

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDİATRİK BESLENME VE METABOLİZMA BİLİM DALI

İDİYOPATİK PROTEİNÜRİSİ OLAN ÇOCUK
HASTALARDA ALFA-GALAKTOSİDAZ A EKSİKLİĞİNİN
(FABRY HASTALIĞININ) TARANMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. MELTEM AKGÜL ERDAL

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. İLYAS OKUR

ANKARA
MAYIS 2018

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PEDİATRİK BESLENME VE METABOLİZMA BİLİM DALI

İDİYOPATİK PROTEİNÜRİSİ OLAN ÇOCUK
HASTALARDA ALFA-GALAKTOSİDAZ A EKSİKLİĞİNİN
(FABRY HASTALIĞININ) TARANMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. MELTEM AKGÜL ERDAL

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. İLYAS OKUR

ANKARA
MAYIS 2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her basamağında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tezimin hazırlanması ve yazım aşamasında büyük emeği geçen ve bana her zaman yardımcı olan sayın hocam Doç. Dr. İlyas OKUR'a;

Laboratuvar çalışmaları, değerlendirmesi süresince bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan Prof. Dr. Gürsel Biberoglu'na;

Hasta örneklerinin toplanması sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Sevcan Bakkaloğlu Ezgü'ye,

Tez çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen ve bana yol gösteren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Leyla Tümer ve Prof. Dr. Fatih S. Ezgü'ye,

Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı, başasistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Aysun Bideci'ye ve tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşım Dr. Nurettin Alıcı'ya,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Lizozomal Depo Hastalıkları	3
2.2 Fabry Hastalığı	3
2.3 Epidemiyoloji	6
2.4 Patogenez	7
2.5 Klinik Bulgular	11
2.5.1 Klasik fabry hastalığı	15
2.5.1.1 Erkek olgular	15
2.5.1.2 Heterozigot (taşıyıcı) kadınlar	22
2.5.2 Fabry hastalığının atipik varyantları	24
2.6 Tanı	25
2.7 Enzim Replasman Tedavisi.....	26
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1 Çalışma Grubu.....	27
3.2 Klinik Bilgi ve Aile Özellikleri.....	28
3.3 Laboratuvar İncelemeleri: Kan ve İdrar Toplama Prosedürü	30
3.4 Spot Kurutulmuş Kan Örneklerinde Enzim Aktivitesi Ölçümü	30
3.5 İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR.....	38
7. ÖZET	39
8. SUMMARY	41
9. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

α -GAL A: α -galaktosidaz A

DBS: Kuru kan örneği

ERT: Enzim replasman tedavisi

FH: Fabry hastalığı

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GL-3: Globotriaçilseramid

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

RRT: Renal replasman tedavisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lizozomal depo hastalıkları ortak bir patogenezi paylaşan, nadir gözlenen önemli bir kalıtsal metabolik hastalık grubunu oluştururlar. Anderson-Fabry hastalığı olarak da bilinen Fabry hastalığı (Fh) (OMIM 301500) lizozomal depo hastalıkları içinde Gaucher hastalığından sonra ikinci sırada yer alan bir lizozomal depo hastalığıdır.

Hastalığın prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte erkek canlı doğumlarda 40000 ile 117000 de 1 olduğu tahmin edilmektedir (1, 2). Hastalığın spesifik bulgularının olmaması, yenidoğan taramalarında bulunmaması ve az sayıda çalışma yapılması nedeniyle Fh'nin gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemektedir(3).

Fh, tüm ırklarda ve etnik popülasyonlarda görülen, X'e bağlı geçişli, hücrelerde başta globotriaçilseramid (GL-3) olmak üzere diğer glikosfingolipidlerin birikimine bağlı olarak, organ-sistem yetmezliklerine sebep olan, hayatı tehdit edici bir lizozomal depo hastalığıdır. Tipik olarak hastalık erkeklerde kadınlardan daha ağır seyreder. Kadın hastalar oldukça değişik spektrumlarda (asemptomatik durumdan, erkekler kadar ağır komplikasyonlarla) hastalığı gösterebilir. Hastalığın 2 major alt tipi bulunmaktadır: tip 1 'klasik tip' ve tip 2 'geç başlangıçlı tip'. Her iki tipte de böbrek yetmezliği, kardiyak hastalık ve erken ölüm gözlenir(4).

Enzim replasman tedavisinin (ERT) erken dönemde başlanması kardiyak, renal sistemlerde ve plazmada olumlu etkilere sahiptir. Renal sistemde özellikle

proteinüri başlamadan önce tedavinin başlanması son dönem böbrek yetmezliğine gidişi önlemektedir (5).

Bu nedenle, hastalığın patogenezinin fetal hayatta başladığı ve tedavi edilmediğinde hayatı tehdit eden problemlere yol açtığı düşünülürse, hastalığın erken dönemde saptanmasının önemi daha iyi anlaşılabacaktır.

Fabry hastalığı ile ilgili çalışmalar daha çok erişkinlik döneminde ve son dönem böbrek yetmezliğine girmiş, hemodiyalize giren ya da renal transplantasyon yapılmış hastalar arasında yapılmıştır(6) Ancak çocukluk döneminde çok kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılmış çalışmalarda proteinürinin erken çocukluk döneminde başlayıp(7), büyük çocukluk ya da adolesan dönemde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebileceği görülmüştür(8, 9).

Bu çalışmada histopatolojik değişikliklerin ve proteinürinin çocukluk çağında başladığı düşünüldüğünde, çocuklarda nedeni bilinmeyen proteinüri olgularında Fabry hastalığının taranması sayesinde hastalığın prevalansının saptanması, hastalara erken dönemde tanı konulması sayesinde hayatı tehdit eden komplikasyonların önlenmesi ve saptanan çocuklarda aile taraması ile hasta bireylerin saptanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lizozomal depo hastalıkları

Organizmaların fizyolojik yaşam döngülerinin sağlanabilmesi, hücrelerin içinde yapım ve yıkım olaylarının dengede kalabilmesine bağlıdır. Vücutta bu yapım yıkım metabolizması çoğunlukla retikuloendotelial sistemde bulunan lizozomlarda gerçekleşmektedir.

Lizozomlar, hücrelerin yaşam döngülerini sağlayabilmesinden sorumlu, çalışması için düşük pH'lı ortama ihtiyaç duyan yıkım enzimleri içeren hücre içi organellerdir. Lizozomların fonksiyonlarında gelişen problemler, sayıları 50'nin üzerinde olan ve ortak bir patogenezi paylaşan, geniş spektrumlu klinik bulgular oluşturan lizozomal depo hastalıklarına neden olmaktadır.

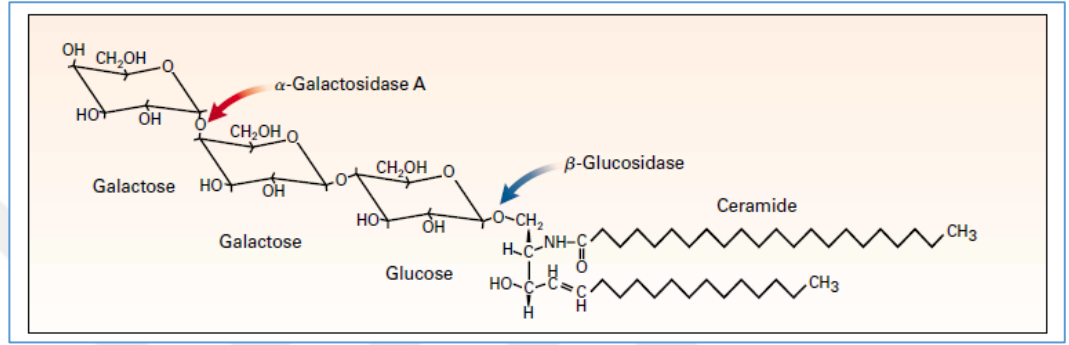
Lizozomal depo hastalıkları biriken substratın türüne göre 4 ana grup hastalıktan oluşmaktadır. Bunlar: sfingolipidozlar, mukopolisakkaridozlar, mukolipidozlar ve lipid depo hastalıklarıdır.

