



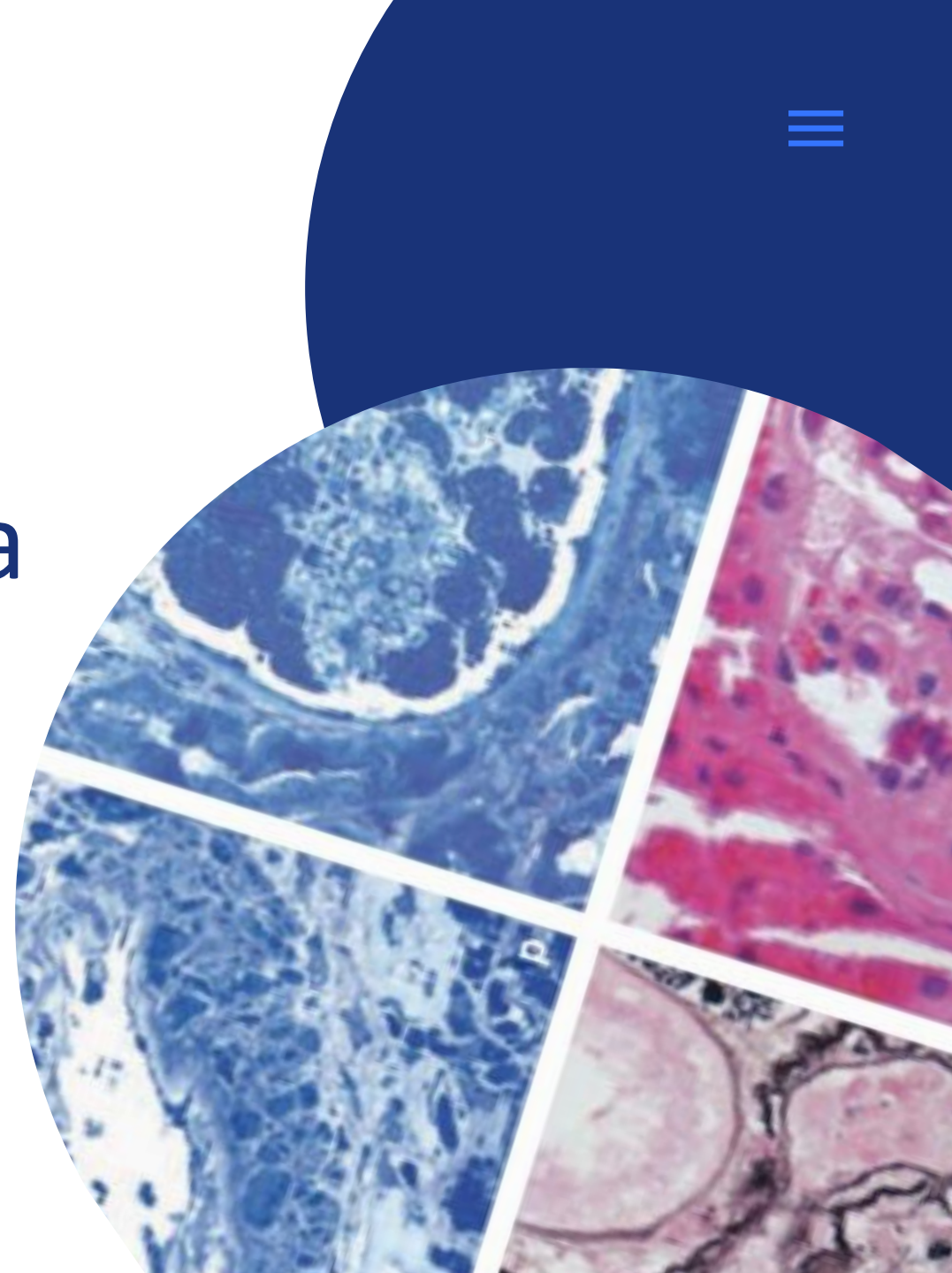
2 1 . 0 2 . 2 0 2 4 .

Fābri slimība: kas jāzina nefrologam



Anna Proskurina

Paula Stradiņa Klīniskā Universitātes slimnīca



ar X
hromosomu
saistīta
lizosomāla
uzkrāšanas
slimība

Mutācija GLA gēnā

->

alfa-galaktozidāzes
(α -GAL A) enzīma
aktivitāte ir
samazināta

-> Šūnu lizosomās
uzkrājas
glikosfingolipīdi –

globotriaosylcera
mide (GL3) un
globotriaosylsphin
gosine (Lyso-GL-3)

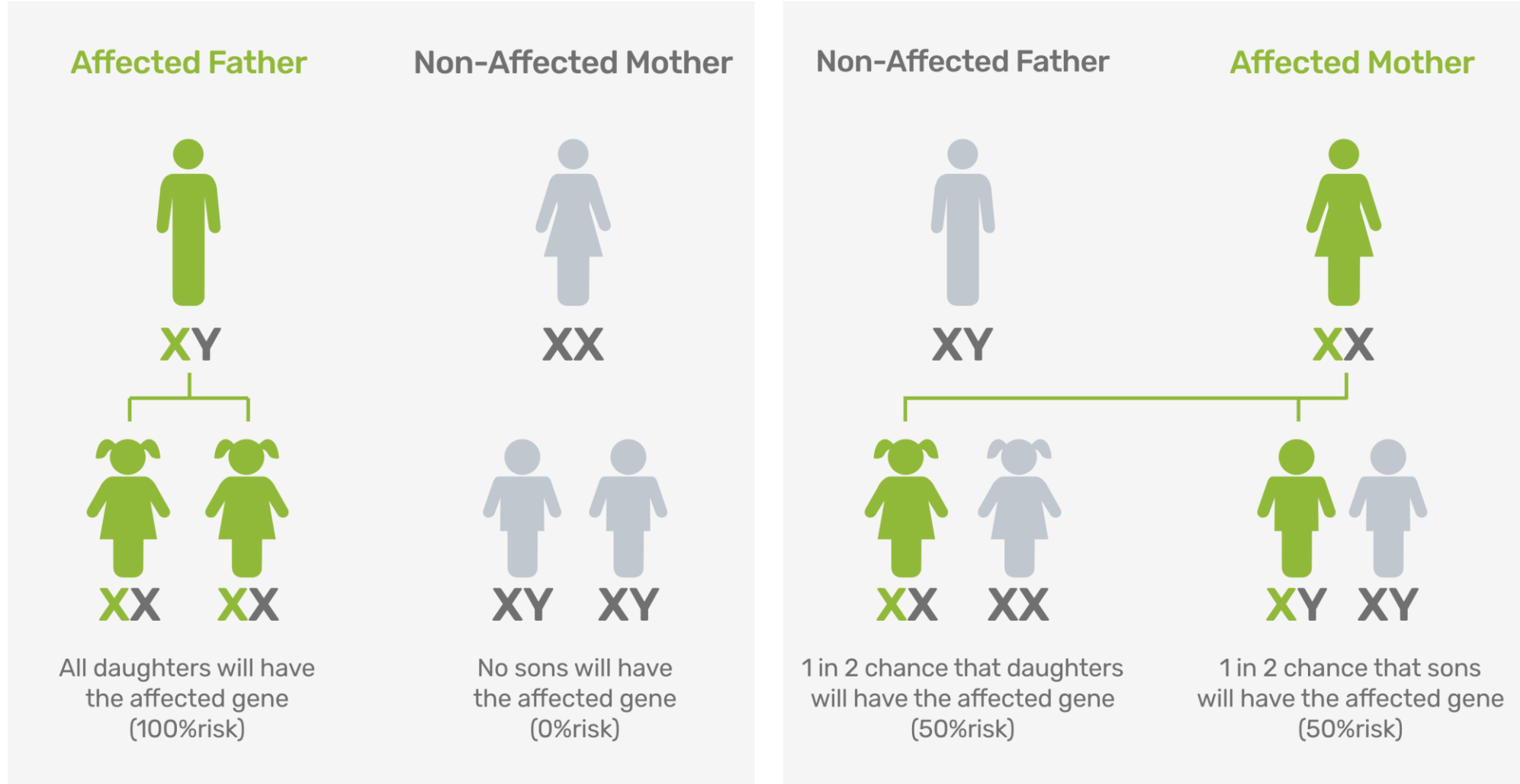


Orgānu mazspēja



Ģenētika

Ar X hromosomu saistīta slimība (GLA gēns Xp22)



ORPHA: 324 Fabry disease



Otrā biežākā lizosomālā uzkrāšanas slimība pēc Gošē slimības

Prevalence – ? 1:40,000 vīriešu

Īstā prevalence augstāka

Visās etniskās un rases grupās

- Mutācijas, kas izpaužas ar klasisko Fabri slimības formu, ir atrastas 1:22,000 - 1:40,000 vīriešu
- Mutācijas, kas saistītas ar neklasisko (vēlīno) formu - 1:1000 -1:3000 vīriešu un 1:6000 - 1:40,000 sieviešu



- **Klasiska forma** - bērņībā
- **Neklasiska (vēlīna) forma** – 30-60 gadu vecumā, bieži skar vienu orgānu (sirdi, nieres)

Klīniskās izpausmes – ja α -Gal A aktivitāte 30-35%
Vīriešiem ar klasisko formu - α -Gal A aktivitāte **<1%**

Vēlīnām formām un heterozigotām sievietēm – enzīma aktivitāte 2-30%



Ir atklātas vairāk par 1000 GLA gēna mutācijām

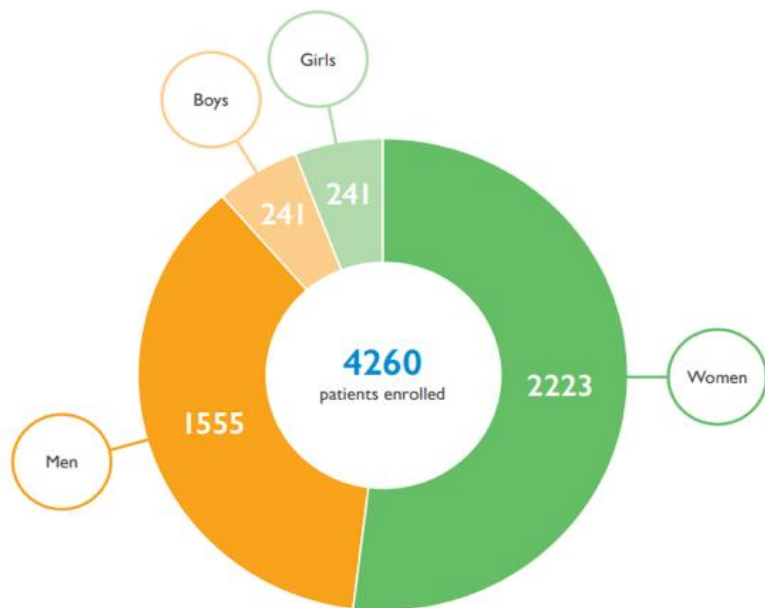
Gb3 uzkrāšanās ir īpaši izteikta **asinsvadu** endotēlija šūnās (460x pārsniedzot normu), asinsvadu muskuļšūnās un pericītos -> protrombotisks, proinflammators stāvoklis

-> **asinsvadu oklūzija, išēmija, infarkti**



Fābri pacientu reģistrs

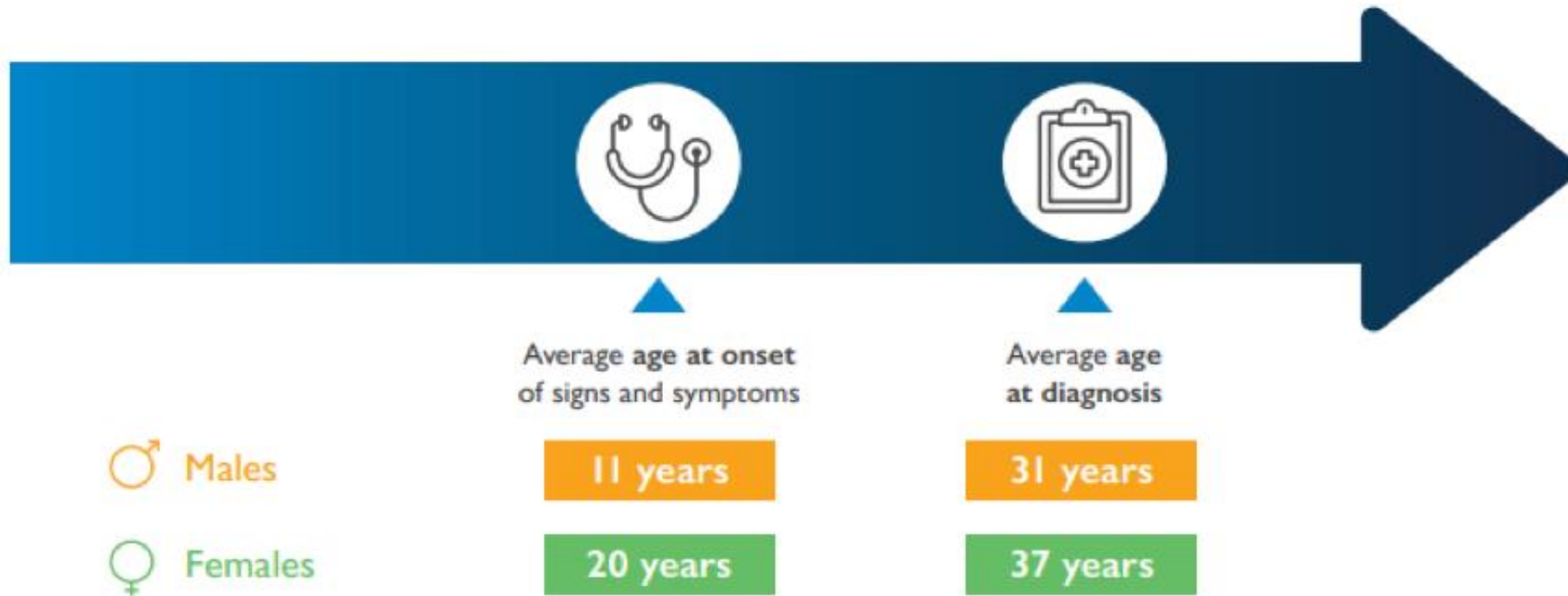
No 2001. gada
>4000 pacientu



Fabry Outcome Survey



... Fabry Outcome Survey: pacientu vecums pirmo simptomu un diagnozes uzstādīšanas brīdī



Averages presented are median values (the median is the middle number in a list of numbers that are arranged by value).





- Fabry Outcome Survey: diagnoze parasti tiek uzstādīta novēloti

Average delay from onset to diagnosis



Males

6 years



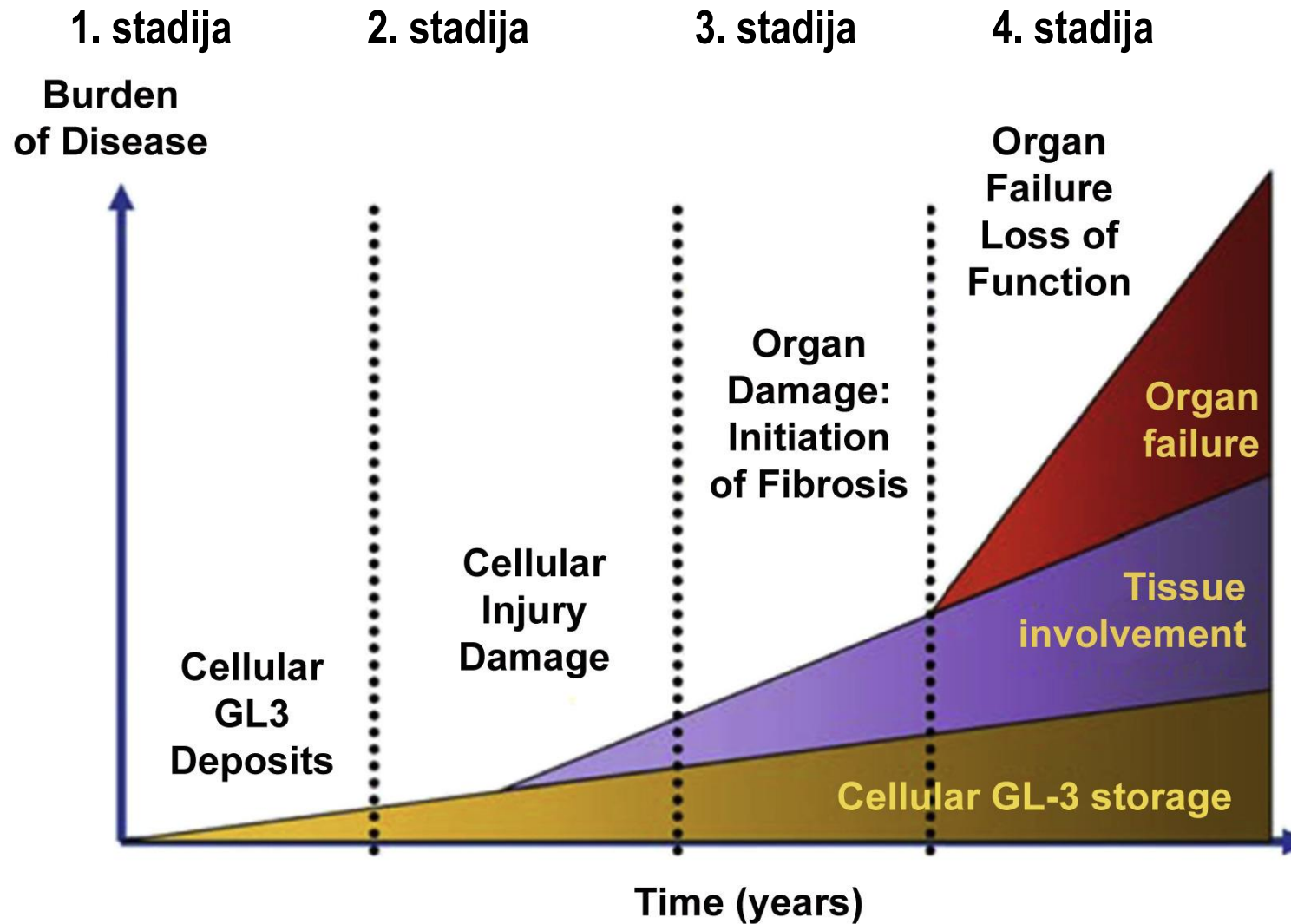
Females

5 years

Averages presented are median values (the median is the middle number in a list of numbers that are arranged by value).



