

**Choroba Fabry'ego - wczesne rozpoznanie  
i leczenie kluczem do lepszego życia.**

**Znaczenie badań rodzinnych w  
diagnostyce**

Krzysztof Pawlaczyk

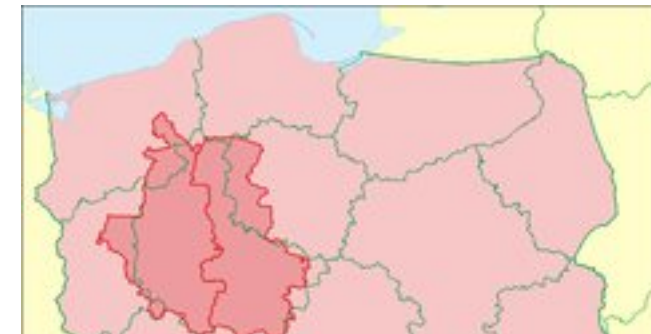
# Konflikt interesów

- Honoraria za wykłady i udział w grupach doradczych: Sanofi, Takeda, Bayer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Swixx Biopharma, Baxter, Vifor
- Udział w sympoziach/konferencjach: Sanofi, Takeda, AstraZeneca

# Czym są choroby rzadkie?

- Zgodnie z definicją przyjętą w Europie, choroba rzadka to taka, która występuje u mniej niż 5 osób na 10 tysięcy osób. W przypadku pojawienia się objawów chorobowych u 1 osoby na 50 tys. mówimy o chorobie ultrarządziej.
- Uwzględniając polskie dane demograficzne\* okazuje się, że na **choroby rzadkie w Polsce cierpi od 2,3-3 mln osób**

# Wielkopolska



Pierwsze ślady bytności ludzi na terenie dzisiejszej Wielkopolski pochodzą sprzed około 11 tys. lat p.n.e. z okolic [Wschowy](#). Są to groty oraz ostrza łowców reniferów reprezentujących [kulturę ahrensberską](#). Prawdopodobnie ludzie ci, trudniący się łowiectwem, zbieractwem i rybołówstwem przebywali na terenach Wielkopolski jedynie w sezonie letnim, zaś zimą wędrując na południe. Około tysiąca lat później pojawili się przedstawiciele innej zbieracko-łowieckiej kultury łowców reniferów zwanej [świderską](#).



# Wielkopolska



Wielkopolska jest jednym z największych regionów Polski. Jej obszar jest porównywalny z Belgią, a liczba ludności (3,49 mln mieszkańców) przekracza liczbę obywateli niektórych państw członkowskich UE, w tym Litwy, Łotwy i Słowenii.

- Stolica: Poznań – 534 813 mieszkańców
- Powierzchnia: 29 826 km<sup>2</sup>
- Ludność: 3 498 733 mieszkańców
- Gęstość zaludnienia: 117 mieszkańców / km<sup>2</sup>
- Stopa bezrobocia: 3,1 %

**Liczba osob z chorobami rzadkimi > 180 tys. osób**

# Choroba Fabry'ego - epidemiologia

- Szacowana częstość występowania FD - **1 na 40,000 mężczyzn** i **1 na 20,000 kobiet**
- Dokładne szacunki są trudne, wielu pacjentów pozostaje niezdiagnozowanych z powodu
  - **Niespecyficzných objawów**
  - **Zmienności obrazu klinicznego**
  - **Braku świadomości choroby wśród lekarzy**

*Desnick et al. Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease;  
Germain. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30;  
Laney et al. J Genet Couns 2008;17:79-83;*

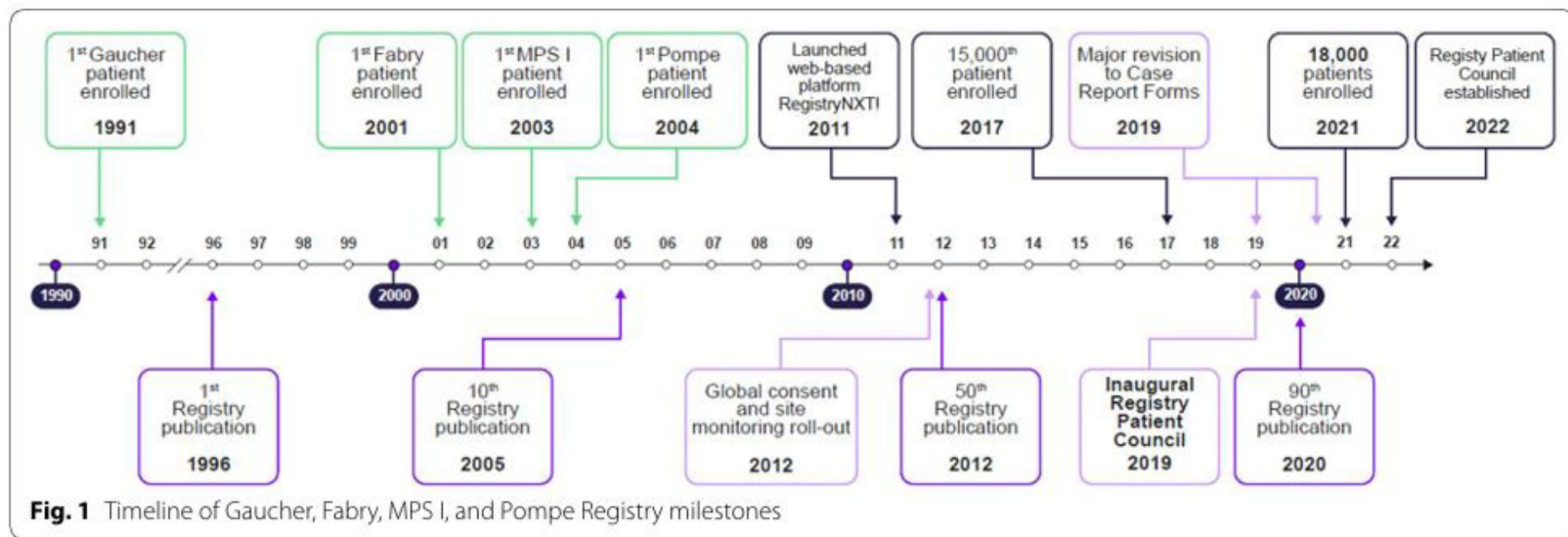
Choroba Fabry'ego występuje u mężczyzn i kobiet we wszystkich grupach rasowych i etnicznych, **dotykając około 1 na 1000 do 9000 osób na całym świecie. Częstość jej występowania nie jest jednak dobrze ustalona i uważa się, że choroba Fabry'ego jest niedodiagnozowana, zwłaszcza u kobiet.**

Obecnie nie ma lekarstwa na tę postępującą chorobę, ale istnieją metody leczenia i interwencje, które mogą pomóc spowolnić jej postęp. Nieleczona lub opóźniona diagnoza choroby Fabry'ego powoduje, że oczekiwana długość życia z chorobą Fabry'ego jest krótsza niż w populacji ogólnej. Mężczyźni z chorobą Fabry'ego dożywają średnio 50. roku życia, a kobiety 70. roku życia.