2.2. Fabry hastalığı

Fh; ilk olarak 1898 yılında, Almanya'da Fabry ve Londra'da Anderson tarafından birbirlerinden bağımsız olarak çalışan iki doktor tarafından hastalarında gördükleri 'angikeratoma corporis diffusum' ile tanımlanmıştır. Bu tanımlamadan sonra Fh'nin gelişmesinden sorumlu organelin lizozomlar olduğu saptanmıştır.

Fh lizozomal depo hastalıkları içerisinde Gaucher hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen, tüm ırk ve etnik popülasyonları tutan, X'e bağlı geçen bir

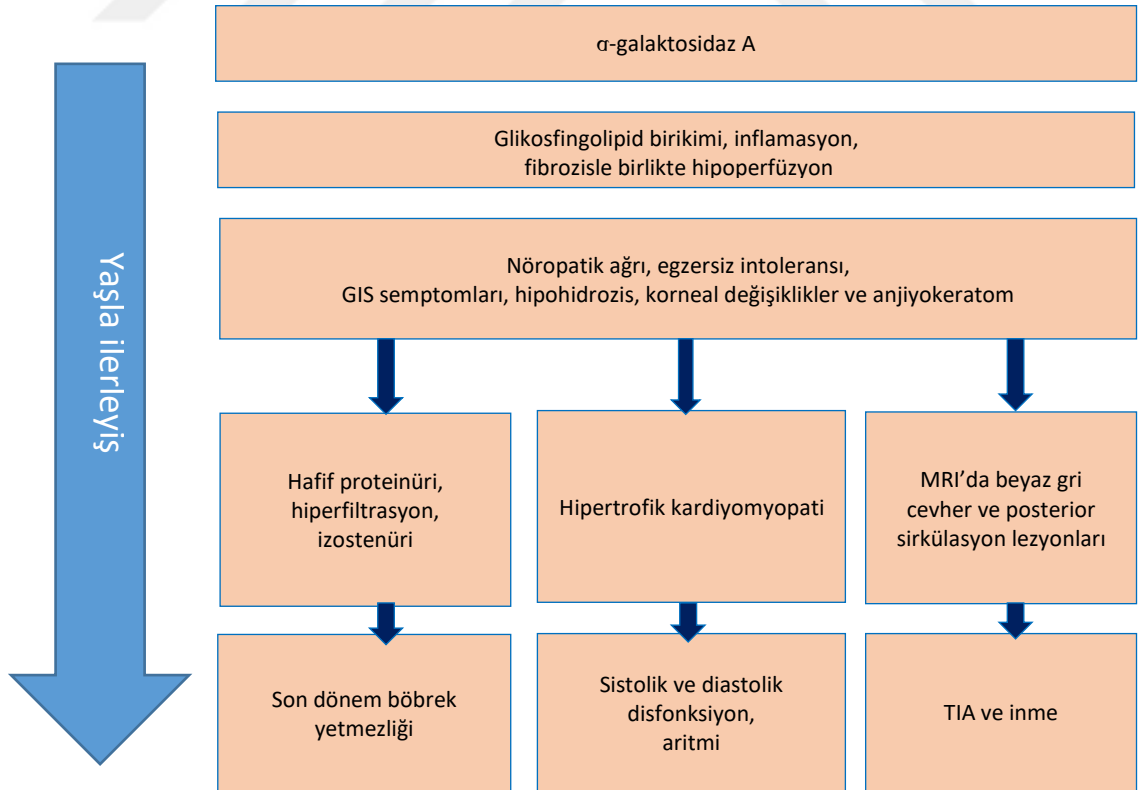
hastalıktır. α -galaktosidaz A (α -GAL A) enziminin eksikliği nedeniyle vücutta hücrelerin içinde ilerleyici olarak sistemik glikosfingolipid birikimi, özellikle GL-3 maddesinin birikimine neden olur (Resim1).



Resim 1. Globotriaçilseramid (Galaktozil-Galaktozil-Glukozil-seramid). Kırmızı okla gösterilen Fabry hastalığında eksik olan α -GAL A enzimi, seramide bağlı 3. Şeker bağındaki galaktozu uzaklaştırır. Mavi okla gösterilen β -Glukosidaz enzimi eksikliğinde Gaucher hastalığı gelişir(4).

Tip 1 ‘Klasik’ hastalık α -GAL A enzim aktivitesinin % 1 den az olduğu erkek hastalarda görülür. Kadınlarda, rastgele X inaktivasyonuna bağlı olarak değişik derecelerde hastalık bulguları gözlenebilir. Diğer lizozomal depo hastalıklarından farklı olarak bu enzim substratı endotelial, peritelial ve kan damarlarının düz kas lizozomlarında birikerek, kardiyovasküler, renal, nörolojik sistemlerde başlangıçta hücresel düzeyde işlev bozukluklarına yol açarak, ilerleyen dönemlerde hücre ölümü ve inflamasyona sekonder gelişen, farklı şekillerde, hayatı tehdit edebilen klinik bulgular ortaya çıkarır. Klasik Fh’de hiç enzim aktivitesi bulunmayan hemizigot bireylerde semptomların başlangıcı

çocukluk ya da adolesan dönemde sırasıyla ekstremitelerde parestezi/ağrı, göz bulguları, gastrointestinal sistem bulguları, cilt ve mukozalarda anjiyokeratomlar, proteinüri ve tinnitus şeklindedir (Şekil 1) (10). Korneal opasiteler de yine erken bulgular arasında yer almaktadır. Genellikle semptomların çok küçük yaşlarda olmadığı bilinir, ancak ilk bulgu şeklinde ortaya çıkan akroparestezi ve nöropatik ağrının en küçük 2 yaşında saptandığı olgular mevcuttur(11). Prenatal dönemde yapılan çalışmalarda da organlarda GL-3 depolanmasının başladığı ve fetüste korneal incilerin saptandığı olgular rapor edilmiştir(12, 13). Tedavi edilmeyen olgularda son dönem böbrek yetmezliği, kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar hastalığın morbidite ve mortalitesini oluşturmaktadır (Şekil 1) (10).



Şekil 1. Yaşla birlikte Fh'de gelişen klinik bulgular

Heterozigot kadın hastalarda ya da tip 2 ‘geç başlangıçlı’ hastalıkta çocukluk ve ergenlik döneminde asemptomatik olsa da ilerleyen yaşlarda son dönem böbrek yetmezliği, ağır kardiyak hastalık geliştirebilirler.

2.3 Epidemiyoloji

Fh, tüm etnik köken, ırk ve demografik gruplarda görülür. Erkeklerde, insidansın 1:50000 olduğu tahmin edilmektedir. Son yapılan çalışmalarda, yaşamın daha geç dönemlerinde gözlenen, klasik olmayan, hafif formların daha sık görülmesinde rağmen, hastalığın insidansının 1:40000 ile 1:117000 arasında değiştiği gözlenmiştir (14). Hastalığın farkındalığı ve tarama programlarının sayısı arttıkça prevalansın daha fazla saptanması beklenmektedir (15). İtalya’da 37.100 erkek yenidoğanda yapılan bir taramada ise 11 geç başlangıçlı, bir klasik tip toplam 12 Fh saptanmıştır (1/3.100) (16). Amerika Birleşik Devletleri’de yürütülen yenidoğan tarama programları yüksek hızlı geç başlangıçlı vakaların erkeklerde yaklaşık 1:3000 ile 1:7800 arasında olduğu saptanmıştır. Tayvan’da ise erkek yenidoğanlarda frekansı 1:1500 kadar yüksek bulunmuştur (17). Nedeni bilinmeyen inme ya da açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi bulunan erkek hastalarda %3-4 oranında Fh saptanmaktadır (10).

Türkiye’de hemodiyaliz hastalarında yapılan tarama çalışmalarında prevalans yaklaşık birbirleriyle aynı bulunmuş olup; 3985 hastada %0,1, 2171 erkek hastada %0,18’dir(18).

