Obraz kliniczny choroby u kobiet zależy od typu patogennej mutacji, a także od epigenetycznego procesu polegającego na wyciszeniu (inaktywacji) jednego z chromosomów X. Inaktywacja chromosomu X (XCI, *X-chromosome inactivation*) to zjawisko zachodzące podczas wczesnej embriogenezy, w wyniku którego dochodzi do wyrównania poziomu ekspresji genów położonych na chromosomie X, niezależnie od płci [29–32].

U kobiet, w sposób losowy, jeden z chromosomów jest wyłączany (inaktywowany) i przekazywany komórkom potomnym w formie tak zwanego ciała Barra. Z założenia XCI przebiega w sposób losowy, to jest w 50% komórek inaktywacji ulega chromosom X ojcowski, a w 50% chromosom X dziedziczony od matki (50:50). Obecnie wiadomo, że XCI stosunkowo często ma tak zwany niesymetryczny, nielosowy przebieg, z preferencyjną inaktywacją tylko jednego rodzicielskiego chromosomu (np. 70:30). Ponadto poziom niesymetrycznej inaktywacji u tej samej kobiety może być różny, w zależności od rodzaju badanej tkanki (30:70; 50:50; 70:30).

Niesymetryczna inaktywacja nie ma znaczenia klinicznego u kobiet, które nie są nosicielkami mutacji (są zdrowe).

Heterozygotyczne kobiety z FD prezentują bardzo szeroki zakres fenotypów klinicznych zależnych od rodzaju mutacji oraz od zakresu inaktywacji chromosomu X. Mogą występować fenotypy klasyczne z pełnoobjawową postacią choroby już w wieku dziecięcym, nieklasyczne (późne), w których dominują objawy nieswoiste, występujące zazwyczaj w 4.–5. dekadzie życia i dotyczące najczęściej

Tabela 2. Czynniki determinujące włączenie enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, *enzymatic replacement therapy*) u pacjentów z chorobą Fabry'ego (FD, *Fabry's disease*) powyżej 50. roku życia, które należy brać pod uwagę przed rozpoczęciem leczenia

Potencjalne wskazania do włączenia ERT	Potencjalne przeciwwskazania do włączenia ERT
Potencjalne działanie ograniczające przerost lewej komory/potencjalne działanie antyarytmiczne ERT	Brak badań randomizowanych w starszej populacji
Przeciwdziałanie pojawieniu się <i>de novo</i> przerostu i zwłóknienia lewej komory	Trudność w rozróżnieniu objawów specyficznych dla FD i objawów związanych ze starzeniem
Poprawa jakości życia chorych	Leczenie objawowe niewydolności serca i/lub niewydolności nerek — konieczne włączenie leczenia niezależnie od ERT

jednego narządu oraz zupełnie skąpo- lub bezobjawowe, w których kobieta jest jedynie nosicielką mutacji.

Z tego względu należy zachować szczególną czujność w trakcie procesu diagnostycznego prowadzonego kobiet. W przypadku istotnego klinicznie podejrzenia choroby oprócz oznaczenia aktywności enzymatycznej oraz stężenia osocznego markera Gb3 (u części przypadków stężenia te nie odbiegają od normy) niezbędne jest badanie genetyczne potwierdzające obecność patogennego wariantu. Szczególną opieką należy objąć młode, bezobjawowe kobiety, u których w trakcie rodzinnych badań przesiewowych potwierdzono obecność wadliwego allelu, ponieważ w ich przypadku objawy choroby mogą wystąpić w późniejszym okresie.

Schemat leczenia pacjentów z FD jest niezależny od płci. Wybór optymalnej terapii swoistej (ERT, terapia chaperonowa) oraz leczenie objawowe powinny być uzależnione od rodzaju mutacji, preferencji pacjenta oraz obecności i zaawansowania powikłań narządowych.

Szczególnej uwagi wymagają pacjentki w wieku rozrodczym, u których w okresie leczenia przyczynowego zalecane jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych, ale należy pamiętać, że okres ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazaniem czasowym do stosowania tego leczenia [33–38].

Dotychczas nie wykazano, by obecność choroby w istotny sposób wpływała na płodność pacjentów. Obserwuje się porównywalny do populacji ogólnej odsetek możliwych powikłań u kobiet w okresie ciąży i porodu. Istnieją nieliczne doniesienia naukowe, wskazujące na możliwość występowania zmniejszonej sprawności reprodukcyjnej u mężczyzn, będącej wynikiem zmniejszonej liczby lub brakiem plemników w nasieniu (oligospermia/azoospermia), silnych dolegliwości bólowych (przełomy bólowe) bądź zaburzeń depresyjnych [39–42]. U heterozygotycznych kobiet istnieje 50-procentowe prawdopodobieństwo przekazania potomstwu patogennego wariantu, niezależnie od płci dziecka [42].

CHOROBA FABRY'EGO W WIEKU PODESZŁYM

Choroba Fabry'ego cechuje się wieloletnim, długotrwałym przebiegiem z uwagi na trwałość defektu metabolicznego. Dwa podstawowe fenotypy FD: postać klasyczna z początkiem w dzieciństwie i postępującym uszkodzeniem wielonarządowym oraz fenotyp o późniejszym początku

z ograniczonym zajęciem narządów, ujawniający się w średnim wieku, determinują obraz choroby u starszych chorych. Rozpoznanie wariantu o późniejszym początku może być opóźnione ze względu na brak wyraźnych objawów zewnętrznych, takich jak akroparestezja i angiokeratoma [43]. We wszystkich fenotypach FD naturalny przebieg starzenia może być trudny do odróżnienia od powikłań specyficznych dla FD, które same w sobie stają się poważniejsze i częstsze wraz z wiekiem. Chorzy w wieku starszym, powyżej 50. roku życia, stanowią niewielki odsetek chorych kwalifikowanych do leczenia ERT, przy czym większość leczonych starszych pacjentów stanowią kobiety [43].

Podjmując decyzję o rozpoczęciu lub kontynuacji długotrwałej ERT u pacjentów z FD w wieku co najmniej 50 lat, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści z leczenia w porównaniu z kosztami dla systemu opieki zdrowotnej oraz jakość życia chorych. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy rozpoczynaniu ERT u pacjentów w podeszłym wieku, przedstawiono w tabeli 2.

Ponieważ FD jest chorobą postępującą, nasilenie choroby i stopień zajęcia narządów zwiększają się wraz z wiekiem. Kilka ostatnich doniesień wskazuje, że ERT u pacjentów z zaawansowaną chorobą ma ograniczoną skuteczność [42, 43], szczególnie jeśli zostanie wdrożona w obecności nasilonego zwłóknienia serca, niewydolności nerek lub niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego. Rozpoczęcie lub kontynuowanie ERT u pacjentów z FD w wieku co najmniej 75 lat może nie być korzystne pod względem oczekiwanej długości życia i budzić wątpliwości co do efektywności kosztowej [40, 43].

Objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony serca i nerek, obserwowane w populacji pacjentów z FD w wieku co najmniej 50 lat, są na ogół niespecyficzne i mogą odzwierciedlać naturalny proces starzenia. Utrata słuchu, częsta przypadłość naturalnego starzenia się, jest niezależnym czynnikiem prognostycznym powikłań sercowych, nerkowych i naczyniowo-mózgowych.

Opóźnione rozpoznanie wynika także z tego, że u pacjentów w wieku od 50 do 74 lat występuje ograniczona liczba objawów charakterystycznych dla FD. Angiokeratoma i kręte naczynia oczne, które mogą ułatwić rozpoznanie, występują częściej u pacjentów młodszych niż w starszych grupach wiekowych.

Tabela 3. Kardiologiczny algorytm diagnostyczny choroby Fabry'ego (FD, *Fabry's disease*) (czerwone flagi)

Obraz kliniczny, wywiad rodzinny	Objawy (niespecyficzne): duszność, zaburzenia rytmu serca, obniżenie sprawności fizycznej, zawroty i bóle głowy Wywiad rodzinny: przerost lewej komory (LVH, <i>left ventricular hypertrophy</i>), szczególnie jeśli nie ma danych potwierdzających przeniesienie choroby, objawy pozakardiologiczne typowe dla FD
EKG	Skrócony odstęp PQ — wczesny okres choroby, bradykardia, niewydolność chronotropowa, bloki przedsionkowo-komorowe, zaburzenia repolaryzacji w odprowadzeniach dolno-bocznych (głębokie ujemne załamki T)
Echokardiografia	Przerost lewej komory z zachowaniem funkcji skurczowej, zmniejszenie globalnego odkształcenia podłużnego (GLS, <i>global longitudinal strain</i>), łagodne do umiarkowanego poszerzenie aorty wstępującej, pogrubienie zastawek mitralnej i aortalnej z niedomykalnością łagodną do umiarkowanej, przerost mięśni brodawkowatych
Rezonans magnetyczny serca	Późne wzmocnienie kontrastowe (LGE, <i>late gadolinium enhancement</i>) w obrębie ściany dolnej i tylnobocznej, niskie natywne mapowanie T1, niska wartość objętości pozakomórkowej (ECV, <i>extracellular volume</i>)

Przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu/kontynuowaniu ERT w późniejszym wieku należy brać pod uwagę postać FD — klasyczną lub późniejszą.

Wiek zachorowania u pacjentów z kardiologicznym wariantem FD przypada na 6.–8. dekadę życia [43]. Jak już wskazano, zdarzenia kardiologiczne w tej grupie mogą być związane z FD, ale przede wszystkim z procesem starzenia się. Jeśli się uzna, że główną wartością ERT jest zapobieganie odległym incydentom sercowo-naczyniowym, które wynikają z odkładania się złogów w komórkach przez całe życie i wtórnej patologii narządów, wówczas wartość ERT w tej populacji może być ograniczona. Równocześnie u chorych z nasilonymi objawami FD, których nie można złagodzić terapią konwencjonalną, ERT może mieć znaczenie. Wiele wskazuje, że czas (liczba lat od wystąpienia objawów lub rozpoznania) może być lepszym czynnikiem prognostycznym choroby odpornej na ERT niż sam wiek [43].

OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA KARDIOLOGICZNA

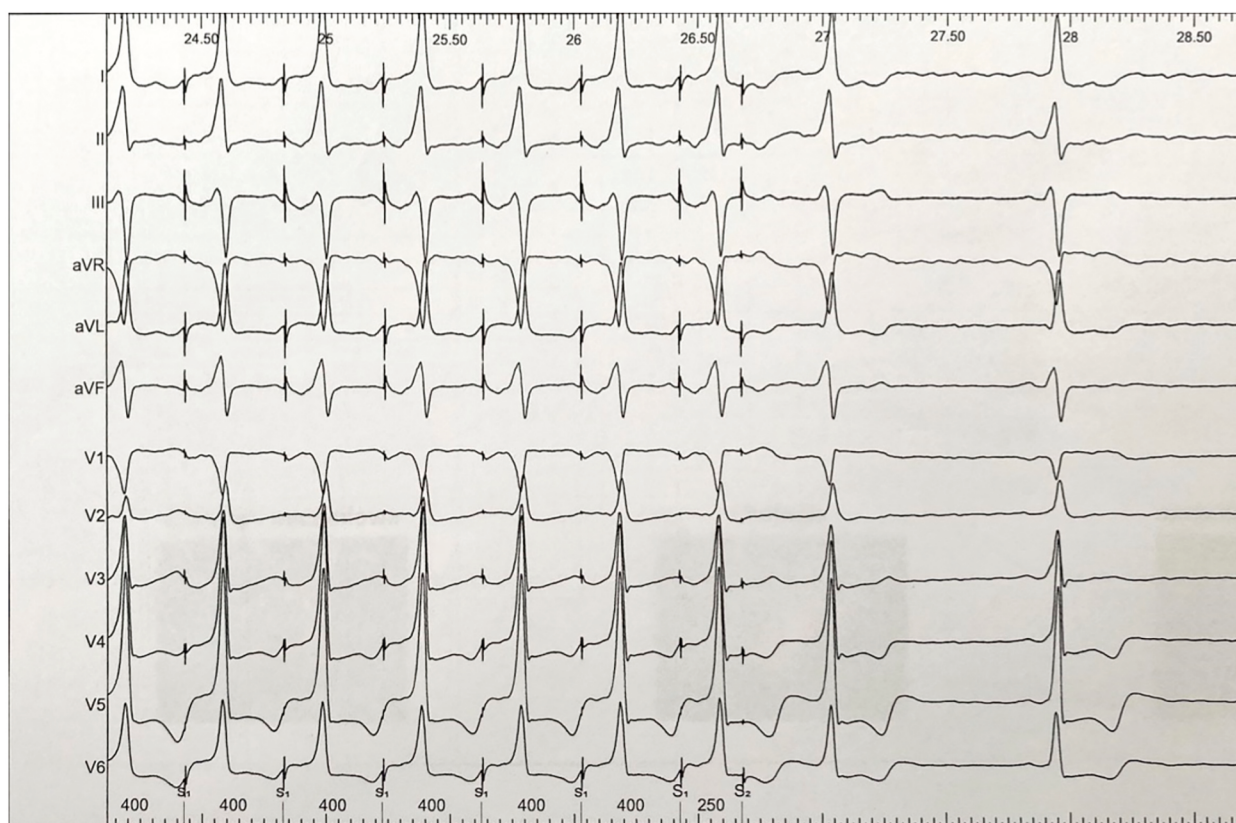
Zajęcie mięśnia sercowego jest najczęstszą przyczyną śmiertelności i pogorszenia jakości życia u pacjentów z FD. Niemal 2/3 chorych zgłasza objawy kardiologiczne. Akumulacja złogów sfingolipidów dotyczy wszystkich komórek serca — kardiomiocytów, komórek układu przewodzącego, fibroblastów zastawkowych, komórek mięśni gładkich naczyń oraz komórek śródbłonna naczyń, i prowadzi do ich uszkodzenia. Dochodzi do pogrubienia ścian serca, w tym komory lewej (LV, *left ventricle*), które na pewnym etapie choroby spełnia kryteria przerostu (wzrost indeksu masy LV — LVMI, *left ventricle mass index*). Następują zmiany w układzie przewodzącym, w naczyniach wieńcowych i układzie zastawkowym. Uszkodzenie mięśnia sercowego zaczyna się na wczesnym etapie choroby, długo postępuje subklinicznie, zanim pojawiają się istotne objawy. Zwykle jest rozpoznawane już na etapie przerostu lewokomorowego [44–47].

Przerost mięśnia sercowego w FD stwierdza się u 88% mężczyzn i 20% kobiet. Przerost ma charakter koncentryczny, zwykle bez zawężania drogi odpływu, jest szczególnie nasilony w obrębie tylnej i dolnej ściany lewej komory serca [47–53]. W FD rzadko dochodzi do utrudnienia napełniania o typie restrykcji, charakterystycznego dla innych chorób spichrzeniowych. Dominuje dysfunkcja rozkurczowa o typie zwolnionej relaksacji. Wraz z postępowaniem choroby dochodzi do upośledzenia również funkcji skurczowej LV i pełnoobjawowej zastoinowej niewydolności serca. Kardiologiczny algorytm diagnostyczny przedstawiono w tabeli 3. W diagnostyce kardiologicznej pacjentów z przerostem ścian serca ważnym elementem nakierującym na rozpoznanie FD może być wywiad rodzinny. Oprócz intuicyjnych dla kardiologów pytań związanych z przebiegiem chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie istotne wydaje się dociekanie innych prezentacji klinicznych (np. neurologicznej czy nefrologicznej) wśród spokrewnionych z pacjentem członków rodziny.

Badanie elektrokardiograficzne (EKG) – uwidacznia następujące zmiany [52, 53]:

- cechy przerostu LV z głębokimi ujemnymi załawkami T,
- skrócony odstęp PQ we wczesnym okresie choroby, co wiąże się z utratą funkcji „elektrycznego izolatora” pierścienia włóknistego między przedsionkami a komorami,
- zaburzenia przewodzenia na różnych poziomach układu przewodzącego,
- nadkomorowe i komorowe zaburzenia rytmu,
- cechy niedokrwienia serca mogące prowadzić do ostrych zespołów wieńcowych i zdarzeń naczyniowo-mózgowych u młodych osób,
- zmiany w zapisach EKG charakterystyczne dla wad zastawkowych serca.