... Fābri slimības dabiskā gaita



••• Slimības izpausmes



Līdz 16 gadu vecumam	17-30 gadu vecumā	Pēc 30 gadu vecuma
<p>Akroparestēzijas / sāpju krīzes</p> <p>Angiokeratomas</p> <p>Cornea verticillata, tīklenes asinsvadu izolcījums (neietekmē redzi)</p> <p>Sensoneirāli dzirdes traucējumi, tinnitus</p> <p>Hipohidroze un anhidroze</p> <p>Albuminūrija</p> <p>Caureja un sāpes vēderā</p> <p>Sūdzības par nogurumu</p>	<p>Izteiktākas angiokeratomas</p> <p>Izteikta albuminūrija (>1 g/24 h)</p> <p>Tūska vai limfostāze</p> <p>Drudzis</p> <p>Hipohidroze un anhidroze</p> <p>Limfadenopātija</p> <p>Karstuma nepanesība</p> <p>Caureja un sāpes vēderā</p> <p>Sirdsdarbības traucējumi</p>	<p>Sirds slimība: KKH, LKH, vārstuļu slimības, aritmijas, hroniska sirds mazspēja</p> <p>Hroniska nieru slimība: līdz pat terminālai nieru mazspējai, dialīzei un nieru transplantācijai</p> <p>Cerebrāls insults un tranzitoras išēmiskas lēkmes</p> <p>Dzirdes zudums: akūts vai hronisks</p>

* izpausmes ir ļoti variablas, daļa var arī nebūt

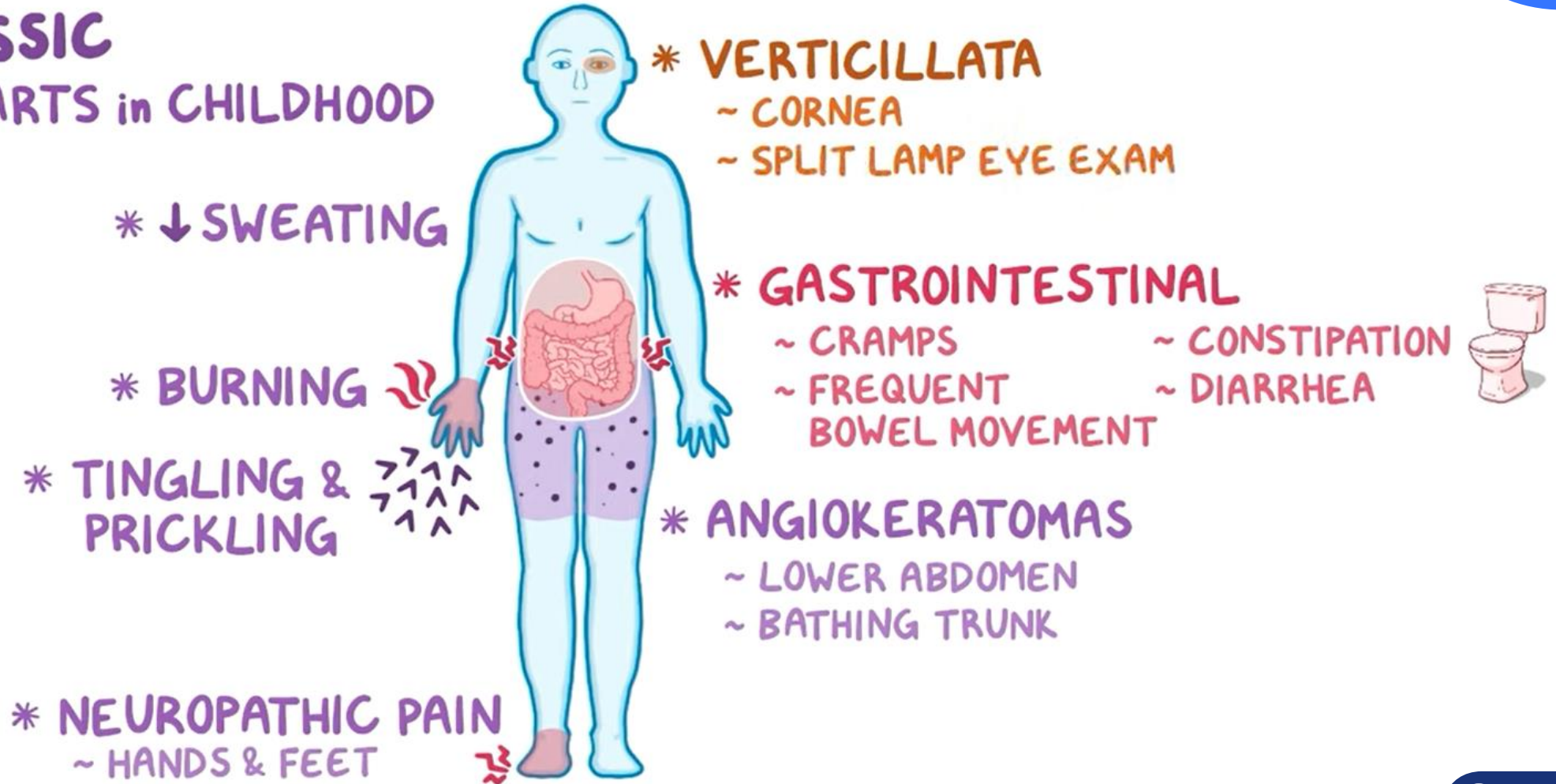
Schiffmann R et al, Kidney International 2017; 91,284-293



... FABRY DISEASE ♂ ♀

CLASSIC

↳ STARTS in CHILDHOOD



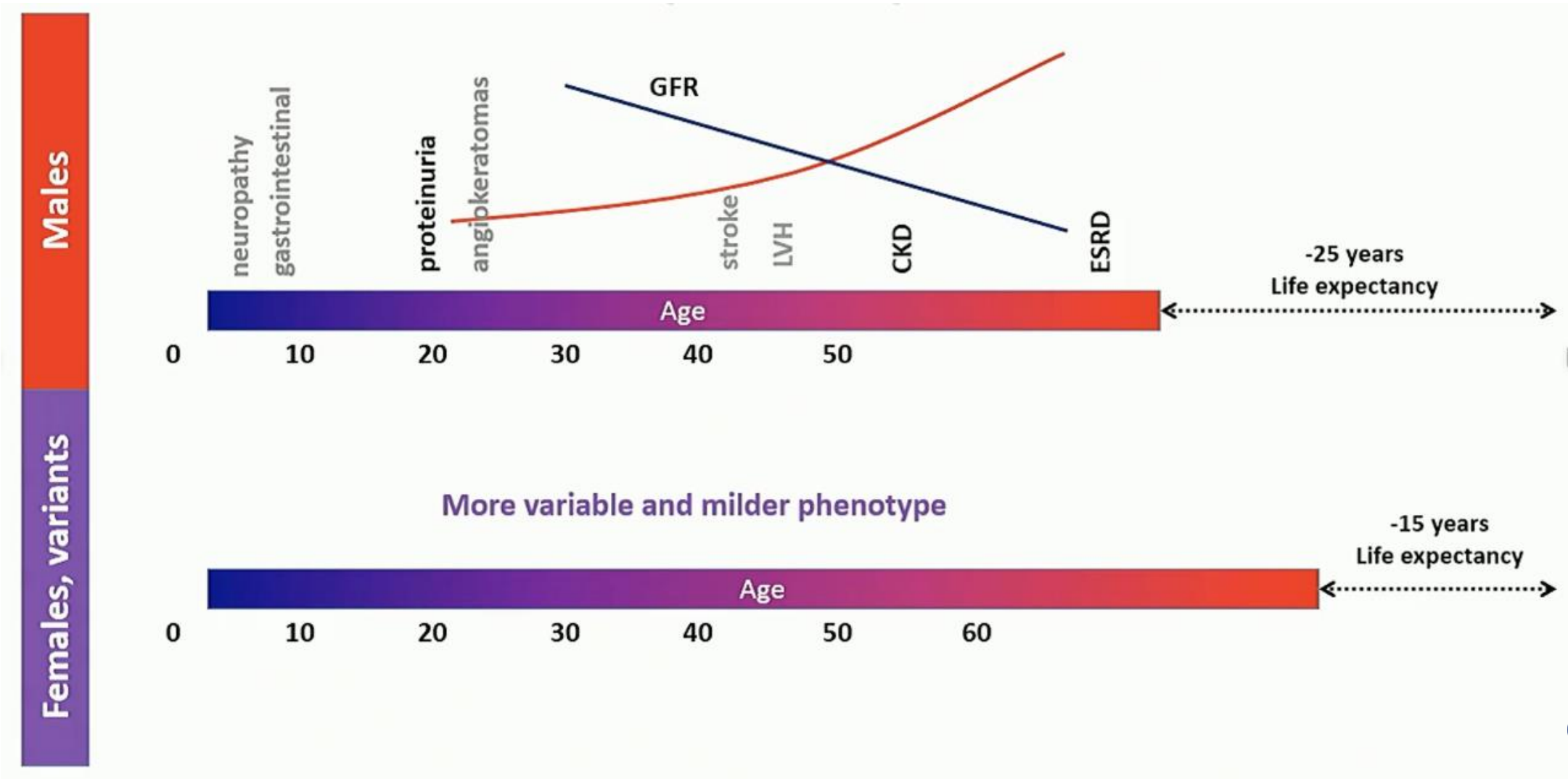
••• Slimības izpausmes

Heterozigotām sievietēm – ļoti variabla slimības norise (no asimptomātiskas līdz smagai slimībai). Šo fenotipisko vairāciju lielākoties nosaka randoma X hromosomas inaktivācija – daļā šūnu aktīva ir X hromosoma ar defektīvo gēnu, un daļā – ar funkcionējošo gēnu.

Dažādu orgānu iesaiste var **nozīmīgi atšķirties** – to, visticamāk, nosaka sfingolipīdu vielmaiņas atšķirības dažādos audos



... Fābri slimības dabiskā gaita





Pacientiem bez ģimenes anamnēzes diagnozi uzstāda:

dermatologi – 28%

neirologi – 23%

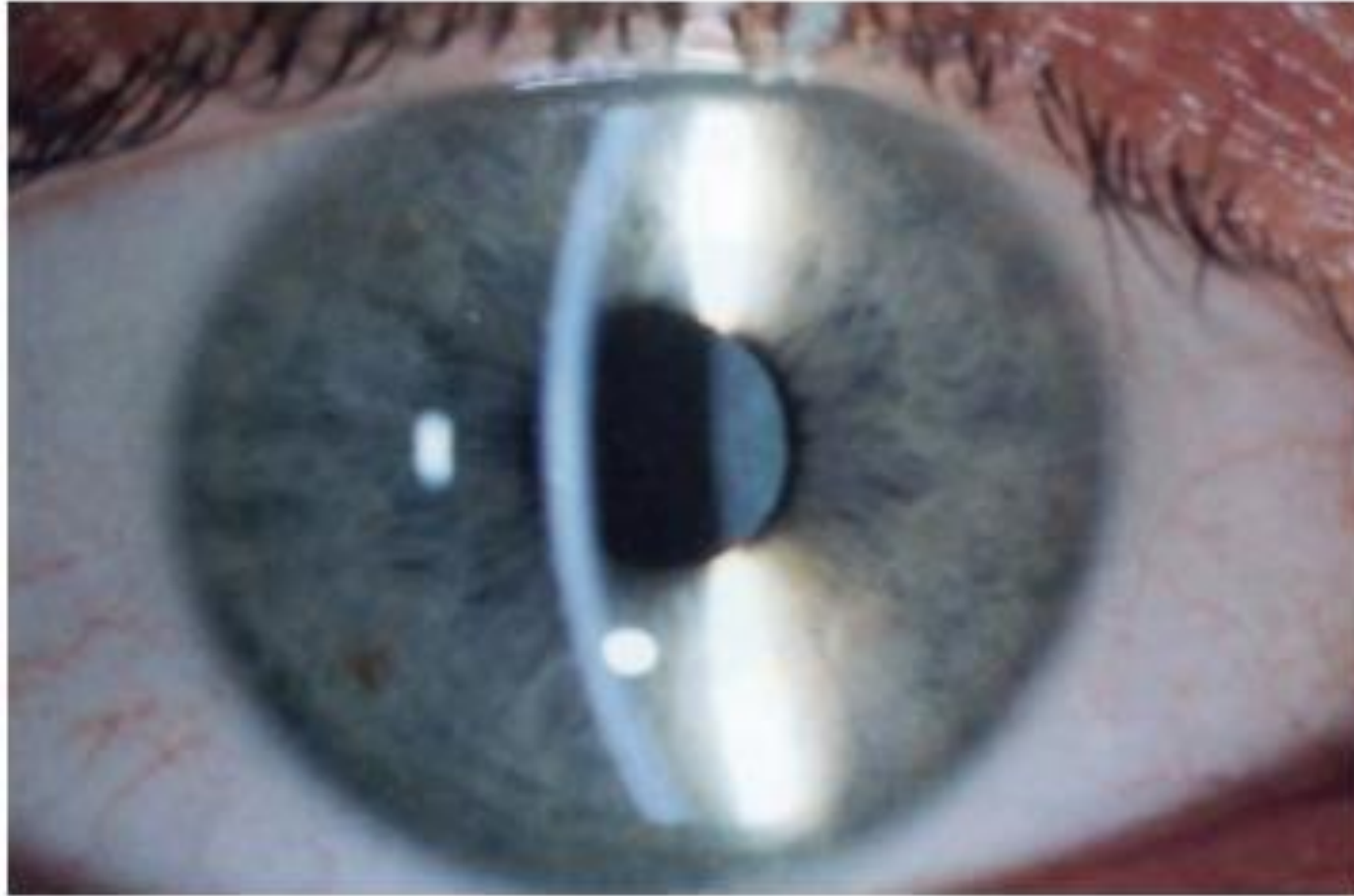
nefrologi – 19%

reimatologi – 2%

kardiologi – 2%

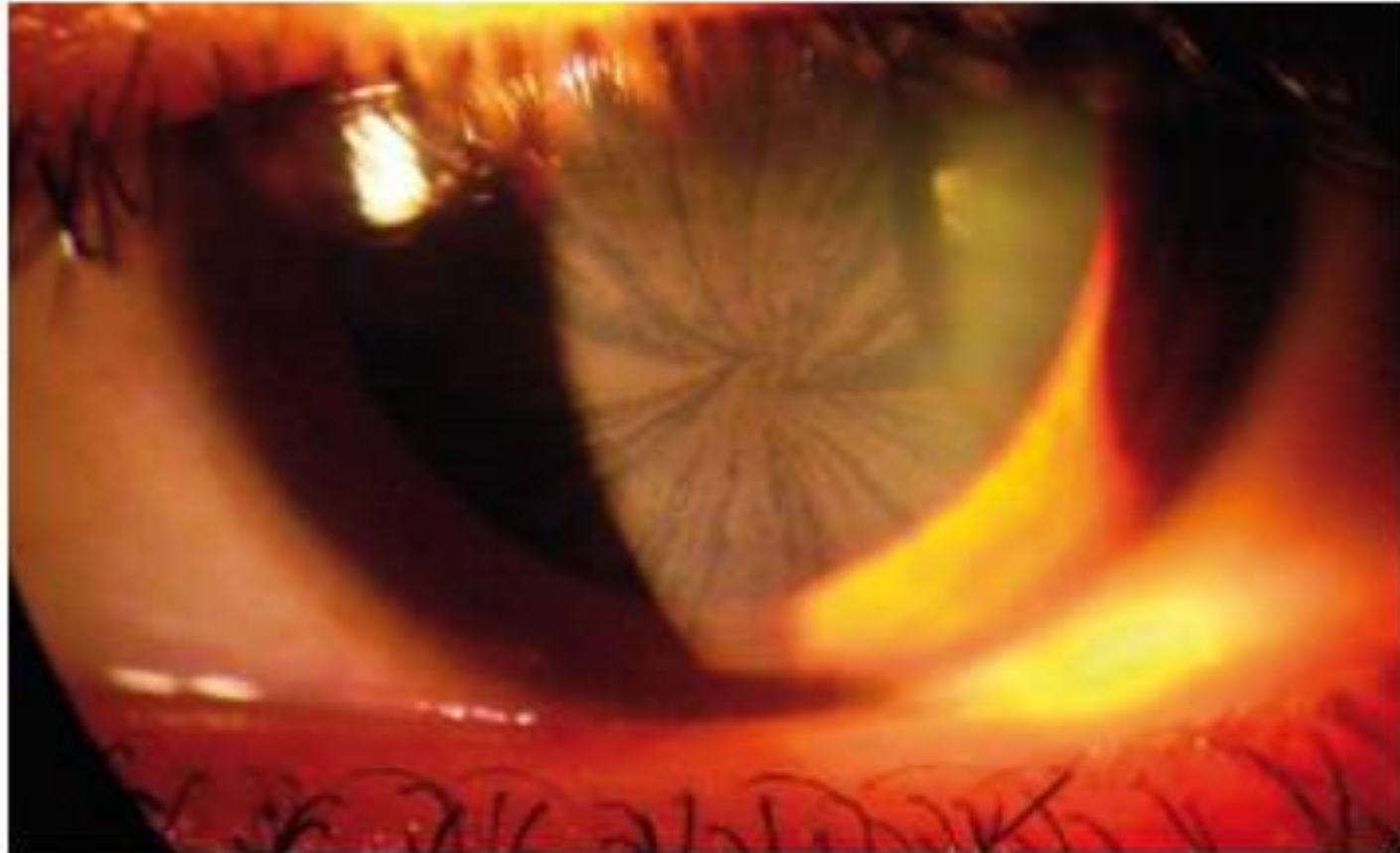


... Cornea verticillata



Normāl

... Cornea verticillata



Fābri slimība: radzenes apduļkošanās



**Angiokeratoma corporis diffusum* –
1898. gadā
aprakstīja
Andersons un
Fābri

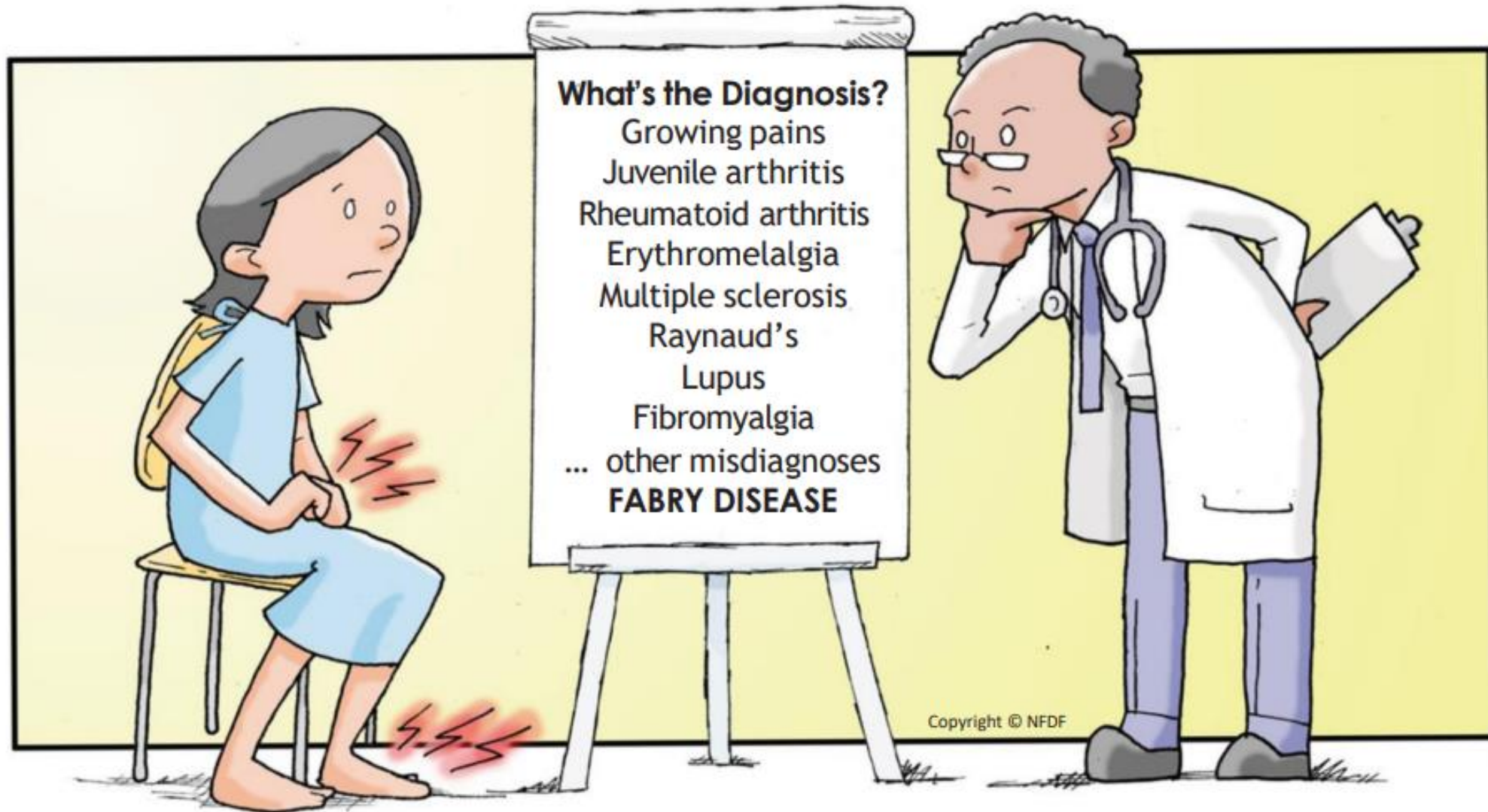




Angiokeratomas
Fābri pacientam -
sarkanas papulas
'peldšortu'
izplatības zonā



••• Kādas diagnozes 'piešķir' Fābri pacientiem



••• Kas norāda uz nieru bojājumu Fābri pacientam?

- Samazināta urīna koncentrēšanas spēja. Reti – Fankoni sindroms
- Lipidūrija
- Albuminūrija un proteinūrija
- Gb3 urīnā
- Palielināts seruma kreatinīns un samazināts GFĀ
- Tipiskas histoloģiskās izmaiņas nieru biopsijā

Vidējais Fabri nefropātijas diagnosticēšanas vecums ir **27 gadi**



••• Lipidūrija

Var izpausties 4 veidos:

- **Brīvi lipīdu pilieni** ('Maltas krusti' polarizētā gaismā)
- **Lipīdu cilindri**
- **Ovāli lipīdu ķermenīši** (nekrotiskas kanāliņu epitēlija šūnas ar lipīdu ieslēgumiem)
- **Holesterīna kristāli**

Lipīdu cilindrus var atšķirt no šūnu cilindriem polarizētā gaismā

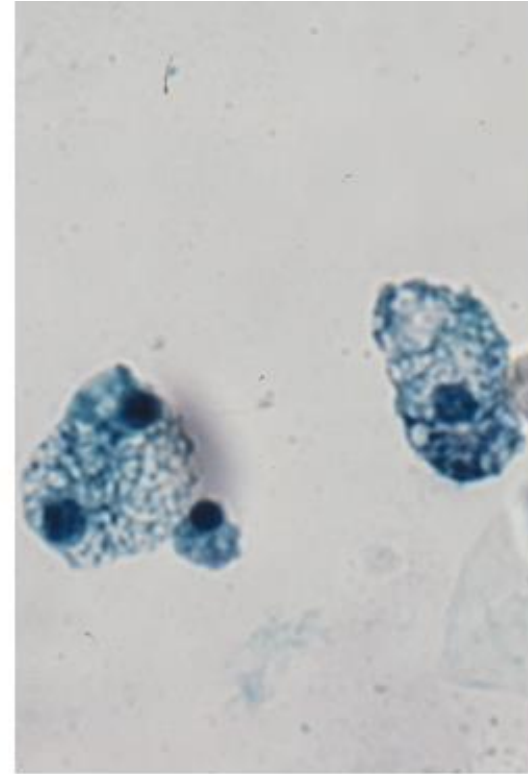


••• Lipidūrija

Var izpausties 4 veidos:

- **Brīvi lipīdu pilieni** ('Maltas krusti' polarizētā gaismā)
- **Lipīdu cilindri**
- **Ovāli lipīdu ķermenīši** (nekrotiskas kanāliņu epitēlija šūnas ar lipīdu ieslēgumiem)
- **Holesterīna kristāli**

Lipīdu cilindrus var atšķirt no šūnu cilindriem polarizētā gaismā



Ovāli lipīdu ķermenīši
(vakuolizētas epitēlija šūnas urīna mikroskopijā (Papanikolau krāsojums, x160))

Reproduced with permission from: Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine 2002; 81:122. Copyright © 2002 Lippincott Williams & Wilkins.



••• Fābri nefropātija: histoloģija

Gaismas mikroskopija: glikofosfolipīdu ieslēgumi tiek noņemti, gatavojot biopsijas paraugu ielikšanai parafīnā -> šūnas ar GSL ieslēgumiem izskatās **vakuolizētas**

- podocīti
- parietālas epitēlijšūnas
- distālo tubuļu epitēlijšūnas
- mezangija šūnas

Fabri **arteriopātija** – hialīnam līdzīgas vielas uzkrāšanās artēriju un arteriolu media slānī



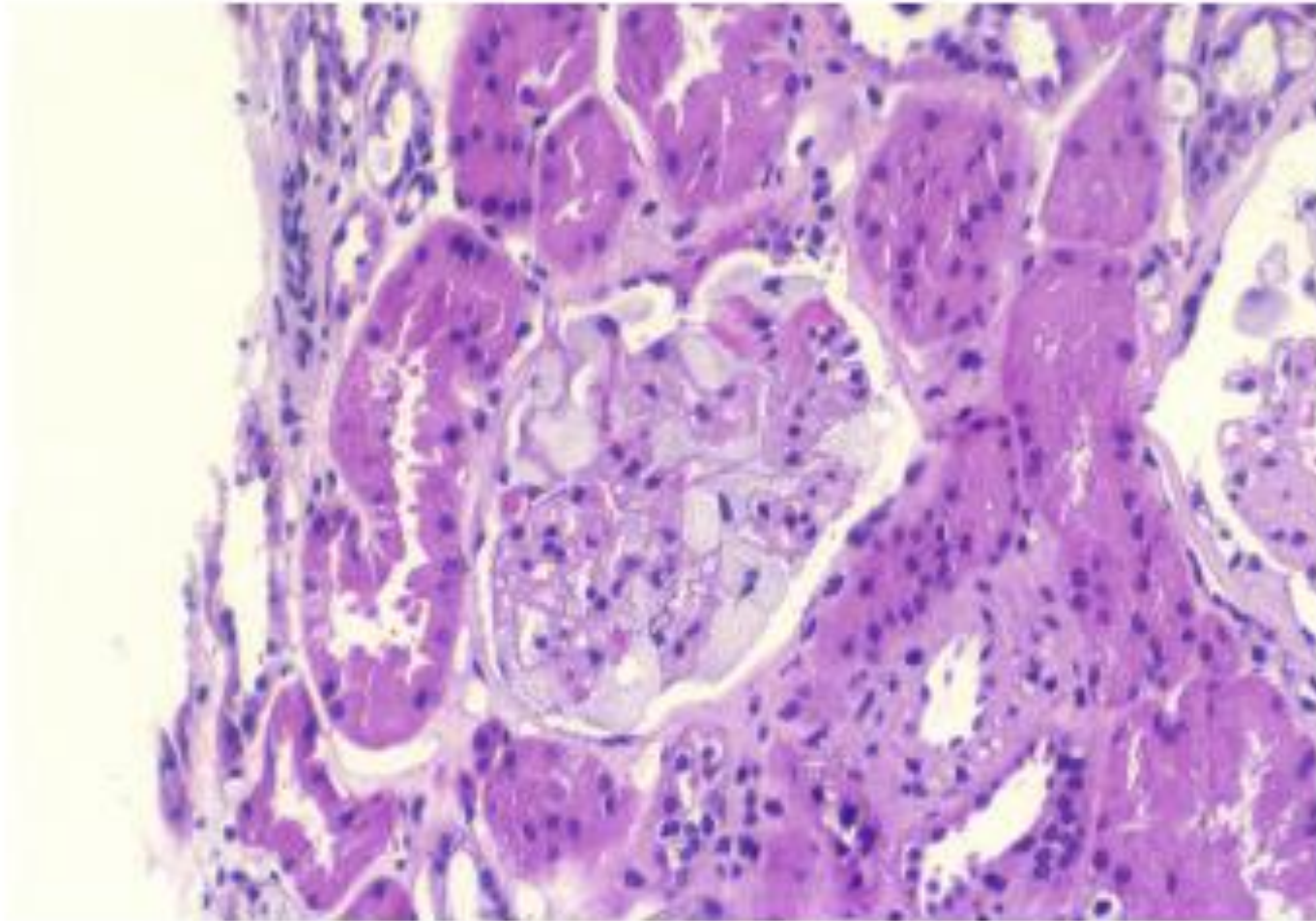
••• Fābri nefropātija: histoloģija

Imūnfluorescence: negatīva

Elektronmikroskopija: multilamellāri GSL ieslēgumi (myelin figures, zebra bodies)

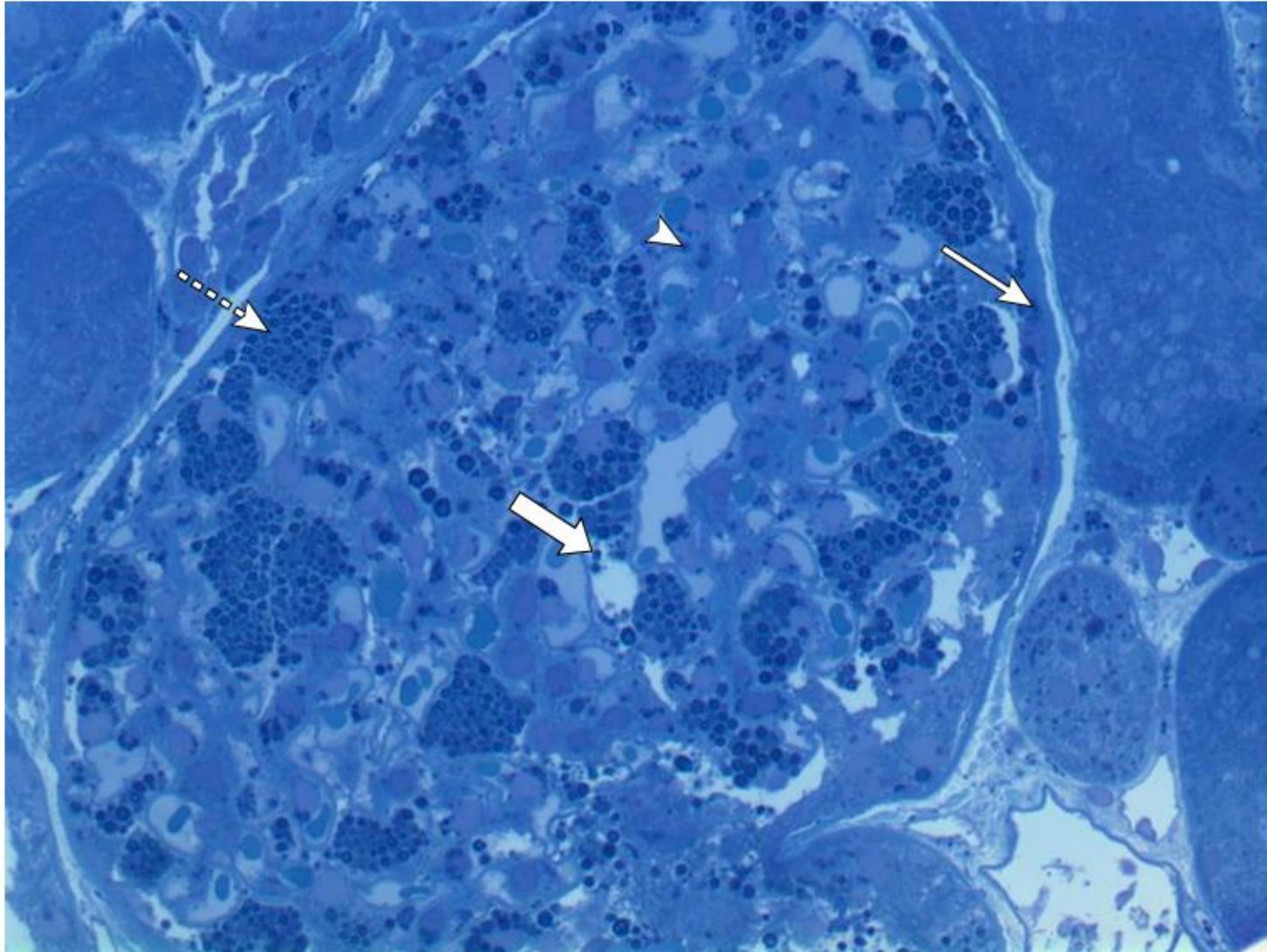
*Citoplazmatiski ieslēgumi podocītos, distālo tubuļu šūnās aprakstīti arī pie silikozes un jatroģēnas fosfolipidozes - pēc gentamicīna, amiodarona un hidroksihlorokvīna lietošanas. 'Putaini' podocīti gaismas mikroskopā var būt arī pie citām lizosomālas uzkrāšanas slimībām -> diferencē ar elektronmikroskopiju



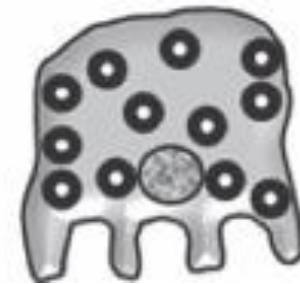


Fābri nefropātija ar izteiktu podocītu vakuolizāciju (HE krāsojums)

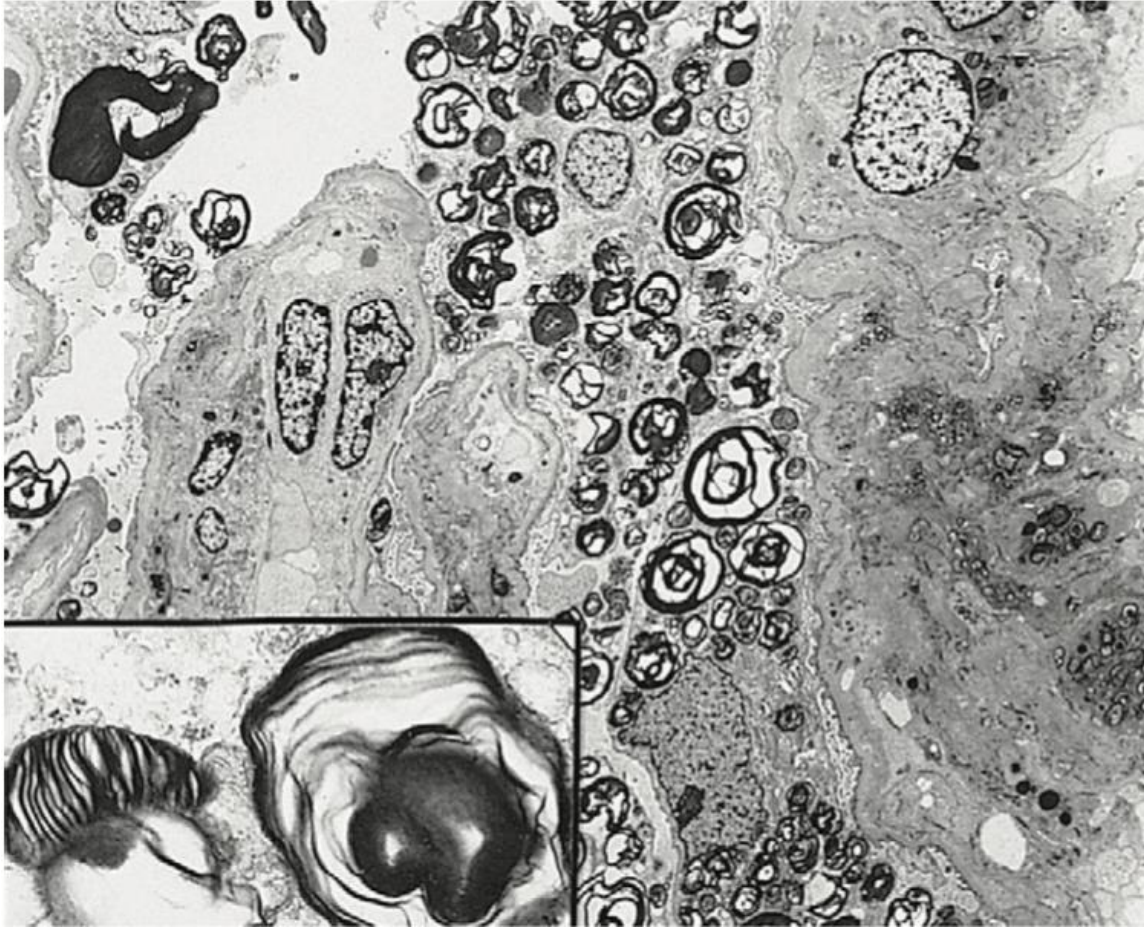
Glomerulus from a male with Fabry disease (plastic embedded, stained with toluidine blue)



Gb3 ieslēgumi (no kreisās uz labo pusi) podocītos, endoteliālās šūnās, mezangija šūnās un parietālās šūnās.