2.4 Patogenez

Fh, lizozomlardaki α -GAL A enziminin tam yokluğu ya da aktivitesinde azalma sebebiyle, GL-3 ve galaktozilseramid maddeleri başta olmak üzere nötral glikosfingolipidlerin hücre içinde birikmesiyle oluşur. Bu depolanma ilerleyici şekilde devam etmektedir. Diğer lizozomal hastalıklardaki birikimden farklı olarak, GL-3 vasküler endotel, vasküler düz kas hücrelerinde olmaktadır. Bu birikim hücre ve dokularda patolojik düzeyde inflamasyon, fibrozis ve organ disfonksiyonu yaparak, hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Bazı vakalarda klinik bulgular ortaya çıktığında dokularda geri dönüşümsüz hasar çoktan meydana gelmiştir (10).

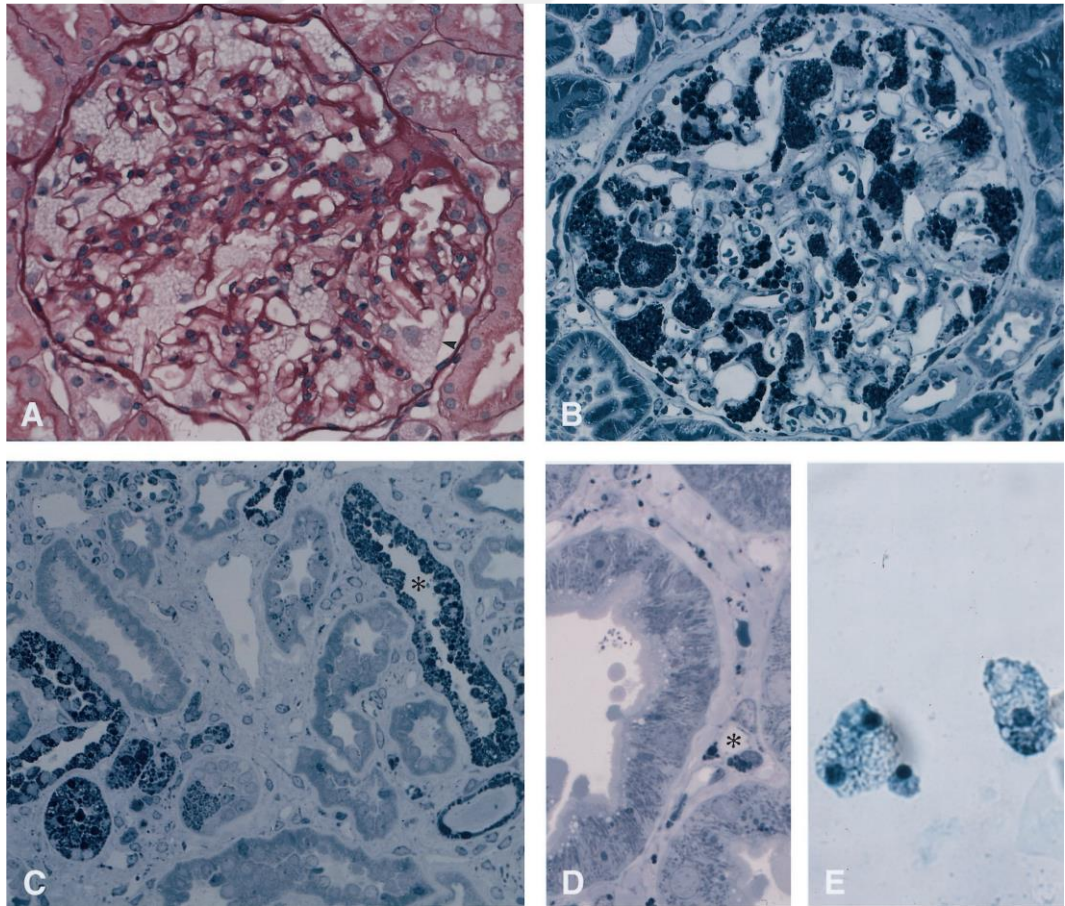
Endotel düzeyindeki birikimin periferik sinirlerde, spinal kord, arka kök ganglionlarında kötü perfüzyon nedeniyle akroparestezi ve diğer ağrılara yol açtığı düşünülmektedir(19).

Kalp tutulumu GL-3' ün kalbin tüm hücresel yapılarında birikimi şeklinde olur (miyositler, ileti sistemi hücreleri, valvular fibroblastlar, endotel hücreleri ve damarsal düz kas hücreleri). Ancak bu kronik birikimin, toplam kalp kitlesinin sadece %1-2'si kadar olduğu halde bulgu vermesi apoptozis, nekrozis, fibrozis ve hipertrofi ile sonuçlanan diğer yolakların aktive olduğunu düşündürür(20).

Serebrovasküler olay kalp kaynaklı embolizm yanında, damar duvarında glikolipid depolanmasına bağlı olarak koagulasyon yolağının aktive olması nedeniyle de olabilir (21). Arteria carotis communisin intimasında kalınlaşma, serebrovasküler otoregulasyonda anormallikler ve posterior serebral

dolaşımdaki serebral hiperperfüzyona bağlı serebral dolaşımdaki bozulma nörovasküler tutulum patogenezinde önemli rol oynamaktadır(22).

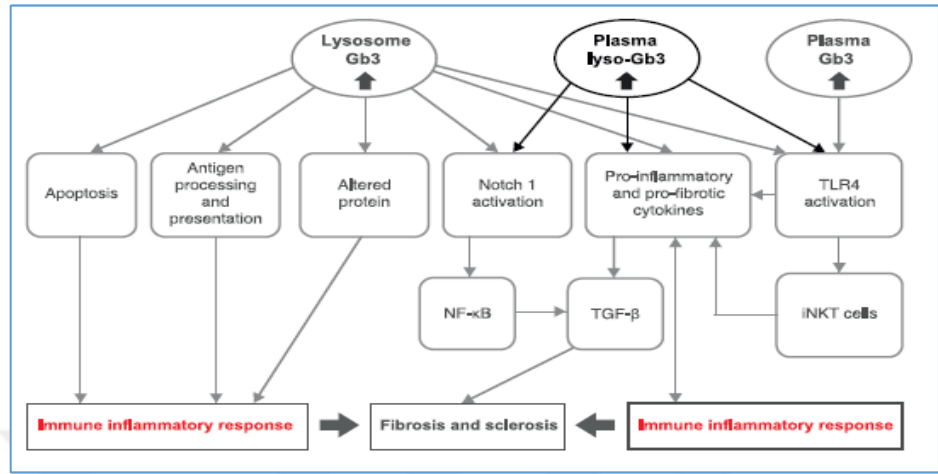
Fabry hastalarında GL-3' ün renal endotelde, podositlerde ve mesengial hücrelerde depolanması daha önce gösterilmiştir (Resim 2) (23). Ancak bu kanıtlanmış olan patolojilerin renal hastalığın patogenezine nasıl katkıda bulunduğu henüz net olarak aydınlatılamamıştır.