W ostatnich latach zaproponowano skale punktowe oparte na analizie EKG, które mają na celu uprawdopodobnienie rozpoznania FD z fenotypem kardiomiopatii



Rycina 1. Obraz elektrokardiograficzny 43-letniego mężczyzny z chorobą Fabry'ego (FD, *Fabry's disease*) w trakcie badania elektrofizjologicznego. Skrócony odstęp PR oraz zdeformowany (przerostem) QRS mogą sugerować typową preekscytację (przewodzenie szlakiem dodatkowym o fizjologii pęczka Kenta), ale stymulacja sprzęgana ujawnia przewodzenie z dekrementem, typowe dla szlaków fizjologicznych

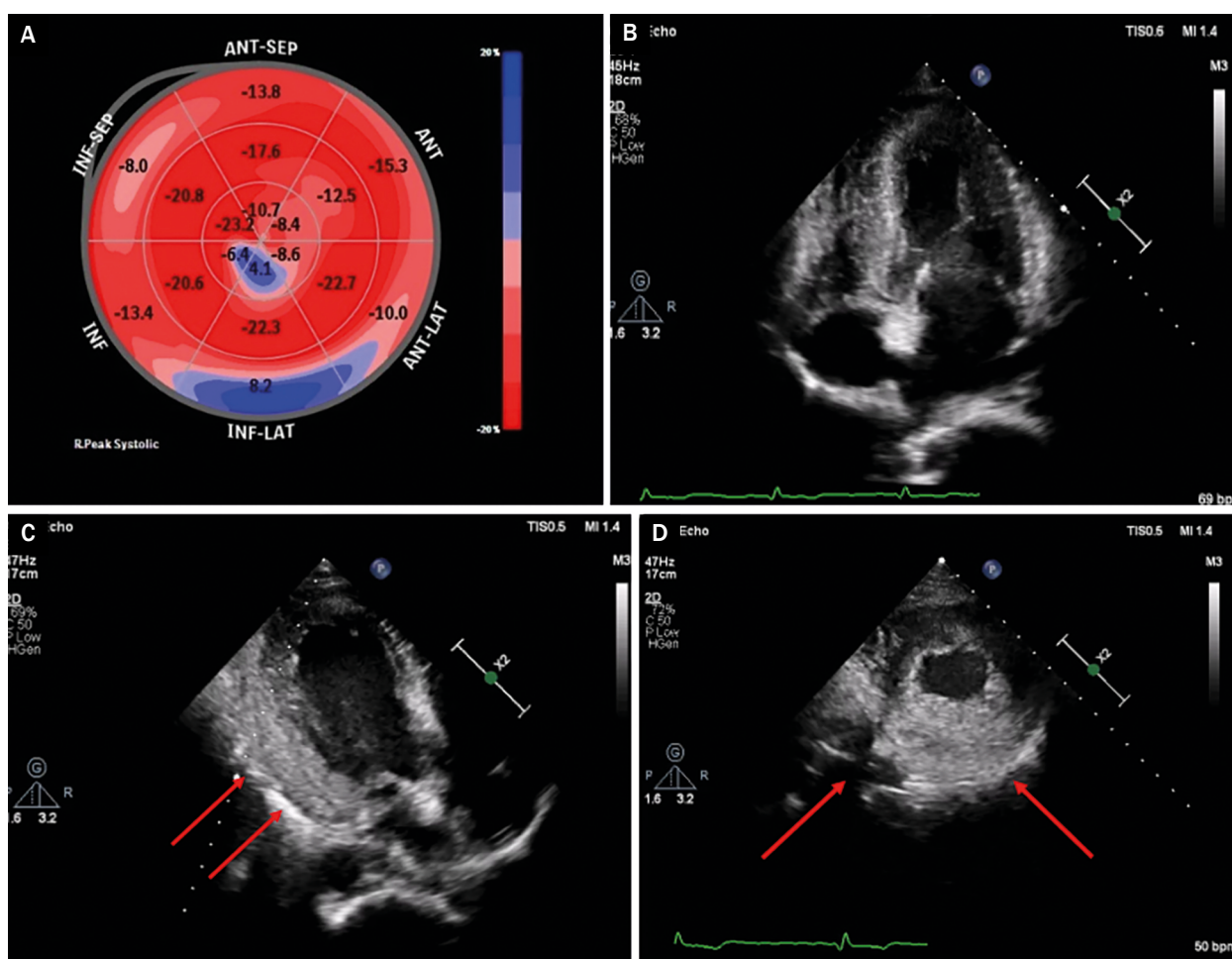
przerostowej (np. FD-ECG Score). Mimo że skrócenie odstępu PR najczęściej wynika z przyspieszonego przewodzenia drogami fizjologicznymi (ryc. 1), opisywano również współwystępowanie FD z typowymi zespołami preekscytacji. Dlatego u pacjentów z FD i skróconym PR zasadne wydaje się wykonanie badań elektrofizjologicznych pod kątem wykluczenia zespołu preekscytacji.

Leczenie zaburzeń rytmu i przewodzenia u pacjentów z FD w ogólnym zarysie nie odbiega od zaleceń podanych w wytycznych kardiologicznych towarzystw naukowych. Kwestią nierozstrzygniętą jest ocena ryzyka nagłego zgonu u pacjentów z kardiomiopatią Fabry'ego. Popularnie stosowane w kardiomiopatii przerostowej kalkulatory ryzyka (np. HCM Risk-HCM Score lub AHA HCM SCD Score), według ich twórców nie powinny być stosowane w populacji chorych z FD. Z doniesień dotyczących analizy interwencji polegających na wszczepianiu implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów między innymi pacjentom z FD wynika, że właśnie u tych chorych istnieje większe ryzyko arytmii komorowych. Z tego powodu u pacjentów z FD stratyfikacja ryzyka nagłej śmierci sercowej powinna być zindywidualizowana.

Badanie echokardiograficzne stanowi niezbędny etap algorytmu diagnostycznego i monitorowania efektów terapeutycznych u pacjentów, u których podejrzewa się FD.

Konieczne są zastosowanie wszystkich dostępnych technik badania: 2D, M-mode, Doppler, tkankowa echokardiografia dopplerowska (TDI, *tissue doppler imaging*) oraz analiza odkształcania (ryc. 2). Protokół badania powinien uwzględnić ocenę: morfologii, wielkości i funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej oraz prawej komory, przedsionków, wielkich naczyń, ocenę aparatu zastawkowego serca, szacowanego ciśnienia w krążeniu płucnym i ocenę osierdzia [54–57].

- **Obrazowanie przezklatkowe 2D** — cechami charakterystycznymi kardiomiopatii w FD w obrazowaniu 2D jest pogrubienie mięśnia lewej i/lub prawej komory serca, po wykluczeniu przyczyn wtórnych. Istotnym elementem różnicującym kardiomiopatię w FD z kardiomiopatią przerostową (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*) jest morfologia LV z koncentrycznym pogrubieniem jej ścian bez zawężania w drodze odpływu. Niezwykle ważna jest ocena zarówno grubości ścian poszczególnych segmentów LV, jak i kalkulacja wartości LVM oraz LVMI. Konieczne jest oznaczenie wszystkich wskaźników dysfunkcji rozkurczowej LV. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby występuje obniżona funkcja skurczowa. Klasyczny obraz echokardiograficzny w FD odpowiada patofizjologii kardiomiopatii przerostowej z zaburzeniami funkcji rozkurczowej bez cech dylatacji LV i przedsionków z cechami podwyższonego

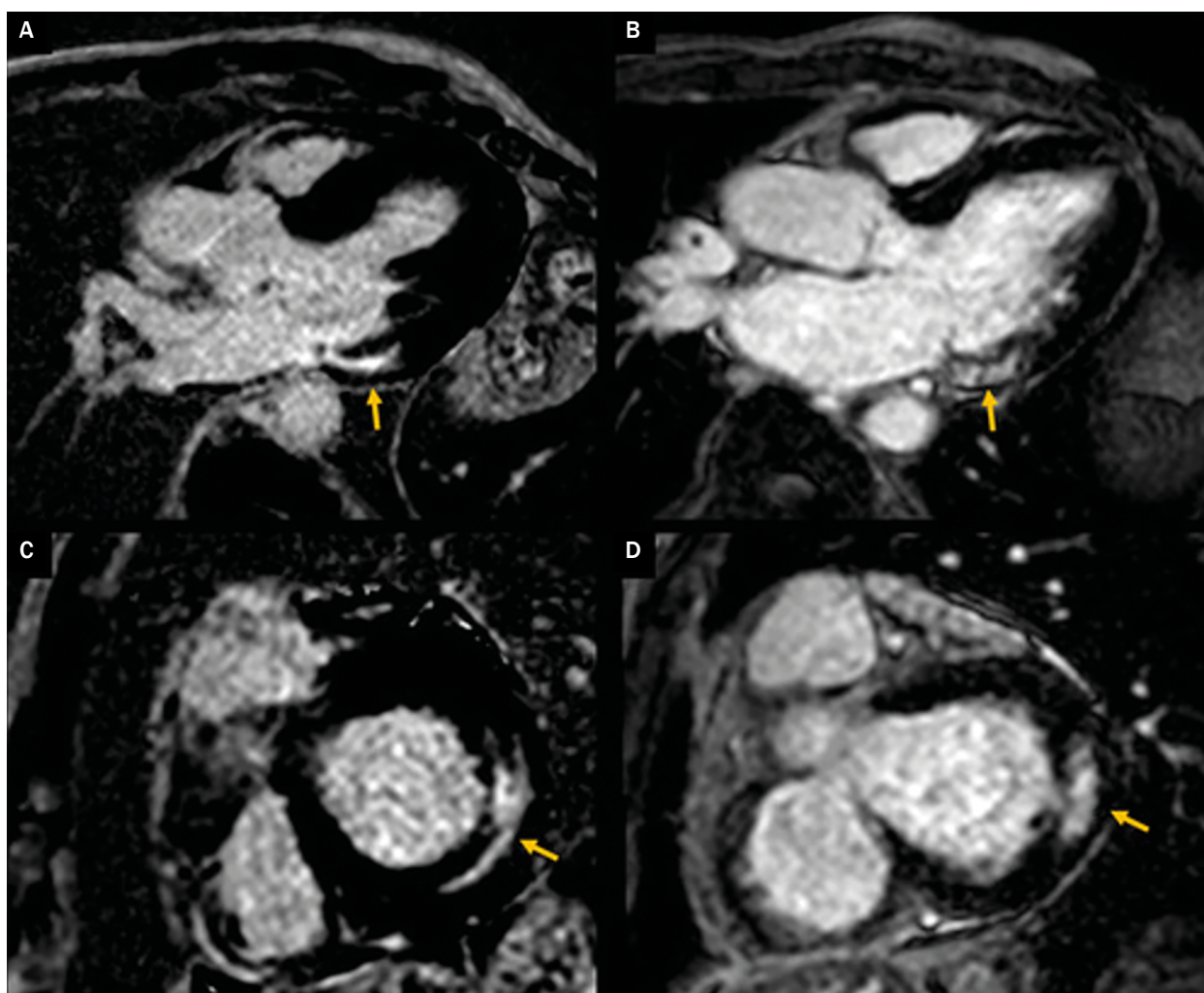


Rycina 2. Zmiany echokardiograficzne w przebiegu FD z zajęciem mięśnia sercowego. **A.** Technika śledzenia markerów akustycznych (*speckle-tracking*), obniżona funkcja skracania segmentów podstawnych na ścianie dolno-tylnej lewej komory, zachowana funkcja skracania segmentów koniuszkowych. **B.** Projektcja koniuszkowa czterojamowa, widoczne powiększenie przedsionków, koncentryczne pogrubienie oraz ziarnista echostruktura mięśnia lewej komory. **C.** Projektcja dwujamowa koniuszkowa zmodyfikowana — widoczny znaczny przerost ściany dolnej lewej komory (strzałki). **D.** Projektcja koniuszkowa poprzeczna — widoczny znaczny przerost koniuszkowych segmentów ściany dolnej (strzałki)

ciśnienia napełniania. Charakterystyczne jest również występowanie: ziarnistego, pogrubiałego mięśnia sercowego, głównie w zakresie ściany dolnej i tylnej LV, prawidłowej funkcji skurczowej LV z upośledzeniem podatności rozkurczowej. Zmianom miokardialnym towarzyszy pogrubienie zastawek serca.

- **Ocena odkształcania podłużnego (*longitudinal strain*)** jest niezbędnym elementem poprawnie wykonanego badania echokardiograficznego u pacjentów, u których podejrzewa się FD. Ta technika pozwala na ocenę miokardium zarówno lewej, jak i prawej komory, a także wielowymiarowej funkcji przedsionków. Technika śledzenia markerów akustycznych (STE, *speckle-tracking echocardiography*) pozwala na ocenę odkształcania globalnego (GLS, *global longitudinal strain*) oraz segmentalnego. Ponadto technika ta pozwala na oznaczenie odkształcania poprzecznego i okrężnego oraz tempa odkształcania. W wielu badaniach wykazano, że wraz z rozwojem choroby dochodzi do istotnego pogorszenia funkcji GLS [55–57].

- **Echokardiograficzne badanie trójwymiarowe (3D)** pozwala na zwiększenie precyzji oceny morfologii i funkcji serca w wybranych przypadkach. Zastosowanie tej techniki jest ważnym uzupełnieniem standardowych pomiarów, zwłaszcza w kontekście oceny objętości i funkcji skurczowej jam serca, a także oceny istotności wad zastawkowych, w wyjątkowych przypadkach badań obciążeniowych. Badanie 3D, w szczególności badanie przezprzełykowe, ma swoją wartość w aspekcie kwalifikacji do zabiegów zastawkowych, zarówno kardiochirurgicznych, jak i przezskórnych.
- **Badanie echokardiograficzne z podaniem środka kontrastowego** jest pomocne w identyfikacji skrzeplin wewnątrzsercowych lub braku dostatecznego okna akustycznego. Badanie echokardiograficzne jest przydatną metodą monitorowania pacjentów i powinno być wykonywane każdorazowo w przypadku wskazań klinicznych oraz jako forma monitorowania co 6–12 miesięcy, niezależnie od stanu klinicznego.



Rycina 3. Kardiologiczny rezonans magnetyczny (CMR, *cardiac magnetic resonance*) z wykorzystaniem późnego wzmocnienia gadolinu (LGE, *late gadolinium enhancement*) u pacjenta z chorobą Fabry'ego. Włóknienie w segmentach ściany dolno-bocznej do segmentów ściany przednio-bocznej (strzałki) u dwóch pacjentów; pierwszy o zwiększonej grubości mięśnia (**A i B**), drugi o grubości ściany w górnej granicy normy

Kardiologiczny rezonans magnetyczny (CMR, *cardiac magnetic resonance*) pozwala na ocenę rozwoju stanu zapalnego i zwłóknienia w odpowiedzi na akumulację globotriaosyloceramidu. Badanie to umożliwia wszechstronną ocenę anatomii serca, odcinkowej i globalnej funkcji komór oraz charakterystyki tkanek zarówno we wczesnej diagnostyce różnicowej, jak i w ocenie stopnia zaawansowania choroby [58]. Wykrywanie i ocena ilościowa zwłóknienia w mięśniu sercowym z wykorzystaniem późnego wzmocnienia gadolinu (LGE, *late gadolinium enhancement*) i mapowania T1 są kluczowymi cechami diagnostycznymi i prognostycznymi u pacjentów z FD (*ryc. 3*).

Mapowanie T1 jest uznaną i powtarzalną techniką CMR, mającą na celu scharakteryzowanie tkanki mięśnia sercowego, w tym ocenę czasu podłużnej relaksacji tkanki tego mięśnia bez podawania środka kontrastowego. Cechą charakterystyczną jest niski poziom natywnego mapowania T1 na wcześniejszym etapie spichrzania glikosfingolipidów w miocytach bez zajęcia wsierdza. Zmiany te pojawiają się

przed rozwojem istotnego przerostu i zwłóknienia mięśnia. W późniejszym etapie choroby taki obraz występuje nawet u około 50% chorych z FD [58].

Nordin i wsp. [59] zaproponowali trójfazowy model zajęcia mięśnia sercowego w FD:

- spichrzanie rozpoczynające się w dzieciństwie wraz ze stopniowym obniżaniem mapowania T1, jeszcze bez przerostu mięśnia i zwłóknienia widocznego w LGE;
- zapalenie i/lub przerost, z niskim poziomem T1, rozpoczynające się przerostem mięśnia (głównie u mężczyzn) i mapowaniem T2 wskazującym na zapalenie w odcinku podstawno-dolno-bocznym związanym ze zwłóknieniem LGE;
- zwłóknienie i/lub upośledzenie kurczliwości ze wzrostem wartości T1 (pseudonormalizacja) i obecnym zwłóknieniem w LGE, ze ścięzczeniem ścian w segmentach podstawno-dolno-bocznych lewej komory serca. Typową dla FD cechą jest zwłóknienie śródścienne mięśnia sercowego w segmentach podstawno-dolno-bocznych

i przedniobocznych. Rzadziej opisywano również włóknienie LGE w podstawnej części przednio-przegrodowej i koniuszkowej u pacjentów z asymetrycznym przerostem przegrody i przerostem koniuszka. Przypuszcza się, że ten rodzaj zwłóknienia w środkowej części mięśnia sercowego wynika ze zwiększonego naprężenia na styku włóknistego pierścienia mitralnego i ściany środkowej lewej komory. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że strefa włóknienia może się rozwinąć przed przerostem lewej komory, zwłaszcza u kobiet. Pacjenci ci stanowią grupę obciążoną szczególnym ryzykiem komorowych zaburzeń rytmu i nagłego zgonu sercowego. Niektórzy badacze sugerują rozważenie wszczęcia kardiowertera-defibrylatora w profilaktyce pierwotnej u pacjentów z FD ze znacznym zwłóknieniem stwierdzonym w CMR z wykorzystaniem LGE i z komorowymi zaburzeniami rytmu. Zalecenia te obecnie nie znalazły się w wytycznych i nie ustalono specjalnego kalkulatora ryzyka nagłej śmierci sercowej dla pacjentów z FD. Zgodnie z zaleceniami ekspertów w przypadku braku przeciwwskazań należy rozważyć u wszystkich dorosłych pacjentów wykonanie CMR (klasa IIa zaleceń). Badanie CMR jest także przydatne do monitorowania dorosłych pacjentów z FD — należy rozważyć powtarzanie badania co 5 lat w celu oceny progresji zwłóknienia i czynności lewej komory w zależności od ciężkości choroby (klasa IIb zaleceń) [60–64].

