

KLASIČNI OBLIK FABRYJEVE BOLESTI BEZ ANGIOKERATOMA – PRIKAZ BOLESNIKA

CLASSICAL TYPE OF FABRY DISEASE WITHOUT ANGIOKERATOMAS – A CASE REPORT

BORIS KUDUMIJA, MIRANDO MRSIĆ, SONJA DITS, VESNA MATIJEVIĆ,
SIGMUND THUNE, KSENIJA BOŽINA*

Deskriptori: Fabrijeva bolest – dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Alfa-galaktozidaza – terapijska upotreba

Sažetak. U radu je prikazan bolesnik s klasičnim tipom Fabryjeve bolesti (FB). Uz opis simptoma prikazani su mogući uzroci pojačavanja neuropatskih boli tijekom dijalize. Karakteristične promjene oblika glave i zglobova na prstima šaka dodatne su fenotipske karakteristike FB korisne u ciljanoj dijagnostici. Enzimsko nadomjesno liječenje, ako se primijeni u ranoj fazi bolesti, može spriječiti razvoj komplikacija bolesti i prijevremenu smrt.

Descriptors: Fabry disease – diagnosis, complications, drug therapy; Alpha-galactosidase – therapeutic use

Summary. A patient with classical type of Fabry disease is described. The appearance and character of neuropathic pain during hemodialysis is described. Characteristic changes in head shape and changes of hands and fingers are the additional phenotypic characteristics of Fabry disease. Enzyme replacement therapy administered in the early phase of the disease could prevent disease complications and early patient's death.

Liječ Vjesn 2007;129:396–400

Fabryjeva bolest je rijetka, nasljedna, X-vezana bolest uzrokovana nedostatkom lizosomalnog enzima α -galaktozidaze A (α -Gal A).¹ Nedostatak α -Gal A uzrokuje poremećaj razgradnje neutralnih glikosfingolipida, zbog čega se oni, ponajprije globotriaosilceramid (GL-3), nakupljaju prekomjerno. Poremećaj katalitičke aktivnosti enzima uzrokovan je mutacijama gena za α -Gal A, u regiji Xq22.1. GL-3 se nakuplja u lizosomima brojnih tkiva, posebno endotelu krvnih žila, što najznačajnije kliničke posljedice ostavlja na koži, bubrezima, srcu te središnjem i perifernome živčanom sustavu.² Bolest su 1898. godine, neovisno, prvi opisali dermatolozi Johanes Fabry i William Anderson.^{3,4} Prvi prikaz bolesnika s FB iz Hrvatske objavljen je 2005. godine.⁵ Klasični oblik FB obično započinje u djetinjstvu ili ranoj mladosti kroničnim polineuropatskim bolima ili periodičkim bolnim krizama koje mogu potrajati danima, povišenom tjelesnom temperaturom, dishidrozom, kožnim eflorescijama u obliku angiokeratoma raspoređenim u području između pupka i koljena. Rana obilježja bolesti su gastrointestinalni poremećaji, smetnje sluha i karakteristične očne promjene. Tijekom četvrtog desetljeća života uočljivi su znakovi napredujuće kronične bubrežne bolesti, česta je pojava cerebrovaskularnog infarkta, infarkta miokarda i zloćudnih aritmija koji uzrokuju prijevremeni smrtni ishod.⁶ Kao i u mnogim drugim X-vezanim recesivnim bolestima, žene nisu samo prenositeljice, već mogu obolijevati kao i muškarci. Kod žena heterozigota bolest započinje kasnije, klinička je slika blaža i sporije napreduje.⁷ U literaturi se opisuju atipični fenotipovi kod kojih je zahvaćen samo bubrež ili samo srce.^{8,9}

Kod muškaraca hemizigota s klasičnom slikom FB se dijagnosticira nalazom snižene katalitičke aktivnosti α -Gal A u plazmi i/ili leukocitima. Kod žena heterozigota i atipičnih kliničkih oblika bolesti potrebno je naći mutaciju gena. Kod svih bolesnika hemizigota s klasičnom FB

povećano je izlučivanje GL-3 u mokraći, a kod atipičnih formi FB GL-3 je prisutan u urinu kod dijela oboljelih. Kod žena s klasičnom slikom FB GL-3 je u mokraći prisutan u 95% bolesnica. U obitelji bolesnika nužno je genetičko savjetovanje i dijagnostička obrada.