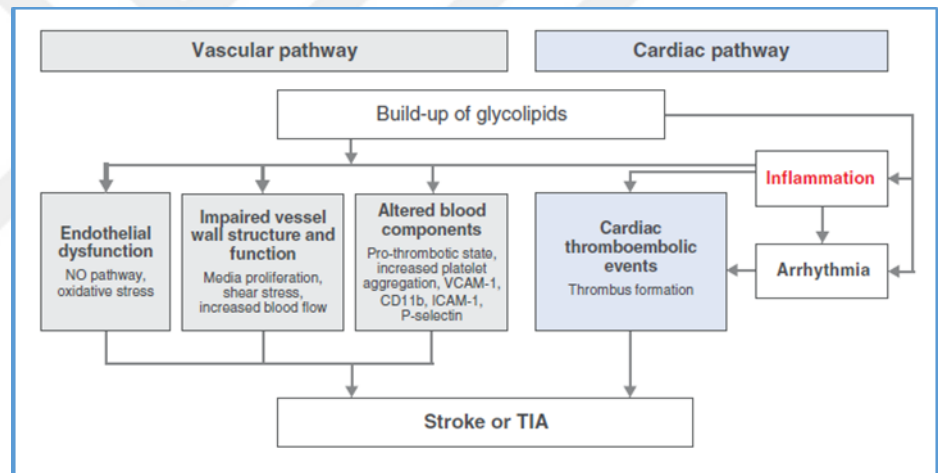
Resim 2. Fabry hastalığında görülen renal patolojiler. A. Podositlerde glikolipid birikimi (ok) ve orta derecede mezengiyal depolanma (PAS boyası, x 80 büyütme). B. Glomeruler podositlerde glikolipid birikimi (Toluidin mavisi boyası, x 80 büyütme). C. Distal tubullerdeki podositlerde glikolipid birikimi (*).

glikolipid inklüzyon cisimleri (yıldız) ve interstisiyel fibrozis (Toluidin mavisi boyası, x 80 büyütme). D. Peritübuler endotelial kapiller hücrelerde glikolipid depolanması (yıldız; Toluidin mavisi boyası, x 80 büyütme). E. Bir Fabry hastasındaki vakuollü üriner sistem epitel hücreleri (Papanicolaou boyası x 160 büyütme)(23)

Yapılan histopatolojik bir çalışmada yaşla birlikte podositlerde GL-3 birikiminin ilerlemesi, podosit ayaklarının genişlemesi ve proteinürinin, Fabry nefropatisinin ilerlemesinde önemli role sahip olduğunu düşündürmüştür (24). Son zamanlarda Fh'nin patogeneziyle ilgili bazı gelişmeler bulunmuştur. Eylül 2017'de yayınlanmış İtalya'da yapılan bir çalışmada Fh'de inflamatuvar yolların rol oynadığı bildirilmiştir. Metabolize edilemeyen glikolipid moleküllerinin lizozomlarda birikmesi immunolojik kaskadları patolojik olarak aktive eder. Aynı zamanda lökositlerde ve dentritik hücrelerde toll-like reseptörler ile GL-3 karşılaşması sonucunda inflamasyon, proinflamatuvar ve fibrosis kaskadı başlatılarak renal fibrozise yol açmaktadır. Burada kaskadı başlatan GL-3 antijen olarak görev aldığı düşünülmüştür (Şekil 2) Yapılan endomiyokardiyal biyopsilerin incelenmesi sonuçlarında da benzer patogenezin kalpte de rol aldığı düşünülmektedir (Şekil 3) (25).



Şekil 2. Fabry hastalığında doku hasarının patojenezinin hipotezi(25).



Şekil 3. Fh' de inme patogenezi

2.5 Klinik Bulgular

Hastalığın oldukça geniş spektrumda klinik semptomları vardır ve bunların bir kısmını erken çocukluk döneminde göstermektedir (Tablo 1) (14).

Tablo 1. Fabry hastalığının yaşlara göre klinik bulgu ve semptomları

Çocukluk ve adolesan dönem (≤16 yaş)	•Nöropatik ağrı •Oftalmolojik anormallikler(kornea vertisillata ve tortiyoze retinal damarlar) •İşitme sorunları •Dishidrozis (hipohidrozis ve hiperhidrozis) •Sıcak ve soğuk hipersensitivitesi •Gastrointestinal sorunlarda karın ağrısı •Letarji ve yorgunluk •Anjiyokeratomlar •Renal ve kardiyak bulguların başlaması (mikroalbuminüri, proteinüri, anormal kalp hızı değişkenliği gibi)
Erken erişkinlik (17-30 yaş)	•Yukarıdaki değişkenlerin ilerlemesi •Proteinüri ve ilerleyici böbrek yetmezliği •Kardiyomiyopati •Geçici iskemik ataklar, inme •Yüz dismorfizmi
Geç erişkinlik (< 30 yaş)	•Yukarıdaki klinik bulguların kötüleşmesi •Kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi, anjina, aritmi ve dispne) •Inme ve geçici iskemik ataklar •Osteopenia ve osteoporoz

Belirtilerin/bulguların en erken görülebildiği yaşlara bakıldığında (literatürden toplanan vakalar) prenatal dönemden başlayıp 4 yaş gibi çok erken yaşlarda birçok veri elde edilmiştir (Tablo 2) (17).

Tablo 2. Yaşlara göre Fh ile ilişkili bulgular (17).

Fabry ilişkili belirti ve bulgular	Raporlanan en küçük yaş
GL-3 depolanmasının biyopsi ile saptanması	Prenatal
Korneal inciler/vertisillata	Prenatal/yenidoğan
Gastrointestinal problemler (bulantı, kusma, ishal, kabızlık ve karın ağrısı)	1,0 yaş
Erkeklerde yavaş büyüme (ortalama boy/kilo < 50 persentil)	2,0 yaş
İntermitan akroparestezi/nöropatik ağrı (stres, ısı, yorgunluk ve egzersiz ile tetiklenen)	2,0 yaş
Hipohidrozis ya da anhidrozis	2,5 yaş
Nöropatik ağrılı Fabry krizleri (tipik olarak ellerden başlar, proksimale yayılabilir)	2,5 yaş
Sıcak, soğuk ve/veya egzersiz intoleransı	3,5 yaş
Retinal vasküler kıvrılmalar	4,0 yaş
Tinnitus/vertigo	4,0 yaş
Glomerüler filtrasyon hızında azalma	4,0 yaş
Elektrokardiyogramda T-dalga inversiyonu	4,0 yaş
Önemsiz kardiyak kapak hastalığı	4,0 yaş
Anjiyokeratom	4,4 yaş

Fh ağır klasik fenotip ile karşımıza çıkabildiği gibi akroparestezi ve karakteristik cilt lezyonlarının olmadığı fakat son dönem böbrek yetmezliği,

kardiyak tutulum ve geçici iskemik atakların gözleendiği varyant form şeklinde de karşımıza çıkabilir (26-28).

Tablo 3. Fh'de çeşitli klinik formların klinik özellikleri (29)

Tutulum	Klasik	Renal Varyant	Kardiyak Varyant
Başlangıç yaşı	4-8 y	>25 y	>40 y
Ortalama yaşam süresi	41 y	>60 y	>60 y
Anjiyokeratom	++	–	–
Akroparestezi	++	–/+	–
Hipohidrozis/anhidrozis	++	–/+	–
Korneal/lentiküler opasite	+	–	–
Kalp	SVH/Iskemi	SVH	SVH/miyopati
Beyin	GİA/inme	–	–
Böbrek	SDBY	SDBY	Proteinuri
α -Gal A ⁴ enzim aktivitesi	<1%	>1%	>1%

SVH, sol ventrikül hipertrofisi; GİA, geçici iskemik atak; SDBY, son dönem böbrek yetmezliği; α -Gal A, alfa-Galaktosidaz A; +, var, –, yok

Ancak, hastalığın geniş, özellikli olmayan semptomlarının olması ve hekimlerin hastalığı iyi tanımaması sebebiyle ilk semptomun başlamasından sonra tanının konulması en az 3 yıl, ama daha çok 20 yılın üzerinde gecikmektedir (3, 11, 30). Fh bulunan 366 olgunun incelendiği bir çalışmada hastalığın ilk semptomunun ortaya çıkışından tanının konulmasına kadar geçen süre; erkeklerde ortalama 13,7 yıl, kadınlarda 16,3 yıl olarak gösterilmiştir(3). Bu gecikmeden dolayı hastalığın komplikasyonu olarak son dönem böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, inme gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Fh'de beklenen yaşam süresinin kadınlarda 15 yıl, erkeklerde 20 yıl daha düşük olduğu saptanmıştır(1).