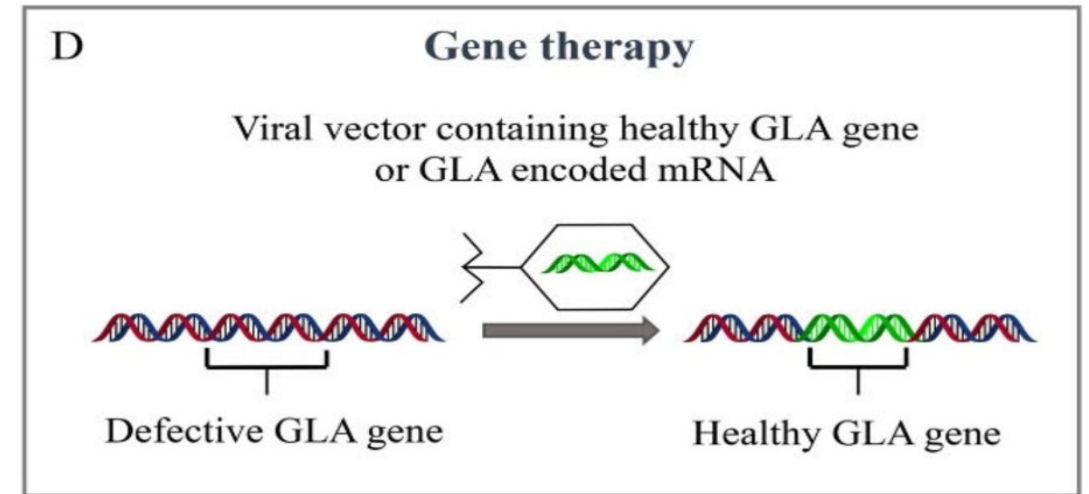
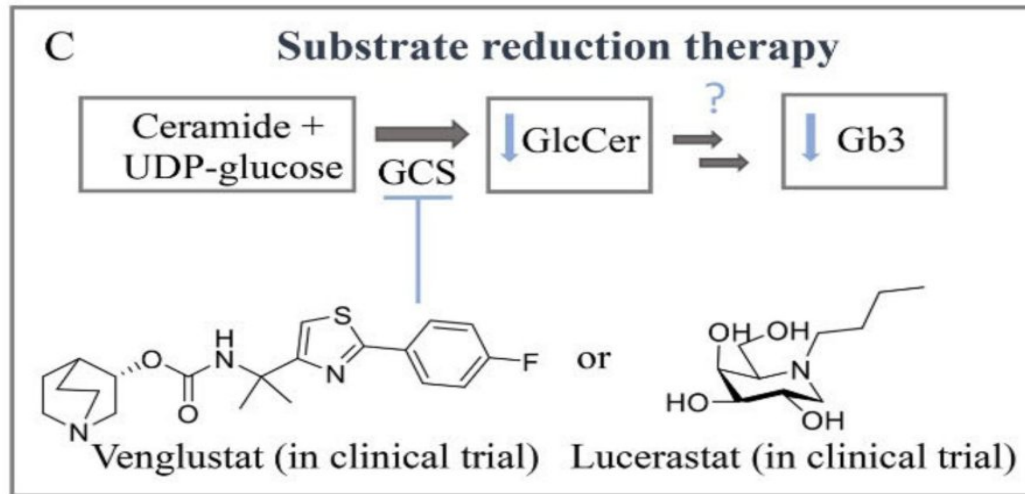
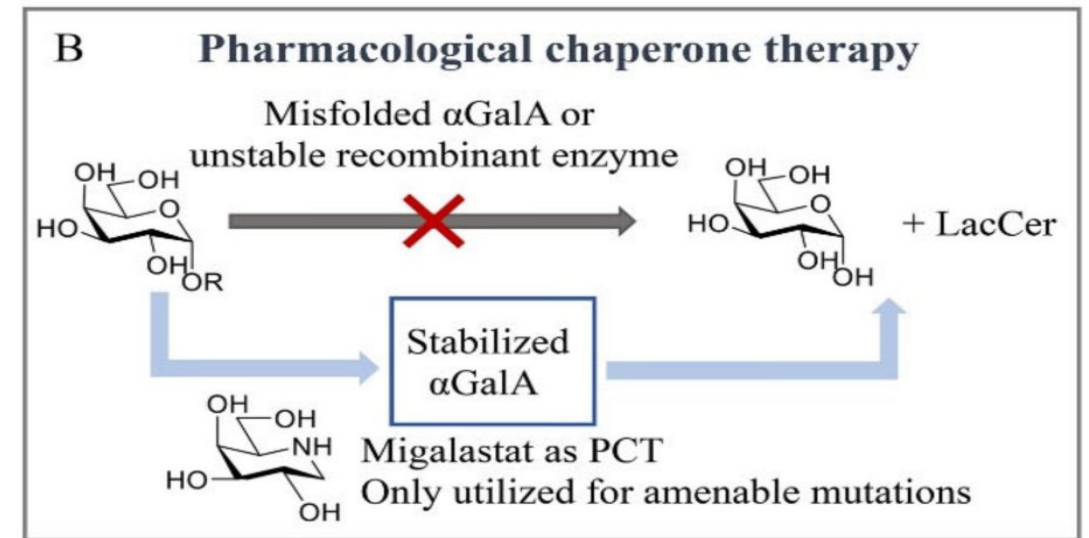
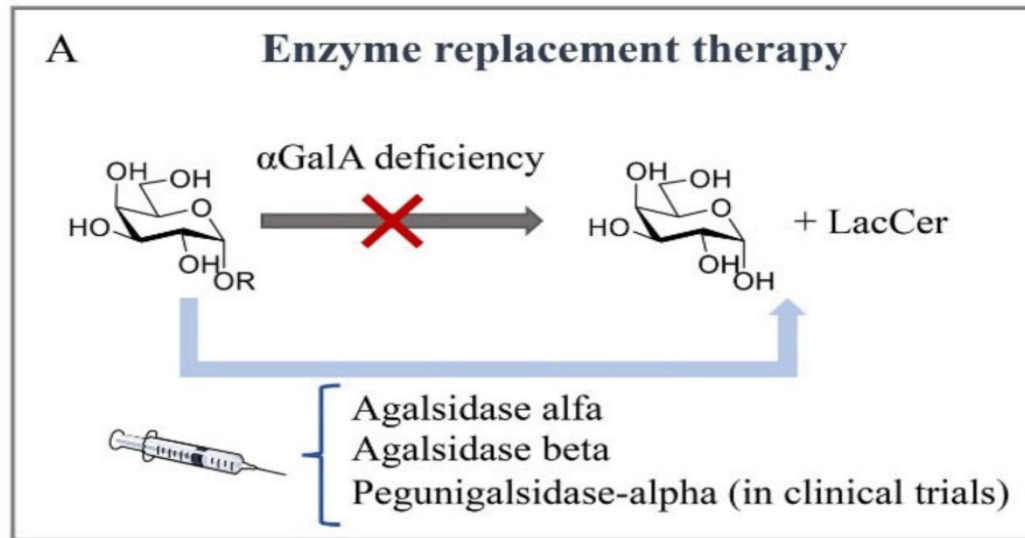
# Choroba Fabry'ego - znaczące opóźnienie rozpoznania

Średnio – **ok. 15 lat**, zarówno dla kobiet jak i mężczyzn

		Mężczyźni	Kobiety
<b>Wiek w momencie pierwszych objawów</b>	n	890	581
	Średnia, lata	<b>13.5</b>	<b>19.9</b>
<b>Wiek w momencie diagnozy</b>	N	1123	1018
	Średnia, lata	<b>26.3</b>	<b>32.1</b>
<b>Czas od pierwszych objawów do postawienia diagnozy</b>	N	778	473
	Średnia, lata	<b>14.2</b>	<b>15.7</b>

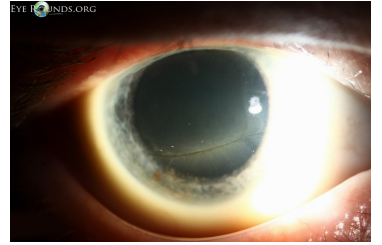


# Introduction: Fabry disease treatment



# W jaki sposób lekarz ustala rozpoznanie choroby Fabry'ego?

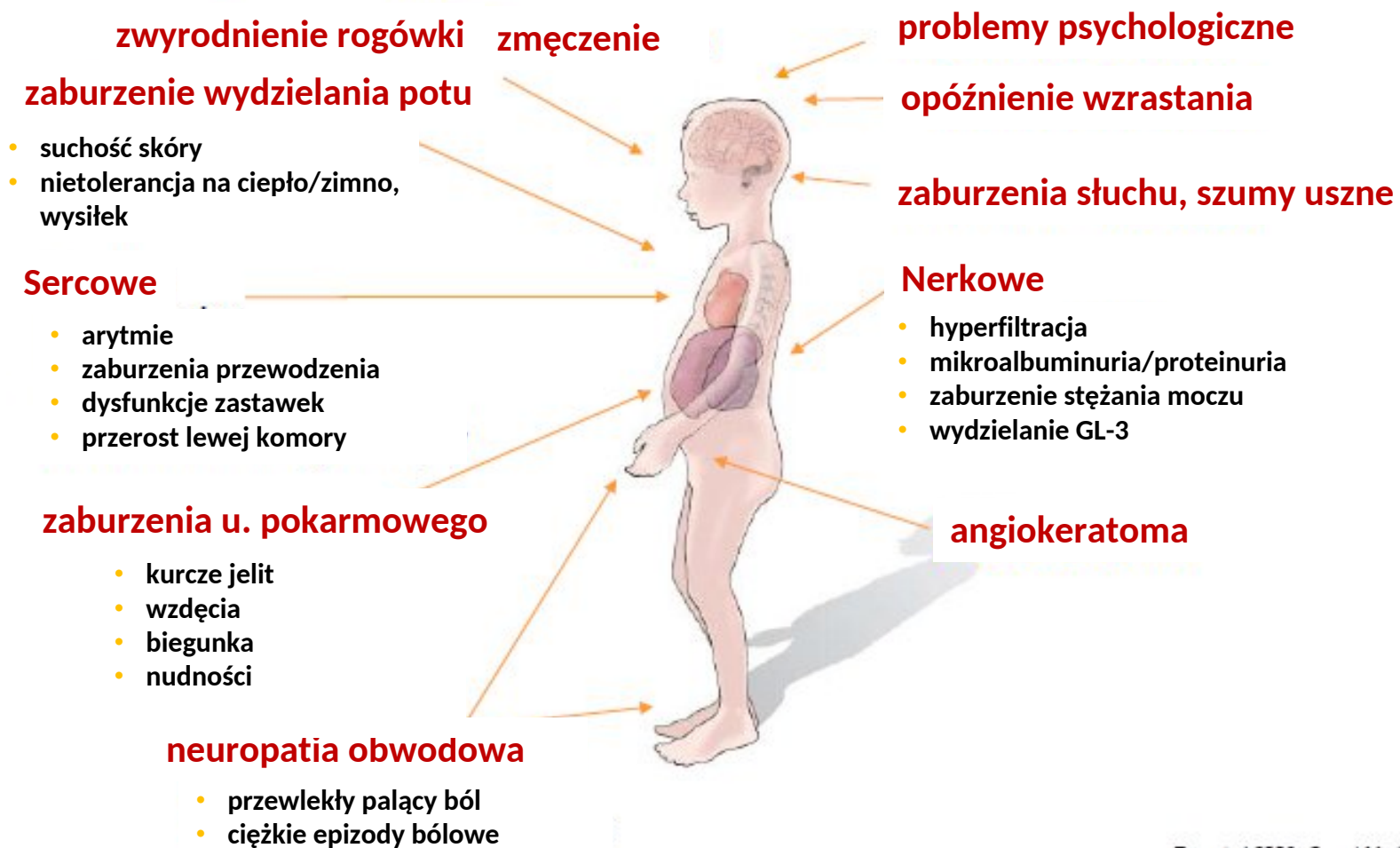
- **Neurolog** - po wystąpieniu udaru mózgu u młodego mężczyzny – badana obrazowe TK czy rezonans magnetyczny (MR)
- **Kardiolog** - kardiomiopatia - EKG, echokardiografię, a niekiedy także koronarografię.
- **Nefrolog**- wystąpienie choroby nerek z białkomoczem, krwinkomoczem, a później zwiększonym stężeniem kreatyniny we krwi. Charakterystyczna dla choroby Fabry'ego jest obecność w moczu tzw. *krzyży maltańskich*,
- **Dermatolog** na podstawie charakterystycznych zmian na skórze, angiokreatoma.
- **Okulista** może stwierdzić zmętnienia soczewki lub zaćmę („zaćma Fabry'ego”).
- **Genetyk** -gdy choroba występuje w rodzinie, wczesne rozpoznanie u innych członków rodziny – badania genetyczne
- **Pewne rozpoznanie wymaga wykazania niedoboru lub braku alfa-galaktozydazy A we krwi, leukocytach lub hodowanych fibroblastach.**