Bolest se može uspješno liječiti primjenom rekombinirane ljudske α -Gal A¹⁰ uz potporno liječenje ACE-inhibitorima, antagonistima angiotenzina II i drugim simptomatskim lijekovima i postupcima. Na tržištu se nalaze dva preparata rekombinirane α -Gal A: agalsidaza alfa (Replagal®) i agalsidaza beta (Fabrazyme®). Prikazom bolesnika želimo skrenuti pozornost na potrebu što ranijeg dijagnosticiranja i liječenja bolesnika s Fabryjevom bolešću.

Prikaz bolesnika

Muškarac u dobi od 40 godina u travnju 2003. godine pregledan je kod liječnika opće medicine zbog ponavljanih, žarećih boli u rukama, ramenom pojasu i vratnom dijelu kralježnice. Prema dostupnoj medicinskoj dokumentaciji tegobe su zabilježene u 32. godini života i imaju progresivni karakter. Anamnestički, simptomi su započeli u djetinjstvu. Obradom je utvrđen snižen klirens kreatinina 17,4 ml/min, proteinurija 2,17 g/dU i arterijska hipertenzija 160/110 mmHg. Ultrazvučnim pregledom nađeni se smanjeni bubrezi. Biopsija bubrega nije učinjena. Zaključeno je da se, vjerojatno, radi o kroničnom nespecifičiranom glomerulonefritisu. U

* Poliklinika za internu medicinu i dijalizu Avitum (Boris Kudumija, dr. med.; Sonja Dits, dr. med.; prim. Sigmund Thune, dr. med.; Ksenija Božina, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Mirando Mrsić, dr. med.), Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb (Vesna Matijević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. B. Kudumija, Poliklinika Avitum, Hondlova 2, 10 000 Zagreb, e-mail: bkudumija@avitum.hr

Primljeno 25. listopada 2006., prihvaćeno 29. studenoga 2007.



Slika 1. Osobit izgled lica: središnja čeona udubina, simetrične supraorbitalne izbočine, pune usnice, mandibularni prognatizam, periorbitalna »ispunjenost«

Figure 1. Morphological face characteristics: recessed forehead, symmetric prominent supraorbital ridges, full lips, mandibular prognathism, periorbital »fullness«



Slika 2. Lice iz profila
Figure 2. Profile of the face

prosincu 2003. godine opaženo je pogoršanje bubrežnih funkcija. Klirens kreatinina je 12,5 ml/min, proteinurija iznosi 6,06 g/dU. Započeto je liječenje hemodijalizom (HD) u Poliklinici za internu medicinu i dijalizu Avitum.



Slika 3. Bezbolna deformacija distalnih interfalangealnih zglobova šake u položaju fleksije

Figure 3. Painless deformity of distal interphalangeal joints of the hand in the flexion form



Slika 4. Ograničeno ispružanje interfalangealnih zglobova
Figure 4. Limited extension of the interphalangeal joints

Osobitost postupaka HD kod bolesnika su žareće boli u rukama, ramenom pojasu i vratnom dijelu kralježnice koje započinju u trećem satu HD i kulminiraju pri završetku postupka i gotovo pravilno se ponavljaju pri svakoj HD. Spontano prestaju ili se ublaže do granice podnošljivosti 1–2 sata nakon završetka HD. Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova ili analgetika nije imala učinka na intenzitet ili karakter boli. Bolesnik često zahtijeva prijevremeni prekid postupka HD zbog teškog podnošenja iscrpljujućih boli. Tijekom 2005. godine osjet boli mijenja karakter u osjet svrbeža. U travnju 2006. ordiniran je gabapentin u dnevnoj dozi od 300 do 900 mg. Primjenom gabapentina bol u udovima i ramenima postaje blaža i postepeno, nakon 3 tjedna liječenja, prestaje.

U svibnju 2004. godine bolesnik je doživio prvi epileptički napadaj tipa grand mal. Potom je više puta, katkad i tijekom postupka HD, imao toničko-kloničke grčeva s poremećajem svijesti. U travnju 2005. godine bolesnik je opazio naglo i prolazno zamućenje vidnog polja. Okulističkim pregledima ustanovljena je tromboza ogranka vene centralis retine, krvarenje na fundusu, odignuće neuroepitela »lipoproteinskim« depozitima na oba oka i postavljena je sum-

nja na početnu kataraktu obaju oka. U prosincu 2005. godine hospitaliziran je zbog cerebrovaskularnog infarkta hemoragijskog tipa u području ponsa. Oporavio se bez neuroloških motoričkih ispada.