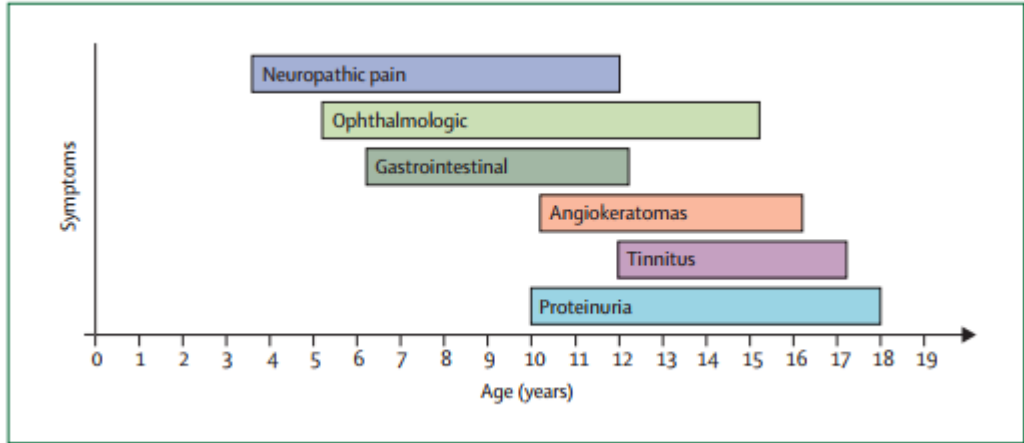
Hastalığın prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte erkek canlı doğumlarda 40000 ile 117000 de 1 olduğu söylenmektedir(31). İtalya'da yapılan yenidoğanlarda lizozomal depo hastalığı taramasında Fh'nin insidansı 1/8882 olarak saptanmıştır(32).Türkiye'de prevalans bilinmemektedir.

Atipik hemizigotlarda ise parsiyel enzim aktivitesi bulunduğundan dolayı, bu kişiler asemptomatik yaşabilir ya da hayatlarının geç dönemlerinde bulgular ortaya çıkarabilir (4).

2.5.1 Klasik Fabry Hastalığı

2.5.1.1 Erkek olgular

Belirtilerin başlangıcı çocukluk ve adölesan dönemde ekstremitelerin ciddi ağrılı krizleriyle giden akroparestezi, vasküler kütanöz lezyonlar (anjiokeratomlar), hipohidrozis ve karakteristik korneal, lentiküler opasiteler ile olur. Proteinürinin erken başlamasına karşın renal yetmezlik hayatın 3.-5. dekatları arasında gözlenir (Şekil 4). Ölüm çoğunlukla renal hastalığın komplikasyonlarından, kardiyak tutulumdan ve/veya serebrovasküler hastalıktan meydana gelir.



Şekil 4. Hasta erkeklerde farklı klinik durumların ortaya çıkış yaş aralıkları

Anjiokeratom: Anjiokeratomlar Fh'nin erken bulgularındandır. Anjiokeratomlar ayrı ayrı noktasal beneklenmeler tarzında cildin yüzeyel tabakalarında görülen koyu kırmızı ve mavi-siyah damarsal genişlemelerdir. Bu damarsal lezyonlar cilt ile aynı seviyede ya da biraz ciltten kabarık olabilir. Basmakla solmazlar. Geniş lezyonlarda hiperkeratoz olabilir. Lezyonlar genellikle

küme halinde umblikus ve dizler arasında, kalçalarda, anüsde, sırtta, penisde, skrotumda bilateral simetrik olur. Bununla birlikte ağız mukozası, konjunktiva ve diğer mukozaların da tutulumu görülebilir.

Bu lezyonların genişlik ve sayıları yaş ile artar. Hastalıktan etkilenmiş 714 bireyden (345 erkek, 369 kadın) sağlanan bilgiler eşliğinde bu lezyonların erkeklerin % 66' sında kadınların % 36' sında görüldüğü söylenebilir(33, 34). Klasik Fabry hastası olarak sadece cilt lezyonları olan hastalar rapor edilmiştir. Bu açıdan özellikle umblikus, skrotum muayenesi önemlidir.

Ağrı (akroparesteziler): Çocukluk ve erken adölesan dönemlerinde ekstremit distallerinde krizler şeklinde ağrı atakları gözlenebilir. Klinik olarak hastalığın başladığının habercisidir. Bu ağrılı krizler dakikalar ile günler arasında değişen sürelerde olmakla birlikte egzersiz, yorgunluk, duygusal stres ve ısı değişiklikleri ile tetiklenebilir. Genellikle ağrı ekstremitelerin proksimal kısımlarına ve vücudun diğer kısımlarına yayılır. Abdominal ve yan ağrısı renal kolik veya apandisit taklit edebilir. Ağrılı krizlerin sıklık ve ciddiyeti yaş ile artar ve bazı hastalarda intihar etme düşüncesi oluşabilir. Akroparesteziler periferik sinirlerin beslenmesini sağlayan damarlarda glikosfingolipid depolanmasından kaynaklanır.

Anhidrozis: Anhidrozis veya daha sıklıkla hipohidrozis erken ve sabit bir bulgudur. Hipohidrozis Fabry hastalarından kadınların % 12' sinde erkeklerin % 6.4' ünde görülür(35).

Göz tutulumu: Göz tutulumu kornea, lens, retina ve konjuktivayı içerir. Etkilenmiş erkek hastalarda ve heterozigot kadınlarda “kornea vertisilata” olarak isimlendirilen korneal opasite bulunur. En erken korneal lezyon subepitelyal tabakada diffüz bulanıklıktır. Opasiteler korneanın merkezinden periferine doğru sarmal şerit şeklinde uzanırlar. Bu helezon benzeri opasiteler tipik olarak beyaz ile kahverengi arasındaki bir renkte donuk olarak görülürler(36).Kornea vertisilata oftalmolojik inceleme yapılmış Fabry hastalarından; kadınlarda % 77, erkeklerde % 73 oranında görülür(37). Konjuktival ve retinal damarlarda anevrizmal dilatasyon ve aşırı kıvrılmalar gözlenebilir(36, 37).

Kardiyovasküler ve veya serebrovasküler hastalık: Daha çok orta yaşlı klasik fenotipe sahip erkek hastalarda ortaya çıkar. İlerleyici kardiyovasküler tutulum; özellikle renal yetmezliğin transplant ya da diyaliz ile tedavi edilmesiyle, mortalite ve morbiditenin esas nedenini oluşturur.

Mitral yetmezlik çocukluk ya da adölesan dönemde olabilir. Sol ventriküler dilatasyon ve kapak tutulumları erken bulgular olarak karşımıza çıkarlar. ST segment değişiklikleri, T dalga inversiyonu, intermitan supraventriküler taşikardi, kısa PR intervali gibi disritmiler ileti sisteminin infiltrasyonu nedeniyle oluşabilirler.

Miyokardiyal depolanma sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Ekokardiyografi (EKO) interventriküler ve sol ventriküler kalınlaşmayı gösterir(38). Sol ventrikül ve interventriküler septum hipertrofisi ilerleyicidir ve

hipertrofik kardiyomiyopatiyi andırır. Ayrıca erkeklerde kadınlardan daha erken yaşlarda görülür(39).

Serebrovasküler tutulum: Fabry hastalarında multifokal küçük damar tutulumuna bağlı olarak, tromboz, geçici iskemik atak, baziller arter anevrizması, konvulziyonlar, hemipleji, hemianestezi, afazi ve serebral kanama meydana gelebilir(40).

Gastrointestinal sistem: Fh, barsakta kılcal damarlarda ve otonomik ganglionlarında olan glikosifingolipid birikimi nedeniyle episodik diyare, bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı ve/veya intestinal malabsorpsiyona yol açar (41). Radyografik değerlendirmeler ile ödematöz kalınlaşmış kolonik katlantılar, ince barsakta dilatasyon, ve kolonda haustrasyon kaybı gösterilebilir (29).

Solunum Sistemi: Olgularda kronik bronşit, wheezing ve dispne şeklinde pulmoner tutulum gözlenebilir. Kardiyak ve renal tutulum olmadan primer pulmoner tutulum tanımlanmıştır. Bu hastalarda solunum fonksiyon testleri çoğunlukla obstrüktif tiptedir. Ancak erkek hastalarda restriktif ve obstrüktif tipte solunum fonksiyon testi bulguları olabilir (42).