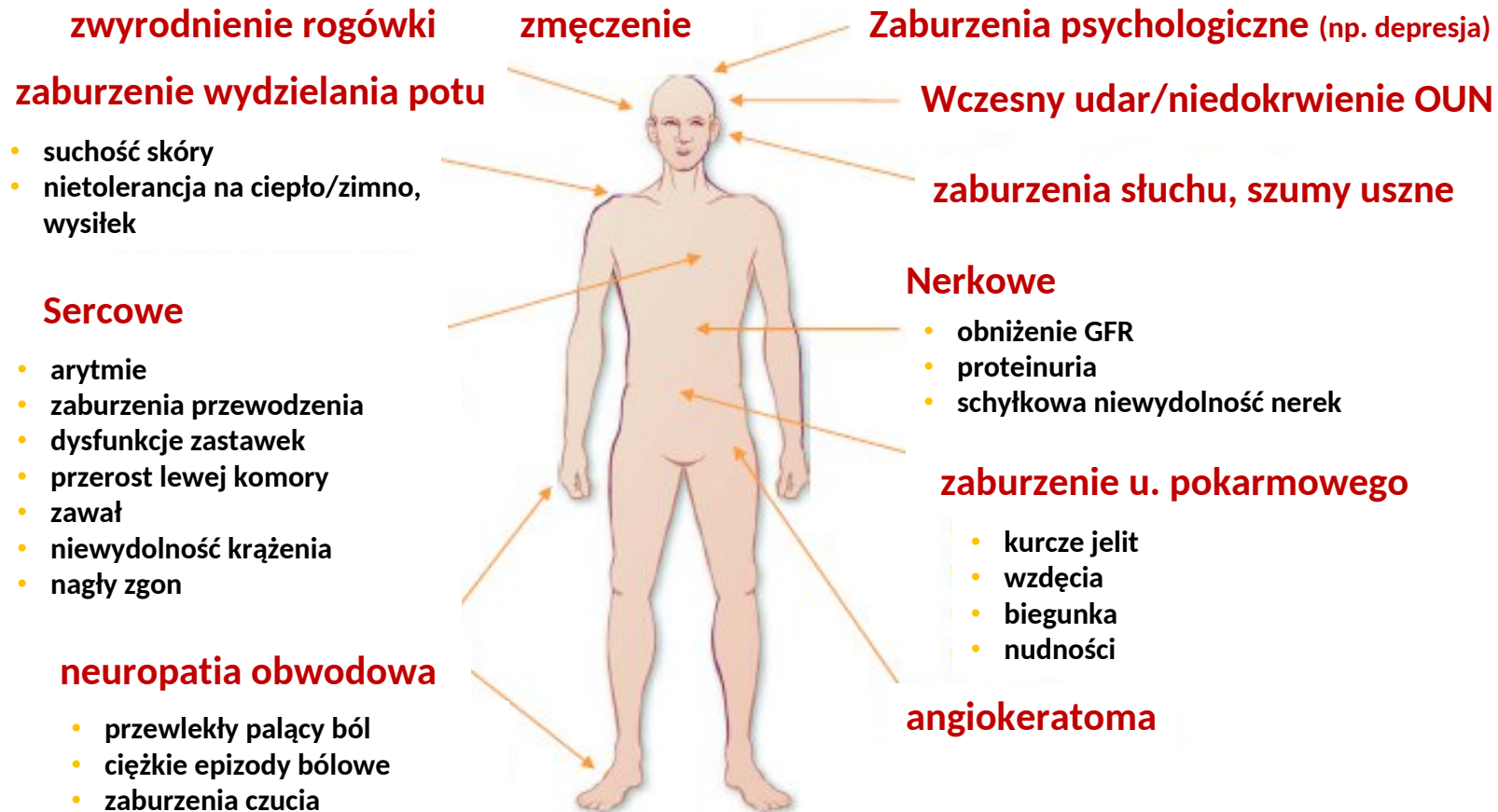
**A jednak to nie jest takie proste**



# Objawy kliniczne - dzieci



# Objawy kliniczne - dorośli



# Objawy kliniczne

	Dzieci /Młodzież	Dorośli
Ból neuropatyczny (przewlekły/ataki)	●	●
Hypohidrosis, nietolerancja ciepła/zimna	●	●
Nawracająca gorączka	●	●
Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego	●	●
Utrata słuchu, szumy uszne	●	●
Angiokeratoma	●	●
Zwyrodnienie rogówki	●	●
Objawy psychologiczne	●	●
Zmęczenie	●	●
Albuminuria/proteinuria	●	●
<b>Powikłania zagrażające życiu*</b>		
Nerki: Niewydolność nerek		●
CNS: Depresja, udar, przemijające niedokrwienie		●
Serce: przerost lewej komory, złośliwe zaburzenia rytmu, niewydolność serca		●

# Podęjrzenie kliniczne:

- Bóle kończyn (akroparestezje), zmiany skórne (angiokeratoma)
- Zaburzenia pocenia - problemy z tolerancją ciepła i wysiłku fizycznego
- problemy żołądkowo-jelitowe
- Kardiomiopatia przerostowa, przewlekła choroba nerek
- Udar u młodej osoby (<50 r.ż.), szumy uszne, kornea verticillata
- **Dodatni wywiad rodzinny - dlaczego? Kto? Czy warto?**
- Stan nerek, serca i układu nerwowego

# Wywiad rodzinny

*Schemat dziedziczenia w zależności od rodzica:*

## Chory ojciec:

- Przekáže wadliwy gen wszystkim swoim córkom (ponieważ córka zawsze otrzymuje jeden chromosom X od ojca).
- Nie przekáže choroby żadnemu ze swoich synów (synowie otrzymują od ojca chromosom Y, a nie X).

## Matka (nosicielka lub chora):

- Istnieje 50% szans, że przekáže wadliwy chromosom X każdemu dziecku, niezależnie od jego płci.
- Zarówno syn, jak i córka mają 50% prawdopodobieństwa odziedziczenia choroby po matce

# Badania pierwszego rzutu:

- Oznaczenie aktywności  $\alpha$ -Gal A – u mężczyzn
- Oznaczenie Lyso-Gb3 – uzupełniające i monitorujące
- U kobiet: enzym może być prawidłowy → konieczna diagnostyka genetyczna

# Potwierdzenie choroby:

- Badanie mutacji genu GLA (Xq22.1)
- Konieczne u kobiet i w przypadkach niejednoznacznych
- Wskazane testowanie rodzinne po rozpoznaniu - Badania przesiewowe członków rodziny

Po postawieniu diagnozy

- Konsultacja z zespołem wielospecjalistycznym
- Regularne monitorowanie stanu zdrowia

# Ocena zajęcia narządów:

- Echo serca, EKG, rezonans serca (CMR)
- Ocena funkcji nerek (eGFR, białkomocz)
- MRI mózgu, badania okulistyczne (kornea verticillata)
- Badania neurologiczne i dermatologiczne

# Najważniejsze punkty:

- Choroba Fabry'ego ma niespecyficzne objawy – ważna czujność kliniczna
- Diagnostyka obejmuje enzym, biomarkery i genetykę
- Skrining noworodkowy może być przełomem w diagnostyce
- Wczesne rozpoznanie = szansa na zahamowanie postępu choroby