Patološke promjene srca zabilježene su u srpnju 2004. godine. Ultrazvučnim pregledom dijagnosticirana je dilatacija lijevog atrija i korijena aorte, hipertrofija lijeve klijetke (HLK) i nepotpuna dijastolička relaksacija. U prosincu iste godine nastupa ataka paroksizmalne fibrilacije atrija koja se periodično ponavlja. U pravilnom sinusnom ritmu, u EKG-u je uočljivo skraćivanje PR-intervala.

U obliku glave ističu se središnja čeonu udubina, simetrične izbočine čeonih kosti, naglašeni supraorbitalni rubovi, zadebljanje usnica, naznačen mandibularni prognatizam. Distalni interfalangealni zglobovi (DIP) na obje šake su kontrahirani u položaju fleksije. Ograničena je ekstenzija svih interfalangealnih zglobova. Zglobovi nisu otečeni ni bolni. Bolesnik je primijetio promjene na šakama u osnovnoj školi i prati njihovu sporu progresiju. Na obje potkoljenice i stopalima izraženi su tvrdokorni edemi koji se ne povlače liječenjem HD i postizanjem suhe tjelesne težine. Tijekom liječenja u našoj ustanovi u dva je navrata imao erizipel desne potkoljenice. Nije imao kožne angiokeratome.

Dijagnostički postupak i liječenje

Oblik glave sličio je promjenama karakterističnim za akromegaliju, no simptomi i znakovi bolesti više organskih sustava, kao i njihovo pogoršavanje upućivali su na aktivnu sistemsku bolest. U veljači 2006. godine izmjerena je snižena katalitička aktivnost enzima α -Gal A u leukocitima. Katalitička aktivnost α -Gal A iznosila je 0,0214 mU/mg, što je manje od 1% donje granice referentnog raspona. Na temelju toga je postavljena dijagnoza klasičnog oblika FB u fenotipskoj varijanti bez kožnih angiokeratoma. Kontrolni pregled okulista procjepnom svjetiljkom pokazao je patognomonične očne promjene. Na rožnicama obaju oka u donjim polovima vidljiva su vrtložasata zamućenja, a u lećama kortikalne mutnine, dok je središnji dio leće bistar. Kontrolni UZ srca pokazao je progresiju patoloških promjena srca u kojima dominira koncentrična HLK uz izrazitu hipertrofiju papilarnih mišića. Bolesnik nije imao djece a zbog odbijanja suradnje ostalih članova obitelji, nije provedeno genetičko savjetovanje i dijagnostički postupak.

U ožujku 2006. godine započeto je liječenje agalsidazom alfa (Replagal®) u dozi 0,2 mg/kg tjelesne težine u infuziji, tijekom 40 minuta u periodima od 14 dana. Nisu opažene neposredne nuspojave za vrijeme infuzije lijeka. Početkom travnja 2006. godine bolesnik je ponovno hospitaliziran zbog recidiva pontinog krvarenja uz očuvanu svijest i prisutnost tetrapareze. Stanje bolesnika je, kao i kod prvog moždanog udara, bez težeg poremećaja svijesti. Prati se oporavak krvožilnih moždanih komplikacija. Zbog tromboze AV fistule postavljen je endovenoski kateter za HD. Tri tjedna nakon primitka u bolnicu, bolesnik je postao visokofebriilan uz znakove septičkog šoka. Iz kulture uzoraka krvi izolirana je bakterija *Staphylococcus epidermidis*. Unatoč započetom liječenju antibioticima i drugim potpornim mjerama bolesnik je umro treći dan u slici višestrukog organskog zatajenja.

Rasprava

FB je sfingolipoidoza iz grupe najmanje 50 bolesti lizosomalnog nakupljanja.¹¹ Uzrokovana je mutacijama gena za α -Gal A u regiji Xq22.1, što za posljedicu ima nedovoljnu