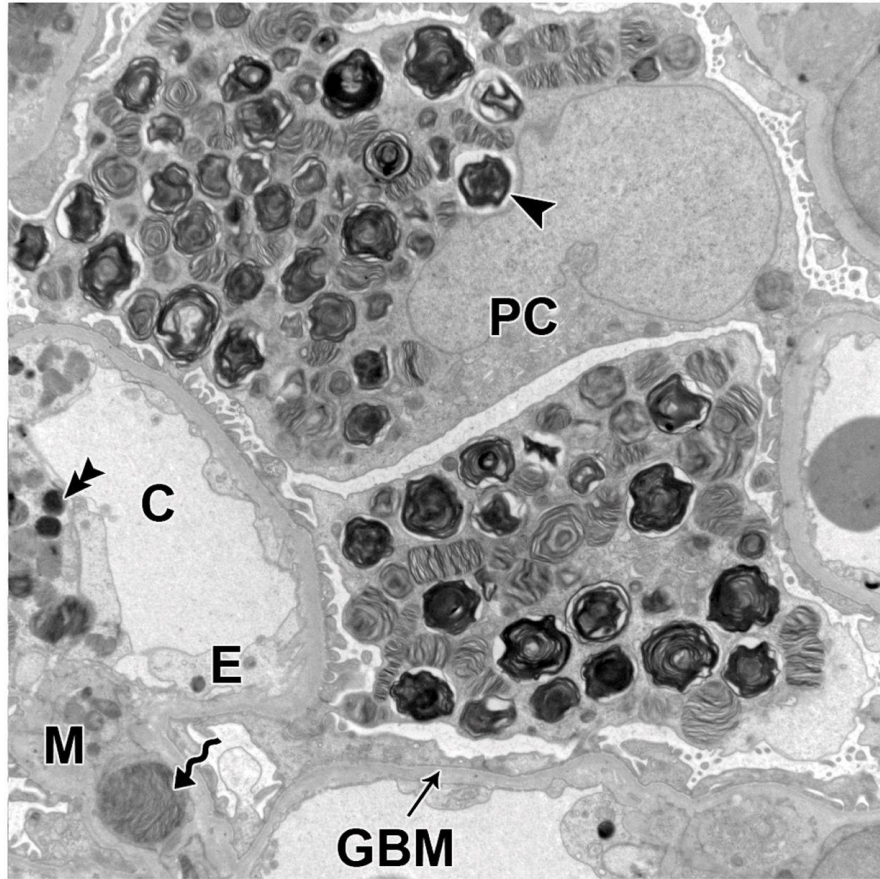
Vasküler: Adölesan dönemde hipoproteinemi olmaksızın alt ekstremitelerde gode bırakan ödem ve varisler vasküler tutulumun diğer klinik bulgularıdır. Başlangıçta gode bırakan ödem geri dönüşümlü olsa da lenf damarları ve lenf nodlarında progresif glikosifingolipid birikimi zamanla tedavisi

güç lenfödem oluşmasına neden olur. Ayrıca varikosel, hemoroid ve priapizm de bildirilmiştir(42).

VIII. Kranial sinir tutulumu: Yüksek frekanslı işitme kaybı, tinnitus ve baş dönmesi raporlanmıştır (43).

Psikolojik Tutulum: Depresyon, anksiyete, ciddi yoksunluk ve hayat kalitesini etkileyecek psikolojik sıkıntılar hastalıktan etkilenmiş bireylerde bildirilmiştir.

Renal tutulum: Fabry hastalığı, böbreklerde ilerleyici glikosfingolipid birikimi, azotemi ve renal yetmezliğe yol açar (Resim 3) (24). Fh'de çocukluk ve adolesan dönem boyunca idrar sedimentinde protein, eritrosit, yağ damlacıkları ve karakteristik “Malta Haçı” görünümleri olur. Proteinüri ve tubuler reabsorbsiyon, sekresyon ve ekskresyondaki bozulma zamanla ilerler. Poliüri ve nadiren de olsa diyabet insipit benzeri durum gelişebilir.



Resim 3. Bir Fabry hastasından yapılan böbrek biyopsisinde; glomerüler podositlerde (ok ucu), endotel hücrelerinde (çift ok ucu) ve mesangial hücrelerde (eğri ok) GL-3 inklüzyonları gösterilmektedir. Kısaltmalar: PC: podosit, C: kapiller lumen, E: endotelyal hücre, M: mezangiyum, GBM: glomerular bazal membrane(24)

Hasta erkeklerin çoğu, hasta kadınlarınsa %15-20'sinde ağır ya da son dönem böbrek yetmezliği gelişir(44) ve bu hastaların hemen hepsinde belirgin proteinüri saptanır(45).

Anjiyokeratoma korporis diffusum ilk kez 1898 yılında Fabry tarafından tanımlanmış olup(46), Fh'de renal patoloji ancak yaklaşık 50 yıl sonrasında Pompen ve arkadaşları tarafından 3 erkek kardeşte yaptıkları otopsiler sonrasında tanımlanabilmiştir(47). Daha ayrıntılı tanımlamalar daha sonra yayınlanan Fabry hastası çocuklardan yapılan biyopsilerle Desbois, Gubler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (48, 49). Fabry hastası bir fetüsten yapılan

otopside GL-3 inklüzyonları özellikle podositlerde olmak üzere böbrek hücrelerinde, aynı zamanda kalpte, korneada ve plasentada da bulunmuştur (50).

Fh'de renal tutulumla ilgili ilk ve en sık bulgu idrarda albumin atılımıdır ve klinik erken hiperfiltrasyon şeklinde başlayıp, albuminüriden masif proteinüriye ilerleyiş ve en son aşamada böbrek yetmezliği şeklinde olur.

Proteinüri, Fabry nefropatisinde ilk klinik bulgulardan bir tanesidir, nadiren de olsa çocukluk çağında başlayabilir; literatürde 2 yaşında ve 10 yaşında proteinürisi ile Fh tanısı almış vakalar mevcuttur (7, 51). Son dönem böbrek yetmezliğinde genellikle 3 ile 5. dekatta gelişir (52), ancak 16 yaşında bile erkenden son dönem böbrek yetmezliği gelişen vakalar mevcuttur (51).

Hastalığın histopatolojisi ise erken dönemde glomerül ve distal tübüldeki vasküler epitelyal hücrelerde lipid birikimi, geç dönemde mezangiyal genişleme, glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve intersitisyel fibrosis şeklinde kendini gösterir (53). Tondel ve arkadaşlarının 7-18 yaş arasındaki 9 semptomatik hastada yaptığı böbrek biyopsilerinde renal morfolojik değişiklikler incelenmiş, normal renal fonksiyonlara rağmen glomerüler ve vasküler değişikliklerin geliştiği gözlenmiştir(18).

Yapılan histopatolojik çalışmalarda daha proteinüri başlamadan, çocukluk çağında podositlerde Fh'ye özgül bulgular oluşmaya başladığı saptanmıştır. Tondel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ERT alan hastalarda düzenli olarak albumin/kreatinin oranlarını incelenmiş ve bu oranların hastalığın ilerleyişi ve tedaviye yanıtı hakkında bilgi verdiği saptanmıştır. Albumin/kreatinin oranı

normal aralıkta olsa bile tedavi yanıtının saptanmasında değerli olduğunu belirtilmektedir. Aynı zamanda, ERT altında podositlerdeki GL-3 birkiminin azalması ile albumin/kreatinin oranındaki düşüşün paralel olduğu gösterilmiştir (54).

Proteinüri, renal fonksiyonların kötüleşmesinde güçlü bir prognostik faktördür (5, 55) . Arends ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyiş hızının etkilenmesinde de bağımsız bir risk faktörüdür (56). Bu çalışmada tedavi başlangıcında proteinürisi olanlarda, olmayanlara göre Glomerüler filtrasyon hızı'nda (GFR) daha fazla düşüş olduğu gösterilmiştir. Hatta proteinüri şiddeti arttıkça, GFR'deki düşüş te daha fazla olmaktadır. Hafif proteinürisi olanlarda GFR'deki azalma -0,9 ml/dk/1,73 m²/yıl iken, ağır proteinürisi (>1gr/gün) olanlardaki azalma -1,5 ml/dk/1,73 m²/yıl olarak saptanmıştır (56).