# Objawy sercowe: Przerost lewej komory serca (LVH)

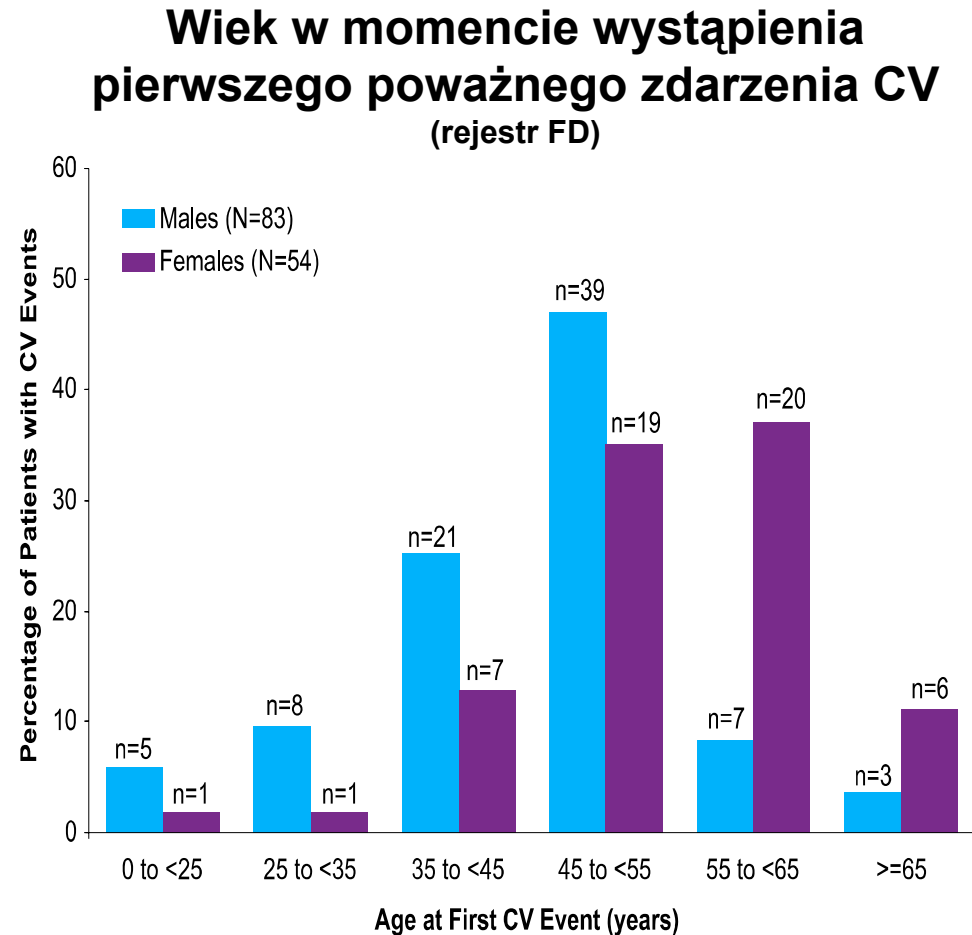
## **LVH jest kluczową cechą dla choroby Fabry'ego**

- Obserwowaną u ok. 50% mężczyzn i 1/3 kobiet
- Może występować już w dzieciństwie lub młodości
- Zmiany są postępujące, w większości koncentryczne
- Pogarszają kurczliwość komory, zaburzają rozkurcz serca
- Obniżona zostaje frakcja wyrzutowa
- W końcowym etapie prowadzi do niewydolności serca

# Objawy sercowe

## Powikłania sercowo-naczyniowe

- Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe odnotowano u 5.8% mężczyzn i 3.7% kobiet z FD
  - Zawał serca
  - Niewydolność serca
  - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
- Pierwsze poważne zdarzenie CV średnio w wieku
  - 45 lat dla mężczyzn
  - 54 lat dla kobiet



# Objawy neurologiczne Ból jako wiodący, wczesny objaw choroby Fabry'ego

- Wiele typów bólu, różne mechanizmy
- Przewlekły, silne ataki bólu, akroparestezje (pieczenie, mrowienie, świąd dłoni, stóp)
- Zazwyczaj spowodowany zniszczeniem małych włókien nerwowych
- Jest jednym z najwcześniejszych objawów ch. Fabry'ego, pojawia się w 1. dekadzie życia
- **Zazwyczaj wcześniej, częściej u mężczyzn niż u kobiet**
- Znacząco wpływa na jakość życia pacjentów z chorobą Fabry'ego (ogólną aktywność/ nastrój/ pracę)

# Objawy neurologiczne

## Zaburzenia funkcji układu autonomicznego

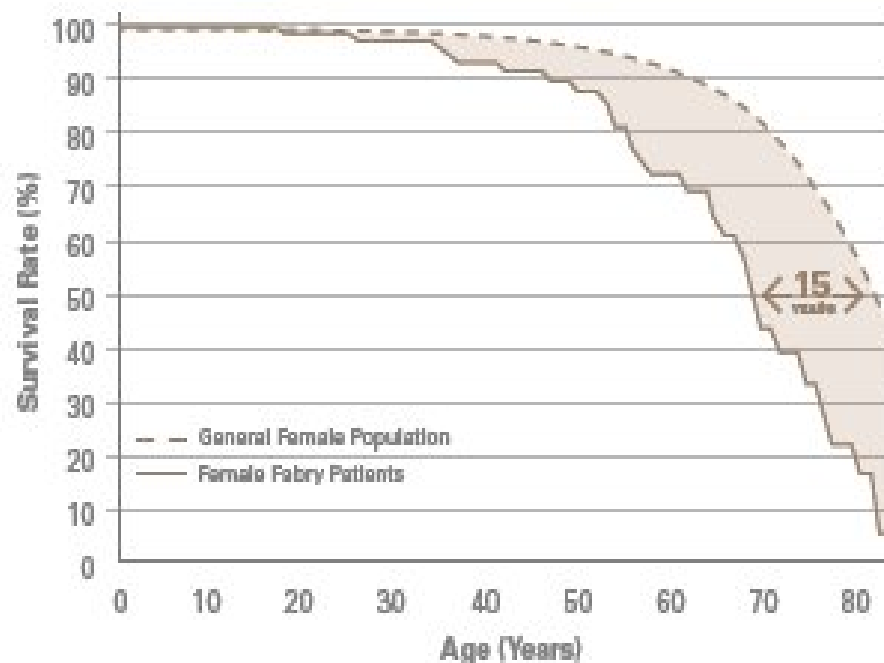
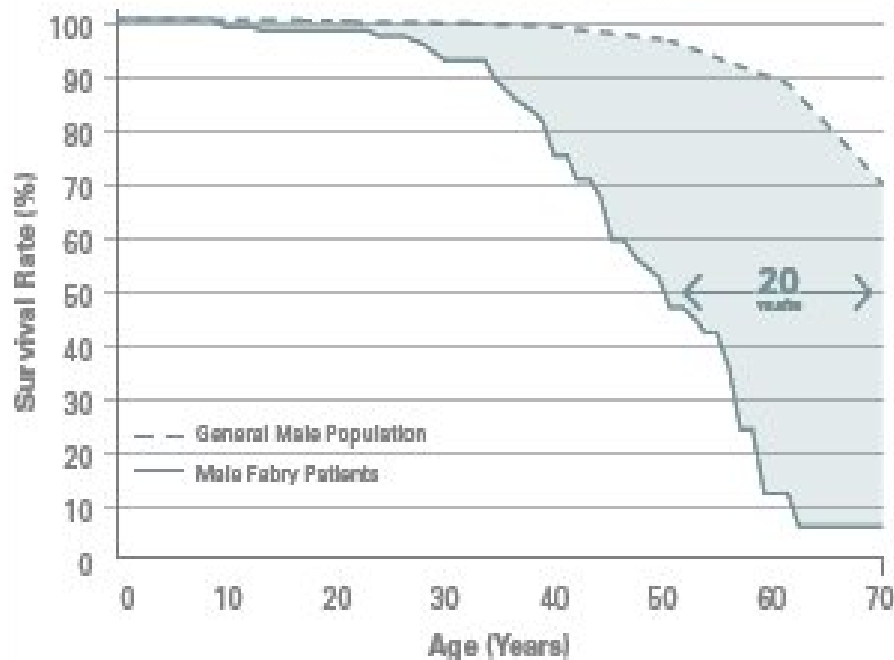
- **Zaburzenie motoryki p. pokarmowego**
  - Poposiłkowe kruczenia; epizody/przewlekła biegunka, nawracający ból brzucha, wzdęcia,
- Są często pierwszymi objawami klasycznej ch. Fabry'ego
- Mogą występować już w 1. roku życia
- **Pojawiają się wcześniej u kobiet niż u mężczyzn**

# Objawy neurologiczne

## Depresja

- Depresja jest częstą chorobą u pacjentów z chorobą Fabry'ego
  - Ciężka odnotowana została u 36% mężczyzn i 22% kobiet
- Depresja pozostaje często niezdiagnozowana
  - U 72% pacjentów z ch. Fabry'ego i ciężką depresją nie postawiono takiej diagnozy

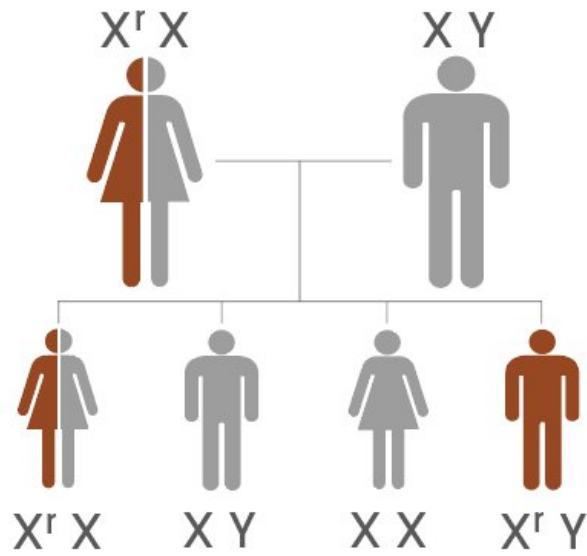
# Choroba Fabry'ego - skrócenie oczekiwanego okresu życia



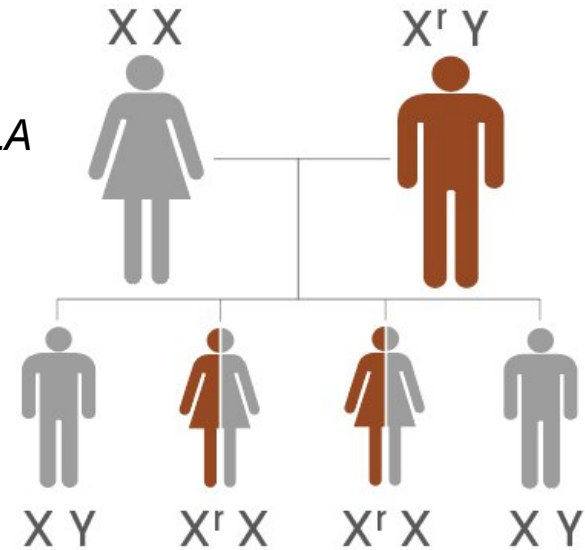
## Szacowany średni (mediana) okres przeżycia pacjentów z Ch Fabry'ego