... Elektronmikroskopija

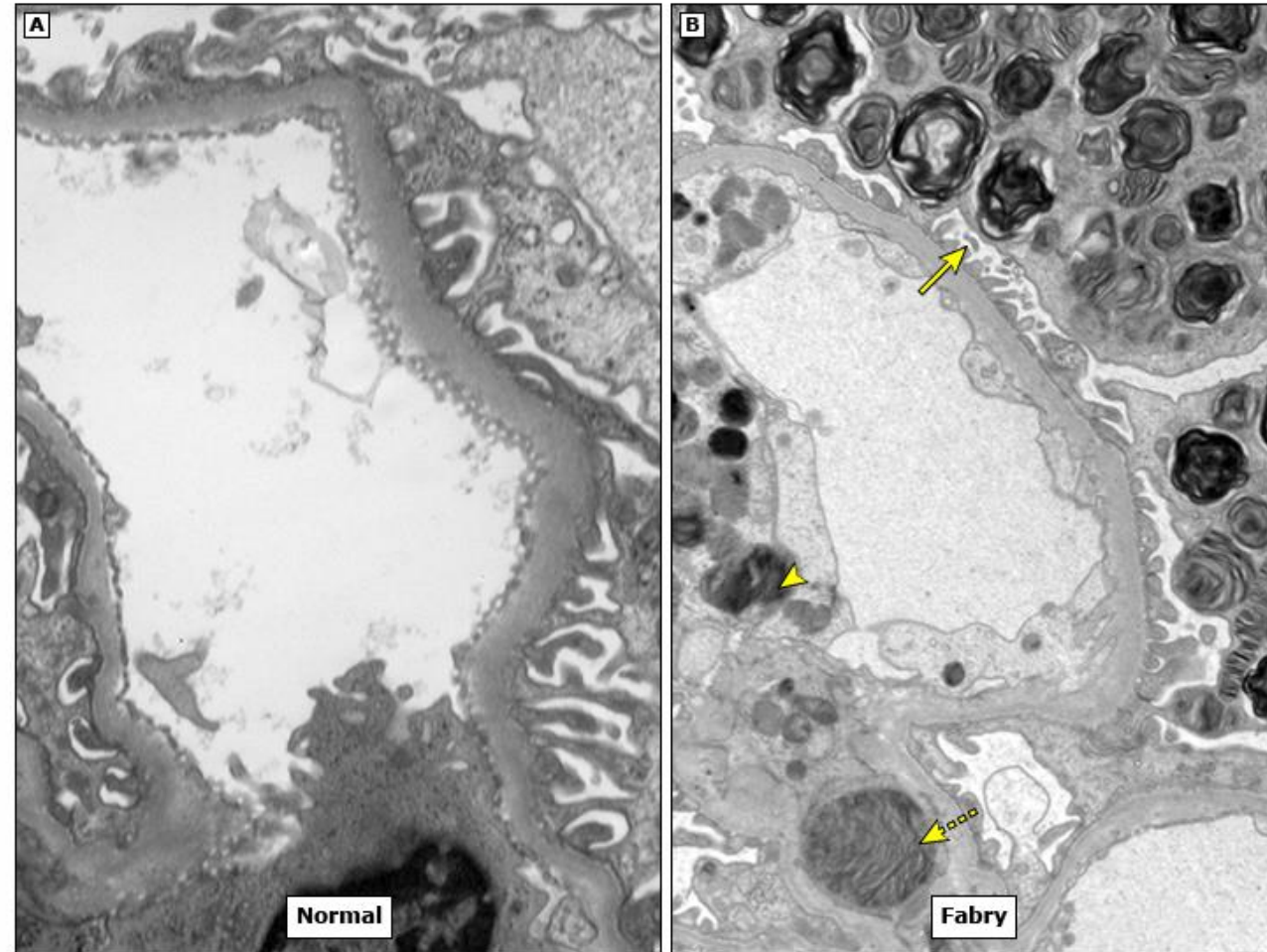


Glikosfingolipīdu depozīti epitēlijšūnu citoplazmas vakuolās. Vakuolas var saturēt elektronblīvu materiālu paralēlās rindās (“zebra bodies”) vai koncentrīkos vijumos (mielīna figūras)

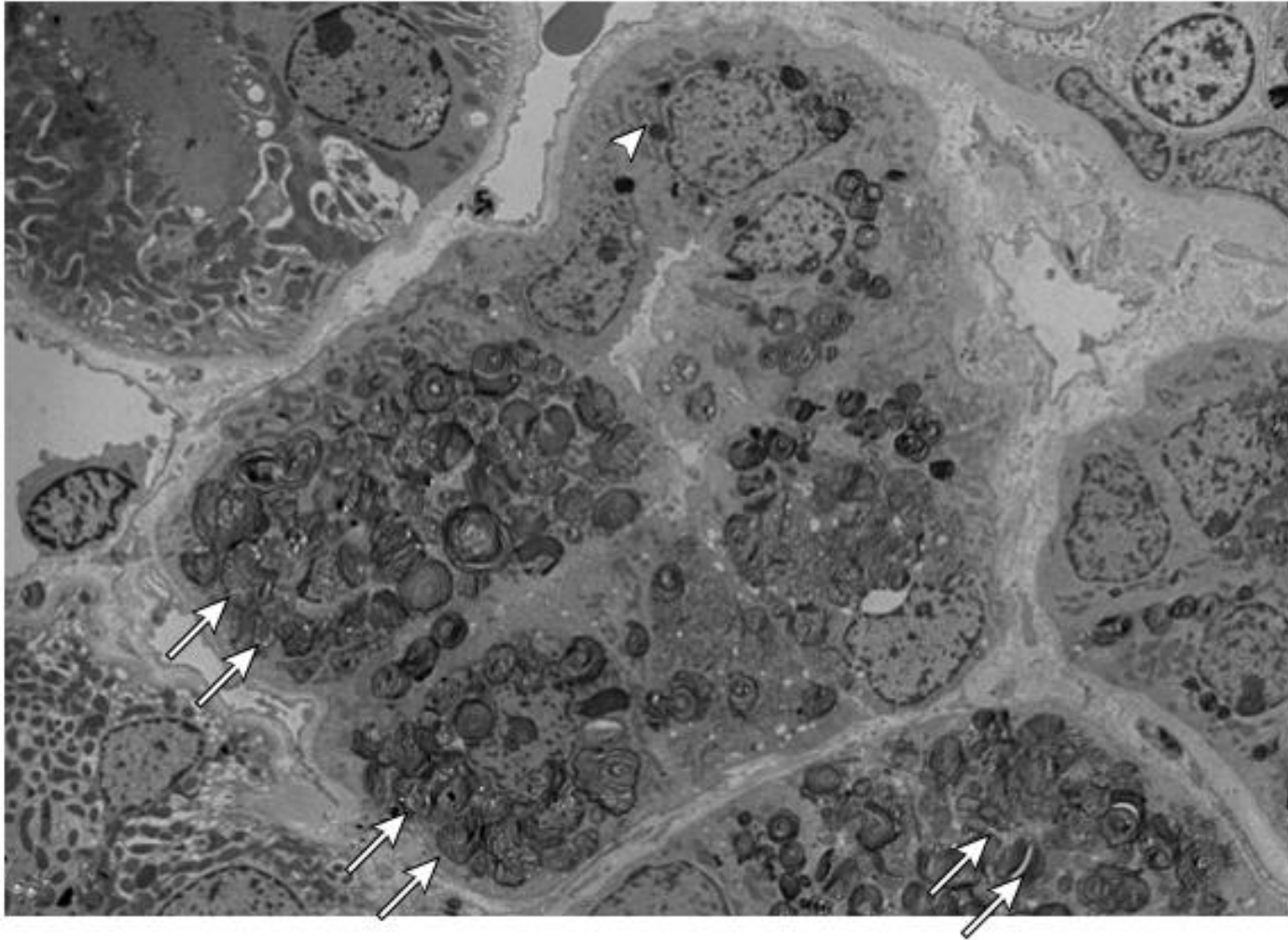


Elektronmikroskopija: lamellāri ieslēgumi podocītos, endotēlija šūnās un mezangija šūnās

- A. Normāls kamoliņa kapilaŗs.
- B. Kamoliņa kapilārs vīrietim ar Fābri slimību ar lamellāriem ieslēgumiem (no augšas uz leju) podocītos, endotēlija šūnās un mezangija šūnās.

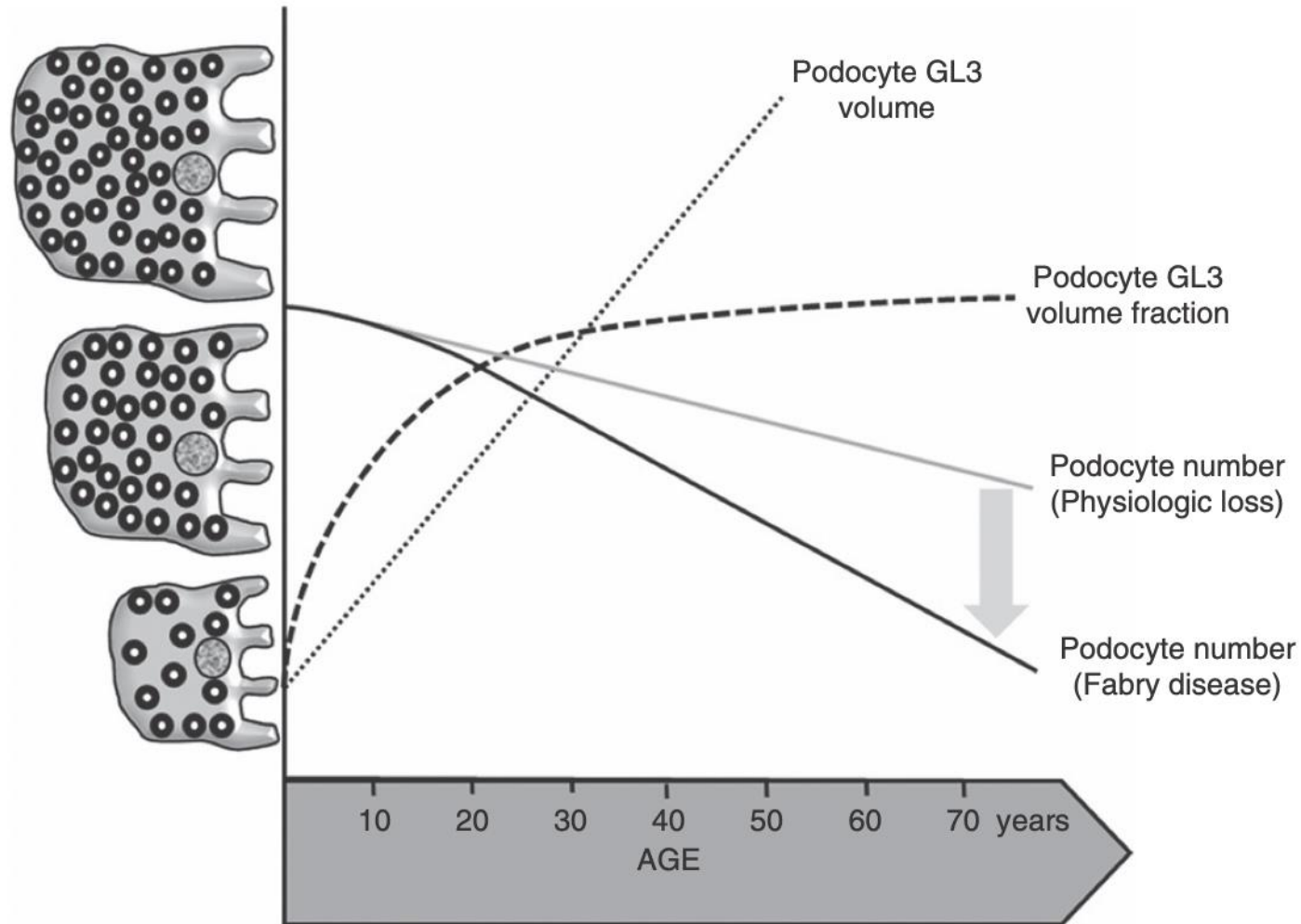


Elektronmikroskopija: lamellāri ieslēgumi distālo tubuļu šūnās



Distālo tubuļu EM pacientam ar 'klasisku' Fābri slimību. Gb3 ieslēgumi lielā daudzumā tubuļu šūnās attēla kreisajā pusē un relatīvi maz labajā pusē.

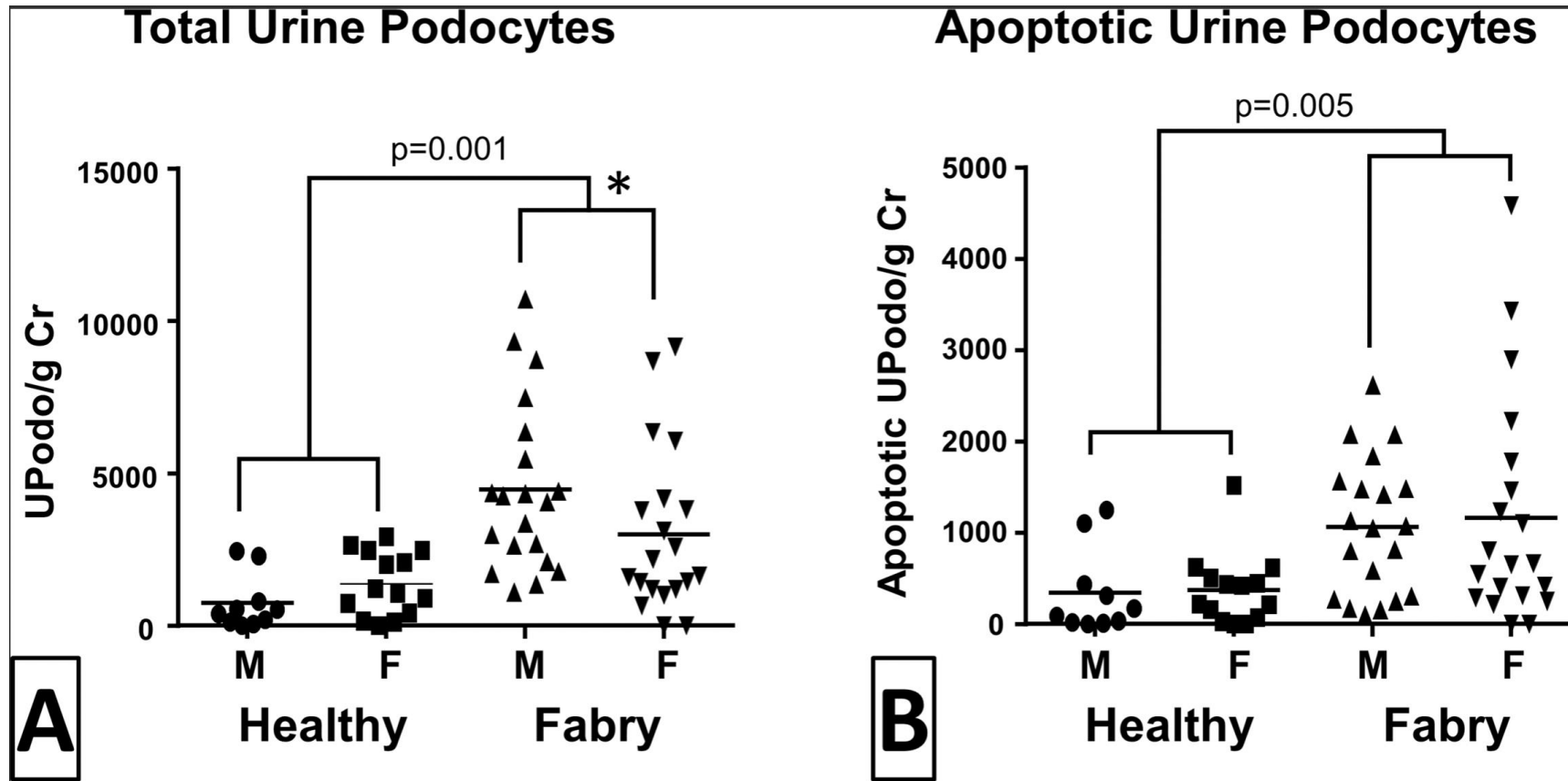
••• Podocītu zudums pacientiem ar Fābri slimību



55 vīrieši (vidējais vecums 26 (4-60) gadi) ar klasisku Fābri slimību, kuru nieru biopsijām tika veikta kvantitatīva morfometriska elektron-mikroskopiska izmeklēšana.

Sasniedzot noteiktu podocītu citoplazmas % piesātinājumu ar GL3, sākas **podocītu bojāeja** ar sekojošu **FSGS un globālu glomerulosklerozi**.