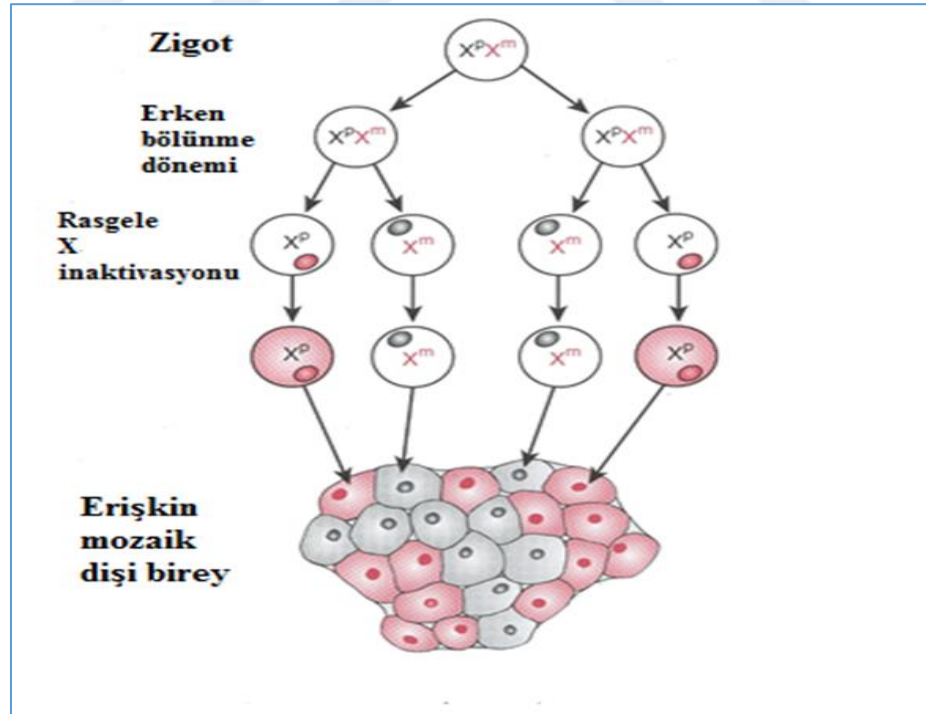
Proteinürinin erken saptanması, hastanın tedaviden fayda görme oranı açısından da önem kazanmaktadır. Ne var ki; Banikazemi'nin yaptığı bir çalışmada, GFR <55 ml/dk/1,73 m² olanların tedaviden en az oranda fayda gördükleri saptanmıştır (57).

2.5.1.2 Heterozigot (taşıyıcı) kadınlar

Fh'den Xq22.1'de bulunan, α-GAL A enzimini kodlayan GLA geni sorumludur. X'e bağlı geçişli hastalıklarda heterozigot kadınlar asemptomatik gözlenir. Ancak, Fh'de erkeklerden daha geniş klinik spektrum gösteren kadın

hastalar mevcuttur. Hastalık bu hastalarda daha geç yaşlarda başlar ve yavaş ilerler (58).

Aseptomatik beklenen kadın hastalarda da klinik belirti ve bulguların ortaya çıkışı rastgele X kromozom inaktivasyonu (Liyonizasyon Hipotezi) ile açıklanır (Resim 4). X kromozom inaktivasyonu dişilerde her hücredeki kromozomundan bir tanesinin rastgele inaktive edilmesidir. X inaktivasyonunun mekanizması, DNA metilasyonudur ve X inaktivasyon merkezinden denetlenir (59). Bu bölgede inaktivasyondan sorumlu olan XIST (X İnactive Specific Transcript) geni, Xq13 bölgesinde bulunmaktadır. Mutasyon içermeyen GLA gen kopyasını taşıyan ve inaktive edilen X kromozomunun miktarına göre organın hastalık tutulumu belirlenir.



Resim 4. Liyonzasyon Hipotezi' ne göre bir dişi bireyin erken embriyonik dönemde anne yada babasından gelen herhangi bir X kromozomu inaktive edilir. Erken embriyonik dönemde olan bu inaktivasyon rastgele olarak meydana gelir. X kromozomu

inaktive olan hücrelerin çoğalmasıyla meydana gelen doku ve organlarda hep aynı X kromozomu inaktive olmuştur. Böylelikle erişkin dışı bireyde farklı X kromozomlarının inaktive olduğu mozaik yapı söz konusudur (59).

2.5.2 Fabry Hastalığının atipik varyantları

Rastlantısal olarak; klasik Fabry hastalarının hastalıktan ciddi olarak etkilendikleri yaşlarda oldukları halde, halen bulgu vermeyen Fabry olguları saptanmıştır. Bu hastalarda klasik Fabry hastalarının aksine saptanabilir rezidüel α -Gal A enzim aktivitesi mevcuttur. Kalp, böbrek ya da her iki organın birden etkilendiği, daha geç bulgu veren veya rastlantısal olarak saptanan bu Fabry hastalığı tipine “Varyant Fabry Hastalığı” denmektedir(60, 61).

Kardiyak varyant 6 ile 8. dekata kadar bulgu vermemekle birlikte bu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, mitral yetmezlik ve/veya kardiyomiyopati saptanır. Çoğu hasta hipertrofik kardiyomiyopati etyolojisi araştırıldığında saptanır. Kardiyak varyant Fabry hastalarında eşlik eden böbrek tutulumu olabilir. Kalp MRG da arka duvarda artmış gadolinium tutulumu ile genişleme saptanabilir. Post mortem çalışmalarda kalbin arka duvarında fibrozis dikkati çeker (62, 63)

Geç başlangıçlı hipertrofik kardiyomiyopatisi olan erkek hastalar incelendiğinde hastaların % 6.3’ünün 40 ya da daha küçük yaşlarda olduğu saptanmış ayrıca bu hastaların % 1.4’ünde düşük α -GAL A enzim aktivitesi ve GLA gen mutasyonu saptanmıştır (28). Fabry hastalığında kardiyak varyant erkek bireylerin yanı sıra kadınlarda da gözlenir(64, 65).

Renal varyant hastalar, genellikle kronik glomerulonefrit olarak yanlış tanı almış ve kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan son dönem böbrek yetmezliğindeki hastalardır. Hemodiyaliz hastaları ile yapılmış bir çalışmada saptanan altı Fabry hastasının beşinde; anjiokeratom, akroparestezi, hipohidrozis veya korneal opasite saptanmamıştır(27). Renal varyant hastalarda klasik Fabry hastalığının erken semptomları genellikle görülmez ve renal varyant hastalar tanı almayabilirler. Bunun için böbrek yetmezliği etiyolojisi bilinmeyen ve aydınlatılamamış hemodiyaliz ya da renal transplant hastalarında Fabry hastalığı araştırılmalıdır.

2.6 Tanı

Fabry hastalığının tanısı için en güvenilir tanı metodu erkek hastalarda plazmada, lökositlerde ya da fibroblast kültüründe α -GAL A enzim aktivitesinin düşüklüğünü göstermektir. Kadınlarda ise enzim aktivitesinin düşüklüğü taşıyıcılık için tanısal olsa da taşıyıcı kadınlarda enzim aktivitesi normal olarak saptanabilir. Bu yüzden kadınlarda en güvenilir yöntem GLA geninde moleküler analiz uygulanmasıdır (10).

Genetik analiz tanının kesin olarak konulmasını sağlar. Mutasyon tarama ve dizi analizi ile GLA genindeki mutasyonların hemen tümü saptanabilmektedir(66).

2.7 Fabry hastalığında enzim replasman tedavisi

Hastalığın şimdiye kadar bulunmuş en etkin tedavisi ERT'dir. ERT, Avrupa'da 2001 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 2003 yılında onay almıştır (10). Avrupa'da iki enzim preparatı mevcuttur. Agalsidaz alfa (Replagal®) insan hücrelerinden, agalsidaz beta (Fabrazyme®) ise hamster over hücrelerinden üretilmiştir.