- mężczyźni - 50 lat (- 20 lat w porównaniu z populacją ogólną)
- kobiety - 70 lat (- 15 lat w porównaniu z populacją ogólną)

# Choroba Fabry'ego - dziedziczenie sprzężone z chromosomem X



■ Mutacja GLA  
■ Bez mutacji GLA



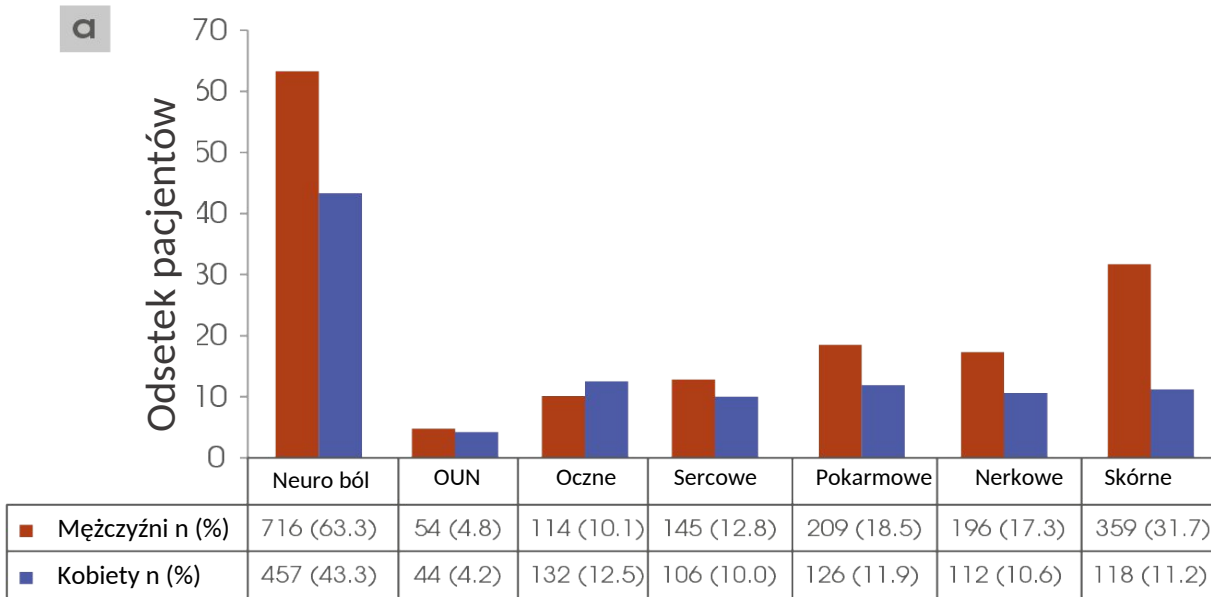
Dzieci matek z nieprawidłowym genem mają 50% prawdopodobieństwo odziedziczenia mutacji, niezależnie od płci

Wszystkie córki ojca z nieprawidłowym genem odziedziczą mutację  
Żaden z synów nie odziedziczy mutacji

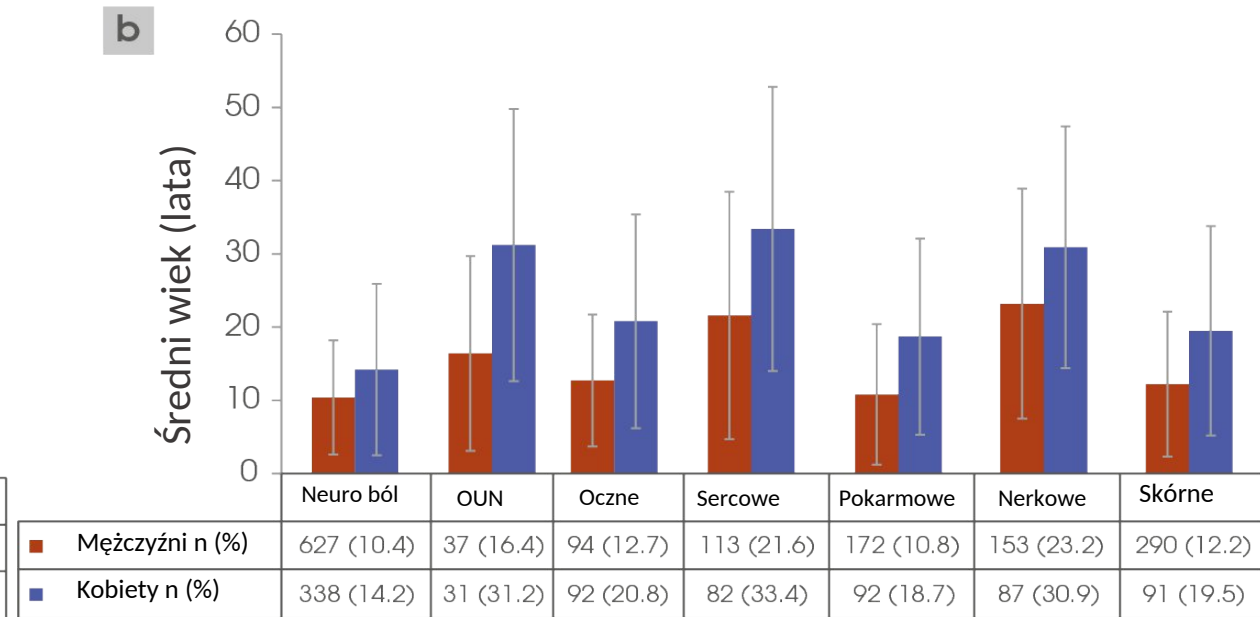
- Ponieważ kobiety mają dwa chromosomy X, a mężczyźni tylko jeden, a drugim jest chromosom Y, gdy mężczyzna z chorobą Fabry'ego ma dzieci z kobietą bez tej choroby: **wszystkie dzieci płci żeńskiej odziedziczą zmutowany gen GLA żadne dziecko płci męskiej nie odziedziczy choroby, ponieważ otrzyma tylko chromosom Y od ojca.**
- Gdy kobieta z jednym zmutowanym genem GLA ma dzieci z mężczyzną, który nie ma choroby Fabry'ego, istnieje 50% szans, że którekolwiek z jej dzieci odziedziczy zmutowany gen.
- Dotknięci chorobą mężczyźni mają zazwyczaj bardziej standardowy przebieg choroby. W przypadku kobiet, zdrowy gen GLA na jednym chromosomie X może częściowo kompensować mutację powodującą chorobę Fabry'ego na drugim chromosomie z powodu losowego procesu komórkowego zwanego inaktywacją X. **Ostatecznie oznacza to, że sposób, w jaki choroba objawia się u kobiet i czy w ogóle występują objawy choroby Fabry'ego, jest bardzo zróżnicowany.**

# Choroba Fabry'ego - dziedziczenie sprzężone z chromosomem X

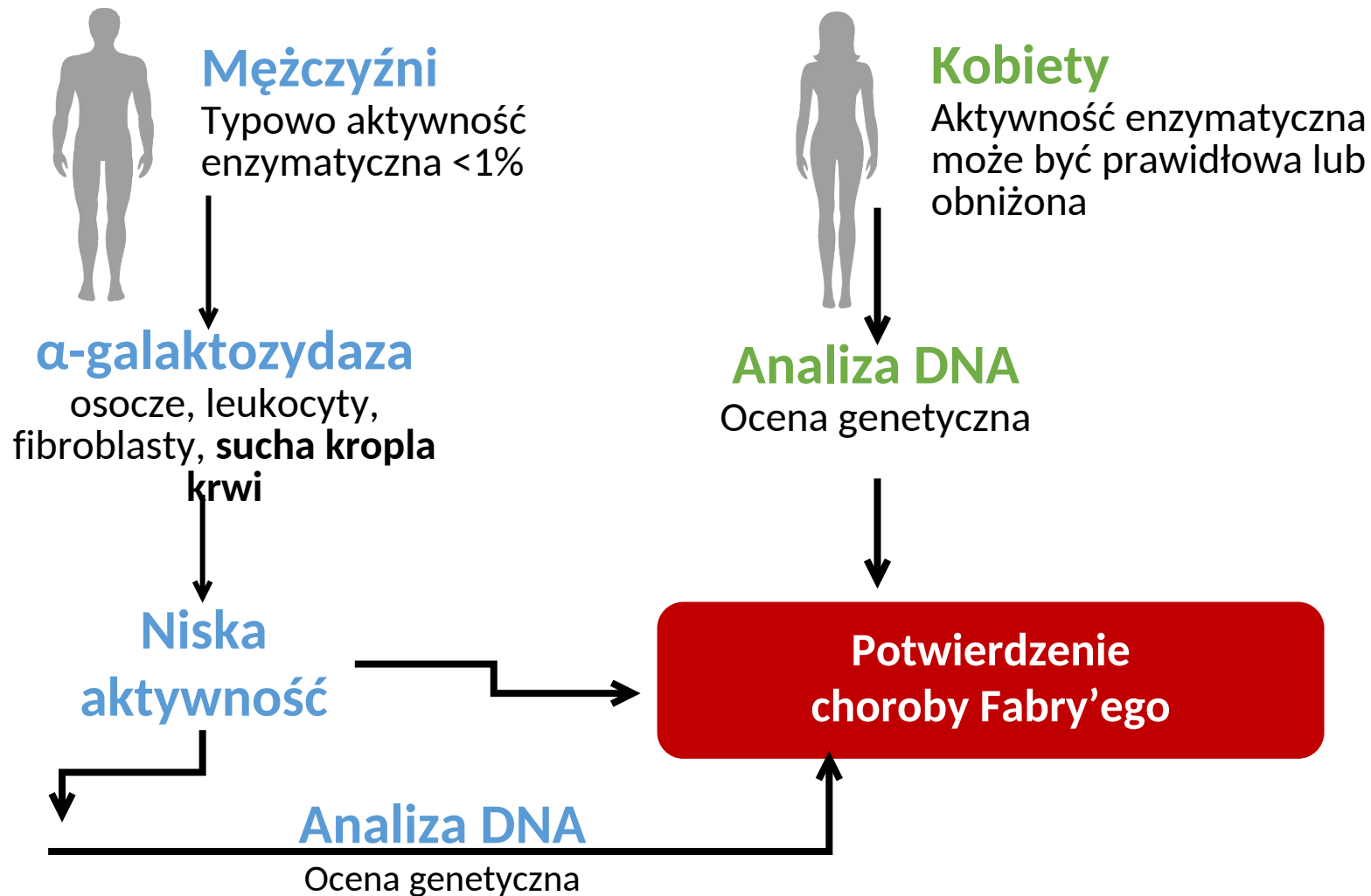
Odsetek pacjentów z objawami z poszczególnych układów a płeć chorych