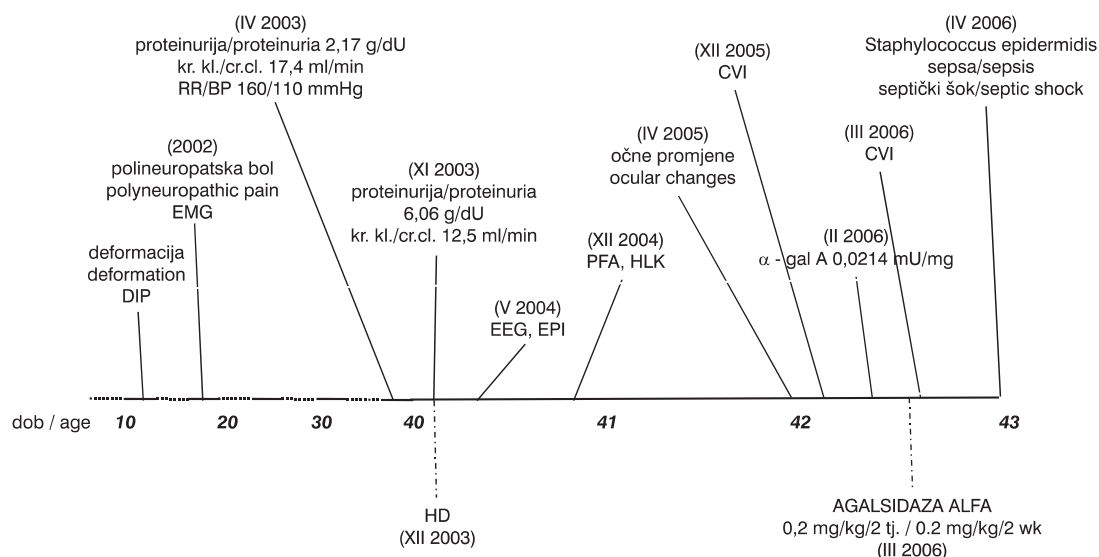
aktivnost tog enzima i prekomjerno nakupljanje glikosfingolipida, posebno GL-3.^{12,13} U australskoj studiji incidencija FB je 1 na 117.000 muške novorođenčadi.¹⁴ U nizozemskoj studiji prevalencija FB je 1 na 476 000 novorođene djece.¹⁵ Godine 2006. objavljeni su podaci talijanske probirne studije u kojoj je istraživanje provedeno na >37.000 muške novorođenčadi. Incidencija deficita α -Gal A iznosila je ~1:3100 ispitanika, što je 15–20 puta više nego u ranije objavljenim epidemiološkim istraživanjima.¹⁶ Bolest je rijetka i nedovoljno poznata kliničarima a u današnje vrijeme raspoložemo djelotvornim lijekovima kojima se prevenira poremećaj životno važnih funkcija te se u tome ogleda interes širenja spoznaja o FB.

Analiza odnosa genotipa i fenotipa složena je zbog brojnosti mutacija gena za α -Gal A i katkad varijabilnog fenotipa uz jednu te istu mutaciju, kako u nesrodnih bolesnika tako i unutar iste obitelji.¹⁷ Do travnja 2006. godine registrirano je 357 različitih mutacija gena za α -Gal A. Pretpostavlja se da tijekom embrionalnog razvitka žena heterozigota oba alela izmjenično, slučajno djeluju na tkiva u nastajanju i stvaraju mozaičnu fenotipsku ekspresivnost.¹⁸ Najčešće je kod žena katalitička aktivnost enzima u manjoj mjeri snižena, a fenotipska pojavnost bolesti obuhvaća spektar od klasične kliničke slike do atipičnih oblika u kojima je zahvaćen jedan organ.

Klasični oblik FB je sporo napredujuća bolest u kojoj se simptomi i znakovi obično pogoršavaju i nadopunjuju sa starenjem. Do 15. godine života opažaju se akroparestezije, žareće boli ili bolne krize u udovima, katkad i trbuhu. Kožni angiokeratomi, nevoidne nakupine tamnocrvenkastih ili plavocrnih proširenja krvnih žila, pojavljuju se u području oko pupka, donjeg dijela trbuha, u području genitalija i natkoljenica. Karakteristične promjene oka, vidljive procjepnom svjetiljkom, najčešće ne uzrokuju poremećaj vida. Česta je dishidroza kože, nejasno povišenje temperature, slabljenje sluha i poremećaji stolice. Do 30. godine života navedena obilježja bolesti se pogoršavaju anhidrozom kože, pojavom edema potkoljenica, groznicom a u mlađim se opažaju proteinurija, hematurija i lipidurija. Nakon 30. godine uočljivi su znakovi patoloških promjena srca, kronične bubrežne insuficijencije i moždanožilnih poremećaja.