Badania radioizotopowe [emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission-computed tomography*) i pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*)] pozwalają na ocenę perfuzji wieńcowej. W licznych badaniach u pacjentów z FD wykazano obecność nieprawidłowej perfuzji przy braku zmian w nasierdziowych tętnicach wieńcowych, co sugeruje obecność dysfunkcji mikrokrążenia. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia swoistego nie obserwowano poprawy perfuzji ani rezerwy przepływu wieńcowego.

Połączenie badania PET i CMR (badanie hybrydowe) pozwala na ocenę roli stanu zapalnego w diagnozowaniu FD [63]. W 2015 roku ukazała się pierwsza publikacja dotycząca małej grupy (13 pacjentów) poddanej badaniu PET/CMR. Autorzy zaobserwowali ogniskowy wychwyty znacznika 18F z fluorodeoksyglukozą (18F-FDG) u wszystkich pacjentów z nieprawidłowościami T1 oraz włóknienia w CMR z wykorzystaniem LGE. Stwierdzono również podwyższone stężenie troponiny w tej grupie badanych [62]. W późniejszych badaniach udokumentowano obecność stanu zapalnego we wczesnym okresie FD na podstawie badań PET (zwiększony ogniskowy wychwyty 18F-FDG) oraz CMR (zwiększona intensywność sygnału w obrazowaniu T2) [63]. Nieprawidłowy metabolizm glukozy w badaniu PET z 18F-FDG koreluje z echokardiograficznymi parametrami przerostu mięśnia. Wyniki tych badań nie tłumaczą jednak mechanizmów preferencyjnego włóknienia ściany podstawno-dolno-bocznej lewej komory serca [61].

W badaniach eksperymentalnych wykorzystano scyntyografię z metajodobenzylguanidyną znakowaną 123I (123I-MIBG, *metaiodobenzylguanidine*) w celu sprawdzenia, czy u pacjentów z FD może występować dysfunkcja unerwienia współczulnego serca. Ponsiglione i wsp. [64] wykazali zmniejszony wychwyty MIBG w ścianie dolno-bocznej w porównaniu z przegrodą i ścianą przednio-boczną u pacjentów ze zwłóknieniem i ścięciem ściany dolno-bocznej. Dodatkowo zaproponowali 3 wzorce wychwyty 123I-MIBG i włóknienia ściany dolno-bocznej:

- prawidłowy wychwyty MIBG bez włóknienia,
- zmniejszony wychwyty MIBG bez włóknienia,
- zmniejszony wychwyty MIBG z odpowiadającym lokalizacyjnie włóknieniem.

Wyniki badań sugerują, że uszkodzenie nerwu układu współczulnego może poprzedzać zwłóknienie mięśnia sercowego w tym obszarze. Obrazowanie przy użyciu 123I-MIBG, która jest analogiem noradrenaliny, może odgrywać wyjątkową rolę w ocenie ryzyka rozwoju komorowych zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej poprzez ocenę odnerwienia mięśnia sercowego [62–64].

OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA NEFROLOGICZNA

Pacjenci z FD są narażeni na wysokie ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Częstość występowania FD wśród pacjentów dializowanych oszacowano na 0,21% dla mężczyzn i 0,15% dla kobiet, czyli u pacjentów dializowanych występuje ona znacznie częściej niż w populacji ogólnej [5]. Zająęcie nerek w FD charakteryzuje się złożoną patogenezą. Odkładanie glikosfingolipidowego globotriaosyloceramidu (Gb3) na skutek niskiej aktywności enzymu α -GAL A prowadzi do przerostu komórek śródbłonna, a w szczególności podocytów, co skutkuje uszkodzeniem komórek, podocyturią i zatarciem wyrostków stopowatych [66]. Dochodzi również do proliferacji komórek mięśni gładkich, uwalniania mediatorów stanu zapalnego i profibrotycznych, zwiększonego stresu oksydacyjnego, zwężenia światła naczyń krwionośnych i niedokrwienia struktur nerki prowadzącego do twardnienia kłębuszków nerkowych, pogrubienia ścian naczyń włosowatych, zaniku cewek nerkowych, zwłóknienia śródmiąższu oraz twardnienia tętnic i tętniczek [67, 68]. Objawy związane z uszkodzeniem kłębuszków nerkowych są podobne do obserwowanych w nefropatii cukrzycowej, z hiperfiltracją we wczesnych stadiach, albuminurią, białkomoczem a następnie stopniowym zmniejszaniem się współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) [5].

Obraz kliniczny nie jest charakterystyczny dla FD, natomiast jest związany z uszkodzeniem kłębuszków nerkowych. Opisano dwie postaci kliniczne FD: fenotyp klasyczny typu 1 i fenotyp typu 2 — nieklasyczny lub o późnym początku. W klasycznym typie choroby u osób do 16. roku życia zwykle występuje albuminuria, między 17. a 30. rokiem życia białkomocz przekracza

1 g/24 godziny, natomiast u osób powyżej 30. roku życia pojawiają się cechy CKD. W rezultacie zwłaszcza nieleczeni mężczyźni z fenotypem klasycznym zwykle między 4. a 5. dekadą życia rozwijają schyłkową niewydolność nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) [69, 70]. Fenotyp o późnym początku charakteryzuje się głównie uszkodzeniem serca, ale również mogą występować w nim cechy uszkodzenia nerek, typowo w obrazie przewlekłego zespołu sercowo-nerkowego typu 2 [71].

Warto zapamiętać, że torbiele okołomiedniczkowe częściej stwierdza się w FD w porównaniu z innymi nefropatiami, niezależnie od wieku, płci i stopnia zaawansowania CKD [72].

Biomarkery i biopskaźniki swoiste dla FD to:

- lyso-Gb3 — jest uznanym biopskaźnikiem służącym do potwierdzenia rozpoznania FD, w szczególności w populacji kobiet, u których aktywność α -GAL A jest często prawidłowa. Stężenie lyso-Gb3 jest też uważane za czynnik prognostyczny powikłań FD, takich jak schyłkowa niewydolność nerek, migotanie przedsionków lub zdarzenia naczyniowo-mózgowe, a jego oznaczanie odgrywa też ważną rolę w monitorowaniu skuteczności leczenia FD [67–75];
- Gb3 — w moczu pacjentów z FD występuje podwyższone stężenie Gb3 wydzielanego z komórek cewek nerkowych oraz komórek nabłonka dróg moczowych. Biopskaźnik ten może pełnić funkcję diagnostyczną w badaniach przesiewowych FD. Stężenie Gb3 w moczu zmienia się w zależności od genotypu, płci oraz zastosowanego leczenia przyczynowego [74].

Nerkowe biopskaźniki nieswoiste:

- białkomocz (albuminuria) — czułość badania jest mała, jeśli chodzi o identyfikację początkowego stadium nefropatii w przebiegu FD. U części chorych z FD białkomocz może się nie pojawić nawet w zaawansowanym okresie przewlekłej choroby nerek [74]. Mimo przedstawionych ograniczeń ocena białkomoczu i albuminurii u chorych z FD powinna być dokonana zaraz po wysunięciu podejrzenia, a następnie regularnie monitorowana celem kontroli czynności nerek i skuteczności leczenia przyczynowego i wspomagającego;
- szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) — pozostaje podstawową metodą oceny funkcji nerek w przebiegu CKD, również u chorych z nefropatią w przebiegu FD. Rozpoznanie wczesnego spadku GFR u pacjentów z FD i CKD jest utrudnione przez niedokładność oszacowania wielkości GFR opartego na stężeniu kreatyniny w surowicy. Przeszacowanie rzeczywistego GFR może być szczególnie istotne u pacjentów płci męskiej z FD. Ponadto należy pamiętać, że u części pacjentów właśnie hiperfiltracja i wzrost wartości GFR może być pierwszym objawem choroby nerek z FD. Należy pamiętać, że brak zmian w wartości GFR nie świadczy o braku uszkodzenia nerek w FD [70];

- podocyturia — u pacjentów z FD może wystąpić nawet przed wystąpieniem widocznego klinicznie białkomoczu [67, 68]. Wykazano bezpośredni związek między podocyturią i białkomoczem oraz odwrotną zależność między podocyturią i eGFR u pacjentów płci męskiej z FD, stwierdzając, że istnieją istotne korelacje między podocyturią a ciężkością nefropatii Fabry'ego. Uważa się, że utrata podocytów kłębuszkowych jest nieodwracalna, a złagodzenie lub zatrzymanie podocyturii może być rozsądnym wskaźnikiem skuteczności leczenia uszkodzenia nerek. Jednakże odnotowano różne ograniczenia w stosowaniu podocyturii jako wczesnego markera nefropatii Fabry'ego: najważniejsze z nich polega na tym, że różnorodne techniki stosowane do oceny podocyturii nie zostały jeszcze ujednolicone do tego stopnia, by mogły być stosowane w praktyce klinicznej [74–79].

Biopsja nerki — histopatologiczna ocena bioptatu nerki stanowi wciąż podstawową metodę rozpoznawania wielu nefropatii, w tym nefropatii w przebiegu FD. Informacje uzyskane z biopsji nerki pozwalają rozpoznać FD nawet u chorych bez białkomoczu oraz chorych z zachowaną funkcją filtracyjną nerek. Złogi Gb3 opisano w wielu rodzajach komórek nerkowych u płodów już w 17. tygodniu ciąży.

Postępująca kumulacja Gb3 w podocytach zależy od wieku i pojawia się między wczesnym uszkodzeniem nerek a wystąpieniem albuminurii [67, 69, 75].

Mikroskopia elektronowa ujawnia warstwowe struktury błonowe, wyglądające jak tak zwane ciała zebry (*zebra bodies*) w powiększonych lizosomach podocytów. Złogi lipidowe stwierdzane są głównie w komórkach śródbłonka, ale rzadziej także w innych typach komórek. Wykazano, że głównym składnikiem magazynowanego materiału był globotriaosyloceramid (Gb3).

Rozpoznanie nefropatii związanej z FD jest trudne i należy ją różnicować z: glomerulopatiami związanymi z patologią podocytów (podocytopenie), kwasicą cewkową dystalną, zespołem Fanconiego, zespołem sercowo-nerkowym, moczówką nerkopochodną oraz torbielami okołomiedniczkowymi [75–77].

Leczenie objawowe, nefroprotecyjne FD z zajęciem nerek musi być połączone z leczeniem swoistym (przyczynowym). W ogólnym postępowaniu z pacjentami należy uwzględnić zalecenia wynikające z zajęcia innych narządów. W przypadku nefropatii FD należy przestrzegać wytycznych dotyczących leczenia CKD [78]. Brak jest obecnie silnych dowodów na nerkochronne działanie leków z grup inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin-receptor blocker*) oraz flozyn, rutynowo stosowanych w nefroprotekcji, ale z uwagi na ich udowodnione korzystny wpływ na nerki i układ sercowo-naczyniowy u chorych z CKD można rozważyć ich podawanie w indywidualnych przypadkach FD [79].

Kwalifikacja do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego u osób z FD powinna przebiegać zgodnie z zasadami obowiązującymi w populacji chorych w 5. okresie CKD według *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) [13]. Wybór rodzaju dializy (hemodializa, dializa otrzewnowa) zależy od indywidualnych preferencji pacjenta.

Wyniki przeszczepienia nerki w aspekcie przeżycia przeszczepu i pacjenta są podobne do tych uzyskiwanych po przeszczepieniu nerki z innych przyczyn. Natomiast u chorych z FD negatywny wpływ na długoterminowe przeżycie przeszczepu może mieć zajęcie układu sercowo-naczyniowego. Obserwowano nawroty nefropatii FD po przeszczepie nerki (potwierdzone w badaniu histologicznym), bez wpływu na długoterminowe przeżycie przeszczepu [79].

OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA NEUROLOGICZNA

U pacjentów z rozpoznaniem FD istnieje duże ryzyko pojawienia się i nasilania objawów neurologicznych. Są to symptomy uszkodzenia nerwów obwodowych oraz objawy naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu [80, 81].

Objawy uszkodzenia nerwów obwodowych

Pierwsze objawy neurologiczne mogą się pojawić już w okresie dzieciństwa lub dorastania i są to tak zwane akroparestezje, to znaczy przewlekłe dolegliwości bólowe, najczęściej w okolicy dłoni i/lub stóp, opisywane przez pacjentów jako pieczenie, mrowienie, łamanie czy też uczucie stałego dyskomfortu [82]. Objawy te najczęściej występują z różnym nasileniem w ciągu dnia. Na te przewlekłe dolegliwości bólowe mogą się nałożyć tak zwane przełomy Fabry'ego, czyli ataki bardzo silnego, rozdzierającego, łamiącego, palącego bólu, początkowo odczuwanego w obrębie dłoni i stóp, a następnie promieniującego do innych części ciała. Przełomy takie są bardzo wyczerpujące i mogą trwać od kilku minut do kilku dni, wywoływane są zwykle przeziębieniem, upałem, stresem fizycznym lub emocjonalnym, chorobami współistniejącymi lub spożyciem alkoholu. W okresie przełomu mogą wystąpić obniżona potliwość, zmniejszona produkcja śliny i łez, upośledzona motoryka jelit, zaburzenia ortostatyczne i zawroty głowy [83]. Dolegliwości te są wynikiem neuropatii cienkich włókien, która w FD wynika z uszkodzenia włókien A-delta.

Ból neuropatyczny związany z FD występuje u 77% mężczyzn i 70% kobiet [84]. Uważa się, że utrata słuchu — stwierdzana aż u 41% mężczyzn i 23,3% kobiet, szumy uszne — stwierdzane u 38% mężczyzn i 25% kobiet oraz częste zawroty głowy są efektem zwężenia naczyń ślimaka i przedsionka, depozytów globotriaosylceramidu w zwoju spiralnym ślimaka i strukturach przedsionka oraz neuropatii niedokrwiennej nerwu słuchowego. Upośledzenie słuchu pojawia się już we wczesnym dzieciństwie [84].

Trzeba pamiętać, że zazwyczaj funkcje autonomiczne w FD są zachowane. Rzadko występują zaburzenia autonomiczne w postaci: zmienności rytmu serca, ortostatycznych spadków ciśnienia i zaburzeń seksualnych. Objawy te, jeśli się pojawiają, są zwykle konsekwencją uszkodzenia narządowego przez odkładające się złogi globotriaosylceramidu w komórkach [84].

Naczyniopochodne uszkodzenie mózgu

Pierwsze objawy naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu u chorych na FD stwierdza się później niż objawy uszkodzenia nerwów obwodowych. Ryzyko występowania tych objawów wzrasta wraz z wiekiem, pojawiają się już we wczesnej dorosłości [84–89].

Objawy neurologiczne obserwowane w przejściowym niedokrwieniu mózgu (TIA, *transient ischemic attack*) lub w udarze niedokrwinnym mózgu są typowe dla tej choroby; nie ma objawów specyficznych TIA i udaru mózgu, które byłyby charakterystyczne tylko dla FD [85]. W patomechanizmie TIA/udaru niedokrwinnego mózgu w przebiegu FD brane są pod uwagę następujące mechanizmy: nadprodukcja wolnych rodników, dysfunkcja śródbłonna, stan prozakrzepowy [87], a także zaburzenia rytmu serca [8].

Udar mózgu w przebiegu FD stanowi 5% wszystkich udarów kryptogennych [87]. Przejściowe niedokrwienie mózgu/udar niedokrwenny mózgu występuje u około 25% mężczyzn i 21,5% kobiet [84, 85].

Warto pamiętać, że obrazowanie mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego może ujawnić typowe dla tej choroby, choć niespecyficzne, zmiany w postaci licznych ognisk niedokrwiniowych, mikrokrwotoków (11%–30%), zmian istoty białej, arteriopatii tętnic kręgowych i podstawnej oraz tak zwanego objawu poduszki (*pulvinar sign*) [80]. Opisywano też zakrzepicę żył i zatok żylnych oraz rozwarstwienia tętnic [88]. Zmiany istoty białej występują u około 80% chorych na FD. Ich lokalizacja nie jest specyficzna dla tej choroby. Co ciekawe, długoterminowa zastępcza terapia enzymatyczna może spowodować stabilizację, a nawet regresję tych zmian [87]. Charakterystyczna dla FD arteriopatía tętnic kręgowych i tętnicy podstawnej polega na ich wydłużeniu, dużej krętości oraz występowaniu ogniskowych tętniakowych poszerzeń tych tętnic [87]. Tak zwany objaw poduszki to hiperintensywna zmiana widoczna w poduszce wzgórza w sekwencji T1 rezonansu magnetycznego bez kontrastu lub w tomografii komputerowej. Początkowo uważano, że jest to objaw typowy dla FD. Okazało się jednak, że jest on obecny zaledwie u 3% chorych i dziś się uważa, że zmiana ta — z powodu jej rzadkiego występowania i braku specyficzności — nie jest typowa dla FD [80, 87]. Postępujący charakter zmian naczyniopochodnych w mózgu prowadzi z czasem do zaburzeń poznawczych i otępiennych oraz objawów psychiatrycznych w postaci depresji, niepokoju, napadów paniki czy zaburzeń adaptacyjnych [87].

Zasady postępowania w zaburzeniach neurologicznych

Każdy pacjent z FD powinien być monitorowany pod kątem objawów uszkodzenia obwodowego układu nerwowego oraz objawów naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu.

Raz w roku powinno się przeprowadzać badania w odniesieniu do objawów neuropatycznych:

- zebrać wywiad dotyczący typowych objawów bólowych dla FD,
- przeprowadzić ocenę nasilenia bólu oraz nietolerancji ciepła i zimna za pomocą standardowych skal,
- zbadać próg czucia wibracji (najlepiej ilościowo) oraz ocenić funkcjonowanie układu autonomicznego, w tym zmiany wartości ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na pionizację,
- potwierdzić w badaniu biopsji skóry (jednorazowo) neuropatię cienkich włókien [87],
- monitorować zaburzenia słuchu według indywidualnych potrzeb pacjentów.