Średni wiek występowania objawów a płeć chorych



# Choroba Fabry'ego – ścieżka diagnostyczna



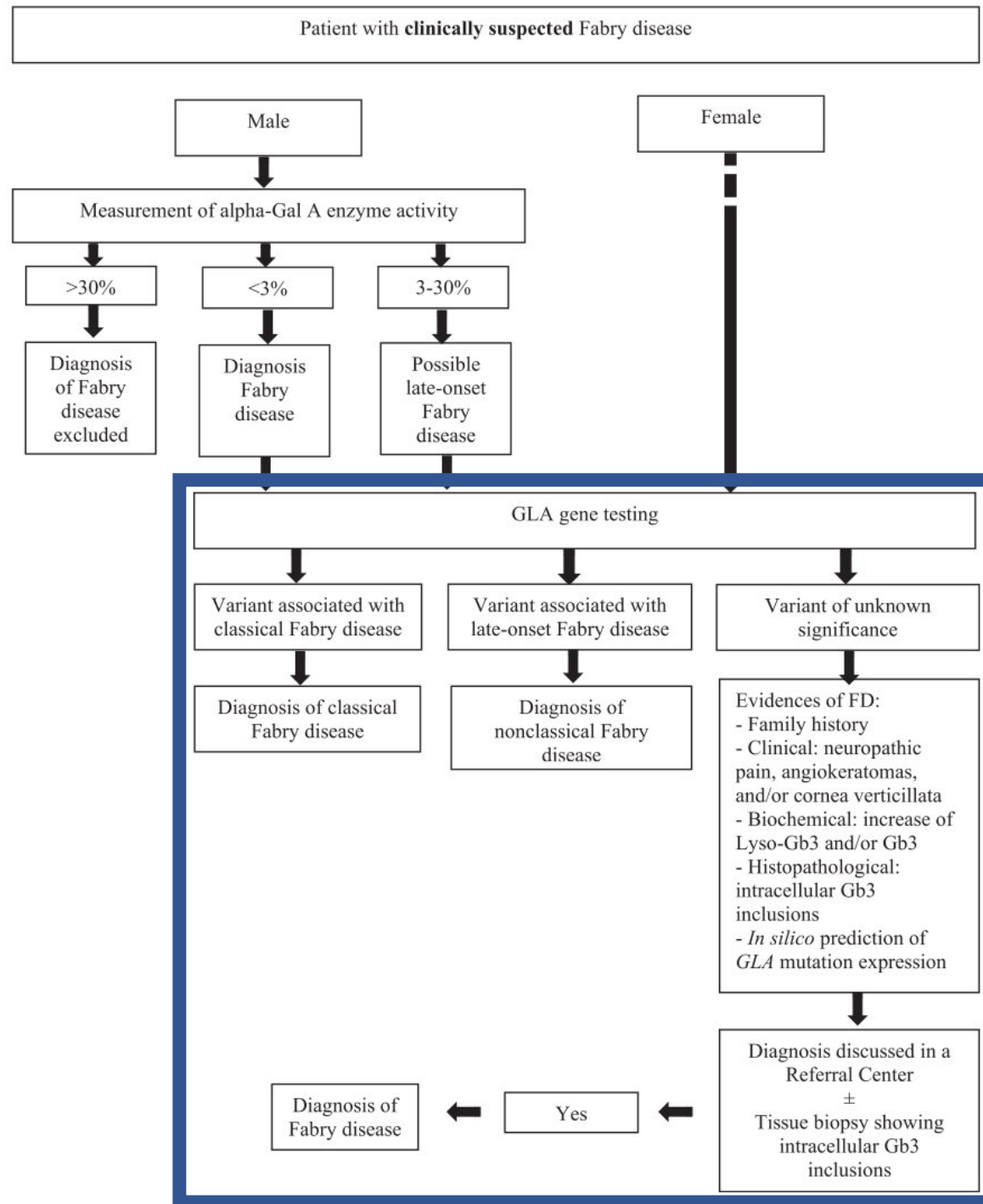
## Oznaczenie biomarkera choroby lizo-GL-3

- swoiście podniesiony poziom u pacjentów z chorobą Fabry'ego
- pomaga różnicować postacie kliniczne choroby
- wartościowy dla określania patogeniczności wariantów o nieznanym znaczeniu
- rekomendowany w diagnostyce u kobiet



## When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice

Martin Michaud, MD<sup>1,2</sup>, Wladimir Mauhin, MD<sup>3,4</sup>, Nadia Belmatoug, MD<sup>5,6</sup>,  
Roselyne Garnotel, MD, PhD<sup>7</sup>, Naiya Bedreddine,<sup>8</sup>  
Florian Catros, MD<sup>1,2</sup>, Sophie Ancellin, MD<sup>1,2</sup>, Olivier Lidove, MD<sup>3,4</sup> and  
Francis Gaches, MD<sup>1,2</sup>



A comprehensive testing algorithm for the diagnosis of Fabry disease in males and females

Ashlee R. Stiles<sup>a,b,\*</sup>, Haoyue Zhang<sup>b</sup>, Jian Dai<sup>b</sup>, Patricia McCaw<sup>b</sup>, James Beasley<sup>b</sup>, Catherine Rehder<sup>c</sup>, Dwight D. Koerber<sup>b,b</sup>, Marie McDonald<sup>d</sup>, Deeksha S. Bali<sup>a,b,b,1</sup>, Sarah P. Young<sup>a,b,1</sup>

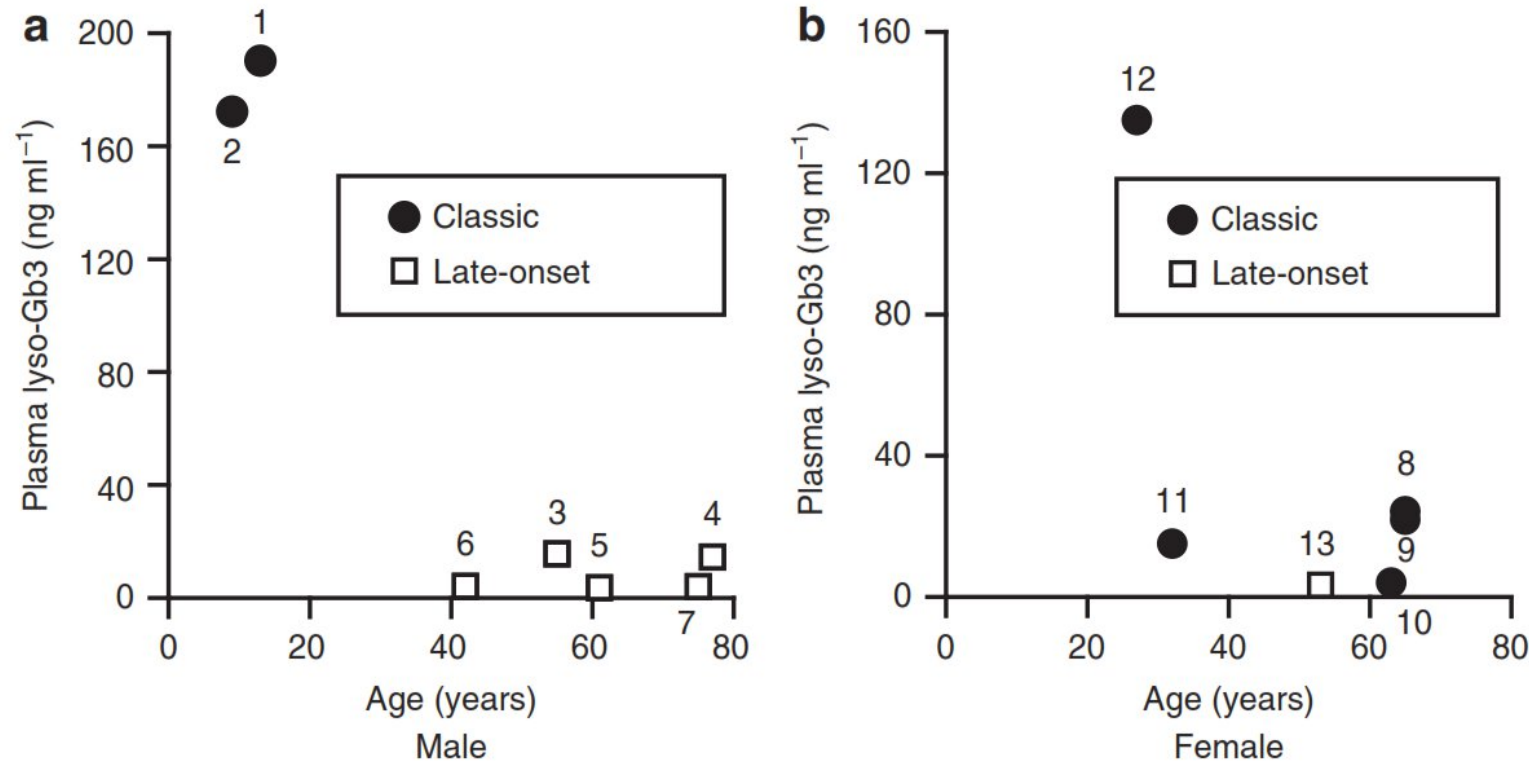
<sup>a</sup> Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA  
<sup>b</sup> Biochemical Genetics Laboratory, Duke University Health System, Durham, NC, USA  
<sup>c</sup> Department of Pathology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