- Podocītūrija Fābri pacientiem salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem



••• Hroniska nieru slimība Fābri pacientam

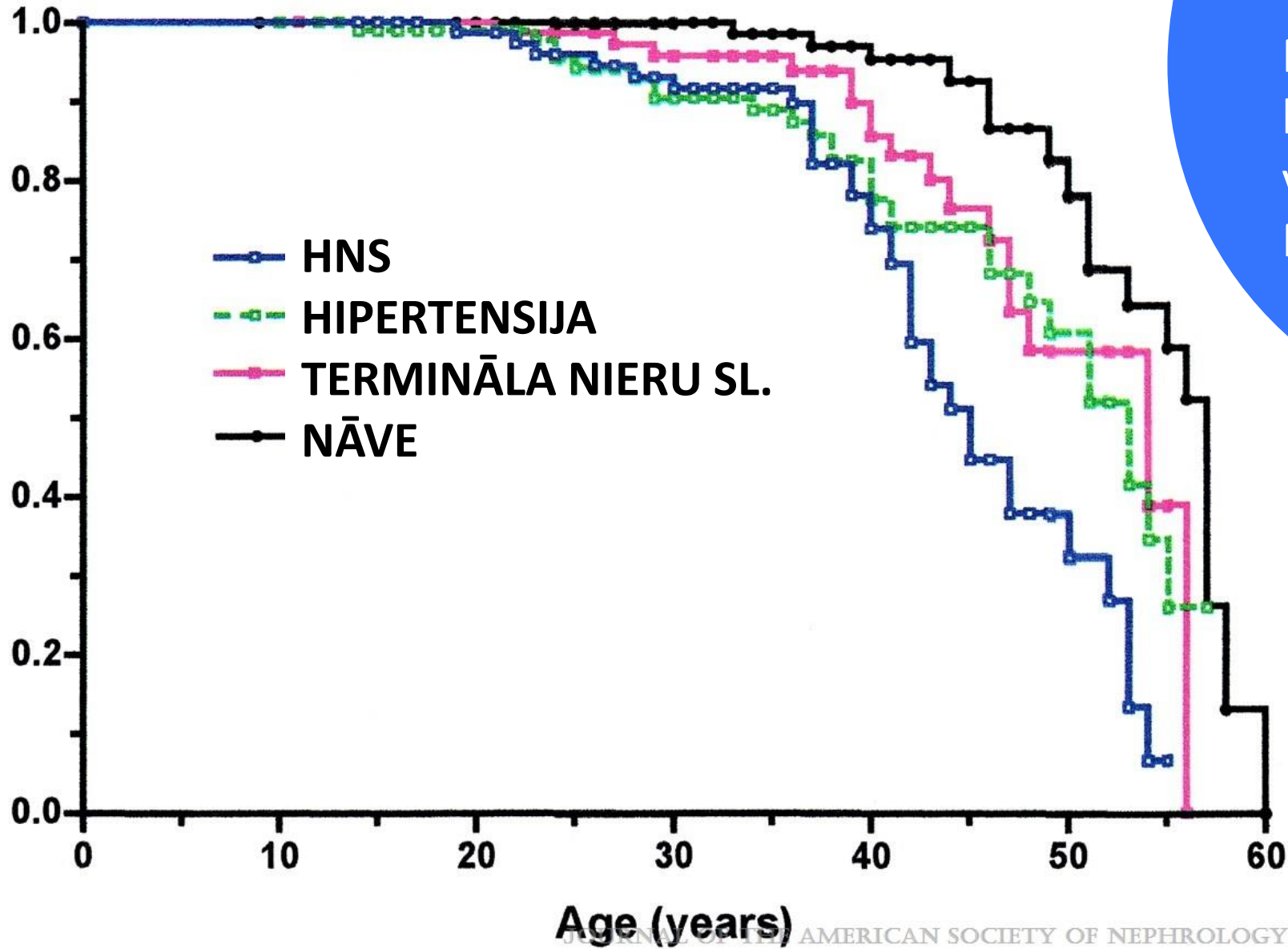
Progresējoša nieru mazspēja ar vieglu vai vidēji smagu proteinūriju, retāk nefrotisku sindromu

- **Terminālu nieru mazspēju sasniedz vidēji 41 (21-56) gada vecumā**
- Vidēji no diagnosticēšanas līdz HNS 5. stadijai pāiet 4 +/- 3 (1-13) gadi
- **Vidējais GFĀ samazināšanās ātrums 12,2 ml/min/1,73m²**





Proportion surviving
without syndrome



Nieru iesaistes,
hipertensijas un nāves
varbūtība: Kaplana-
Meiera analīze



••• Fābri slimības diagnostika

Vīriešiem - α -Gal-A aktivitātes noteikšana

- var izmērīt leikocītos, plazmā, fibroblastos un sausā asins pilienā (dried blood spot)
- Ar sekojošu ģenētisko testēšanu, ja **α -Gal-A aktivitāte zema**

α -Gal-A aktivitāte <3% apstiprina dg

α -Gal-A aktivitāte >35% izslēdz dg

Sievietēm – ģenētiska testēšana



••• Fābri slimības diagnostika

Var mērīt globotriaozilceramīdu (Gb3) un globotriaozilsfingozīnu (lysoGb3) urīnā un plazmā

- monitorēt slimības aktivitāti,
- apstiprināt Fābri diagnozi pacientiem ar neskaidras nozīmes mutāciju GLA gēnā

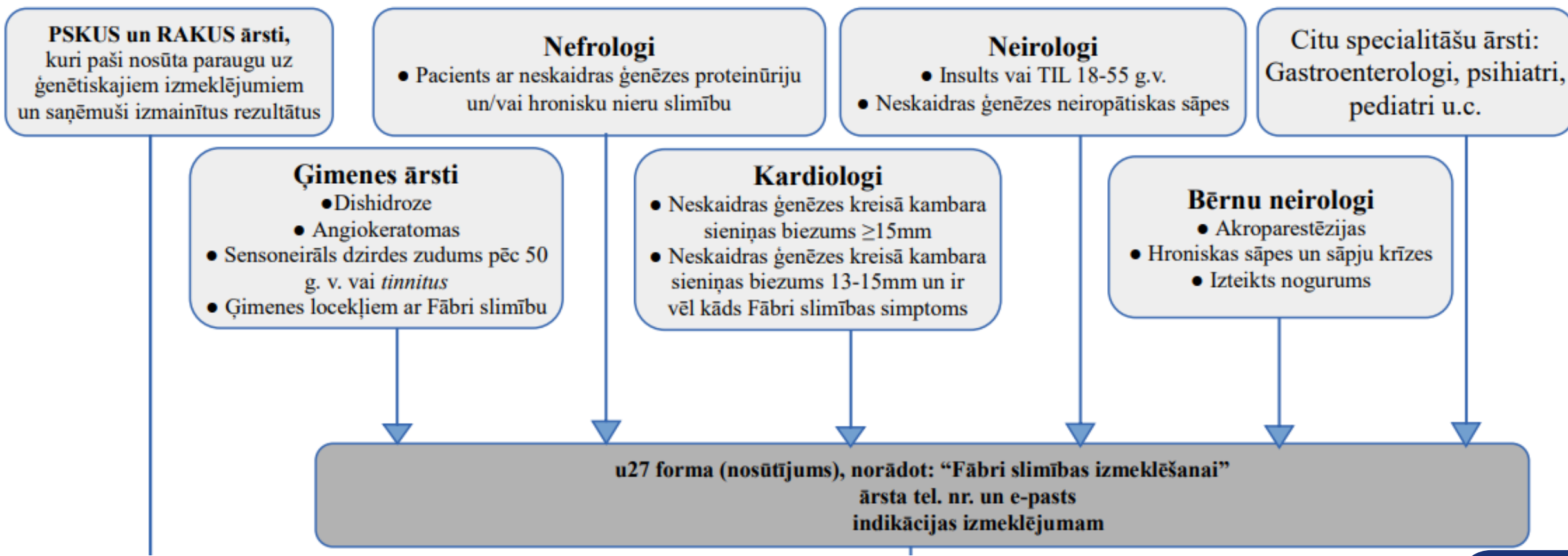
- Nieres biopsija

- Endomiokardiāla biopsija, ja sirds iesaiste

+ biopsija palīdz apstiprināt vai izslēgt diagnozi, ja ģenētiskā testēšana uzrāda GLA mutāciju variantus ar neskaidru nozīmi



●●● Pacienta klīniskais ceļš ģenētisko izmeklējumu veikšanai pacientiem ar aizdomām par Fābri slimību



PSKUS un RAKUS ārsti,
kuri paši nosūta paraugu uz
ģenētiskajiem izmeklējumiem
un saņēmuši izmainītus rezultātus

Nefrologi
• Pacients ar neskaidras ģenēzes proteinūriju
un/vai hronisku nieru slimību

Neirologi
• Insults vai TIL 18-55 g.v.
• Neskaidras ģenēzes neiropātiskas sāpes

Citu specialitāšu ārsti:
Gastroenterologi, psihiatri,
pediatri u.c.

Ģimenes ārsti
• Dishidroze
• Angiokeratomas
• Sensoneirāls dzirdes zudums pēc 50
g. v. vai *tinnitus*
• Ģimenes locekļiem ar Fābri slimību

Kardiologi
• Neskaidras ģenēzes kreisā kambara
sieniņas biezums $\geq 15\text{mm}$
• Neskaidras ģenēzes kreisā kambara
sieniņas biezums 13-15mm un ir
vēl kāds Fābri slimības simptoms

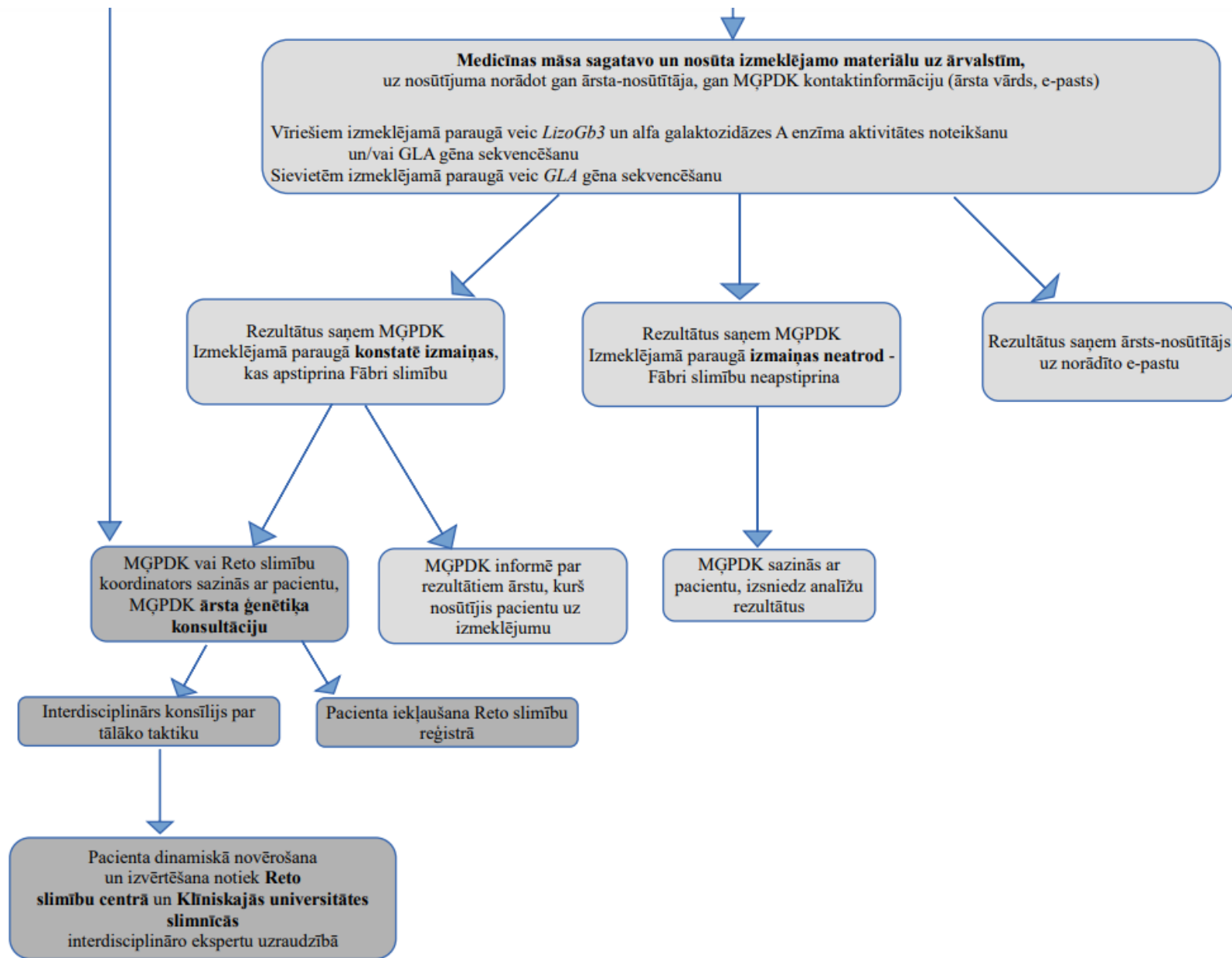
Bērnu neirologi
• Akroparestēzijas
• Hroniskas sāpes un sāpju krīzes
• Izteikts nogurums

u27 forma (nosūtījums), norādot: "Fābri slimības izmeklēšanai"
ārsta tel. nr. un e-pasts
indikācijas izmeklējumam

Reto slimību koordinators
Tel. nr.:25680056
Darba dienās no 8:00-16:00

Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
Vienības gatve 45, Rīga, 10. korpus
Medicīniskās ģenētikas un prenatālās diagnostikas nodaļa (MĢPDK)
Darba laiks: katru darba dienu no 8:00-16:00





••• Fābri slimības ārstēšana

Enzīmu aizvietojoša terapija pieejama no 2001. gada:

- agalsidase alfa (Replagal[®], Shire Human Genetic Therapies AB)
- agalsidase beta (Fabrazyme[®], Genzyme Corporation, a Sanofi company, un Fabagal[®], ISU Abxis Co)
- Farmakoloģiskais pavadonis (chaperone therapy), migalastat (Galafold[®], Amicus Therapeutics) – piemērots pacientiem ar noteiktām GLA mutācijām

- Izstrādē – gēnu terapija



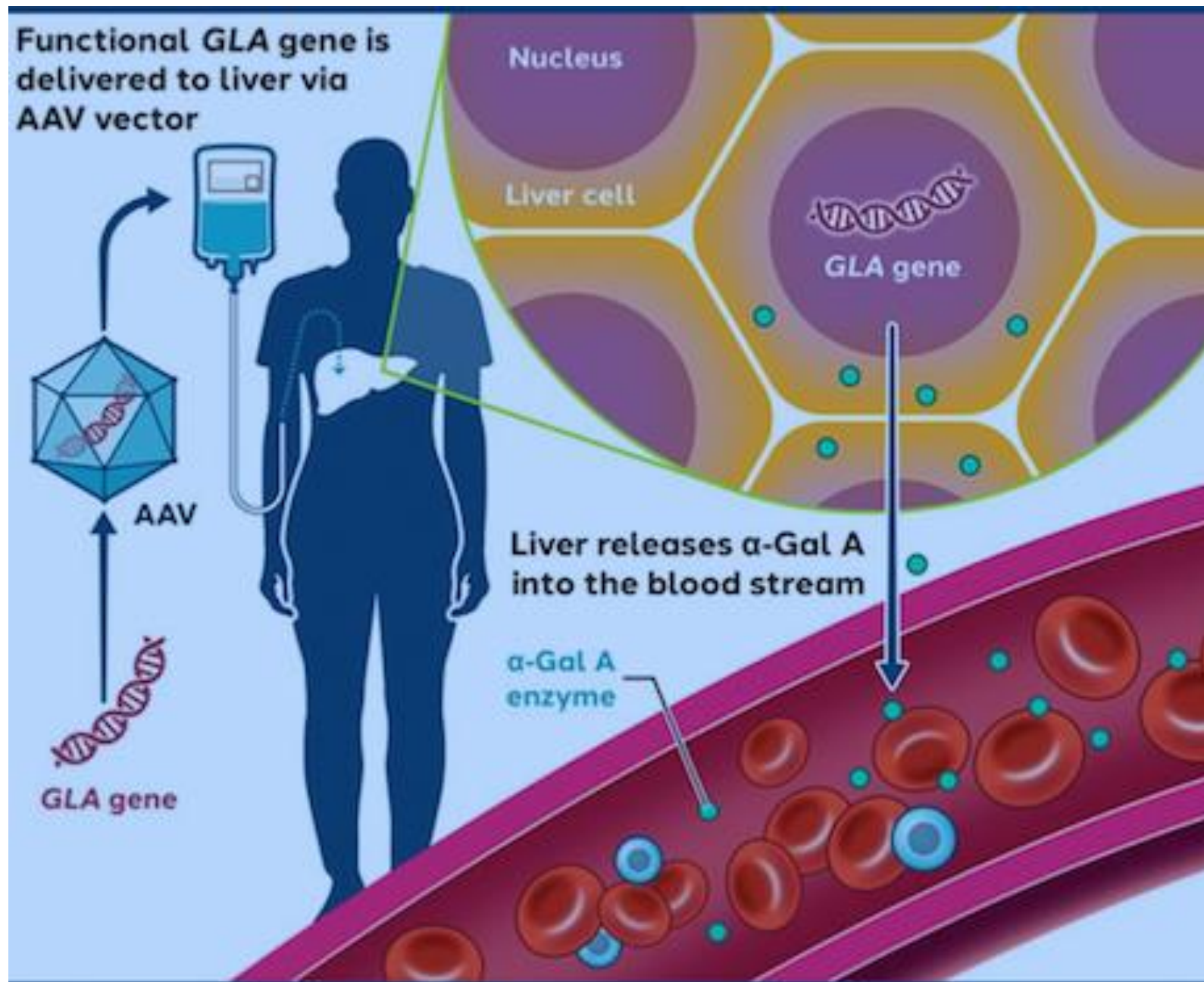
••• Apstiprināti medikamenti Fābri ārstēšanai

Preparāta nosaukums	Darbības mehānisms	Medikamenta ievade	Iedarbība
Agalsidase- β	Rekombinanta α -GAL	I/v	Samazina GL3 uzkrāšanos
Agalsidase- α	Rekombinanta α -GAL	I/v	Samazina GL3 uzkrāšanos
Migalastat	Pievienojas mutantas α -GAL aktīvajam centram (noteiktām mutācijām)	p/o	Veicina α -GAL transportu uz lizosomu -> palielina enzīma aktivitāti