Z kolei w odniesieniu do oceny zmian naczyniopochodnych w mózgu zaleca się:

- wykonać pierwszy rezonans magnetyczny u mężczyzn w 21. roku życia, a u kobiet po 30. roku życia,
- monitorować obraz mózgu w rezonansie magnetycznym co 3 lata, chyba że zachodzi potrzeba kliniczna i badanie należy wykonać wcześniej. U chorych, u których są przeciwwskazania do badania za pomocą rezonansu magnetycznego, należy wykonać obrazowanie mózgu za pomocą tomografii komputerowej.

Leczenie bólu neuropatycznego, poza leczeniem swoistym, powinno obejmować:

- w pierwszej kolejności leki przeciwdrgawkowe, na przykład karbamazepinę, gabapentynę i pregabalinę,
- następnie: inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, na przykład duloksetynę [83, 86],
- inne leki rekomendowane w aktualnych zaleceniach dotyczących leczenia bólu neuropatycznego — ważne, aby unikać czynników wyzwalających ból poprzez modyfikację stylu życia, na przykład unikanie ekstremalnych temperatur, utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia, używanie klimatyzacji, kamizelek chłodzących, mgiełek/sprayów do twarzy [83, 86].

W profilaktyce wtórnej udaru niedokrwiennego w FD należy stosować się do zaleceń obowiązujących w udarze [7]. Brak danych dotyczących profilaktyki pierwotnej w FD [87].

OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA REUMATOLOGICZNA

W okresie dziecięcym pierwszymi objawami klinicznymi są głównie dolegliwości bólowe ze strony narządu ruchu, które nasilają się wraz z czasem trwania choroby (rozdział: Choroba Fabry'ego u dzieci). Niestety, objawy są nieswoiste, co w wielu przypadkach może kierować diagnostykę na „fałszywe tory” i stanowić pułapkę diagnostyczną, dlatego też szacunkowo jedynie 35% pacjentów z FD uzyskuje

prawidłowe rozpoznanie. Wśród objawów mięśniowo-szkieletowych u dzieci i młodzieży dominują piekące bóle kończyn oraz drętwienie rąk i stóp (akroparestezje), a we wszystkich grupach wiekowych występują napadowe bóle rąk, stóp, stawów nadgarstkowych i skokowych.

Warto zaznaczyć, że objawy ze strony narządu ruchu zależą od czasu trwania choroby i jej nasilenia. We wczesnym okresie FD dominują nietypowe symptomy ze strony narządu ruchu. Głównie są to: bóle kończyn, akroparestezje, polineuropatie i zaburzenia potliwości („reumatologiczne czerwone flagi FD”). W kolejnych latach trwania choroby bóle stają się przewlekłe i uogólnione oraz dochodzi do znacznego upośledzenia narządu ruchu i niewydolności wielonarządowej. Rozpoznanie wrodzonych artropatii metabolicznych (FD, choroby Gauchera i mukopolisacharydoz I, II, VI) jako przyczyn dolegliwości ze strony narządu ruchu pozwala na wdrożenie właściwej interwencji farmakologicznej. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 360 reumatologów i pediatrów wykazały niski poziom wiedzy na temat tej choroby [88–92].

Objawy reumatologiczne w FD:

- akroparestezje (piekący ból, nasilający się pod wpływem ciepła, słońca wysiłku, gorączki),
- neuropatia małych włókien,
- dysautonomia,
- przewlekłe bóle stawów,
- metaboliczne zapalenie stawów,
- deformacja paliczków (*drum flail*),
- artropatia Fabry'ego (*artropatia Charcot like*),
- dna moczanowa,
- osteopenia, osteoporoza o wczesnym początku,
- złamania osteoporotyczne,
- zespół cieśni nadgarstka,
- martwica awaskularna i amputacje kończyn (rzadko),
- hipohydroza/anhydroza,

Wskazówką diagnostyczną dla reumatologów jest współistnienie bólu stawów i piekącego bólu kończyn — akroparestezji — wynikającego z polineuropatii metabolicznej, która najczęściej objawia się drętwieniem, mrowieniem i kłuciem palców dłoni i stóp [93, 94].

Przyczyny polineuropatii w FD są złożone i obejmują:

- cukrzycę,
- niedobory witamin B1, B6 i B12,
- układowe zapalenie naczyń,
- gammopatię monoklonalną,
- zespół Guillaina-Barrégo.

Ból w przebiegu FD ma charakter neuropatyczny i jest najczęstszym objawem pojawiającym się w wieku rozwojowym (do 3. roku życia). Pacjenci opisują jego bimodalny charakter. Pierwszy rodzaj bólu to silny, palący ból epizodyczny, który rozpoczyna się w kończynach i rozprzestrzenia się na całe ciało, trwający kilka godzin lub dni, nieustępujący po zastosowaniu leków przeciwbólowych, określane jako przełom bólowy Fabry'ego (*Fabry's crisis*). Drugi rodzaj bólu ma charakter stały, przewlekły, z paleniem, kłuciem i parestezjami. Ten drugi typ bólu występuje

u około 80% pacjentów z FD w wieku dorosłym oraz u większości kobiet (heterozygoty) w ich pierwszych dwóch dekadach życia. Ból może być wywołany i sprowokowany ekspozycją na ciepło, stres, wysiłek lub gorączką [94]. Często towarzyszą mu zaburzenia wydzielania potu i wyszczerzenie kończyn. Ból i hipohidroza są bardziej powszechne niż nadmierna potliwość. To powoduje nietolerancję ciepła i wysiłku fizycznego (czynniki wywołujące objawy) i często prowadzi do absencji pacjentów na zajęciach sportowych w szkole czy niemożności uprawiania sportu i rekreacji. Ból jest prawdopodobnie związany z przewagą uszkodzeń w małych niezmielinizowanych włóknach [95]. Ten obraz kliniczny wraz z dolegliwościami bólowymi stawów jest bardzo sugestywny i może się okazać pomocny w ustaleniu rozpoznania, tym bardziej że u większości pacjentów nie stwierdza się wysięku stawowego ani zapalenia błony maziowej, a wyniki badania ultrasonograficznego i elektromiografii są zazwyczaj prawidłowe.

W przebiegu FD bardzo rzadko obserwowane jest również tak zwane prawdziwe zapalenie stawów, które zawsze wymaga różnicowania przyczyn infekcyjnych i autozapalnych [96–102]. Innymi schorzeniami wymagającymi różnicowania ze zmianami reumatologicznymi w FD mogą być: twardzina układowa, odmrożenia, erytromelalgia i bóle wzrostowe kończyn.

Omyłkowe rozpoznania reumatologiczne (*misdiagnoses*) u pacjentów z FD [100–102] mogą być następujące:

- zapalenie stawów,
- układowe zapalenie naczyń (IgA, choroba Behçeta, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń),
- toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*),
- sarkoidoza,
- zespół Sjögrena,
- choroba Rendu-Oslera-Webera,
- gorączka reumatyczna,
- zespół antyfosfolipidowy (APS, *antiphospholipid syndrome*),
- gorączka o nieznannej przyczynie (FUO, *fever of unknown origin*),
- gorączka śródziemnomorska.

Rzadsze manifestacje reumatologiczne FD obejmują:

- zespół dolegliwości wielostawowych przypominający przewlekłą zapalną chorobę stawów lub układową chorobę autoimmunologiczną [89, 93],
- zapalenie jednego lub kilku stawów imitujące artropatię zapalną i/lub zwyrodnieniową i/lub neurologiczną, W przebiegu FD opisano także pacjentów z akropatią wrzodziejącą i obrzękiem limfatycznym bez współwystępowania cukrzycy, skrobiawicy, niewydolności nerek, trądu lub kiły [103–104]. Autorzy zasugerowali, że akropatia wrzodziejąca może być związana ze zmianami w małych niezmielinizowanych włóknach,

- stopę Charcota (stopa Fabry'ego) — destrukcję układu kostno-stawowego stopy w efekcie zaburzeń neuropatycznych, mikrokrążenia i metabolicznych, zbliżoną do tej obserwowanej w formie stopy cukrzycowej,
- dnę moczanową w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek z powodu FD,
- jałową martwicę głowy kości udowej,
- miopatię mięśnia sercowego w połączeniu z miopatią mięśni szkieletowych [104],
- osteoporozę i osteopenię — kompleksowa ocena nie jest rutynowo przeprowadzana u pacjentów z FD. Ryzyko wystąpienia osteoporozy u pacjentów z FD jest związane między innymi ze: stosowaniem leków przeciwbólowych, immunosupresyjnych, przeciwpadaczkowych, wielochorobowością oraz niskim stężeniem witaminy D, opóźnionym czasem dojrzewania płciowego, którym towarzyszą zaburzenia żołądkowo-jelitowe i hormonalne [105–112]. Dane literaturowe wskazują na bardzo wysoki odsetek chorych z FD, u których stwierdza się osteopenię (50%–88%) lub osteoporozę [110–113].

Diagnostyka laboratoryjna pacjentów z uszkodzeniem narządu ruchu jest oparta na biochemicznych wskaźnikach swoistych i nieswoistych, badaniach obrazowych i histologicznej ocenie bioptatów [112–116].

Biomarkery/biowskaźniki swoiste dla FD u chorych z manifestacją reumatologiczną FD są takie same jak w przypadku zajęcia innych układów.

Obecnie nie są rekomendowane żadne wskaźniki gospodarki wapniowo-fosforanowej czy markery obrotu kostnego do diagnostyki i monitorowania zajęcia układu narządu ruchu u chorych z FD.

Leczenie objawowe reumatologicznych powikłań FD powinno być połączone z leczeniem swoistym. Poza tym leczeniem rekomendowane jest leczenie objawowe, które ma na celu: złagodzenie dolegliwości bólowych, objawów osteoporozy i osteopenii oraz polineuropatii (tab. 4). Ze względu na możliwość zmienności obrazu klinicznego konieczna jest stała i systematyczna kontrola objawów FD ze strony układu mięśniowo-szkieletowego.

Tabela 4. Strategie objawowego leczenia choroby Fabry'ego z uwzględnieniem narządu ruchu [29]

- Unikanie czynników wywołujących lub nasilających neuropatię: ciepło, zimno, stres, wysiłek fizyczny, gorączka, alkohol
- Leki przeciwzapalne i przeciwgorączkowe — rzadko skuteczne
- Karbamazepina, pregabalina i gabapentyna — pierwsza linia leczenia
- Inhibitory wychwytu serotoniny i noradreanliny (duloksetyna, wenlafaksyna) — pierwsza linia leczenia
- Lidokaina, kapsaicyna, tramadol — druga linia leczenia
- Opioidy (kanabinoidy) — trzecia linia leczenia
- Metadon, lamotrygina i toksyna botulinowa — czwarta linia leczenia

Tabela 5. Zmiany skórne występujące w chorobie Fabry'ego

- Rogowiec krwawy rozsiany (*angiokeratoma diffusum*)
- Rozszerzenie naczyń włosowatych (*teleangiectasia*)
- Zaburzenia wydzielania gruczołów potowych (*anhidrosis, hypohidrosis, rzadziej hyperhidrosis*)
- Krzaczaste brwi
- Ból skóry odsiebnych części kończyn

OBRAZ KLINICZNY I DIAGNOSTYKA DERMATOLOGICZNA

Zmiany skórne są charakterystycznym, a zarazem jednym z widocznych objawów FD. Typowe zmiany skórne dla FD zostały przedstawione w tabeli 5.

Najczęstszymi zmianami skórnymi w FD są rogowce krwawe rozsiane stanowiące malformacje naczyń włosowatych [117–120]. Występują u około 65% mężczyzn i 35% kobiet. Pojawiają się zwykle pomiędzy 5. a 10. rokiem życia, a ich liczba i wielkość wzrastają wraz z wiekiem [117–121]. Klinicznie manifestują się jako małe, od wielkości główki od szpilki do 5 mm średnicy, płaskie, plamiste lub nieco uniesione ponad poziom skóry grudki koloru czerwonego do purpurowo-niebieskawego, z nieznacznie zaznaczonym rogowacieniem powierzchni, szczególnie widocznym przy większych zmianach. Rogowce krwawe mogą być rozsiane lub występować w zgromadzeniach. Najbardziej typową lokalizacją jest obszar skóry od pępka do kolan z zajęciem skóry bioder, pośladków i ud [117–121]. Charakterystyczne jest obustronne, symetryczne rozmieszczenie zmian. U mężczyzn częstą lokalizacją jest skóra czołowa oraz moshna. Z powodu charakterystycznego rozmieszczenia rogowców krwawych w FD rozkład zmian skórných określany bywa jako kąpielówkowy. Rogowce krwawe mogą się pojawiać również na błonach śluzowych jamy ustnej i spojówkach. Rogowce krwawe w FD wymagają diagnostyki różnicowej z *angiokeratoma Fordyce*, *angiokeratoma Mibelli*, *circumscriptum naeviformis*, *acral pseudolymphomatous angiokeratoma of children* (APACHE), *penile angiokeratomas* (PEAKERS) czy *angiokeratoma idiopathicum* [117].

Drugą pod względem częstości występowania zmianą skórną w FD są rozszerzone drobne naczynia krwionośne, tak zwane teleangiektazje. Występują na twarzy, karku czy innych obszarach skóry ekspozowanych na działanie promieniowania słonecznego. Pojawiają się również na czerwieni wargowej oraz na błonach śluzowych jamy ustnej [117–120].

Zaburzenia wydzielania potu — najczęściej występuje zmniejszone pocenie (*hypohidrosis*), diagnozowane jest u ponad 50% mężczyzn i prawie 30% kobiet. Całkowity brak wydzielania potu (*anhidrosis*) dotyczy 25% mężczyzn i prawie 5% kobiet. Znacznie rzadziej może dochodzić do zwiększonego pocenia (*hyperhidrosis*), co dotyczy 6% mężczyzn i ponad 12% kobiet. Zaburzenia wydzielania potu wraz z bólem neuropatycznym wpływają na zmianę czucia temperatury [117, 118, 120].

Elementem licznych zmian dysmorficznych w obrębie twarzy, określanych jako *Fabry face*, jest występowanie krzaczastych brwi [120].

Wśród objawów skórnych FD wymienia się również ból skóry, szczególnie w obrębie odsiebnych części kończyn, dłoni i stóp. Często jest to ból napadowy, określany przez chorych jako ból piekący

W przypadkach wątpliwych można się posłużyć dermoskopią i badaniem histologicznym z biopsji skóry. Dermoskopia wykazuje obszary naczyniowe w kolorze od czerwonego do niebiesko-czarnego, z wyraźnymi granicami [120]. W badaniu histopatologicznym obserwuje się proliferacje naczyniowe w obrębie skóry właściwej, wypełnione erytrocytami przestrzenie naczyniowe oraz akantotyczny lub ortokeratyczny naskórek. W komórkach endotelialnych naczyń skóry właściwej występują złogi GL3 [117, 120].

DIAGNOSTYKA GENETYCZNA

Podłożem molekularnym FD jest uszkodzenie genu *GLA* (OMIM 300644) zlokalizowanego na ramionach długich chromosomu X (Xq21.3–q22), który koduje enzym lizosomalny α -Gal A. Część kodująca genu składa się z 1290 par zasad (bp), jest podzielona na 7 eksonów o wielkości od 92 do 291 bp i koduje białko składające się 429 aminokwasów.

Rozpoznanie FD opiera się na oznaczeniu niedoboru enzymu oraz identyfikacji patogennego wariantu w genie *GLA*. Dotychczas opisano ponad 750 wariantów sekwencyjnych w obrębie genu *GLA*, zarówno mutacji skracających białko (tzw. *nonense*, *frameshift*), prowadzących do jego nieprawidłowego składania (warianty splicingowe), jak i zmieniających jego budowę (warianty strukturalne z grupy *missense*) lub wpływające na jego funkcję (warianty funkcjonalne z grupy *missense*).

Niektóre z opisanych dotychczas mutacji są powiązane z konkretnymi populacjami/grupami etnicznymi. W 1991 roku w Nowej Szkocji (prowincja Kanady położona nad Atlantykiem) opisano efekt założyciela dla wariantu p.Ala143Pro; w kolejnych latach wykazano stosunkowo częste występowanie u mieszkańców Tajwanu, Japonii czy Chin wariantu c.640-801G>A, który związany jest z nieklasycznym, późnym fenotypem z dominującą prezentacją sercową.

Diagnostyka genetyczna FD opiera się na sekwencjonowaniu całego genu *GLA*, to jest wszystkich jego eksonów wraz z tak zwanymi flankującymi regionami intronowymi. Stosowana początkowo klasyczna technika sekwencjonowania metodą Sanger'a jest od około dekady wypierana przez sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*). Badanie genu *GLA* można wykonać albo w sposób celowany, albo opierając się na tak zwanych panelach genów zaangażowanych w patogenezę dziedzicznych kardiomiopatii, nefropatii czy innych objawów obecnych u pacjenta. Mimo że bardziej

kosztowne, badanie panelowe jest zwykle preferowanym rozwiązaniem, ponieważ umożliwia przeprowadzenie jednocześnie diagnostyki różnicowej wielu różnych chorób (ultra)rzadkich, mogących być przyczyną choroby. W wybranych przypadkach FD zostanie wykryta niejako przypadkowo, jako wynik takiej rozszerzonej diagnostyki genetycznej pacjenta z niespecyficznym fenotypem.