Kod kardijalnog tipa bolesti razvija se HLK, zadebljanje interventrikularnog septuma i smetnje provođenja. Ovi bolesnici mogu imati blagu proteinuriju kao jedini znak zahvaćenosti bubrega, a enzimska katalitička aktivnost je veća od 1%.² Učestalost FB kod bolesnika starijih od 40 godina koji imaju hipertrofičnu kardiomiopatiju, prema podacima u literaturi je 6%.¹⁹ Bubrežni tip bolesti, kod kojeg nema ranih simptoma i znakova klasične FB, može se naći kod dijaliziranih ili transplantiranih bolesnika s »vjerojatnim, nespecificiranim« glomerulonefritisom. Katalitička aktivnost α -Gal A veća je od 1%. Značenje dijagnostičkog postupka ogleda se u mogućoj prevenciji napredovanja vaskularne bolesti srca i mozga.

Naš bolesnik imao je klasični tip Fabryjeve bolesti bez karakterističnih angiokeratoma kože. Ovakva slika FB opisuje se u literaturi kao fenotipska varijanta.²⁰ Od prvih znakova bolesti do potvrde dijagnoze proteklo je 28 godina, odnosno 11 godina od prvoga dokumentiranog posjeta liječniku. Prvi simptomi bolesti se prema nekim autorima javljaju kod muškaraca oko 11. godine života (10,9±7,1) a kod žena u dobi od 22 godine (22,6±16,2). U istraživanju 194-ero bolesnika s FB, razdoblje od početka bolesti do potvrde dijagnoze za muškarce iznosi 13,7±12,9 godina, a za žene 16,3±14,7 godina.⁶ Prvi i najčešći simptom klasične



Legenda/Legend: DIP: distalni interfalangealni zglobovi/distal interphalangeal joint; EMG: elektromiografija/electromyography; EPI: epilepsija/seizures; PFA: paroksizmalna fibrilacija atrija/paroxysmal atrial fibrillation; HLK: hipertrofija lijeve klijetke/left ventricular hypertrophy; CVI: cerebrovaskularni infarkt/stroke; Rimski brojevi – mjeseci/Roman numbers – months

Slika 5. Vremenski slijed pojavljivanja kliničkih obilježja prikazanog bolesnika
Figure 5. Time scale of clinical manifestations in our patient

FB je periferna neuropatska bol koja se pojavljuje u djetinjstvu.²¹ Provocirana je tjelesnim naporom i umorom, povišenom tjelesnom temperaturom ili brzim promjenama vlažnosti i topline okruženja. Prisutna je kod 76% muškaraca i 64% žena.⁶ U našeg bolesnika bol se pojačavala tijekom postupka HD uz spontanu regresiju 1–2 sata nakon završetka dijalize. Ovakva pojava simptoma boli mogla bi se tumačiti relativnom hipovolemijom i pogoršanjem perfuzije kože te pogoršanjem ishemije perifernih živaca pri kraju postupka kada je efekt ultrafiltracije i odstranjivanja viška tjelesne tekućine najizraženiji. Sličan se fenomen opaža pothlađivanjem udova.²² Oštećenje malih perifernih živčanih vlakana uzrokovano je nakupljanjem GL-3 u živčanim aksonima i korijenima dorzalnih ganglija te u endotelu nutritivnih krvnih žila.²³ Opažanje smanjivanja intenziteta boli primjenom gabapentina sukladno je podacima u literaturi.²⁴

Moždanožilne komplikacije su češće kod žena i prisutne su kod 27% bolesnika i 12% bolesnika. Srednja životna dob pojave cerebrovaskularnog infarkta, tranzitorne ishemijske atake (TIA) ili produženog reverzibilnog neurološkog deficita kod žena je 43,4 godine, a kod muškaraca 28,8 godina. TIA je opisana i kod dječaka od 12 godina.⁶ U našeg bolesnika prve neurološke komplikacije utvrđene su u dobi od 41 godine. Hemoragijski cerebrovaskularni infarkt doživio je u 42. godini. Moždanožilni poremećaji uzrokovani su oštećenjem malih krvnih žila s nastankom tromboza, krvarenja, ishemijskih poremećaja i ektazija osobito u području bazilarnih arterija.²⁵ Opisani slijed neuroloških događaja karakterističan je za FB zbog progresivnih, vjerojatno ireverzibilnih promjena središnjeg živčanog sustava.