**Table 3**  
**Sensitivity and Specificity of  $\alpha$ -Gal A and Lyso-Gb<sub>3</sub> in Diagnosing Fabry Disease.**

	$\alpha$ -Gal enzyme activity		Plasma Lyso-Gb <sub>3</sub>	
	Males	Females	Males	Females
<b>Sensitivity</b>	100%	49%	98%	97%
<b>Specificity</b>	74%	91%	100%	100%
<b>PPV</b>	84%	58%	100%	100%
<b>NPV</b>	100%	50%	100%	99%

## Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis

Hiroki Maruyama, MD, PhD<sup>1</sup>, Kaori Miyata, BA<sup>2</sup>, Mariko Mikame, BEd<sup>1</sup>, Atsumi Taguchi, PhD<sup>1</sup>, Chu Guili, MD, PhD<sup>1</sup>, Masaru Shimura, MD<sup>3</sup>, Kei Murayama, MD, PhD<sup>3</sup>, Takeshi Inoue, MD, PhD<sup>4</sup>, Saori Yamamoto, MD, PhD<sup>5</sup>, Koichiro Sugimura, MD, PhD<sup>5</sup>, Koichi Tamita, MD<sup>6</sup>,



**Figure 2 Relationships between Fabry disease classification and age or plasma globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) level in male and female probands.** Class 1 mutations were confirmed in all probands. **(a)** Male classic- ( $n = 2$ ) and late-onset-type ( $n = 5$ ) probands. **(b)** Female classic- ( $n = 5$ ) and late-onset type ( $n = 1$ ) probands. Numbers beside data points correspond to the patient numbers in **Table 2**.

# Choroba Fabry'ego – czy istnieją skuteczne metody leczenia?

**Choroby Fabry'ego nie da się całkowicie wyleczyć**, istnieje jednak leczenie wspomagające, które istotnie poprawia rokowanie. Jest to enzymatyczna terapia zastępcza, czyli ciągłe uzupełnianie brakującego enzymu.

W Polsce od roku 2019 realizuje się program lekowy obejmujący 3 leki:

- agalzydazę alfa (EMA) **od 8 r.ż.**
- agalzydazę beta ( FDA **od 2 r.ż.**,EMA **od 8 r.ż.**)
- Migalastat (EMA) **od 12 r.ż.**

**Kwalifikacji do leczenia dokonuje specjalny Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultraradkich** powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, a głównymi kryteriami są udokumentowana badaniami, **objawowa choroba i/lub wykazanie mutacji w genie kodującym nieprawidłowy enzym.**

Dodatkowo po rozpoznaniu przeprowadzana jest wyjściowa ocena zajęcia narządów, a następnie **co 1 rok monitorowanie u chłopców i co 2-3 lata u dziewcząt.**

W zależności od powikłań stosowane jest odpowiednie leczenie np. **niewydolności nerek czy nadciśnienia tętniczego.**

# Wpływ enzymatycznej terapii zastępczej na wyniki kliniczne u dzieci i młodzieży z chorobą Fabry'ego

Wyniki związane z leczeniem w populacji pediatrycznej opisano w **6 publikacjach** pochodzących z otwartych badań klinicznych oraz **w 10 publikacjach** pochodzących z badań obserwacyjnych lub rejestrowych. Wykazano, że ERT znacząco obniża stężenie GL-3 w osoczu i moczu u dzieci i młodzieży z chorobą Fabry'ego. Wpływ ERT na klirens GL-3 z podocytów nerkowych wydawał się być zależny od dawki agalzydazy. ERT złagodziła ból i poprawiła objawy żołądkowo-jelitowe oraz jakość życia.

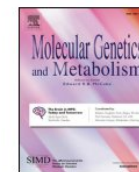
Molecular Genetics and Metabolism 126 (2019) 212–223



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ymgme](http://www.elsevier.com/locate/ymgme)



Review

The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease – A systematic literature review by a European panel of experts



Marco Spada<sup>a,\*</sup>, Ralf Baron<sup>b</sup>, Perry M. Elliott<sup>c</sup>, Bruno Falissard<sup>d</sup>, Max J. Hilz<sup>e</sup>, Lorenzo Monserrat<sup>f</sup>, Camilla Tøndel<sup>g</sup>, Anna Tylki-Szymańska<sup>h</sup>, Christoph Wanner<sup>i</sup>, Dominique P. Germain<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Department of Paediatrics, University of Torino, Torino, Italy

<sup>b</sup> Division of Neurological Pain Research and Therapy, Department of Neurology, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

<sup>c</sup> Barts Heart Centre, University College London, London, United Kingdom

<sup>d</sup> INSERM U1018, University of Paris-Sud, University of Paris-Descartes, Paris, France

<sup>e</sup> Department of Neurology, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

<sup>f</sup> Health in Code, A Coruña, Spain

<sup>g</sup> Department of Paediatrics, Haukeland University Hospital, Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway

<sup>h</sup> Department of Paediatrics, Nutrition and Metabolic Diseases, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

<sup>i</sup> Division of Nephrology, University Clinic, University of Würzburg, Würzburg, Germany

<sup>j</sup> French Referral Center for Fabry disease, Division of Medical Genetics and INSERM U1179, University of Versailles, Paris-Saclay University, Montigny, France

# Wpływ enzymatycznej terapii zastępczej na wyniki kliniczne u dzieci i młodzieży z chorobą Fabry'ego

## Wnioski :

Podsumowując, ERT ma korzystny wpływ kliniczny u pacjentów pediatrycznych z chorobą Fabry'ego, ponieważ **może łagodzić ból neuropatyczny, łagodzić objawy żołądkowo-jelitowe i poprawiać jakość życia**. Ponadto wykazano, że **ERT normalizuje poziom GL-3 w osoczu i usuwa inkluzje GL-3 z komórek nerkowych**, z mechanizmem zależnym od dawki w podocytach. Dowody na kliniczną i metaboliczną odpowiedź po leczeniu u młodych pacjentów cierpiących na chorobę Fabry'ego wskazują, że ERT może być istotna w **zapobieganiu postępowi choroby i końcowemu stadium uszkodzenia narządów**.

# Terapia genowa choroby Fabry'ego za pośrednictwem lentiwirusa: 5-letnie wyniki badania końcowego z kanadyjskiego badania FACTs

Było to pierwsze badanie kliniczne terapii genowej, które zostało zakończone w chorobie Fabry'ego.


Nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia, które można by przypisać interwencji komórkowej terapii genowej lub kondycjonowaniu gospodarza w okresie obserwacji wynoszącym 5 lat.

Po **leczeniu melfalanem** o zmniejszonej intensywności wszyscy pacjenci wszczepili swoje autologiczne zmodyfikowane komórki wykazujące ekspresję  $\alpha$ -galu A.

Wszyscy pacjenci syntetyzowali i wydzielali  $\alpha$ -gal A przez cały czas trwania badania.

Ekspresja  $\alpha$ -galu A spowodowała zmniejszenie stężenia lizo-Gb3 w osoczu u czterech z pięciu pacjentów i stabilizację objawów nerkowych u wszystkich pacjentów.

## Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease: 5-year End-of-Study results from the Canadian FACTs trial

Aneal Khan<sup>1</sup> | Dwayne L. Barber<sup>2</sup> | William M. McKillop<sup>3</sup> | C. Anthony Rupa<sup>4</sup> |  
Christiane Auray-Blais<sup>5</sup> | Graeme Fraser<sup>6</sup> | Daniel H. Fowler<sup>7</sup> |  
Alexandra Berger<sup>8</sup> | Ronan Foley<sup>9</sup> | Armand Keating<sup>2,8</sup> | Michael L. West<sup>10</sup> |  
Jeffrey A. Medin<sup>3,11</sup> 

<sup>1</sup>M.A.G.I.C. (Metabolics and Genetics in Canada) Clinic, Calgary, Alberta, Canada

<sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA

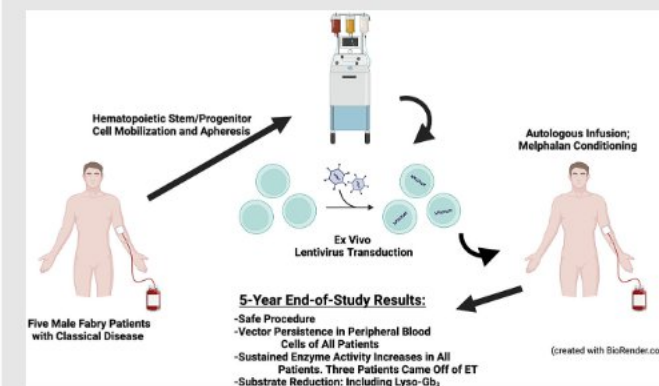
<sup>4</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Western University, London, Ontario, Canada

<sup>5</sup>Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, CIUSS de l'Estrie-CHUS Hospital Fleurimont, University de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada

<sup>6</sup>Department of Oncology, McMaster University and Juravinski Hospital and Cancer Centre, Hamilton, Ontario, Canada

<sup>7</sup>Rapa Therapeutics, Rockville, Maryland,

### Graphical Abstract



Durable 5-year End-of-Study results from the 'first-in-the-world' gene therapy trial for Fabry disease.