W ostatnim czasie coraz powszechniej stosowane jest sekwencjonowanie NGS w układzie eksomowym (sekwencjonowanie eksomowe [ES, *exome sequencing*] lub inaczej sekwencjonowanie całoeksomowe [WES, *whole exome sequencing*]) z następczą analizą bioinformatyczną wybranego zestawu genów (panelu genów) lub wszystkich genów. Należy sobie jednak uświadomić, że mimo iż sekwencjonowanie NGS jest obecnie złotym standardem diagnostycznym chorób dziedzicznych, ma ono liczne ograniczenia. Standardowe protokoły nie są w stanie wykryć złożonych rearanżacji genowych, wielu wariantów liczby kopii oraz zmian w obrębie fragmentów regulacyjnych (promotor, introny, enhancery, silencery itp.). Ważne jest więc, aby laboratorium wykonujące badanie znało specyfikę zmian molekularnych danego genu oraz miało umiejętności poprawnej interpretacji uzyskanych wyników. Interpretację wariantu patogeniczności należy przeprowadzić zgodnie z aktualnymi, najnowocześniejszymi wytycznymi (np. kryteria *American College of Medical Genetics/Association of Molecular Pathologists* [ACMG/AMP], *ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification* oraz krajowymi zaleceniami towarzystw naukowych).

W Polsce miarą jakości i poprawności wyników jest posiadanie przez dane laboratorium Certyfikatu Jakości Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka. Pomimo przestrzegania tych zaleceń i kontroli jakości, nie wszystkie testy genetyczne dają jednoznaczną odpowiedź. Szacuje się, że około 5%–10% wyników może mieć charakter nierozstrzygający — z uwagi na ograniczenia metody może nie zostać wykryty wariant patogeny lub stwierdzony zostanie wariant sekwencyjny o nieznanym/niepewnym znaczeniu klinicznym (VUS, *variants of unknown significance*). W tym wypadku rozstrzygające jest badanie funkcjonalne — pomiar aktywności enzymu *in vivo* (w przypadku hemizygotycznych mężczyzn) lub *in vitro* w przypadku wariantów obecnych u kobiet — to drugie, niestety, jest możliwe tylko w ramach współpracy naukowej. Pogłębiona analiza związku struktura–funkcja wpływu konkretnej mutacji na działanie enzymu ma nie znaczenie tylko dla oceny rokowania pacjenta, ale również pomaga określić odpowiedź na leczenie wybranymi preparatami chaperonowymi.

Wspominane już badanie NGS pozwala na wykrycie FD nawet u osób w fazie bezobjawowej — gen *GLA* jest zaliczany to tak zwanych genów przydatnych, wymienionych na liście *actionable genes* opublikowanej przez *American College of Medical Genetics and Genomics* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>). Zgodnie z tymi zaleceniami każda osoba, u której są wskazania do badania

Tabela 6. Badania laboratoryjne u pacjentów z chorobą Fabry'ego

Swoiste

- Stężenie lyso-Gb3 w osoczu
- Miano przeciwciał przeciwko alfa-galaktozydazie*
- Badania genetyczne

Ogólne

- Morfologia z rozmazem, Fe, elektrolity (K, Na, Mg), CRP, hsCRP, hCG**, TSH,
- Badania wątrobowe: ASPAT, ALAT, bilirubina całkowita, GGTP, INR,
- Glukoza (HbA1c), lipidogram

Kardiologiczne

- NT-proBNP*, CK*, CKMB*, troponina*,

Nerkowe

- Badanie ogólne moczu, białkomocz, albuminuria, podocyturia*
- Kreatynina, eGFR, mocznik

*W wybranych przypadkach z uwzględnieniem obrazu klinicznego; **U kobiet
Skróty: ALAT (*alanine aminotransferase*), aminotransferaza alaninowa; ASPAT (*aspartate aminotransferase*), aminotransferaza asparaginianowa; CK (*creatine kinase*), kinaza kreatynowa; CKMB (*creatine kinase, myocardial bound*), izoenzym sercowy kinazy kreatynowej; CRP (*C-reactive protein*) białko C-reaktywne; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; GGTP, gamma glutamylotranspeptydaza; HbA1c, hemoglobina glikowana; hCG (*human chorionic gonadotropin*), ludzka gonadotropina kosmówkowej; hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*), białko C-reaktywne oznaczone metodą o wysokiej czułości; INR (*international normalized ratio*), międzynarodowy współczynnik znormalizowany; lyso-Gb3, (*globotriaosylsphingosine*), globotriazylosfingozyna; NT-proBNP (*N-terminal pro B-type natriuretic peptide*), N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; TSH (*thyroid stimulating hormone*), hormon tyreotropowy

eksomu (np. z innych powodów zdrowotnych: choroby onkologicznej, neurologicznej czy zaburzeń autystycznych), może wyrazić zgodę na rozszerzenie swojego testu o analizę genów z tej listy.

Algorytm diagnostyczny — podsumowanie

Diagnostyka FD i powikłań wielonarządowych związanych z rozwojem choroby każdorazowo powinna obejmować kompleksowe badania obejmujące wszystkie potencjalnie zajęte organy. Proponowany zestaw podstawowych badań laboratoryjnych i obrazowych u pacjentów z FD (tab. 6, 7) należy traktować jako wstępny i powinien być spersonalizowany oraz ewentualnie rozszerzany w zależności od obrazu klinicznego oraz stopnia wydolności uszkodzonych narządów.

LECZENIE

Decyzja o rozpoczęciu terapii swoistej powinna być podejmowana przez lekarza specjalistę, w porozumieniu z pacjentem i jego rodziną, w ośrodku prowadzącym diagnostykę i leczenie FD. W Polsce leczenie objęte refundacją jest możliwe w ramach programu terapeutycznego (Leczenie choroby Fabry'ego — ICD 10: E.75.2) [121]. Decyzja o leczeniu jest dwustopniowa. Lekarz wysyła wniosek zawierający niezbędne wyniki badań laboratoryjnych, obrazowych i konsultacji. Ostateczna decyzja o zakwalifikowaniu do leczenia jest podejmowana przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkich powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Tabela 7. Badania obrazowe u pacjentów z chorobą Fabry'ego

Kardiologiczne
<ul style="list-style-type: none"> • Elektrokardiografia (EKG), monitorowanie (Holter EKG, ciśnieniowy) • Echokardiografia, ultrasonografia naczyń szyjnych • Ultrasonografia naczyń obwodowych* • Test wysiłkowy, spiroergometryczny, echokardiografia obciążeniowa* • Angiotomografia naczyń wieńcowych i/lub koronarografia* • Kardiologiczny rezonans magnetyczny (ocena stopnia włóknienia mięśnia sercowego), badania radioizotopowe*
Układu moczowego (nerki)
<ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonografia jamy brzusznej • Tomografia komputerowa* • Biopsja nerki*
Układu narządu ruchu
<ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonografia • Tomografia komputerowa* • Rezonans magnetyczny* • Biopsja*
Układu nerwowego
<ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonografia naczyń dogłowych i wewnątrzczaszkowych • Tomografia komputerowa • Rezonans magnetyczny
Dermatologiczne
<ul style="list-style-type: none"> • Dermatoskopia • Biopsja*

*W wybranych przypadkach z uwzględnieniem obrazu klinicznego

Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się co 6 miesięcy, na podstawie oceny stanu klinicznego oraz oceny efektywności terapii.

Obecnie leczenie celowane w programie terapeutycznym Narodowego Funduszu Zdrowia dla pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji polega na wyborze:

- **enzymatycznej terapii zastępczej (ERT)** — to rekombinowane formy ludzkiej alfa-galaktozydazy (agalzydaza α i agalzydaza β) lub
- **chlorowodorku migalastatu (migalastat)** — doustne białko opiekuńcze (terapia chaperonowa), które ułatwia transport α -Gal A do lizosomów. Lek może być stosowany tylko u osób z mutacją określona jako „wrażliwa” na leczenie (<https://galafoldhcp.com/check-amenability>).

Enzymatyczna terapia zastępcza polega na dożylnym podawaniu rekombinowanego enzymu α -GAL A, który jest niedoborowy lub nieaktywny u pacjentów z FD. Infuzje leku, najczęściej co 2 tygodnie, mogą łagodzić objawy i poprawiać jakość życia pacjentów, a także zmniejszyć ryzyko powikłań nerkowych, sercowych i mózgowych [122]. Ogólna skuteczność agalzydazy α i agalzydazy β nie została bezpośrednio porównana w długoterminowych randomizowanych badaniach [123]. W badaniach CDFI oraz metaanalizie Cochrane (przeprowadzonej na podstawie systematycznego przeglądu literatury), wykazano

porównywalną skuteczność agalzydazy α i agalzydazy β w dawkach podanych zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych (ChPL). Analogiczne wnioski przedstawiono w międzynarodowych wytycznych, w których podkreśla się brak przewagi w zakresie skuteczności którejkolwiek z opcji terapeutycznych. Zaleca się podawanie agalzydazy α w dawce 0,2 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, w infuzji dożylniej trwającej 40 minut, lub agalzydazy β w dawce 1,0 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, w infuzji dożylniej z szybkością nie większą niż 15 mg/godzinę podczas pierwszego wlewu. W przypadku dobrej tolerancji szybkość infuzji można stopniowo zwiększać w czasie kolejnych podań leku [124–130].

Migalastat jest doustnym chaperonem farmakologicznym zarejestrowanym do stosowania u pacjentów od 16. roku życia, którzy mają mutację „wrażliwą” na działanie leku. Bezpieczeństwo i skuteczność migalastatu potwierdzono zarówno w badaniach randomizowanym z zaślepieniem próby [131], jak i w badaniach trzeciej fazy FACETS i ATTRACT (porównanie z ERT), w których wykazano zmniejszenie masy lewej komory oraz stabilizację czynności nerek i osoczkowego stężenia lyso-Gb3 [132, 133]. Podobne wyniki potwierdzono w późniejszych publikacjach, zarówno u pacjentów, którzy rozpoczęli pierwszą terapię migalastatem, jak i u chorych, którzy wcześniej otrzymywali ERT i zmieniali terapię na migalastat [134, 135].

Nie ma dowodów na optymalny wiek, w którym najlepiej rozpocząć leczenie, dlatego nie ma jednolitych wytycznych i warunków co do momentu rozpoczęcia wlewów, a wytyczne różnią się w poszczególnych krajach. Wskazaniami do rozpoczęcia leczenia są stan kliniczny pacjenta i obserwacja objawów przedmiotowych lub podmiotowych związanych z FD oraz zapisy wskazań rejestracyjnych.

Szczegółowe kryteria rozpoczęcia leczenia FD są przedmiotem osobnych opracowań [122, 136] — przykładowe wskazania narządowe przedstawiono w tabeli 8.

Wielu ekspertów, w tym autorzy niniejszego opracowania, skłaniają się do uproszczonych wskazań leczenia FD:

- u mężczyzn z klasyczną postacią FD, gdy występują wczesne objawy kliniczne zajęcia nerek, serca lub mózgu, nie wcześniej niż w 8. roku życia (dla migalastatu >16. roku życia) i/lub nawet jeżeli nie mają objawów lub oznak uszkodzenia narządów, a stwierdzona mutacja jest opisana jako patogenna,
- u kobiet i mężczyzn z nieklasyczną postacią FD, gdy występują wczesne objawy kliniczne zajęcia nerek (np. hiperfiltracja, zaburzenia czynności cewek, albuminuria), serca lub mózgu,
- u kobiet z nieklasyczną postacią FD, gdy występują wczesne objawy kliniczne, które są spowodowane przez FD [2],
- agalzydaza α , zgodnie z zapisami w ChPL, może być stosowana u dzieci (w Polsce mamy doświadczenia ze stosowaniem leku u dzieci od 6. roku życia).

Tabela 8. Wskazania narządowe do rozpoczęcia leczenia według konsensusu ekspertów [136]**Nerkowe (spełnione ≥ 1 kryterium główne lub ≥ 2 dodatkowe)**

Kryteria główne:

- Nefropatia w FD ze zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego^a
- Uporczywy białkomocz ≥ 500 mg/d/1,73 m² po wykluczeniu innych przyczyn
- Zmiany patologiczne o dużym ryzyku w badaniu wycinka nerki (szkliwienie kłębuszków, zanik cewek, zwłóknienie lub stwardnienie naczyń) — tylko u mężczyzn

Kryteria dodatkowe:

- Hiperfiltracja
- Odosobniony białkomocz 300 mg/d/1,73 m² lub większy niż oczekiwany dla wieku i płci, utrzymujący się przez ≥ 1 rok po wykluczeniu innych przyczyn
- Zaburzenia czynności cewek nerkowych
- Nadciśnienie tętnicze utrzymujące się ≥ 1 rok
- Zmiany patologiczne o dużym ryzyku w badaniu wycinka nerki (szkliwienie kłębuszków, zanik cewek, zwłóknienie lub stwardnienie naczyń) w razie występowania wskazań — tylko u kobiet

Sercowe (spełnione ≥ 2 z wymienionych kryteriów)

- Grubość ściany lewej komory > 12 mm u mężczyzn i > 11 mm u kobiet
- Wskaźnik masy lewej komory w echokardiografii dwuwymiarowej $> 20\%$ wartości oczekiwanej dla wieku
- Zwiększenie masy lewej komory o ≥ 5 g/m²/rok (na podstawie 3 pomiarów w ciągu ≥ 1 roku)
- Niewydolność rozkurczowa lewej komory w echokardiografii dwuwymiarowej i dopplerowskiej (stopień 2. lub 3. według wytycznych *American Society of Echocardiography* i/lub nieprawidłowości w badaniu techniką śledzenia markerów akustycznych)
- Utrata gradientu odkształcenia okrężnego lewej komory w kierunku od podstawy do koniuszka serca
- Powiększenie lewego przedsionka w echokardiografii dwuwymiarowej: przekrój w osi długiej w projekcji przymostkowej > 40 mm, wskaźnik objętości lewego przedsionka > 34 ml/m²
- Zaburzenia rytmu i przewodzenia serca: blok przedsionkowo-komorowy, skrócenie odstępu PR, blok lewej odnogi pęczka Hisa, tachyarytmia komorowa lub przedsionkowa, bradykardia zatokowa (niezwiązana z lekami działającymi chronotropowo ujemnie i niewynikająca z innych przyczyn)
- Umiarkowana lub ciężka niedomykalność zastawki aortalnej lub mitralnej
- Późne wzmocnienie kontrastowe mięśnia lewej komory w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego
- Stężenie NT-proBNP powyżej górnej granicy wartości referencyjnych dla wieku i płci lub stężenie troponiny w teście o dużej czułości (wskaźnik zastępczy włóknienia) przekraczające > 2 -krotnie górną granicę normy

Neurologiczne (spełnione ≥ 1 kryterium)

- Udar lub przemijający napad niedokrwienia mózgu w wywiadzie
- Ciężki i lekooporny ból neuropatyczny
- Nagła jednostronna utrata słuchu po wykluczeniu innych możliwych przyczyn
- Ostra niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego po wykluczeniu innych możliwych przyczyn

Objawy żołądkowo-jelitowe

- Znaczące objawy żołądkowo-jelitowe nieustępujące pod wpływem innych metod leczenia stosowanych ≥ 6 miesięcy lub związane z opóźnieniem wzrastania lub istotnym pogorszeniem jakości życia

Skróty: FD (*Fabry's disease*), choroba Fabry'ego; NT-proBNP (*N-terminal pro B-type natriuretic peptide*), N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

Nerki u pacjenta z FD są zagrożone rozwojem przewlekłej choroby nerek. Na początku można stwierdzić w badaniu moczu albuminurię lub nieprawidłowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR < 60 ml/min/1,73 m² lub > 130 ml/min/1,73 m²). Stanem uważanym za wczesny marker nefropatii w FD jest hiperfiltracja kłębuszkowa definiowana jako GFR przekraczające 130 ml/min z korektą do wieku (> 40 lat: -1 ml/min/1,73 m²/rok) [137]. W randomizowanym badaniu klinicznym na populacji pediatrycznej arteriopatii i segmentowe stwardnienie kłębuszków z zatarciem wyrostków stopowatych podocytów stwierdzono u wszystkich pacjentów z prawidłowym GFR i bez albuminurii (uACR < 30 mg/g), u których wykonano biopsję nerki. Ta

obserwacja sugeruje leczenie nawet bez biopsji diagnostycznej, z automatycznym rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek, u wszystkich mężczyzn ze stwierdzeniem mutacji patogennej.

Zmiany w sercu o fenotypie kardiomiopatii przerostowej i/lub zaburzenia rytmu i/lub przewodzenia, a także udar mózgu są klasycznymi wskazaniami do leczenia [2, 17, 122, 137]. Przy nieobecności zmian w nerkach, sercu, układzie nerwowym, naczyniach czy przewodzie pokarmowym sam ból zmniejszający jakość życia może być wystarczającym powodem rozpoczęcia ERT.

Ogólnie rzecz ujmując, dostępne dowody wskazują, że ERT spowalnia postęp choroby nerek i powoduje

zmniejszenie cech przerostu serca, zwłaszcza gdy rozpoczęła się przed pojawieniem się zwłóknienia. Stwierdzono też, że leczenie ERT nie zmniejsza częstości udarów mózgu [138]. Enzymatyczne terapie zastępcze należą do terapii o ugruntowanych dowodach na skuteczność i bezpieczeństwo, są dobrze udokumentowane oraz najdłużej obecnie obserwowane (ponad 20 lat) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Enzymatyczna terapia zastępcza może być również rozważana u osób z ciężką niewydolnością nerek (u pacjentów tych przeciwwskazane jest stosowanie migalastatu), dializowanych, po przeszczepie nerki lub z upośledzeniem funkcji poznawczych [122].