Očne promjene nastaju kod 62% muškaraca i 47% žena.⁶ Tipične očne promjene FB su tortuoznost krvnih žila rožnice i retine s ograničenim dilatacijama vena, karakteristična zamućenja rožnice (cornea verticillata) i patognomonična zamućenja leća. Supkapsularno, stražnje zamućenje leće naziva se Fabryjeva katarakta.²⁶

Prirodni tijek FB obilježen je napredujućom hipertrofijom srčanog mišića i intersticijskom fibrozom. U ranoj fazi bole-

sti prisutna je blaga dijastolička disfunkcija, a u uznapredovaloj fazi bolesti mogu se opaziti simptomi i znakovi karakteristični za restriktivnu kardiomiopatiju.²⁷ Srčana je bolest često naglašena ishemijskim simptomima zbog povećanih potreba oksigenacije hipertrofičnog miokarda i smanjene kapilarne gustoće, povećanog tlaka dijastoličkog punjenja koji remeti subendokardijalni nutritivni krvotok i endotelne depozite u koronarnoj cirkulaciji.²⁸ Novijom metodom Dopplerova tkivnog pregleda moguće je opaziti poremećaj funkcije miokarda i prije nastanka HLK.²⁹ U našeg bolesnika prati se pogoršanje ultrazvučnog nalaza srca do teške koncentrične HLK uz izraženu hipertrofiju papilarnih mišića.

Jedna od ključnih osobitosti klasičnog oblika FB je zatajenje bubrežne funkcije. Obično nastaje između 30. i 50. godine života, premda je opisana i prije 20. godine života.³⁰ U našeg bolesnika kronična bubrežna bolest dijagnosticirana je u 40. godini uz progresivnu nefrotsku proteinuriju i insuficijenciju 4. stupnja. Nastankom bubrežne insuficijencije u FB, svake godine se glomerularna filtracija smanjuje za 12,2 ml/min/1,73 m².³¹ Moguće je pretpostaviti da je zatajenje bubrežnih funkcija nastalo u njegovoj tridesetoj godini života.

Većina bolesnika s FB umire zbog srčanih ili moždanožilnih komplikacija, a u eri prije rutinske primjene postupaka nadomještanja bubrežnih funkcija umiralo se u terminalnoj fazi zatajenja bubrega. Prikazani bolesnik umro je zbog septičkog šoka, vjerojatno zbog infekcije katetera za dijalizu. Smrtnost bolesnika, nosilaca katetera za dijalizu, prema nekim studijama iznosi do 6%.³² Trogodišnje preživljavanje dijaliziranih bolesnika s klasičnim oblikom FB je 63% i lošije je u odnosu na nedijabetične bolesnike kod kojih je trogodišnje preživljavanje 74%, ali je značajno bolje u odnosu na dijabetičke bolesnike kod kojih je preživljavanje tijekom 3 godine 53%.³³

Liječenje FB osniva se na povećanju aktivnosti α-Gal A, poticanju cijeljenja tkivnih patoloških promjena, nadomještanju životno važnih funkcija i transplantaciji. Optimalno liječenje je pravovremeno, učinkovito, enzimska na-

domjesna terapija. Bolesnike s proteinurijom i očuvanom bubrežnom funkcijom potrebno je liječiti ACE-inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih receptora, statinima, antiagregacijskim lijekovima i drugim postupcima koji smanjuju proteinuriju i progresiju bubrežne bolesti. Enzimsko nadomjesno liječenje zaustavlja napredovanje 2. i 3. stupnja kronične bubrežne bolesti³⁴ ili značajno usporava progresiju 3. stupnja kronične bubrežne bolesti³⁵ te smanjuje učestalost srčanih komplikacija.³⁶ Pravovremenim, djelotvornim liječenjem mogla bi se umanjiti i učestalost moždanožilnih pojava.³⁷ Premda neke studije^{34,35} upozoravaju na stabiliziranje funkcija blagog i umjerenog stupnja kronične bubrežne bolesti, nužno je dodatno sistematiziranje svih spoznaja o dje-lovanju enzimskoga nadomjesnog liječenja.

Zaključak

Dijagnoza FB postavlja se rijetko ili je odgođena zbog niske učestalosti bolesti i raznolikosti kliničke slike te slabijeg prepoznavanja bolesti. Kod svih bolesnika sa simptomima i znakovima FB, nakon isključenja tradicionalnih uzročnih čimbenika, potrebno je izmjeriti katalitičku aktivnost α -Gal A, a po potrebi učiniti i analizu gena.