# Consensus recommendations for the treatment and management of patients with Fabry disease on migalastat: a modified Delphi study

Daniel G. Bichet<sup>1</sup>, Robert J. Hopkin<sup>2</sup>, Patrício Aguiar<sup>3,4</sup>, Sridhar R. Allam<sup>5,6</sup>, Yin-Hsiu Chien<sup>7,8</sup>, Roberto Giugliani<sup>9,10</sup>, Staci Kallish<sup>11</sup>, Sabina Kineen<sup>12</sup>, Olivier Lidove<sup>13,14</sup>, Dau-Ming Niu<sup>15,16</sup>, Iacopo Olivetto<sup>17</sup>, Juan Politei<sup>18</sup>, Paul Rakoski<sup>12</sup>, Roser Torra<sup>19</sup>, Camilla Tøndel<sup>20,21</sup> and Derralyann A. Hughes<sup>22\*</sup>

TYPE Original Research

PUBLISHED 01 September 2023

DOI 10.3389/fmed.2023.1220637


Received: 12 March 2024 | Revised: 6 June 2024 | Accepted: 11 June 2024

DOI: 10.1002/jimd.12771

ORIGINAL ARTICLE

JIMD  
JOURNAL OF INVESTIGATIVE MEDICINE  
SSIEM  
WILEY

## Renal and multisystem effectiveness of 3.9 years of migalastat in a global real-world cohort: Results from the followME Fabry Pathfinders registry

Derralyann A. Hughes<sup>1</sup>  | Gere Sunder-Plassmann<sup>2</sup> | Ana Jovanovic<sup>3</sup> | Eva Brand<sup>4</sup> | Michael L. West<sup>5</sup> | Daniel G. Bichet<sup>6</sup> | Antonio Pisani<sup>7</sup> | Albina Nowak<sup>8</sup> | Roser Torra<sup>9</sup> | Aneal Khan<sup>10</sup> | Olga Azevedo<sup>11</sup> | Anna Lehman<sup>12</sup> | Aleš Linhart<sup>13</sup> | Jasmine Rutecki<sup>14</sup> | Joseph D. Giuliano<sup>14</sup> | Eva Krusinska<sup>14</sup> | Peter Nordbeck<sup>15</sup>

### DLACZEGO ERT Z RAA-BLOKADĄ WYPADA LEPIEJ W ZAAWANSOWANEJ FAZIE

1. ERT przenika do śródbłonna i podocytów drogą receptorów M6P niezależnie od eGFR.
2. Nie kumuluje się przy niewydolności nerek (masa ~100 kDa, wydalana głównie hepatocytarnie).
3. Skutecznie obniża lyso-Gb<sub>3</sub> nawet przy dializie, a RAA-blokada dodatkowo redukuje białkomocz, co spowalnia włóknienie kłębuszków (dowody z obserwacji wieloośrodkowych 2023-2024).
4. U biorców nerki prawidłowy donorowy GLA w przeszczepie nie eliminuje potrzeby leczenia serca i OUN; ERT pokrywa wszystkie narządy, migalastat – tylko te z „amenable” mutacją.

# Czy odpowiedzią na ich potrzeby może być terapia domowa?

- Wykazano, że ETZ prowadzona w warunkach domowych jest równie bezpieczna i skuteczna jak terapia prowadzona w szpitalu, przy znacznie niższych kosztach oraz podniesieniu jakości życia pacjentów
- **Terapia domowa jest dostępna już od lat w wielu krajach na całym świecie: Argentyna, USA, Australia Kanada, Izrael, a w Europie m.in. w Rumunii, Francji, Niemczech, Wlk. Brytanii.**
- Stowarzyszenie Chorych na (MPS) Mukopolisacharydozę i Choroby Rzadkie już w 2012r. wystąpiło m.in. do ówczesnego Marszałka Sejmu- Ewy Kopacz oraz Ministra Zdrowia- Bartosza Arłukowicza z prośbą o rozważenie możliwości podawania preparatów w ramach enzymatycznej terapii zastępczej poza placówkami lecznictwa zamkniętego.

# Czy screening noworodkowy może zmniejszyć ryzyko poważnych powikłań choroby Fabry'ego

## Uniknięcie opóźnień diagnostycznych

- **Skrócenie czasu diagnozy:** Obecnie rozpoznanie choroby Fabry'ego trwa średnio **5–15 lat**, podczas których pacjenci odwiedzają nawet **9 specjalistów** bez postawienia trafnej diagnozy<sup>[1][2]</sup>. Skrining noworodkowy wykrywa chorobę w **pierwszych dniach życia**, eliminując tzw. "odyseję diagnostyczną"<sup>[3]</sup>.
- **Wykrywanie u kobiet:** Testy enzymatyczne często dają **falszywie negatywne wyniki u kobiet** (ze względu na losową inaktywację chromosomu X). Skrining genetyczny pozwala na identyfikację mutacji niezależnie od aktywności enzymu<sup>[4][5]</sup>.

# Czy screening noworodkowy może zmniejszyć ryzyko poważnych powikłań choroby Fabry'ego

- ✓ Zapobieganie nieodwracalnym powikłaniom
- ✓ **Wczesna interwencja terapeutyczna:** Po wykryciu mutacji dziecko jest objęte regularnym monitoringiem. Enzymatyczna terapia zastępcza (ERT) wdrażana jest **natychmiast po pojawieniu się pierwszych objawów**, co:
  - ✓ Spowalnia postęp choroby<sup>[1]</sup>.
  - ✓ Zmniejsza ryzyko **niewydolności nerek** (wymagającej dializ lub przeszczepu)<sup>[1][6]</sup>.
  - ✓ Zapobiega **udarom mózgu**, kardiomiopatii i uszkodzeniom nerwów obwodowych<sup>[1][6]</sup>.
  - ✓ **Ochrona narządowa:** Wczesne leczenie hamuje akumulację szkodliwych lipidów w narządach, co potwierdzają badania długoterminowe<sup>[4][6]</sup>.



Review

# Newborn Screening in Fabry Disease

Marta Olszewska, Krzysztof Schwermer and Krzysztof Pawlaczyk \* 

Department of Nephrology, Transplantology and Internal Diseases, Poznan University of Medical Sciences, 60-355 Poznan, Poland; marta.olszewska@usk.poznan.pl (M.O.); krzysztof.schwermer@usk.poznan.pl (K.S.)

\* Correspondence: kpawlac@ump.edu.pl

## Abstract

Fabry disease (FD) is an X-linked genetic disease caused by deficient  $\alpha$  galactosidase A activity, leading to a lysosomal storage disorder of globotriaosylceramide, causing organ damages. There are two most common clinical manifestations of the disease: classic FD with a typical onset of symptoms in childhood in males, and later-onset variants which may include female heterozygotes. The highly heterogeneous and nonspecific nature of FD's symptoms and limited physicians' awareness result in a significant diagnostic and therapeutic delay. Even though the implementation of newborn screening (NBS) gives us an opportunity for early diagnosis and timely treatment, it has not yet been universally adopted. Over twenty pilot studies and screening programs worldwide have been published, showing that FD is more prevalent than previously estimated, exceeding 1 in 40,000 males, mainly due to the high incidence of variants of unknown significance (VUSs). They also raised controversies regarding the diagnostic methods, results interpretation, ethical issues, clinical approach, and economic burden. This review analyzes recent studies of NBS for FD; examines the screening methods, prevalence findings, and natural history data; and assesses the benefits and risks of NBS. We conclude with suggestions for the screening program design and research priorities to ensure that screening leads to improved health outcomes with acceptable costs and psychosocial impact.

**Keywords:** Fabry disease; lysosomal disease; newborn screening

# „kwiatki z internetu”

- **Czy choroba Fabry’ego jest zaraźliwa?** - Choroba Fabry’ego nie jest zaraźliwa. Należy jednak mieć na uwadze możliwość przekazania jej potomkom. Oznacza to, że wariant genetyczny jest również przekazywany potomstwu poprzez chromosom X.
- Czynnikiem, który zwykle prowadzi do **większego nasilenia choroby, jest płęć męska**. Jednak choroba może mieć równie ciężki przebieg u kobiet.
- Dużo dużo więcej

<https://www.fabryfamilytree.pl/why-may-family-members-be-at-risk.html#:~:text=Chorob%C4%99%20Fabry'ego%20wywo%C5%82uj%C4%85%20mutacje%20genetyczne%20wyst%C4%99puj%C4%85ce%20w,zar%C3%B3wno%20u%20m%C4%99%C5%BCczyzn%2C%20jak%20i%20kobiet%2C%20ale>