Klinicznie istotna choroba nerek w przebiegu FD nie nawraca w nerce przeszczepionej, chociaż u niektórych biorców może się rozwinąć odkładanie się Gb3 w komórkach śródbłonna, które nie zagrażają funkcji przeszczepu.

Przeciwwskazania do leczenia swoistego w FD są nieliczne i zależą od indywidualnej oceny stanu pacjenta [121]. W niektórych wytycznych podaje się następujące przeciwwskazania [136]:

- ciężka niewydolność wielonarządowa lub inne współistniejące schorzenia, prowadzące do oczekiwanej długości życia krótszej niż 1 rok,
- zaawansowane stadium choroby nerek, serca lub mózgu, które nie odpowiada na terapię swoistą,
- obniżenie funkcji poznawczych z dowolnej przyczyny lub brak poprawy po 1 roku leczenia, gdy jedynym wskazaniem do terapii jest ból neuropatyczny,
- nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich lub nieregularne przychodzenie na wizyty,
- uczulenie na składniki preparatów lub występowanie ciężkich reakcji alergicznych podczas infuzji bez możliwości przełączenia na inny lek,
- pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, u których szacowana wartość GFR wynosi 30 ml/min/1,73 m², nie powinni otrzymywać migalastatu.

Ponadto może zaistnieć sytuacja nakazująca zakończenie terapii swoistej. W programie lekowym dla agalzydazy α lub agalzydazy β lub migalastatu są to:

- wystąpienie zagrażającej życiu nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- rozpoczęcie terapii chlorochiną, amiodaronem, monobenzenem lub gentamycyną — dotyczy leczenia agalzydazą α lub agalzydazą β ,
- ciąża lub laktacja,
- znaczna progresja choroby pomimo leczenia,
- brak współpracy pacjenta przy realizacji programu [120].

Immunogenność — powstawanie przeciwciał przeciwko agalzydazie (PPA)

Enzymatyczna terapia zastępcza z rekombinowaną α -GAL A może prowadzić do powstawania neutralizujących

przeciwciał przeciw lekom (ADA, *anti-drug antibody*), które ograniczają skuteczność leczenia u pacjentów z FD. Zgodnie z wnioskami z pracy van der Veen z 2020 roku, istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia przeciwciał dotyczył mężczyzn, zwłaszcza w przypadku mutacji typu nonsens ($P = 0,05$), wysokich stężeń wyjściowych lyso-Gb3 ($P < 0,01$) oraz stosowania agalzydazy β jako pierwszej terapii ($P = 0,006$) [137].

W badaniach klinicznych wykazano powstawanie ADA przeciwko rekombinowanej agalzydazie α u 24% pacjentów (po 12 miesiącach u 17%) i agalzydazie β u ponad 50% pacjentów [136–148], najczęściej IgG ze szczytem stężeń około 3 miesiąca od pierwszego podania. W jednym z badań wycofano 3 pacjentów, potwierdzając obecność immunoglobuliny E w surowicy (IgE) lub dodatnich testach skórnych [149]. Wszyscy jednak później z powodzeniem wznowili terapię, a u żadnego nie rozwinęła się anafilaksja.

Obecność przeciwciał neutralizujących zmniejsza skuteczność ERT [150]. Egzogenna α -GAL A tworzy kompleksy z przeciwciałami w krwiobiegu, co obniża odpowiedź na ERT. W pracy Lendersa i wsp. inhibicja nie była zależna od stosowanego początkowo związku (agalzydazy α lub agalzydazy β). Ponadto hamowanie agalzydazy było związane z większą liczbą objawów FD, w tym nasileniem zaburzeń jelitowych, zmęczeniem i bólu neuropatycznego. Większe dawki ERT mogą niwelować przeciwciała neutralizujące [150]. Równocześnie eskalacja dawki może powodować niejednorodną, nieprzewidywalną odpowiedź ADA [151]. Niezależnie od wzrostu stężeń ADA stężenie Gb3 się zmniejszyło, a parametry serca i nerek pozostały stabilne po eskalacji dawki enzymu.

Z analizy informacji zawartych w charakterystyce produktu leczniczego wynika, że agalzydaza β częściej wywołuje odpowiedź immunologiczną niż agalzydaza α . Wykazano też reakcyjność krzyżową między przeciwciałami przeciw agalzydazie α i agalzydazie β . Neutralizujące ADA mogą nie tylko hamować aktywność α -GAL A podawanej we wlewie, ale mogą również hamować wychwyt α -GAL A w śródbłonnku. Dowiedziono, że zinternalizowane kompleksy α -GAL A/ADA mogą nie dysocjować, co podkreśla konieczność poszukania nowych sposobów na redukcję PPA w celu zwiększenia skuteczności terapii u pacjentów dotkniętych chorobą [152].

Alternatywnym do eskalacji dawki (w celu neutralizacji ADA) sposobem na pokonanie problemu hamowania enzymu może być konwersja do innej cząsteczki (z agalzydazy α na agalzydazę β lub odwrotnie) [151]. Nierozstrzygnięty pozostaje problemem braku ujednoczonych, międzynarodowych standardów na oznaczanie przeciwciał przy ocenie immunogenności różnych preparatów ERT.

Co ciekawe, immunosupresja stosowana po przeszczepie nerki była związana z mniejszymi stężeniami przeciwciał i zmniejszoną inhibicją ERT w grupie mężczyzn z FD po przeszczepieniu nerki lub serca [153]. Niewątpliwie konieczne są dalsze badania prospektywne, w których będzie oceniany długoterminowy wpływ immunosupresji

na efekty leczenia ERT, i ustalenie, czy osoby z wysokim stężeniem przeciwciał będą wymagać różnych schematów dawkowania.

Reakcje związane z infuzją

Występowanie reakcji związanych z infuzją (IRR, *incidence of infusion-related reactions*), definiowanych jako wszelkie powiązane zdarzenia niepożądane pojawiające się po rozpoczęciu infuzji i do 2 godzin po jej zakończeniu. W badaniach klinicznych reakcje związane z infuzją (co najmniej 1 zareportowane zdarzenie) wystąpiły u 13,7% pacjentów leczonych agalzydazą α oraz u 67% pacjentów otrzymujących agalzydazę β . Najczęściej obserwowanymi objawami IRR były nadwrażliwość, świąd, nudności, zawroty głowy, dreszcze i ból mięśni. Leczenie IRR zależy od ciężkości reakcji i obejmuje zmniejszenie szybkości infuzji, podawanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i (lub) kortykosteroidów. Premedykacja lekami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami może zapobiec kolejnym reakcjom w przypadkach, w których konieczne było zastosowanie leczenia objawowego.

Przesłanki praktyki klinicznej:

- Pacjenci płci męskiej ze słabą odpowiedzią kliniczną (lub pogorszeniem) na wlewy ERT powinni być badani pod kątem hamowania agalzydazy przez przeciwciała przeciwko agalzydazie.
- Zalecamy zapoznanie się z charakterystyką produktów leczniczych dla:

Replagalu

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161006136213/anx_136213_pl.pdf

Fabrazyme

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617151811/anx_151811_pl.pdf

Nowe terapie

W maju 2023 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) dopuściła do stosowania na terenie Unii Europejskiej w leczeniu FD kolejną postać leku do stosowania w ramach enzymatycznej terapii zastępczej — pegunigalzydazę α (*pegunigalsidase a*) [19]. Lek ten został zaprojektowany tak, aby zapewnić przedłużony czas półtrwania w osoczu i potencjalnie zmniejszać częstość występowania przeciwciał przeciwekowych (przeciwko rekombinowanej agalzydazie) [140, 141]. Pegunigalzydaza α wykazała skuteczność nie mniejszą od agalzydazy β

w aspekcie szybkości utraty czynności nerek — zmiana wielkości eGFR w ciągu 2 lat. Wykazano też jej korzystną tolerancję i mniejszą immunogenność w porównaniu z innymi ERT [141]. Obecnie prowadzonych jest kilka kolejnych badań klinicznych nad nowymi cząsteczkami (tab. 9) [142–146].

Moss α -GAL to pochodząca z genetycznie modyfikowanego mchu forma α -GAL, obecnie w trakcie badania klinicznego II i III fazy. Źródłem enzymu jest zmodyfikowany genetycznie mech — czareczka otwarta (*Physcomitrella patens*). Hennerman i wsp. w badaniu I fazy wykazali, że α -GAL z mchu jest bezpieczna i prowadzi do przedłużonej redukcji Gb3 [146]. Enzym dostaje się do komórek inaczej niż agalzydaza α i agalzydaza β — nie poprzez endocytozę mediowaną receptorem mannozo-6-fosforanu, lecz wnika bezpośrednio przez receptor mannozowy, który jest obecny na makrofagach, komórkach endotelialnych i w nerkach.

Lucearstat i wenglustat hamują syntazę glukozyloceramidu i zmniejszają wytwarzanie Gb3 (hamowanie syntezy substratu) [142–146]. W badaniu klinicznym II fazy z użyciem wenglustatu nie stwierdzono biochemicznych ani histologicznych cech postępu choroby Fabry'ego w ciągu 3 lat obserwacji [146–154]. Obecnie prowadzone jest badania kliniczne III fazy PERIDOT z wenglustatem, w którym głównym punktem końcowym jest nasilenie bólów brzucha i bólów neuropatycznych [146].

Terapia genowa ma potencjał do długotrwałego wyleczenia FD i leczenia ukierunkowanego na tkanki. Nowe dane z badań eksperymentalnych i klinicznych wczesnych faz są obiecujące, ale potrzebne są dalsze badania, aby ustalić skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo. Zakłada się, iż dostarczony gen dla α -GAL będzie ulegać znacznej ekspresji w komórkach docelowych, które będą go wydzielać, a następnie poprzez receptory mannozo-6-fosforanu transportować go do lizosomów. Skuteczna terapia genowa wymaga sprawnej transkrypcji, stabilizacji mRNA i hamowania replikacji wirusa wektorowego (np. lentiwirusa). Testowanych jest kilka technik, na przykład z użyciem komórek macierzystych/progenitorów i integracja cDNA (za pomocą lentiwirusa lub adenowirusa) czy lipidowych nano-cząsteczek z mRNA kodujących ludzki enzym α -GAL [144].

OPIEKA PIELĘGNIARSKA I ORGANIZACJA OPIEKI NAD FD W POLSCE

Opieka pielęgniarska w przypadku pacjenta z FD wymaga zabezpieczenia chorego w czasie podawania

Tabela 9. Nowe terapie w badaniach klinicznych [142–156]

Nazwa leku	Mechanizm działania	Droga podania	Efekt fizjologiczny
Moss α -GAL	α -GAL z mchu	Dożylna	Zmniejszona akumulacja globotriaoyloceramidu (Gb3)
Lucerastat	Hamuje enzym syntazę glukozyloceramidu	Doustna	Zmniejszona akumulacja glikosfingolipidów, włącznie z glukozyloceramidem (GL-1) globotriaoyloceramidem (Gb3)
Wenglustat	Hamuje enzym syntazę glukozyloceramidu	Doustna	Zmniejszona akumulacja glikosfingolipidów, włącznie z glukozyloceramidem (GL-1) globotriaoyloceramidem (Gb3)

Tabela 10. Lista ośrodków, które prowadzą leczenie w ramach programu lekowego w Polsce (dane z 29 czerwca 2024 r.)

LUBIN, "Miedziane Centrum Zdrowia" S.A. w Lubinie, Oddział Chorób Wewnętrznych I Diabetologii
OLEŚNICA, Powiatowy Zespół Szpitali, Oddział Chorób Wewnętrznych
WAŁBRZYCH, Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokołowskiego, Oddział Nefrologiczny
WROCŁAW, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Oddział Kliniczny Nefrologiczny
TORUŃ, Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu, Oddział Kliniczny Nefrologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
LUBLIN, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie, Kliniczny Oddział Neurologii; Kliniczny Oddział Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
ŁÓDŹ, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Klinika Neurologii Rozwojowej i Epileptologii
PABIANICE, Pabianickie Centrum Medyczne Sp. z o.o., Oddział Wewnętrzny i Oddział Dziecięcy
ŁÓDŹ, SP ZOZ Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Klinika Elektroradiologii; Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek
KRAKÓW, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. św. Jana Pawła II, Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego
KRAKÓW, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o., Oddział Neurologii i Udarów Mózgu z Pododdziałem Udarów Mózgu
KRAKÓW, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Oddział Pediatrii, Reumatologii i Chorób Rzadkich
WARSZAWA, Instytut "Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie, Oddział Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych
WARSZAWA, Instytut Psychiatrii i Neurologii, I Klinika Neurologiczna
SIEDLCE, Mazowiecki Szpital Wojewódzki im. św. Jana Pawła II w Siedlcach Sp. z o.o., Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarowym
WARSZAWA, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego — Państwowy Instytut Badawczy; Klinika Choroby Wieńcowej
WARSZAWA, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Oddział Kliniczny Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
RZESZÓW, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej; Klinika Neurologii Dziecięcej
KROSNO, Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie, Oddział Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych
BIAŁYSTOK, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, Poradnia Nefrologiczna; II Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych z Ośrodkiem Dializ
GDAŃSK, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o., Oddział Neurologiczny
GDAŃSK, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Klinika Chorób Nerek i Nadciśnienia Dzieci i Młodzieży; Klinika Neurologii Rozwojowej
GDAŃSK, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Klinika Nefrologii, Transplantologii I Chorób Wewnętrznych; Klinika Neurologii Dorosłych
KATOWICE, Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, I Oddział Kardiologii
KIELCE, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach, Kliniczny Oddział Nefrologii i Transplantologii Nerek
OLSZTYN, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie, Oddział Neurologiczny
POZNAŃ, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, Poradnia Nefrologiczna; Oddział Kliniczny Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
KOŁOBRZEG, Regionalny Szpital w Kołobrzegu, Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarowym
SZCZECIN, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Prof. Tadeusza Sokołowskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych

enzymatycznej terapii zastępczej w regularnych, 2-tygodniowych odstępach. Chory wymaga sprawnego przygotowania do wlewu i nadzorowania podania z możliwym wsparciem w przypadku ewentualnych powikłań. Sprawowanie opieki nad pacjentem z FD może się także odbywać w środowisku domowym. Istotną rolę w opiece nad pacjentem w domu odgrywa pielęgniarka środowiskowo-rodzinna, która pomaga pacjentowi w czynnościach dnia codziennego, sprawiających mu szczególną trudność, zmniejsza lub likwiduje dolegliwości bólowe poprzez udział w farmakoterapii oraz stosowanie niefarmakologicznych metod łagodzenia bólu, uczy pacjenta oraz jego rodzinę, jak radzić sobie

z czynnościami pielęgnacyjnymi, oraz zapewnia wsparcie psychiczne pacjentowi i rodzinie.

W Polsce od 2018 roku realizowany jest program leczenia pacjentów z FD (Nr. B.104). Obecnie leczeniem objętych jest ponad 135 pacjentów dorosłych i 11 dzieci w 30 ośrodkach (tab. 10). Od 2023 roku działa Polskie Forum ds. Choroby Fabry'ego, które zrzesza ponad 40 ekspertów z wielu dziedzin medycyny.

Informacje o artykule

Konflikt interesów: PP — honoraria za wykłady edukacyjne i udział w gremiach doradczych od firm: Sanofi, Takeda, Sandoz; PM, UG, KK, BKW — honoraria za wykłady

edukacyjne i udział w gremiach doradczych od firm: Sanofi, Takeda; MKł — honoraria za wykłady i udział w gremiach doradczych od firmy Takeda; MKos — honoraria za udział w gremiach doradczych od firmy Takeda; MKr, MKu — honoraria za wykłady edukacyjne i udział w gremiach doradczych od firm: Sanofi, Takeda Amicus Therapeutics; BLZ — honoraria za wykłady i udział w gremiach doradczych od firm: Takeda, Astra Zeneca, Novartis; MN — honoraria za wykłady i udział w grupach doradczych od firm: Sanofi, Takeda, Amicus Therapeutics, AstraZeneca, Swixx Pharma; KMS — honoraria za wykłady i udział w grupach doradczych od firm: Sanofi, Takeda, Amicus Therapeutics, Chiesi; KP, ŁP — honoraria za wykłady i udział w gremiach doradczych: Sanofi, Takeda, Amicus Therapeutics; KR, DR, RS, ZŻ, MB — honoraria za wykłady i udział w gremiach doradczych od firm: Sanofi, Takeda; SS — honoraria za wykłady i udział w gremiach doradczych od firm: Sanofi, Takeda, Amicus Therapeutics, Novartis; MKom — honoraria za wykłady i udział w gremiach doradczych od firm: Sanofi, Takeda, Amicus. Inni autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Finansowanie: Brak.