••• Izpētes medikamenti Fābri ārstēšanai

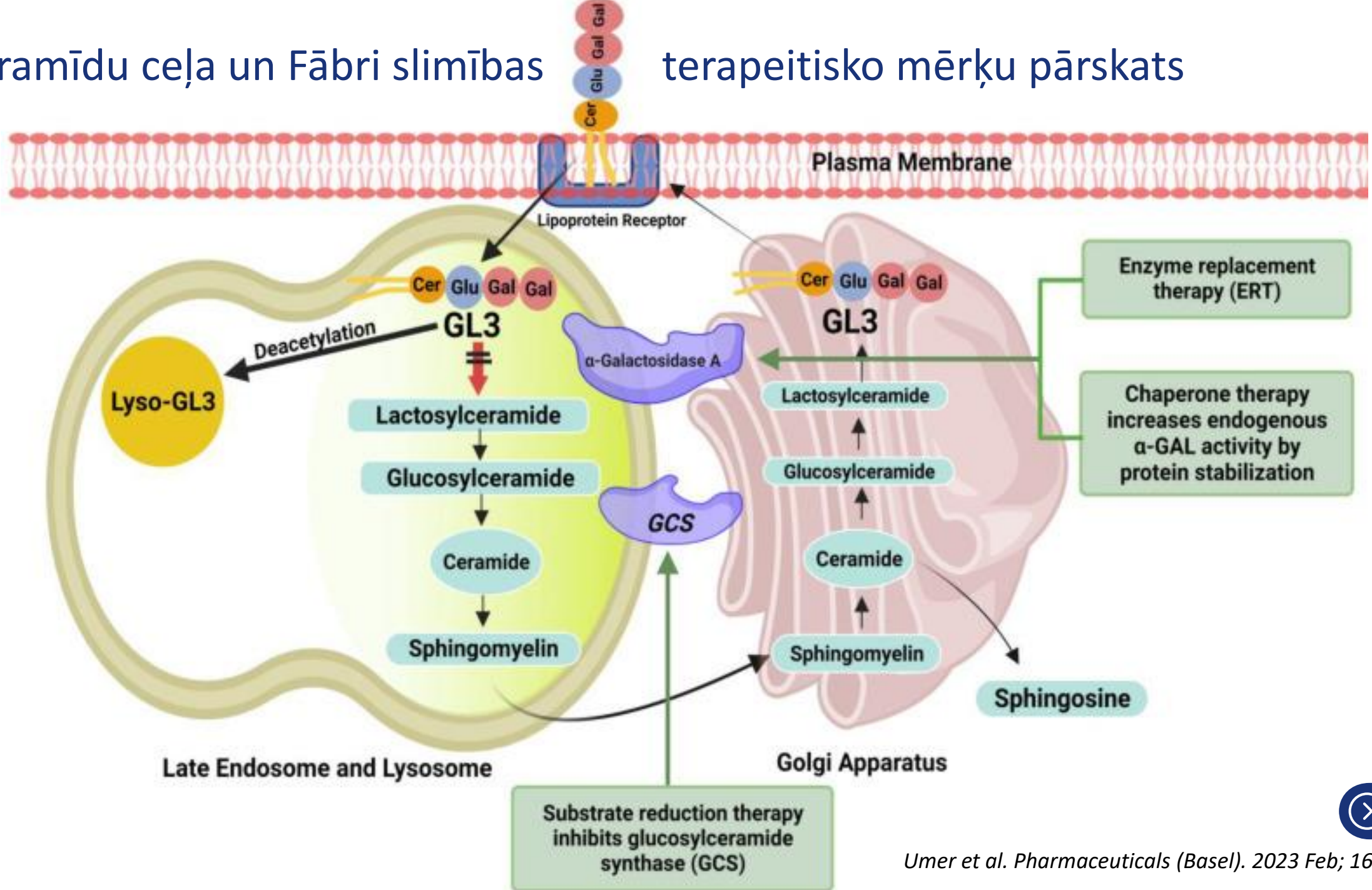
Preparāta nosaukums	Darbības mehānisms	Medikamenta ievade	Iedarbība
Pegunigalsidase- α	Augu izcelsmes α -GAL	I/v	Samazina GL3 uzkrāšanos
Sūnu α -GAL	Sūnu izcelsmes α -GAL	I/v	Samazina GL3 uzkrāšanos
Lucerastat	Glikozilceramīd-sintāzes inhibitors	p/o	Samazina glikosfingolipīdu, t.sk. GL1 un GL3 uzkrāšanos
Venglustat	Glikozilceramīd-sintāzes inhibitors	p/o	Samazina glikosfingolipīdu, t.sk. GL1 un GL3 uzkrāšanos

Gēnu terapija



Ceramīdu ceļa un Fābri slimības

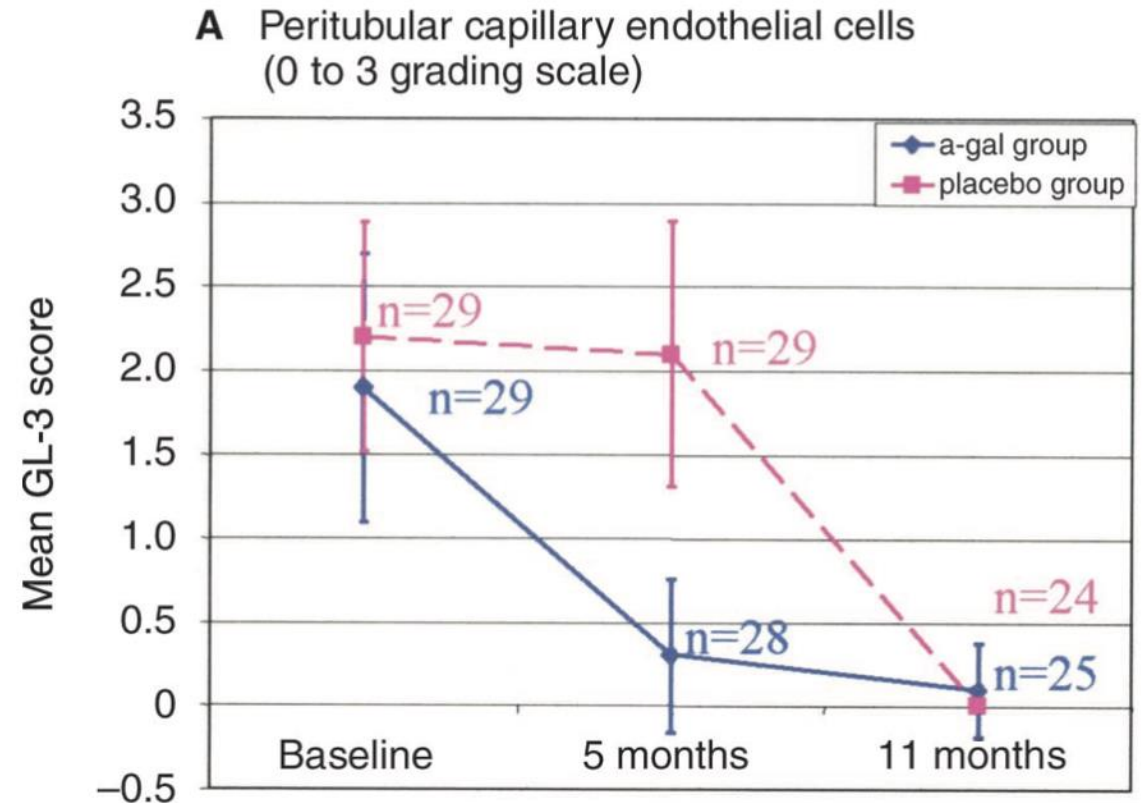
terapeitisko mērķu pārskats



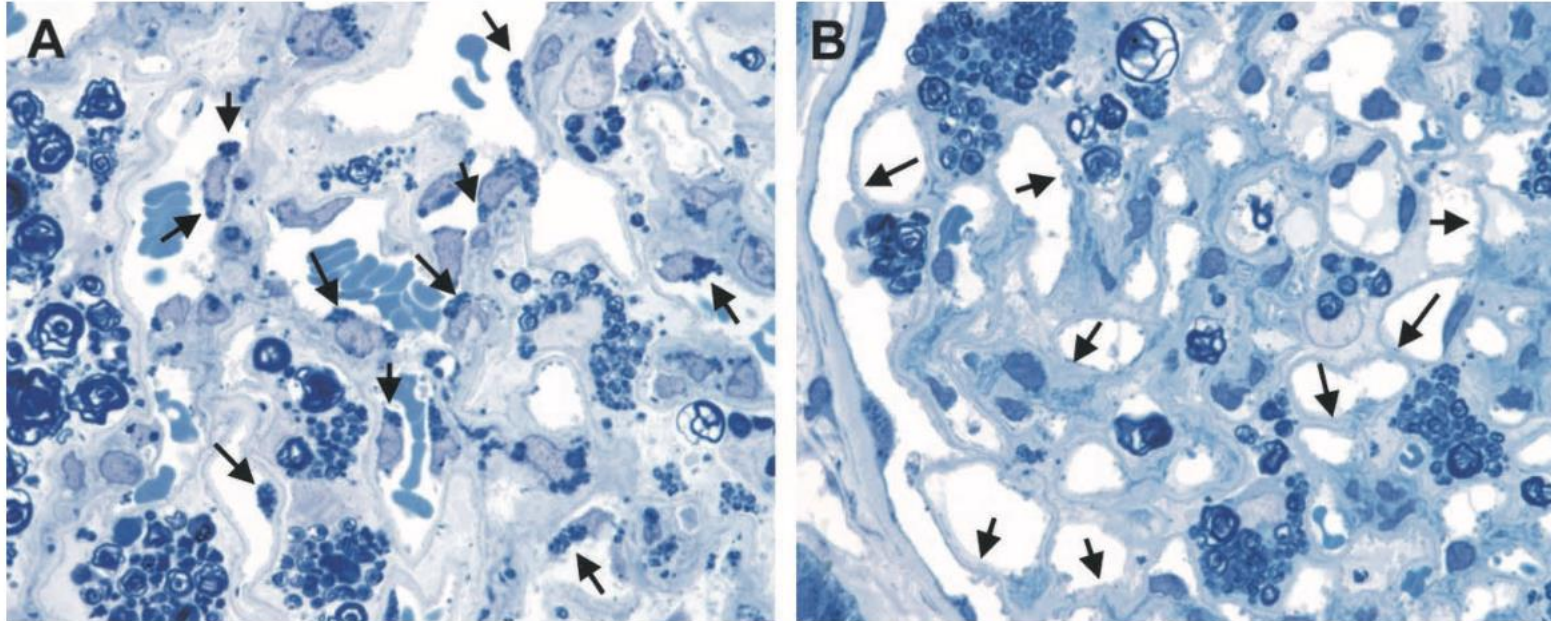
••• Enzīmu aizvietojošās terapijas ietekme uz nieru šūnām

Randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts 5 mēnešu ilgs pētījums ar 6 mēnešu atklātu pagarinājumu, kur visi 58 pacienti (vid vecums $28,4 \pm 11,4$ vs $32,0 \pm 9,4$ gadi) ar Fābri slimību **saņēma ārstēšanu ar cilvēka rekombinanto α -galaktozidazi A** devā 1 mg/kg ik 2 nedēļas i.v.

Nieru biopsijas tika veikta pirms ārstēšanas un 5 un 11 mēnešus pēc ārstēšanas



••• Pilnīga šūnu atbrīvošana no glikolipīdiem:



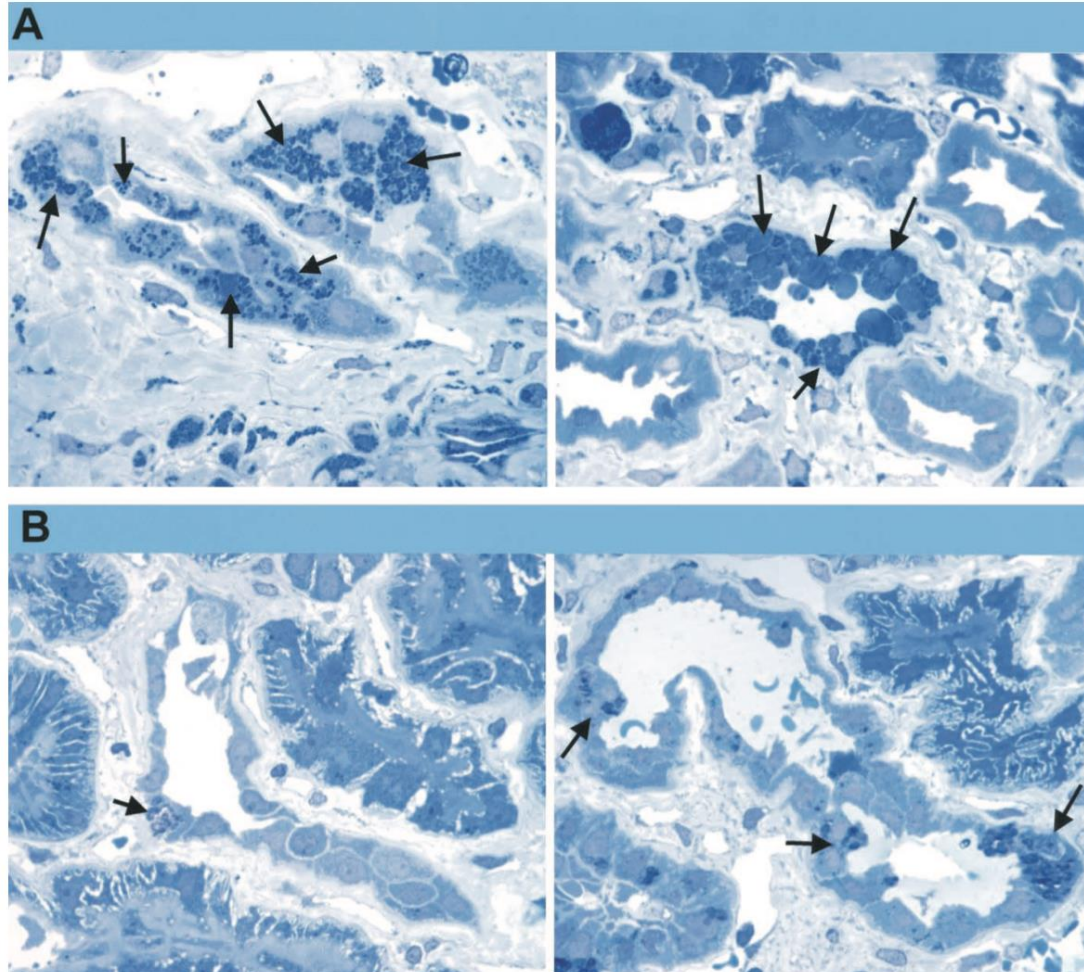
- A. Biopsija pirms ārstēšanas. GL3 sakopojumi 'izspiežas' kamoliņa kapilāru lūmenā.
- B. Nav GL3 depozītu kamoliņa kapilāros (palielinājums, x100).

Novēroja:

- visu asinsvadu (t.sk. peritubulāro kapilāru) endotēlija šūnās
- kamoliņu mezangiālās šūnās
- interstīcija šūnās



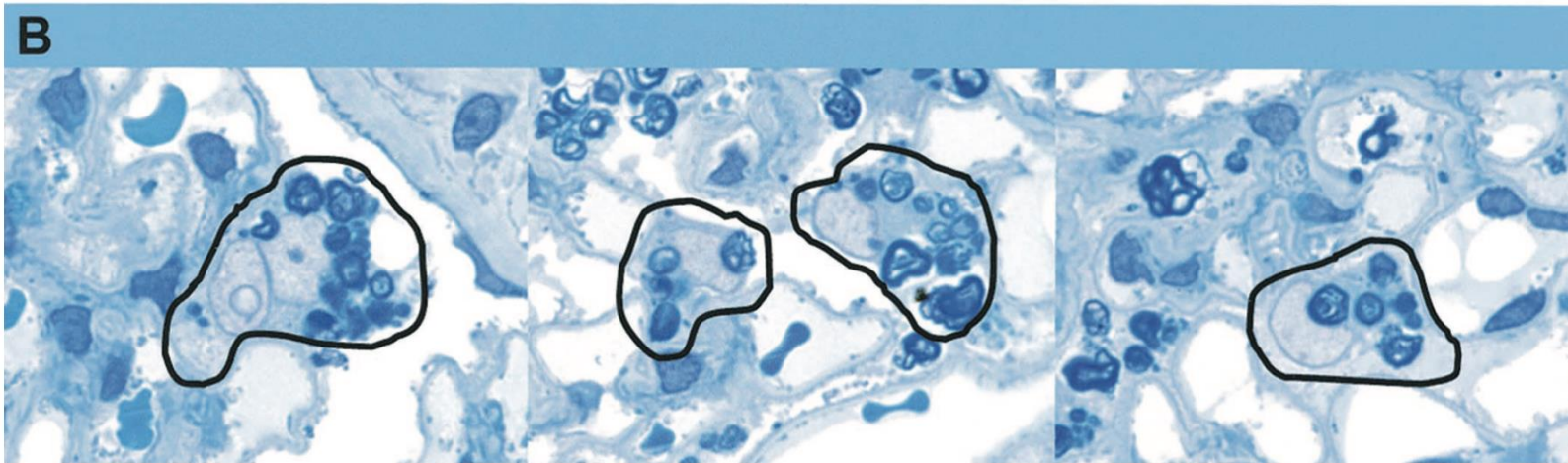
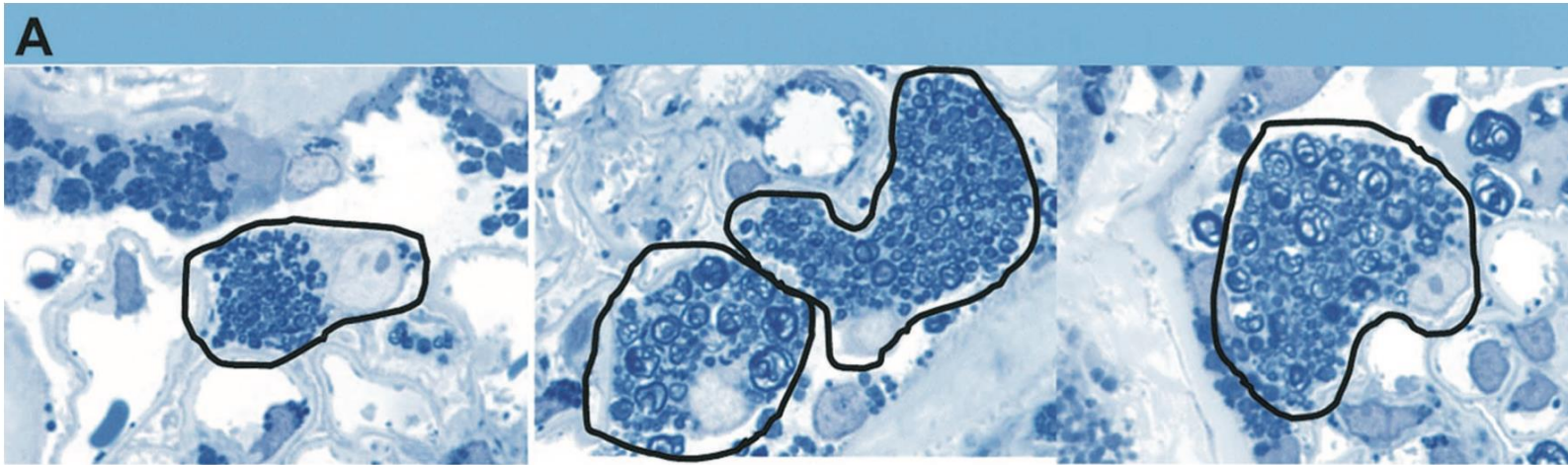
... GL3 daudzuma samazināšanās distālo kanāliņu epitēlija šūnās



- A. Biopsija pirms ārstēšanas. GL3 sakopojumi distālo kanāliņu un savācējkanāliņu epitēlijšūnās
- B. GL3 daudzums samazinājies (palielinājums, x100).