Prkazani bolesnik je primjer kako zakasnjela dijagnoza utječe nepovoljno na ishod bolesti. Atipični oblici bolesti ili klasični tip FB bez karakterističnih angiokeratoma otežavaju prepoznatljivost i dijagnostičku uspješnost.

LITERATURA

1. Brady RO, Gal AE, Bradley RM i sur. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 1967;276:1163-7.
2. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. U: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ur. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8. izd. New York: McGraw-Hill; 2001, str. 3733-74.
3. Fabry J. Ein Betrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis. Arch Dermatol Syph 1898;43:187.
4. Anderson W. A case of angiokeratoma. Br J Dermatol 1898;10:113.
5. Jeren-Strujić B, Jeren T. Fabry disease – A diagnostic and therapeutic problem. Ren Fail 2005;27:783-86.
6. Mehta A, Ricci R, Widmer U i sur. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004;34:236-42.
7. Cox TM. Metabolic disorders: lysosomal storage diseases. U: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ, ur. Oxford textbook of medicine, 4. izd. Oxford: Oxford University Press; 2003, str. 119-120.
8. Nakao S, Kodama C, Takenaka T i sur. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a »renal variant« phenotype. Kidney Int 2003;64:801-7.
9. Nakao S, Takenaka T, Maeda M i sur. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1995; 333:288-93.
10. Kes P, Bašić N, Brunetta B i sur. Nefrološke komplikacije Anderson-Fabryjeve bolesti. Paediatr Croat 2005;49:151-5.
11. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. Br J Haematol 2005;128: 413-31.
12. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ. Human α -galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83: 4859-63.
13. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human α -galactosidase A gene. Nucl Acid Res 1989;17:3301-2.
14. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281:249-54.
15. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ i sur. The frequency of lysosomal storage disease in the Netherlands. Hum Genet 1999;105:151-6.
16. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M i sur. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet 2006; 79:31-40.
17. Branton MH, Schiffmann R, Sabins SG i sur. Natural history of Fabry renal disease: influence of α -galactosidase A activity and genetic mutation on clinical course. Medicine 2002;81:122-38.
18. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN i sur. Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. Am J Med Genet A 2004;129:136-43.
19. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H i sur. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2002;105:1407-11.
20. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestation and impact in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001;38:750-60.
21. Ries M, Gupta S, Moore DF i sur. Pediatric Fabry disease. Pediatrics 2005;115:344-55.
22. Hiltz MJ, Stemper B, Kolodny EH. Lower limb cold exposure induces pain and prolonged small fiber dysfunction in Fabry patients. Pain 2000;84:361-5.
23. Hiltz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, A delta and A beta nerve fibres in Fabry neuropathy. Neurology 2004;62:1066-72.
24. Hoffmann B, Mayatepek E. Neuropathic pain in Fabry disease: cause, perception, findings and improvement by enzyme replacement therapy. Res Adv Neurol 2005;2:63-78.
25. Morgan SH, Rudge P, Smith SJ i sur. The neurological complications of Anderson-Fabry disease-investigation of symptomatic and presymptomatic patients. Q J Med 1990;75:491-507.
26. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. Arch Ophthalmol 1979;97:671-6.
27. Linhart A, Palecek T, Bultas J i sur. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. Am Heart J 2000;139:1101-8.
28. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici P. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003;349:1027-35.
29. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. Circulation 2003;107:1978-84.
30. Desnick RJ. Fabry disease. U: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP i sur. Clinical Nephrology, 3. izd. New York: Oxford University Press; 2005, str. 2344-51.
31. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:139-43.
32. Mokrzycki MH, Zhang M, Golestaneh L, Laut J, Rosenberg SO. An interventional controlled trial comparing 2 management models for the treatment of tunneled suffed catheter bacteremia: a collaborative team model versus usual physician-managed care. Am J Kidney Dis 2006; 48:587-44.
33. Thadhani R, Wolf M, West MI i sur. Patients with Fabry disease on dialysis in the US. Kidney Int 2002;61:249-55.
34. Beck M, Ricci R, Widmer U i sur. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. Eur J Clin Invest 2004;34:838-44.
35. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. Nephrol Dial Transplant 2006; 21:345-54.
36. Weidemann F, Breuing F, Beer M i sur. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. Circulation 2003;108:1299-301.
37. Moore DF, Altarescu G, Ling GS i sur. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. Stroke 2002;33:525-31.