Piśmiennictwo

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 30, doi: [10.1186/1750-1172-5-30](https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30), indexed in Pubmed: [21092187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092187/).
2. Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyzorek B, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: A position statement. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(1): 91–97, doi: [10.20452/pamw.15117](https://doi.org/10.20452/pamw.15117), indexed in Pubmed: [31868861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868861/).
3. Cairns T, Müntze J, Gernert J, et al. Hot topics in Fabry disease. *Postgrad Med J.* 2018; 94(1118): 709–713, doi: [10.1136/postgradmedj-2018-136056](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-136056), indexed in Pubmed: [30559317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559317/).
4. Toyooka K. Fabry disease. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24(5): 463–468, doi: [10.1097/WCO.0b013e31823834a9433](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e31823834a9433), indexed in Pubmed: [21825987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21825987/).
5. Coelho-Ribeiro B, Silva HG, Sampaio-Marques B, et al. Inflammation and exosomes in Fabry disease pathogenesis. *Cells.* 2024; 13(8): 654, doi: [10.3390/cells13080654](https://doi.org/10.3390/cells13080654), indexed in Pubmed: [38667269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38667269/).
6. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Mol Genet Metab.* 2017; 122(3): 19–27, doi: [10.1016/j.ymgme.2017.09.004](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.004), indexed in Pubmed: [28947349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947349/).
7. Marques ARA, Saftig P. Lysosomal storage disorders — challenges, concepts and avenues for therapy: Beyond rare diseases. *J Cell Sci.* 2019; 132(2): jcs221739, doi: [10.1242/jcs.221739](https://doi.org/10.1242/jcs.221739), indexed in Pubmed: [30651381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651381/).
8. Bartolotta C, Filogamo M, Colomba P, et al. Fp907 history of Anderson-Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(Suppl 3): iii379, doi: [10.1093/ndt/gfv186.08](https://doi.org/10.1093/ndt/gfv186.08).
9. Duro G, Zizzo C, Cammarata G, et al. Mutations in the GLA gene and lysogb3: is it really Anderson-Fabry disease? *IJMS.* 2018; 19(12): 3726, doi: [10.3390/ijms19123726](https://doi.org/10.3390/ijms19123726).
10. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, et al. When and how to diagnose Fabry disease in clinical practice. *Am J Med Sci.* 2020; 360(6): 641–649, doi: [10.1016/j.amjms.2020.07.011](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.011), indexed in Pubmed: [32723516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723516/).
11. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet.* 2019; 96(2): 107–117, doi: [10.1111/cge.13546](https://doi.org/10.1111/cge.13546), indexed in Pubmed: [30941742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30941742/).
12. Ries M, Moore DF, Robinson CJ, et al. Quantitative dysmorphism assessment in Fabry disease. *Genet Med.* 2006; 8(2): 96–101, doi: [10.1097/01.gim.0000200950.25118.dd](https://doi.org/10.1097/01.gim.0000200950.25118.dd), indexed in Pubmed: [16481892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481892/).
13. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: Data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006; 95(1): 86–92, doi: [10.1080/08035250500275022](https://doi.org/10.1080/08035250500275022), indexed in Pubmed: [16498740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16498740/).
14. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008; 64(5): 550–555, doi: [10.1203/PDR.0b013e318183f132](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318183f132), indexed in Pubmed: [18596579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596579/).
15. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet.* 2008; 372(9647): 1427–1435, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61589-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61589-5), indexed in Pubmed: [18940466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18940466/).
16. Marchesoni C, Cisneros E, Pfister P, et al. Brain MRI findings in children and adolescents with Fabry disease. *J Neurol Sci.* 2018; 395: 131–134, doi: [10.1016/j.jns.2018.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.10.009), indexed in Pubmed: [30316069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30316069/).
17. Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Charria-Ortiz G, et al. Radiological evidence of early cerebral microvascular disease in young children with Fabry disease. *J Pediatr.* 2005; 147(1): 102–105, doi: [10.1016/j.jpeds.2005.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.03.004), indexed in Pubmed: [16027705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16027705/).
18. Caputo F, Lungaro L, Galdi A, et al. Gastrointestinal involvement in Anderson-Fabry disease: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(6): 3320, doi: [10.3390/ijerph18063320](https://doi.org/10.3390/ijerph18063320), indexed in Pubmed: [33807115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807115/).
19. Hiltz MJ, Arbustini E, Dagna L, et al. Non-specific gastrointestinal features: Could it be Fabry disease? *Dig Liver Dis.* 2018; 50(5): 429–437, doi: [10.1016/j.dld.2018.02.011](https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.02.011), indexed in Pubmed: [29602572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602572/).
20. Kalkum G, Pitz S, Karabul N, et al. Paediatric Fabry disease: Prognostic significance of ocular changes for disease severity. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16(1): 202, doi: [10.1186/s12886-016-0374-2](https://doi.org/10.1186/s12886-016-0374-2), indexed in Pubmed: [27852300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27852300/).
21. Davey PG. Fabry disease: A survey of visual and ocular symptoms. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8: 1555–1560, doi: [10.2147/OPHTH.S66748](https://doi.org/10.2147/OPHTH.S66748), indexed in Pubmed: [25170250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25170250/).
22. Luna PC, Boggio P, Larralde M. Dermatologic aspects of Fabry disease. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening.* 2016; 4: 232640981666135, doi: [10.1177/2326409816661353](https://doi.org/10.1177/2326409816661353).
23. Chan B, Adam DN. A review of Fabry disease. *Skin Therapy Lett.* 2018; 23(2): 4–6, indexed in Pubmed: [29562089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562089/).
24. Silva CA, Moura-Neto JA, Dos Reis MA, et al. Renal manifestations of Fabry disease: A narrative review. *Can J Kidney Health Dis.* 2021; 8: 2054358120985627, doi: [10.1177/2054358120985627](https://doi.org/10.1177/2054358120985627), indexed in Pubmed: [33786192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33786192/).
25. Germain DP, Abrad M, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease – A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab.* 2019; 126(3): 224–235, doi: [10.1016/j.ymgme.2018.09.007](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.09.007), indexed in Pubmed: [30413388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413388/).
26. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2016; 89(1): 44–54, doi: [10.1111/cge.12613](https://doi.org/10.1111/cge.12613), indexed in Pubmed: [25974833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25974833/).
27. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008; 93(2): 112–128, doi: [10.1016/j.ymgme.2007.09.013](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.013), indexed in Pubmed: [18037317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037317/).
28. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022; 137(1–2): 49–61, doi: [10.1016/j.ymgme.2022.07.010](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.010), indexed in Pubmed: [35926321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35926321/).
29. Germain DP, Levade T, Hachulla E, et al. Challenging the traditional approach for interpreting genetic variants: Lessons from Fabry disease. *Clin Genet.* 2022; 101(4): 390–402, doi: [10.1111/cge.14102](https://doi.org/10.1111/cge.14102), indexed in Pubmed: [34927718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34927718/).
30. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2018; 124(3): 189–203, doi: [10.1016/j.ymgme.2018.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.004), indexed in Pubmed: [30017653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017653/).
31. Whybra C, Miebach E, Mengel E, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med.* 2009; 11(6): 441–449, doi: [10.1097/GIM.0b013e3181a23bec](https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181a23bec), indexed in Pubmed: [19346951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346951/).
32. Viggiano E, Politano L. X chromosome inactivation in carriers of fabry disease: Review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(14): 7663, doi: [10.3390/ijms22147663](https://doi.org/10.3390/ijms22147663), indexed in Pubmed: [34299283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34299283/).

33. Gibas AL, Klatt R, Johnson J, et al. Disease rarity, carrier status, and gender: A triple disadvantage for women with Fabry disease. *J Genet Couns.* 2008; 17(6): 528–537, doi: [10.1007/s10897-008-9179-7](https://doi.org/10.1007/s10897-008-9179-7), indexed in Pubmed: [18931895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18931895/).
34. Gragnaniello V, Burlina AP, Commone A, et al. Newborn screening for Fabry disease: Current status of knowledge. *Int J Neonatal Screen.* 2023; 9(2): 31, doi: [10.3390/ijns9020031](https://doi.org/10.3390/ijns9020031), indexed in Pubmed: [37367212](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37367212/).
35. Laney DA, Clarke V, Foley A, et al. The impact of Fabry disease on reproductive fitness. *JIMD Rep.* 2017; 37: 85–97, doi: [10.1007/8904_2017_17](https://doi.org/10.1007/8904_2017_17), indexed in Pubmed: [28324326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28324326/).
36. Ries M, Gal A. Genotype–phenotype correlation in Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. ed. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford PharmaGenesis, Oxford, UK 2006.
37. Koca S, Tümer L, Okur İ, et al. High incidence of co-existing factors significantly modifying the phenotype in patients with Fabry disease. *Gene.* 2019; 687: 280–288, doi: [10.1016/j.gene.2018.11.054](https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.054), indexed in Pubmed: [30468909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30468909/).
38. Germain DP, Benistan K, Angelova L. X-linked inheritance and its implication in the diagnosis and management of female patients in Fabry disease. *Rev Med Interne.* 2010; 31 Suppl 2: S209–S213, doi: [10.1016/S0248-8663\(10\)70013-8](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(10)70013-8), indexed in Pubmed: [21211665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21211665/).
39. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001; 38(11): 769–775, doi: [10.1136/jmg.38.11.769](https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.769), indexed in Pubmed: [11732485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11732485/).
40. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med.* 2007; 9(1): 34–45, doi: [10.1097/gim.0b013e31802d8321](https://doi.org/10.1097/gim.0b013e31802d8321), indexed in Pubmed: [17224688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17224688/).
41. Niemann M, Herrmann S, Hu K, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: Consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011; 4(6): 592–601, doi: [10.1016/j.jcmg.2011.01.020](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.01.020), indexed in Pubmed: [21679893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21679893/).
42. Fukushima M, Tsuchiyama Y, Nakato T, et al. A female heterozygous patient with Fabry's disease with renal accumulation of trihexosylceramide detected with a monoclonal antibody. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26(6): 952–955, doi: [10.1016/0272-6386\(95\)90061-6](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90061-6), indexed in Pubmed: [7503071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7503071/).
43. Lidove O, Barbey F, Niu DM, et al. Fabry in the older patient: Clinical consequences and possibilities for treatment. *Mol Genet Metab.* 2016; 118(4): 319–325, doi: [10.1016/j.ymgme.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.009), indexed in Pubmed: [27221354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27221354/).
44. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001; 38(11): 750–760, doi: [10.1136/jmg.38.11.750](https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.750), indexed in Pubmed: [11694547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11694547/).
45. Linhart A, Lubanda J, Palecek T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24(S2): 75–83, doi: [10.1023/a:1012428009627](https://doi.org/10.1023/a:1012428009627), indexed in Pubmed: [11758683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11758683/).
46. Palecek T, Linhart A, Lubanda JC, et al. Cardiac involvement in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2002; 91(439): 15–20, doi: [10.1111/j.1651-2227.2002.tb03104.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2002.tb03104.x), indexed in Pubmed: [12572837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12572837/).
47. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 2004; 75(1): 65–74, doi: [10.1086/422366](https://doi.org/10.1086/422366), indexed in Pubmed: [15154115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154115/).
48. Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: Overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34(12): 838–844, doi: [10.1111/j.1365-2362.2004.01424.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01424.x), indexed in Pubmed: [15606727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15606727/).
49. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018; 123(4): 416–427, doi: [10.1016/j.ymgme.2018.02.014](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014), indexed in Pubmed: [29530533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530533/).
50. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β: Data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* 2016; 53(7): 495–502, doi: [10.1136/jmedgenet-2015-103486](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103486), indexed in Pubmed: [26993266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993266/).
51. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(7): 1076–1096, doi: [10.1002/ehj.1960](https://doi.org/10.1002/ehj.1960), indexed in Pubmed: [32640076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640076/).
52. Jastrzębski M, Petkow-Dimitrow P. Elektrokardiogram w chorobie Fabry'ego. *Kardiol Pol.* 2008; 66: 688–692.
53. Sheth KJ, Thomas JP. Electrocardiograms in Fabry's disease. *J Electrocardiol.* 1982; 15(2): 153–156, doi: [10.1016/s0022-0736\(82\)80010-1](https://doi.org/10.1016/s0022-0736(82)80010-1), indexed in Pubmed: [6461709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6461709/).
54. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34(3): 236–242, doi: [10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x), indexed in Pubmed: [15025684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15025684/).
55. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, et al. Fabry disease and the heart: A comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9): 4434, doi: [10.3390/ijms22094434](https://doi.org/10.3390/ijms22094434), indexed in Pubmed: [33922740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922740/).
56. Spinelli L, Giugliano G, Imbriaco M, et al. Left ventricular radial strain impairment precedes hypertrophy in Anderson-Fabry disease. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020; 36(8): 1465–1476, doi: [10.1007/s10554-020-01847-z](https://doi.org/10.1007/s10554-020-01847-z), indexed in Pubmed: [32306159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306159/).
57. Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, et al. Systolic and diastolic function assessment in fabry disease patients using speckle-tracking imaging and comparison with conventional echocardiographic measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013; 26(12): 1407–1414, doi: [10.1016/j.echo.2013.09.005](https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.09.005), indexed in Pubmed: [24125876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24125876/).
58. Perry R, Shah R, Saiedi M, et al. The role of cardiac imaging in the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019; 12(7 Pt 1): 1230–1242, doi: [10.1016/j.jcmg.2018.11.039](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.039), indexed in Pubmed: [31272606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272606/).
59. Nordin S, Kozor R, Vijapurapu R, et al. Myocardial storage, inflammation, and cardiac phenotype in Fabry disease after one year of enzyme replacement therapy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019; 12(12): e009430, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.119.009430](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009430), indexed in Pubmed: [31826677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31826677/).
60. Lanzillo C, Fedele E, Martino A, et al. Cardiac magnetic resonance in Fabry disease. *Eur Heart J Suppl.* 2023; 25(Suppl C): C200–C204, doi: [10.1093/eurheartj/suad045](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suad045), indexed in Pubmed: [37125302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37125302/).
61. Tower-Rader A, Jaber WA. Multimodality imaging assessment of Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019; 12(11): e009013, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.119.009013](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009013), indexed in Pubmed: [31718277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718277/).
62. Nappi C, Ponsiglione A, Pisani A, et al. Role of serial cardiac F-FDG PET-MRI in Anderson-Fabry disease: A pilot study. *Insights Imaging.* 2021; 12(1): 124, doi: [10.1186/s13244-021-01067-6](https://doi.org/10.1186/s13244-021-01067-6), indexed in Pubmed: [34487259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34487259/).
63. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(7): 1076–1096, doi: [10.1002/ehj.1960](https://doi.org/10.1002/ehj.1960), indexed in Pubmed: [32640076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640076/).
64. Ponsiglione A, De Giorgi M, Ascione R, et al. Advanced CMR techniques in anderson-Fabry disease: State of the Art. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(15): 2598, doi: [10.3390/diagnostics13152598](https://doi.org/10.3390/diagnostics13152598), indexed in Pubmed: [37568960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37568960/).
65. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: Prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet.* 2018; 55(4): 261–268, doi: [10.1136/jmedgenet-2017-105080](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105080), indexed in Pubmed: [29330335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330335/).
66. Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, et al. Accumulation of globotriaosylceramide in podocytes in Fabry nephropathy is associated with progressive podocyte loss. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(4): 865–875, doi: [10.1681/ASN.2019050497](https://doi.org/10.1681/ASN.2019050497), indexed in Pubmed: [32127409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127409/).
67. Rozenfeld PA, de Los Angeles Bolla M, Quieto P, et al. Pathogenesis of Fabry nephropathy: The pathways leading to fibrosis. *Mol Genet Metab.* 2020; 129(2): 132–141, doi: [10.1016/j.ymgme.2019.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.10.010), indexed in Pubmed: [31718986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31718986/).
68. del Pino M, Andrés A, Bernabéu A, et al. Fabry nephropathy: An evidence-based narrative review. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43(2): 406–421, doi: [10.1159/000488121](https://doi.org/10.1159/000488121), indexed in Pubmed: [29558749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558749/).
69. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, et al. Glomerular hyperfiltration: An early marker of nephropathy in Fabry disease. *Nephron.* 2019; 141(1): 10–17, doi: [10.1159/000493469](https://doi.org/10.1159/000493469), indexed in Pubmed: [30466100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30466100/).
70. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) Controversies Confe-