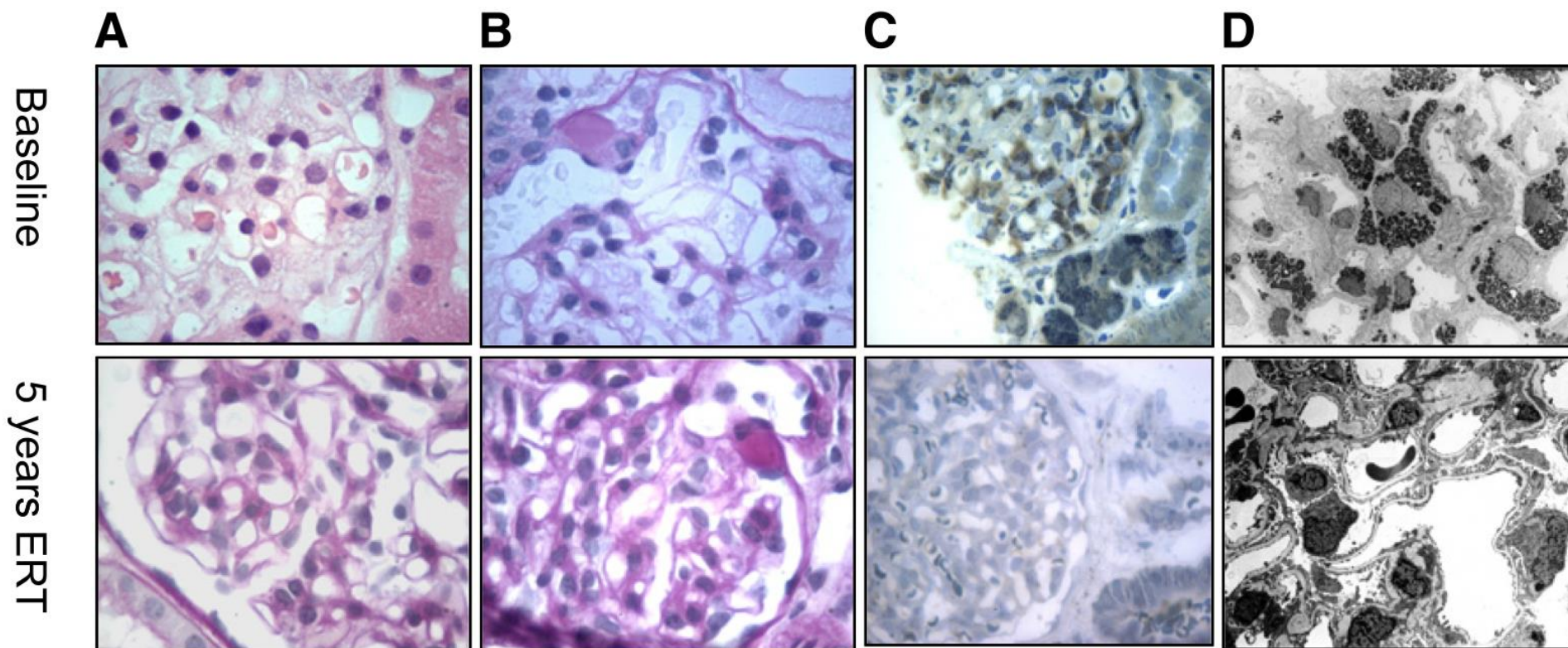
... GL3 daudzuma samazināšanās podocītos



- A. Biopsija pirms ārstēšanas. GL3 sakopojumi aizpilda podocītu citoplazmu.
- B. GL3 daudzums samazinājies (palielinājums, x100).

... Enzīmu aizvietojošās terapijas rezultāts 7 gadus vecam zēnam

Novēroja pilnīgu visu šūnu atbrīvošanos no GL3 depoziem pēc 5 gadu ilgas enzīmu aizvietojošās terapijas



••• Enzīmu aizvietojoša terapija: dati no Fābri reģistra

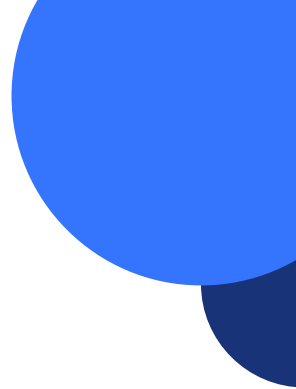
1044 pacienti ar Fābri slimību (641 vīrieši, 403 sievietes) saņēma agalzidāzi β 2-5 gadus. Terapija uzsākta vidēji 40 gadu vecumā.

Izvērtēta smagu klīnisku notikumu incidence:

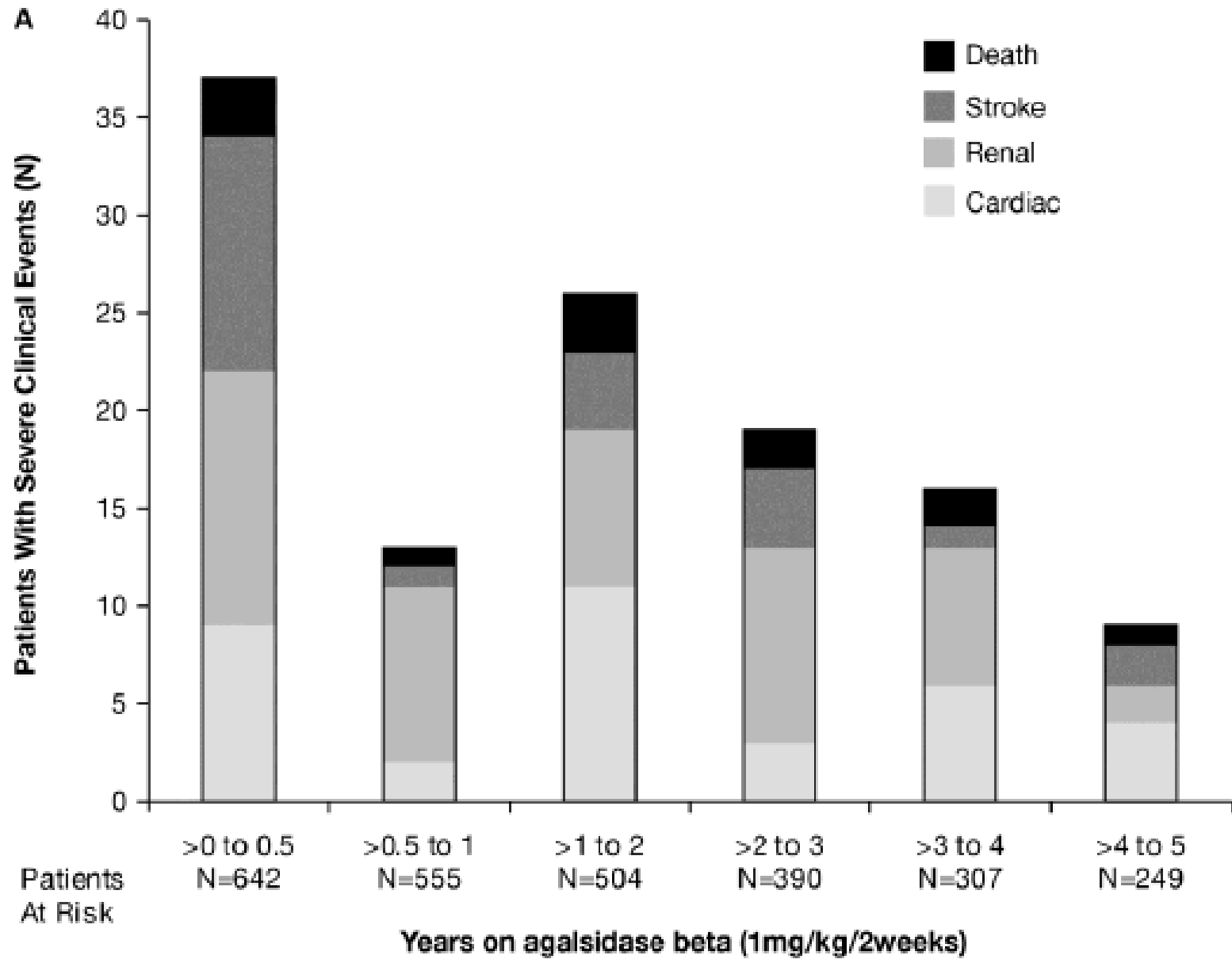
- Nieru notikumi (hroniska dialīze vai nieru Tx)
- Kardiovaskulāri notikumi (miokarda infarkts, pirmreizēja HSM, ātriju fibrilācija, kambaru tahikardija, EKS implantācija, AKŠ, ICD implantācija)
- Cerebrovaskulāri notikumi (hemorāģisks vai išēmisks insults)

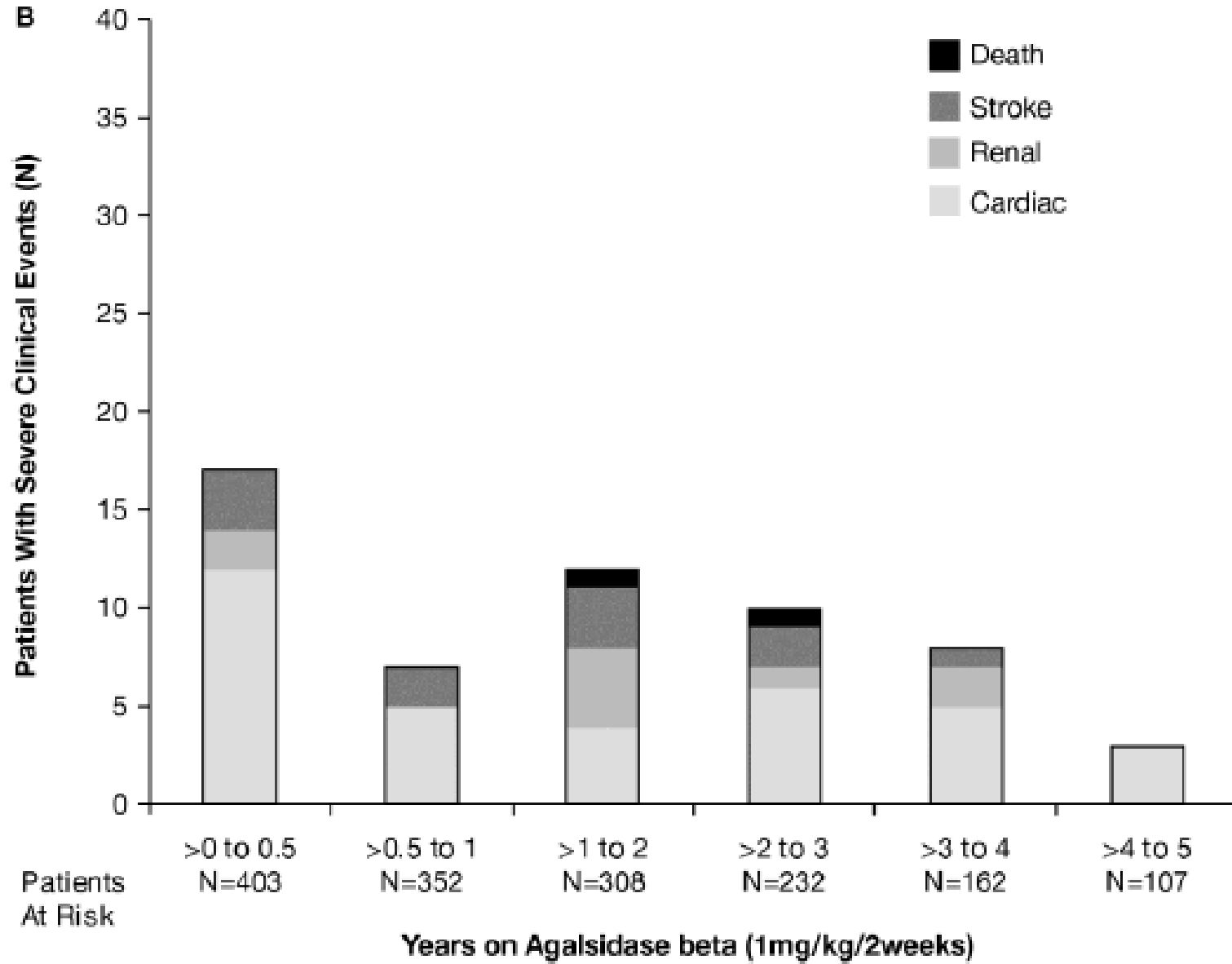
177 no 1044 (17%) pacientiem bija smags klīnisks notikums 5 gadu laikā no ārstēšanas sākuma ar agalzidāzi β.





Vīrieši

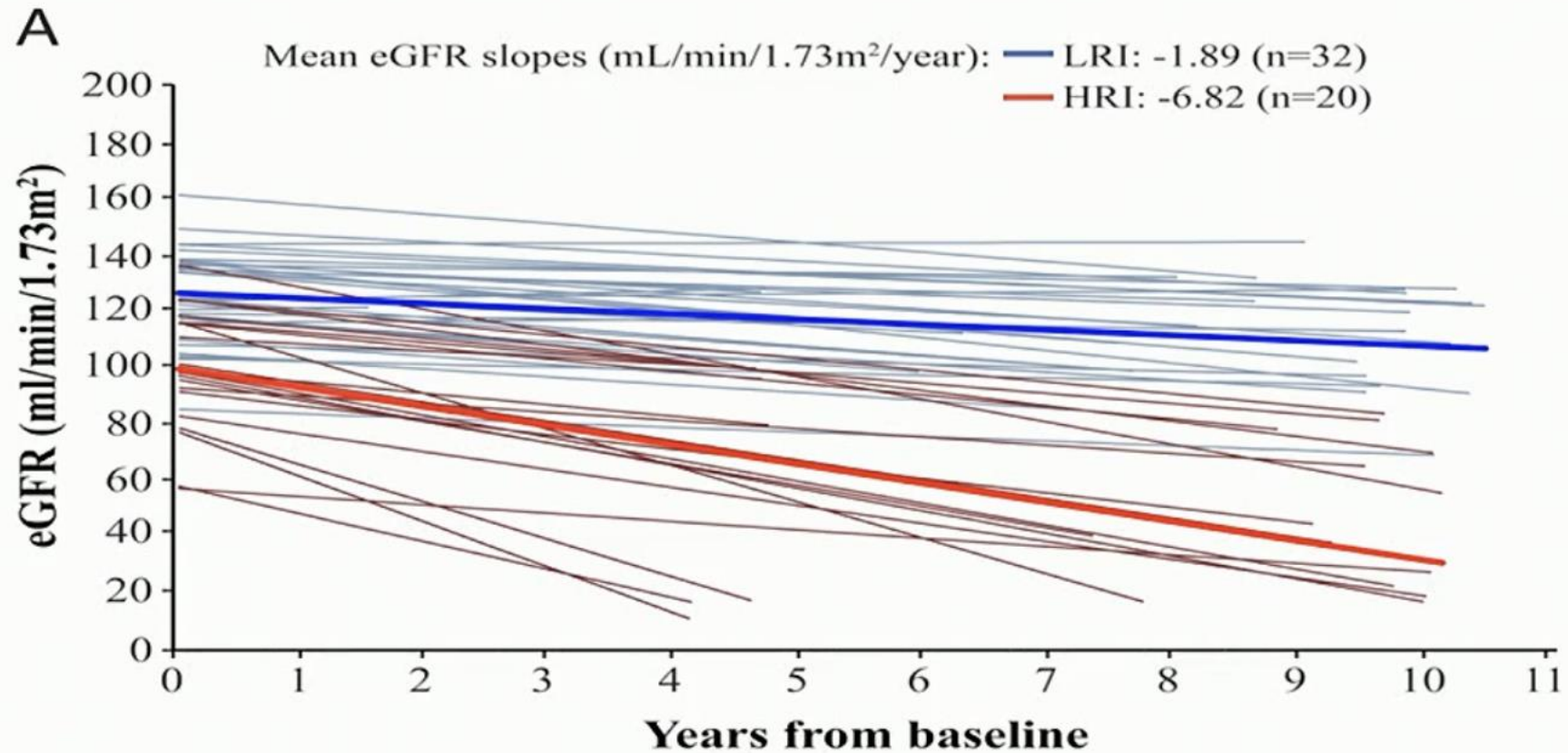




Sievietes



- Agrīni uzsākta enzīmu aizvietojošā terapija aizkavē hroniskas nieru slimības progresēšanu: 10 gadu dati



Low renal involvement (LRI): UPCR ≤0.5 g/g and <50% sclerotic glomeruli

High renal involvement (HRI): UPCR >0.5 g/g or ≥50% sclerotic glomeruli



••• Enzīmu aizvietojošas terapijas uzsākšana: European Fabry working group

- **Vīrieši ar klasisku Fābri slimību:** 16 g.v. un vecāki, arī bez simptomiem un bez klīniskas orgānu iesaistes (IIB klase)
- Vīrieši un sievietes ar klasisku Fābri slimību, kad **agrīnas** Fābri orgānu iesaistes pazīmes (sirds, nieres, CNS) bez cita iespējama iemesla, kas izskaidro šīs pazīmes (I klase)
- Vīrieši ar neklasisku Fābri slimību: kad **agrīnas** Fābri orgānu iesaistes pazīmes (sirds, nieres, CNS) bez cita iespējama iemesla, kas izskaidro šīs pazīmes (I klase)
- Sievietes ar neklasisku Fābri slimību: **agrīnas** Fābri slimībai raksturīgas pazīmes (IIB klase)
- **Kardioloģiski kritēriji:** miokarda hipertrofija bez vai ar minimālām fibrozes pazīmēm (I klase) vai aritmijām un repolarizācijas traucējumiem (I klase)

••• Enzīmu aizvietojošas terapijas NEuzsākšana: European Fabry working group

Pacients, kas **NAV** kandidāts EAT:

- Smaga sirds slimība ar izteiktu fibrozi (I klase)
- Termināla nieru mazspēja, ja nav iespējama nieres transplantācija un ir smaga sirds mazspēja (NYHA IV klase) (IIA klase)
- Termināla Fābri slimība vai blakusslimības ar paredzamo dzīvildzi <1 gadu (II B klase)
- Jebkuras ģenēzes smags kognitīvs deficīts (II B klase)

*līdzīgi kritēriji EAT pārtraukšanai



... Terapijas apsvērumi

Enzīmu aizvietojoša terapija pieejama **relatīvi nesen**
Fābri diagnostika joprojām **novēlota**

-> EAT daudziem pacientiem uzsākta, kad jau ir ievērojams mērķa orgānu bojājums

- Vai pacientiem ar vēlīnām nieru mazspējas stadijām ir ieguvums no EAT? Kas ir vēlīni Fābri nefropātijas kontekstā?