- rence. *Kidney Int.* 2017; 91(2): 284–293, doi: [10.1016/j.kint.2016.10.004](https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.004), indexed in Pubmed: [27998644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998644/).
71. Capuano I, Buonanno P, Riccio E, et al. Parapelvic cysts: An imaging marker of kidney disease potentially leading to the diagnosis of treatable rare genetic disorders? A narrative review of the literature. *J Nephrol.* 2022; 35(8): 2035–2046, doi: [10.1007/s40620-022-01375-0](https://doi.org/10.1007/s40620-022-01375-0), indexed in Pubmed: [35749008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35749008/).
 72. Nowak A, Beuschlein F, Sivasubramaniam V, et al. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2022; 59(3): 287–293, doi: [10.1136/jmedgenet-2020-107338](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107338), indexed in Pubmed: [33495303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33495303/).
 73. Simonetta I, Tuttolomondo A, Daidone M, et al. Biomarkers in Anderson-Fabry disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(21): 8080, doi: [10.3390/ijms21218080](https://doi.org/10.3390/ijms21218080), indexed in Pubmed: [33138098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33138098/).
 74. Rodríguez ALM, Abraham MVS, Vázquez MYV, et al. Histopathological findings in renal biopsies in Anderson–Fabry disease. Case series. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2018; 81(4): 243–247, doi: [10.1016/j.hgmx.2016.08.010](https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.08.010).
 75. Johar L, Lee G, Martin-Rios A, et al. Polycystic kidney disease complicates renal pathology in a family with Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2022; 33: 100934, doi: [10.1016/j.ymgmr.2022.100934](https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100934), indexed in Pubmed: [36406818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36406818/).
 76. Król N, Trąd S, Milian-Ciesielska K, et al. Fabry disease related nephropathy – case family report and literature review. *Eur J Clin Exp Med.* 2022; 20(4): 482–487, doi: [10.15584/ejcem.2022.4.15](https://doi.org/10.15584/ejcem.2022.4.15).
 77. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements.* 2013; 3(1): 1–150, doi: [10.1038/kisup.2012.73](https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73).
 78. Stompór T, Adamczak M, Kurnatowska I, et al. Pharmacological nephroprotection in non-diabetic chronic kidney disease-clinical practice position statement of the Polish Society of Nephrology. *J Clin Med.* 2023; 12(16): 5184, doi: [10.3390/jcm12165184](https://doi.org/10.3390/jcm12165184), indexed in Pubmed: [37629226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37629226/).
 79. Ersözlü S, Desnick RJ, Huynh-Do U, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation in Fabry disease. *Transplantation.* 2018; 102(11): 1924–1933, doi: [10.1097/TP.0000000000002252](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002252), indexed in Pubmed: [29688992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688992/).
 80. Coccozza S, Russo C, Pontillo G, et al. Neuroimaging in Fabry disease: Current knowledge and future directions. *Insights Imaging.* 2018; 9(6): 1077–1088, doi: [10.1007/s13244-018-0664-8](https://doi.org/10.1007/s13244-018-0664-8), indexed in Pubmed: [30390274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390274/).
 81. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 1–49.
 82. Lenders M, Brand E. Fabry disease: The current treatment landscape. *Drugs.* 2021; 81(6): 635–645, doi: [10.1007/s40265-021-01486-1](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01486-1), indexed in Pubmed: [33721270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721270/).
 83. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001; 38(11): 750–760, doi: [10.1136/jmg.38.11.750](https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.750), indexed in Pubmed: [11694547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11694547/).
 84. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001; 38(11): 769–775, doi: [10.1136/jmg.38.11.769](https://doi.org/10.1136/jmg.38.11.769), indexed in Pubmed: [11732485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11732485/).
 85. Mehat A, Hughes DA. Fabry disease 2002. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA. ed. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle (WA): 1993–2023.
 86. Mishra V, Banerjee A, Gandhi AB, et al. Stroke and Fabry disease: A review of literature. *Cureus.* 2020; 12(12): e12083, doi: [10.7759/cureus.12083](https://doi.org/10.7759/cureus.12083), indexed in Pubmed: [33489501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33489501/).
 87. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018; 123(4): 416–427, doi: [10.1016/j.ymgme.2018.02.014](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014), indexed in Pubmed: [29530533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530533/).
 88. Moiseev S, Karovaikina E, Novikov P. What rheumatologist should know about FD? *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 6.
 89. Lidove O, Zeller V, Chicheportiche V, et al. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine.* 2016; 83(4): 421–426, doi: [10.1016/j.jbspin.2015.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.11.001), indexed in Pubmed: [26697993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26697993/).
 90. Paim-Marques L, Cavalcante A, Verçosa I, et al. Frequency of Fabry disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021; 19(1): 91, doi: [10.1186/s12969-021-00563-9](https://doi.org/10.1186/s12969-021-00563-9), indexed in Pubmed: [34118938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118938/).
 91. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008; 64(5): 550–555, doi: [10.1203/PDR.0b013e318183f132](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318183f132), indexed in Pubmed: [18596579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18596579/).
 92. Politei J, Remondino G, Heguilen R, et al. When arthralgia is not arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2016; 3(4): 182–184, doi: [10.5152/eurj-rheum.2016.15073](https://doi.org/10.5152/eurj-rheum.2016.15073), indexed in Pubmed: [28149664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28149664/).
 93. Slouma M, Ben Dhia S, Cheour E, et al. Acroparesthesias: An overview. *Curr Rheumatol Rev.* 2024; 20(2): 115–126, doi: [10.2174/0115733971254976230927113202](https://doi.org/10.2174/0115733971254976230927113202), indexed in Pubmed: [37921132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37921132/).
 94. Johnson SA, Shouman K, Shelly S, et al. Small fiber neuropathy incidence, prevalence, longitudinal impairments, and disability. *Neurology.* 2021; 97(22): e2236–e2247, doi: [10.1212/WNL.00000000000012894](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012894), indexed in Pubmed: [34706972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706972/).
 95. Conigliaro P, De Martino E, Giuseppe I, et al. Severe lupus nephritis: An unexpected association with Fabry disease. *Lupus.* 2020; 29(8): 1004–1005, doi: [10.1177/0961203320928396](https://doi.org/10.1177/0961203320928396).
 96. Yanfang W, Juanjuan He, Shengli Z, et al. FD misdiagnosing as polymyalgia rheumatic. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102(44): e34630, doi: [10.1097/MD.00000000000034630](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034630), indexed in Pubmed: [37933054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37933054/).
 97. Sen R, Borghoff K, Foster KW, et al. Hydroxychloroquine and Fabry disease: Three case reports examining an unexpected pathologic link and a review of the literature. *Case Rep Rheumatol.* 2022; 2022: 2930103, doi: [10.1155/2022/2930103](https://doi.org/10.1155/2022/2930103), indexed in Pubmed: [35860433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35860433/).
 98. Luo Yi, Wu Di, Shen M. Recurrent fever of unknown origin: An overlooked symptom of Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2020; 8(10): e1454, doi: [10.1002/mgg3.1454](https://doi.org/10.1002/mgg3.1454), indexed in Pubmed: [32797665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32797665/).
 99. Cimaz R, Guillaume S, Hilz MJ, et al. Awareness of Fabry disease among rheumatologists—current status and perspectives. *Clin Rheumatol.* 2011; 30(4): 467–475, doi: [10.1007/s10067-010-1445-z](https://doi.org/10.1007/s10067-010-1445-z), indexed in Pubmed: [20393867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393867/).
 100. Thévenot C. Joint involvement in patients with Fabry's disease. A review of two cases. *Sem Hop Paris.* 1992.
 101. Lidove O, Barbey F, Niu DM, et al. Fabry in the older patient: Clinical consequences and possibilities for treatment. *Mol Genet Metab.* 2016; 118(4): 319–325, doi: [10.1016/j.ymgme.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.009), indexed in Pubmed: [27221354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27221354/).
 102. Chevrand-Breton J, Laudren A, Mazéas D, et al. Fabry's disease, lymphedema and ulcero-mutilating acropathy - a case [article in French]. *Ann Dermatol Venereol.* 1981; 108(11): 899–902, indexed in Pubmed: [6798913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6798913/).
 103. Sacre K, Lidove O, Giroux Leprieur B, et al. Bone and joint involvement in Fabry disease. *Scand J Rheumatol.* 2010; 39(2): 171–174, doi: [10.3109/03009740903270631](https://doi.org/10.3109/03009740903270631), indexed in Pubmed: [20001766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001766/).
 104. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, et al. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet.* 2005; 68(1): 93–95, doi: [10.1111/j.1399-0004.2005.00457.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00457.x), indexed in Pubmed: [15952993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15952993/).
 105. Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK, et al. Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med.* 2007; 9(12): 812–818, doi: [10.1097/gim.0b013e31815cb197](https://doi.org/10.1097/gim.0b013e31815cb197), indexed in Pubmed: [18091430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18091430/).
 106. Horiuchi H, Saito N, Kobayashi S, et al. Avascular necrosis of the femoral head in a patient with Fabry's disease: identification of ceramide trihexoside in the bone by delayed-extraction matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(7): 1922–1925, doi: [10.1002/art.10391](https://doi.org/10.1002/art.10391), indexed in Pubmed: [12124877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124877/).
 107. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, et al. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet.* 2005; 68(1): 93–95, doi: [10.1111/j.1399-0004.2005.00457.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00457.x), indexed in Pubmed: [15952993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15952993/).
 108. Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK, et al. Osteopenia: A common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet*

- Med. 2007;9(12):812–818, doi: 10.1097/gim.0b013e31815cb197, indexed in Pubmed: 18091430.
109. Talbot A, Ghali JR, Nicholls K. Antiepileptic medications increase osteoporosis risk in male Fabry patients: bone mineral density in an Australian cohort. *JIMD Rep.* 2014; 17: 29–36, doi: 10.1007/8904_2014_328, indexed in Pubmed: 25062758.
 110. Beerhorst K, Tan IY, De Krom M, et al. Antiepileptic drugs and high prevalence of low bone mineral density in a group of inpatients with chronic epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2013; 128(4): 273–280, doi: 10.1111/ane.12118, indexed in Pubmed: 23461582.
 111. Chimenti C, Padua L, Pazzaglia C, et al. Cardiac and skeletal myopathy in Fabry disease: a clinicopathologic correlative study. *Hum Pathol.* 2012; 43(9): 1444–1452, doi: 10.1016/j.humpath.2011.09.020, indexed in Pubmed: 22406371.
 112. Kramer J, Glaser F, Hasselblatt M. A Spinal ischemic lesion in a 24-year-old patient with FD. *Front Immunol.* 2020; 11: 595514, doi: 10.3389/fimmu.2020.595514, indexed in Pubmed: 33381118.
 113. Lenders M, Brand E. FABry STabilization indEX (FASTEx): Clinical evaluation of disease progression in Fabry patients. *Mol Genet Metab.* 2020; 129(2): 142–149, doi: 10.1016/j.ymgme.2019.12.010, indexed in Pubmed: 31879214.
 114. Paim-Margues L, de Oliveira RJ, Appenceller S. Multidisciplinary management of FD: Current perspectives. *J Mulidisc Healthc.* 2022; 15: 485–495, doi: 10.2147/JMDH.S290580, indexed in Pubmed: 35300178.
 115. Burina A, Brand E, Hughes D. An expert Consensus on the recommendations for the use of biomarkers in FD. *Mol Genet Metab.* 2023; 139.
 116. Lenders M, Brand E. Fabry disease: The current treatment landscape. *Drugs.* 2021; 81(6): 635–645, doi: 10.1007/s40265-021-01486-1, indexed in Pubmed: 33721270.
 117. Chan B, Adam DN. A review of Fabry disease. *Skin Therapy Lett.* 2018; 23(2): 4–6, indexed in Pubmed: 29562089.
 118. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol.* 2007; 157(2): 331–337, doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08002.x, indexed in Pubmed: 17573884.
 119. Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, et al. Angiokeratoma: decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *Br J Dermatol.* 2012; 166(4): 712–720, doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10742.x, indexed in Pubmed: 22452439.
 120. Mehta A, Hughes AD, Adam EP. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993.
 121. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. Załącznik B.104. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> (September 22, 2023).
 122. Biegstraaten M, Arngriímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 36, doi: 10.1186/s13023-015-0253-6, indexed in Pubmed: 25885911.
 123. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 7(7): CD006663, doi: 10.1002/14651858.CD006663.pub4, indexed in Pubmed: 27454104.
 124. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: An international cohort study. *J Med Genet.* 2018; 55(5): 351–358, doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104863, indexed in Pubmed: 29437868.
 125. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015; 52(5): 353–358, doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102797, indexed in Pubmed: 25795794.
 126. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, et al. Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(9): 1470–1479, doi: 10.2215/CJN.01820217, indexed in Pubmed: 28625968.
 127. Sirrs et al., *J Inherit Metab Dis.* 2018; 41 (Suppl 1): S188. *El Dib, Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 7 (7): CD006663.
 128. Weidemann F, Krämer J, Duning T, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(4): 837–849, doi: 10.1681/ASN.2013060585, indexed in Pubmed: 24556354.
 129. Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction and switch-2-year follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(3): 952–962, doi: 10.1681/ASN.2015030337, indexed in Pubmed: 26185201.
 130. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One.* 2017; 12(3): e0173358, doi: 10.1371/journal.pone.0173358, indexed in Pubmed: 28296917.
 131. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med.* 2016; 375(6): 545–555, doi: 10.1056/NEJMoal510198, indexed in Pubmed: 27509102.
 132. Hughes DA, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, et al. Safety of switching to Migalastat from enzyme replacement therapy in Fabry disease: Experience from the Phase 3 ATTRACT study. *Am J Med Genet A.* 2019; 179(6): 1069–1073, doi: 10.1002/ajmg.a.61105, indexed in Pubmed: 30920142.
 133. Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: Clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1): 68, doi: 10.1186/s13023-018-0813-7, indexed in Pubmed: 29703262.
 134. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, et al. Treatment of Fabry disease management with migalastat-outcome from a prospective 24 months observational multicenter study (FAMOUS). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022; 8(3): 272–281, doi: 10.1093/ehjcvp/pvab025, indexed in Pubmed: 35512362.
 135. Perretta F, Jaurrette S. Fabry disease: Switch from enzyme replacement therapy to oral chaperone migalastat: what do we know today? *Healthcare (Basel).* 2023; 11(4): 449, doi: 10.3390/healthcare11040449, indexed in Pubmed: 36832983.
 136. Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyzorek B, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: A position statement. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(1): 91–97, doi: 10.20452/pamw.15117, indexed in Pubmed: 31868861.
 137. van der Veen SJ, Vlietstra WJ, van Dussen L, et al. Predicting the development of anti-drug antibodies against recombinant alpha-galactosidase a in male patients with classical Fabry disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16): 5784, doi: 10.3390/ijms21165784, indexed in Pubmed: 32806627.
 138. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One.* 2017; 12(3): e0173358, doi: 10.1371/journal.pone.0173358, indexed in Pubmed: 28296917.
 139. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, et al. Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year phase 1/2 clinical trial. *J Inherit Metab Dis.* 2019; 42(3): 534–544, doi: 10.1002/jimd.12080, indexed in Pubmed: 30834538.
 140. Wallace E, Goker-Alpan W, Holida B, et al. First results of a head-to-head trial of pegunigalsidase alfa vs. agalsidase beta in Fabry disease: 2 year results of the phase 3 randomized, double-blind, BALANCE study. *Mol Genet Metab.* 2023; 138(2): 107351, doi: 10.1016/j.ymgme.2022.107351.
 141. Deegan PB, Goker-Alpan O, Geberhiwot T, et al. Venglustat, an orally administered glucosylceramide synthase inhibitor: Assessment over 3 years in adult males with classic Fabry disease in an open-label phase 2 study and its extension study. *Mol Genet Metab.* 2023; 138(2): 106963, doi: 10.1016/j.ymgme.2022.11.002, indexed in Pubmed: 36481125.
 142. Guérard N, Oder D, Nordbeck P, et al. Lucerastat, an iminosugar for substrate reduction therapy: Tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics in patients with Fabry disease on enzyme replacement. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(4): 703–711, doi: 10.1002/cpt.790, indexed in Pubmed: 28699267.

143. Umer M, Kalra DK. Treatment of Fabry disease: Established and emerging therapies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16(2): 320, doi: [10.3390/ph16020320](https://doi.org/10.3390/ph16020320), indexed in Pubmed: [37259462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37259462/).
144. A study to evaluate the effect of venglustat tablets on left ventricular mass index in male and female adult participants with Fabry disease (CARAT). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05280548> (September 20, 2023).
145. Hennermann JB, Arash-Kaps L, Fekete G, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of moss-aGalactosidase A in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42(3): 527–533, doi: [10.1002/jimd.12052](https://doi.org/10.1002/jimd.12052), indexed in Pubmed: [30746723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30746723/).
146. Linthorst GE, Hollak CEM, Donker-Koopman WE, et al. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int*. 2004; 66(4): 1589–1595, doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00924.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00924.x), indexed in Pubmed: [15458455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15458455/).
147. Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, et al. Rapid immunochromatographic detection of serum anti- α -galactosidase a antibodies in Fabry patients after enzyme replacement therapy. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0128351, doi: [10.1371/journal.pone.0128351](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128351), indexed in Pubmed: [26083343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26083343/).
148. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2004; 75(1): 65–74, doi: [10.1086/422366](https://doi.org/10.1086/422366), indexed in Pubmed: [15154115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154115/).
149. Lenders M, Stypmann J, Duning T, et al. Serum-Mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(1): 256–264, doi: [10.1681/ASN.2014121226](https://doi.org/10.1681/ASN.2014121226), indexed in Pubmed: [25933799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25933799/).
150. Lenders M, Brand E. Assessment and impact of dose escalation on anti-drug antibodies in Fabry disease. *Front Immunol*. 2022; 13: 1024963, doi: [10.3389/fimmu.2022.1024963](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1024963), indexed in Pubmed: [36569886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36569886/).
151. Stappers F, Scharnetzki D, Schmitz B, et al. Neutralising anti-drug antibodies in Fabry disease can inhibit endothelial enzyme uptake and activity. *J Inherit Metab Dis*. 2020; 43(2): 334–347, doi: [10.1002/jimd.12176](https://doi.org/10.1002/jimd.12176), indexed in Pubmed: [31587315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587315/).
152. Lenders M, Oder D, Nowak A, et al. Impact of immunosuppressive therapy on therapy-neutralizing antibodies in transplanted patients with Fabry disease. *J Intern Med*. 2017; 282(3): 241–253, doi: [10.1111/joim.12647](https://doi.org/10.1111/joim.12647), indexed in Pubmed: [28682471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28682471/).
153. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: Prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet*. 2018; 55(4): 261–268, doi: [10.1136/jmedgenet-2017-105080](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105080), indexed in Pubmed: [29330335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29330335/).
154. Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, et al. Accumulation of globotriaosylceramide in podocytes in Fabry nephropathy is associated with progressive podocyte loss. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(4): 865–875, doi: [10.1681/ASN.2019050497](https://doi.org/10.1681/ASN.2019050497), indexed in Pubmed: [32127409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127409/).