Nav pārliecinošu datu, vai EAT sniedz ieguvumu asimptomātiskiem pacientiem



••• Fābri nefropātijas terapijas apsvērumi

- Nieres biopsija – apstiprināt Fābri nefropātiju, izslēgt citu proteinūrijas/hematūrijas/izostenūrijas cēloni
- **AKEI/ARB** pacientiem ar proteinūriju >500 mg dienā
- **Nieru transplantācija** ir efektīva Fābri nefropātijas ārstēšanā, bet neatrisina citu orgānu iesaisti
- EAT var sākt arī pacientiem dialīzē vai pēc transplantācijas, lai mazinātu citu orgānu iesaisti
- Vai jāskrīnē pacienti ar neskaidru HNS dialīzē vai pirms nieru transplantācijas?

Fabry Café

Menu

Entrees

Enzyme Replacement Therapy
Chaperone Therapy
Substrate Reduction Therapy
Gene Therapy

Sides

ACEs/ARBs
Beta Blockers
Anticoagulants
Pain Medications
Port-a-Caths
Pacemakers/Defibrillators
Other supplemental therapies



Copyright © NFDf



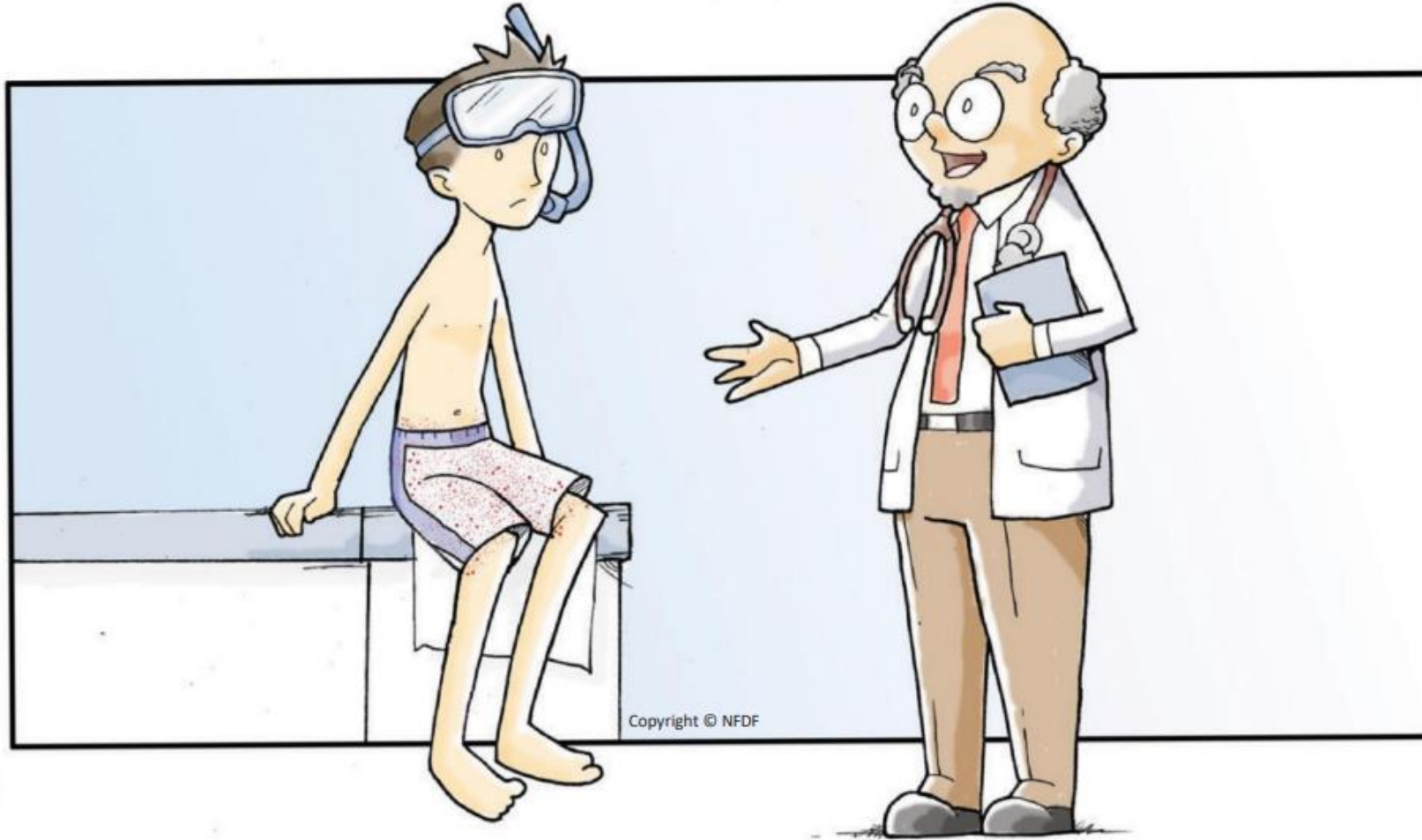
Fābri pacientu stāsti:



<https://www.youtube.com/playlist?list=PLblzZtoLdk0jNqquLTbF9EDRK0U6qRNmL>

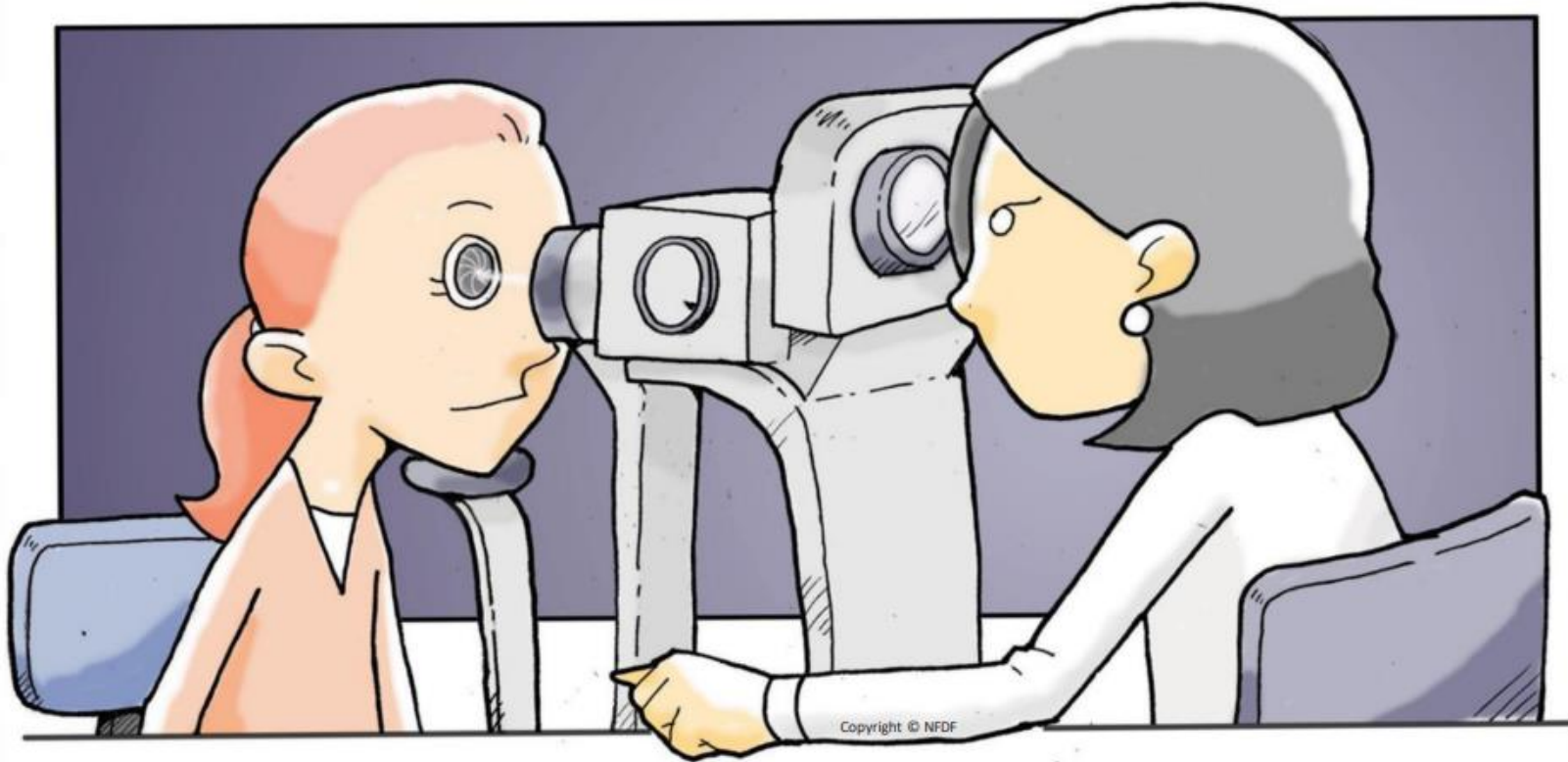


Connecting the right dots can lead to a rare discovery.



Fabry angiokeratoma are small, sometimes clustered, red or reddish-purple skin lesions that usually occur in the bathing trunk area but can be seen on other parts of the body. They usually appear by ages 5 to 13 in boys and increase in number and size with age. Reports indicate they are present in about 30% of kids under 16 years old, about 2/3 of adult males, and more than 1/3 of adult females.

You can tell a lot about a person with Fabry disease by looking deep into their eyes.



The most common eye finding in Fabry disease is a whorling pattern called cornea verticillata or corneal whorling. Cornea verticillata does not typically impact vision, but because it can be seen with a slit lamp in a routine eye exam, these whorls are very important to help diagnose Fabry disease. People with Fabry disease can also develop Fabry cataracts, tortuous vessels, dry eyes, and conjunctival lymphangiectasia as well as other possible eye symptoms.

Some people with Fabry disease are always in a rush.



Chronic gastrointestinal (GI) upset is common in many people with Fabry disease. Diarrhea, constipation, early satiety (feeling full quickly when eating), bloating, heartburn, nausea and vomiting are all typical symptoms of Fabry disease. GI upset often interferes with daily activities and can have a significant negative impact on quality of life.

People with Fabry disease can easily get hot, bothered and intolerant.



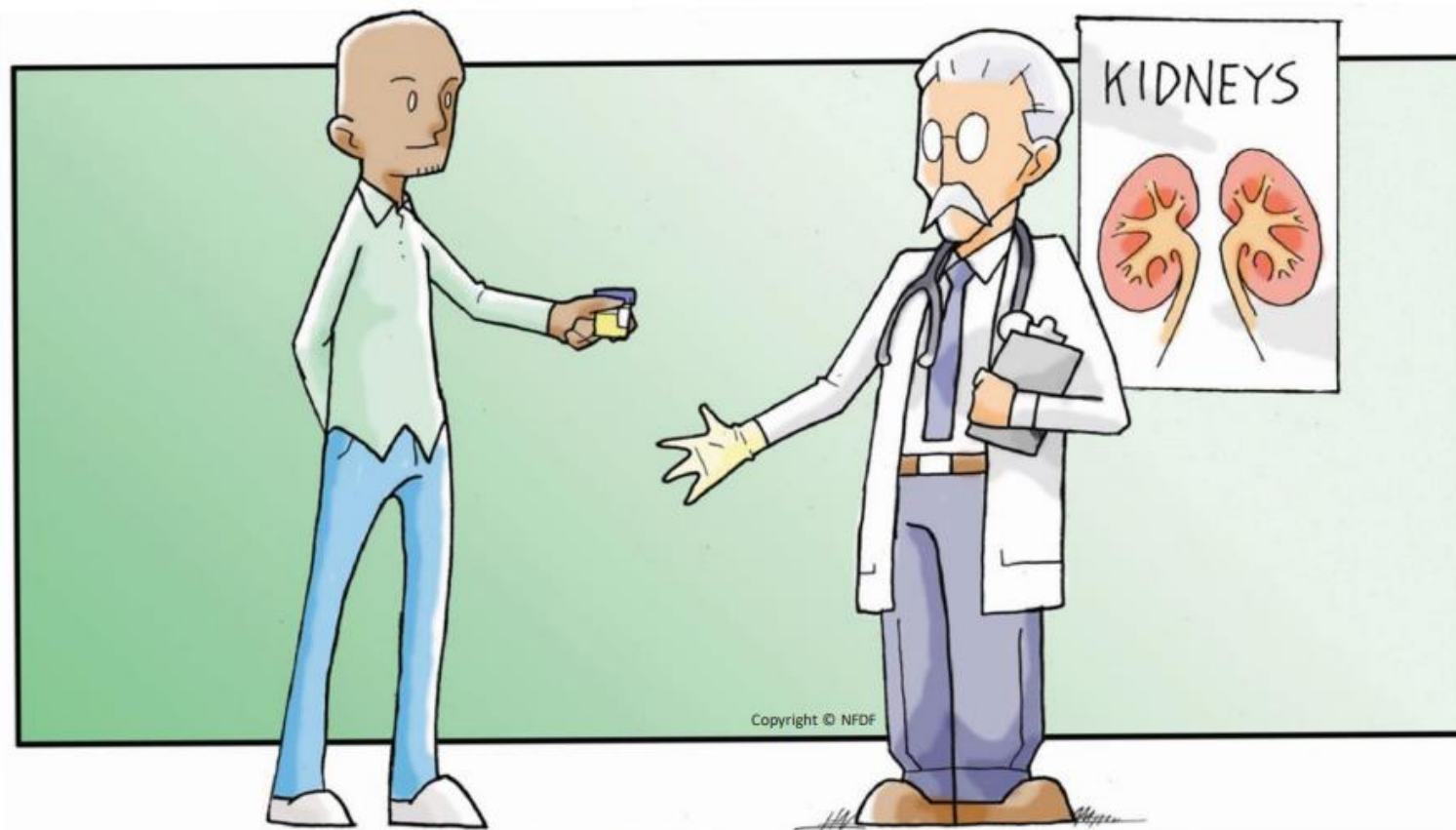
People with Fabry disease often have hypohidrosis which is a reduced ability to perspire that can cause them to overheat easily. They struggle with intolerance to hot temperatures, exercise, and strenuous physical activity. Hypohidrosis has been reported in about half of males and about one quarter of females with Fabry disease.

Many people with Fabry disease keep their heads held high ... and their legs held higher.



Unexplained swelling in the lower legs, ankles and feet ranging from mild swelling to pitting edema is common with Fabry disease. Pitting edema describes edema (excess fluid collection in the tissue) when pressure applied to the skin is released and an indentation is left behind.

People with Fabry disease can accumulate a lot of stuff in their lifetime.



Studies show that renal manifestations of Fabry disease occur early in life in a significant proportion of children, in many women, and in almost all men with classic disease. These manifestations progress to renal failure in nearly all males and some females. Albuminuria/proteinuria (albumin or protein in urine) are indications of kidney cell damage. Damage to kidney cells can occur at a very young age even before lab values begin to increase.

Many people with Fabry disease have a big heart and a courageous spirit.



Common cardiac symptoms of Fabry disease include left ventricular hypertrophy (LVH), abnormal ECG which may include a fast or slow heart rate and conduction system disease (arrhythmias), fluctuating blood pressure, chest pain, palpitations, shortness of breath, dizziness, syncope (temporary loss of consciousness). Early heart attacks and/or heart failure may occur.

People with Fabry disease often have a lot on their mind.



Neurological symptoms such as complex migraines, white matter lesions, transient ischemic attacks and stroke of unknown causes at a relatively early age are common with Fabry disease. Other neurological manifestations include peripheral nervous system and central nervous system involvement. Mild to debilitating neuropathic pain is common as well as symptoms of autonomic dysfunction such as reduced sweating, gastrointestinal issues, and cardiac rhythm issues.

Having Fabry disease can be a breathtaking experience.



Obstructive lung disease is common with Fabry disease. It often presents as wheezing, dyspnea (shortness of breath), or bronchitis and chronic cough sometimes occurs. A diagnosis of chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is common. A spirometry test is usually administered to determine how well the lungs function.