Agalsidaz alfa ile 26 erişkin erkek hasta ile yapılan bir çalışmada 6 aylık ERT sonrasında ağrıda belirgin azalma, renal yapılarda gelişme (normal glomerül yüzdesinde artış), renal fonksiyonlarda iyileşme (kreatinin klerensinde artış), kardiyak iletide iyileşme ve plazma GL-3'te azalma olduğu saptanmıştır(52).

Agalsidaz beta ile yapılan benzer başka bir çalışmada 58 erişkin hastada 20 haftalık ERT sonrasında plazma ve doku GL-3 'te azalma saptanmış. Ağrı skorlarında azalma tedavinin 20. Haftasında azalmış olmakla beraber, 20 haftadan sonra plasebo grubu ile ERT alanlar arasında farklılık gözlenmemiştir(67).

'Fabry outcome Survey'de alınan 5 yıllık sonuçlarla agalsidaz alfanın belirgin bir şekilde sol ventrikül kitlesinde azalmaya, renal fonksiyonların stabil kalmasına ve ağrı ve hayat kalitesinde iyileşmeye neden olduğu saptanmıştır(68).

ERT'nin genel etkisine bakıldığında; ERT'nin GL-3 seviyesinde birçok organda normal düzeye çektiği saptanmıştır. Bu durumunda semptomatik faydasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür(14). Genel değerlendirmelerde hastalık şiddetine etkisine bakıldığında, en az 1 yıl ERT aldıktan sonra hastalık şiddetinde azalma olduğu saptanmıştır (69).

Hem agalsidaz alfa hem de agalsidaz beta ile tedavi alanlarda yapılan çalışmalarda kreatinin klerensindeki ve GFR'deki değerlerin korunduğu görülmüştür (70-73). Agalsidaz beta ile yapılan 54 aylık çalışmada, bazı hastalarda renal hastalığın ilerlediği görüldü; bunun ise ERT öncesi hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu (çoğunda belirgin proteinüri ve glomerüler skleroz mevcut) düşünülmüştür (74). Bu nedenle, gelecekte böbrek hastalığı gelişimini önlemek için proteinüri gelişmeden önce ERT başlanmalıdır (45).

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma Grupları

Bu çalışmaya, 2017-2018 yılları arasında , Ankara Gazi Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kayseri Erciyes Üniversitesi Çocuk Nefroloji polikliniklerinde idiyopatik proteinüri nedeniyle takip edilen 0-18 yaş arası çocuk hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilmesi düşünülen hastalar ve vasileri çalışmayla ilgili, çocuk ve ebeveyn için ayrı ayrı oluşturulan gönüllü onam formları ile bilgilendirilmiştir.

3.2 Klinik bilgi ve aile özellikleri

Hastaların poliklinik muayeneleri sırasında Fh ile ilişkili olabilecek semptomları ve ailede proteinüri, inme, miyokard infarktüsü varlığı sorgulanmıştır.

Hastalarla ilgili bilgileri kaydetmek amacıyla Resim 5'teki form şeklinde hazırlanmış kartlar kullanılmıştır.



İDİOPATİK PROTEİNÜRİ OLAN HASTALARDA FABRY
TARAMA ÇALIŞMASI

HASTA BİLGİ VE İZLEM KARTI



Rutin testleriniz için enjektöre alınan kan örneklerinden yukarıdaki her daire içine bir damla olacak şekilde yandaki şekilde kanı damlatınız. Daire içini tam doldurunuz, üst üste damlalar almayınız.

Hastanın Adı-Soyadı:

Eşlik eden semptom (akroparestezi, telenjiyektazi, terleme azlığı):

Yaşı/Doğum Tarihi:

Cinsiyeti: () Erkek () Kadın

Ailede proteinüri, KBY, erken MI, erken inme:

Proteinüri için Böbrek Patolojisi:

Proteinüri Miktarı:mg/m²/saat

Proteinüri takip süresi:

Kan Alım Tarihi:

Örnek Alım Merkezi :

Resim 5. Hasta bilgi ve izlem kartı

3.3 Laboratuvar incelemeleri: Kan ve idrar toplama prosedürü

Çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalardan rutin takipleri gereği topladıkları 24 saatlik/spot idrar örnekleri ve alınan kanlardan 1-2 damla kan örnekleri özel filtre kağıtlarına damlatılmıştır. DBS’de α -Gal A aktiviteleri normal kontrolün %40’ından daha düşük tespit edilen hastalardan EDTA içeren tüplere 10 cc kan alınarak lökosit içi enzim aktivitesi bakılması planlandı. Aynı hastalardan EDTA içeren tüplere 3 cc kan alınarak GLA geninde tüm gen dizi analizi yapılması planlandı. Random X-kromozomal inaktivasyon nedeniyle taşıyıcı kadın hastalarda enzim aktivitesi 0-normal düzey arası bir aralıkta tespit edilebilir. Şiddetle klinik ve aile öyküsünde Fabry hastalığı düşünülen kadın dializ hastalarında enzim aktivitesi normal bile olsa moleküler genetik tüm gen dizi analizi yapılması planlandı.

24 saatlik idrar örnekleri mg/m²/saat, spot idrar protein/kreatinin oranları mg/mg cinsinden değerlendirmeye alınmıştır. 24 saatlik idrarda 4mg/m²/saat üzeri, spot idrarda 0,2 ve üzerindeki değerler proteinüri olarak kabul edilmiştir.

3.4 Spot kurutulmuş kan örneklerinde enzim aktivitesi ölçümleri

Chamoles ve arkadaşlarının yöntemine göre çalışıldı (75). Yöntem prensip olarak 4-methylumbelliferyl- α -D-Galactoside substratının enzim tarafından parçalanması ve açığa çıkan ‘‘4-methylumbelliferyl’’in spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Filtre kağıdına emdirilerek kurutulmuş kan örneğinden 3 mm çapında bir disk (~3.6 μ L tam kan) alınarak üzerine 20 μ L α -

GAL B için bir inhibitör olan 0, 25 mol/L N-acetyl-D Galactosamin ve 100 µl 5 mmol/L substrat solüsyonu (0,15 mol/L sitrat-fosfat tamponu (pH 4.4) içinde hazırlanan) eklenerek 20 st boyunca 37 °C'de inkübe edildi. Reaksiyon 300 µl 0,13 mol/L etilendiaminin (pH 11.3) tamponu kullanılarak durduruldu. İnkübasyondan sonra, örnekler 4°C'de 10 dk boyunca 6000 g'de santrifüj edildikten sonra spektrofloreometrede eksitasyon 365 nm, emisyon 450 nm dalga boyunda okundu. Enzim aktiviteleri '4-methylumbelliferyl' ile hazırlanan kalibrasyon eğrisinden hesaplanarak **nmol/ml/st** olarak değerlendirildi.

3.5 İstatistiksel analiz

Tüm veriler SPSS 22.0 SPSS program kullanılarak analiz edilmiştir. Kontrol ve proteinüri gruplarında enzim aktiviteleri arasındaki anlamlılık değerlendirmesi 'T-test' ile yapılmıştır. $P < 0,005$ 'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir. Referans aralığını belirlemek ve verilerdeki ekstrem değerleri dışlamak için Dixon testi ($D/R, 0,33$ kuralı) kullanılmıştır. D/R (R : maksimum-minimum ve D : ekstrem değer-yanındaki değer) $< 0,33$ olması sebebiyle hiçbir vaka çıkarılmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 50 nedeni bilinmeyen proteinüri nedeniyle takip edilen hastanın yaş ortalaması $10,08 \pm 6,03$ yıl (min-maks, 11 ay-18 yaş) olarak bulundu. Bu hastaların 22'si (%44) erkek, 28'i (%56) kadın hastaydı. Çalışmaya 38 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi, yaş ortalamaları $6,21 \pm 5,35$ yıl (min-maks, 1 ay-18 yaş) idi. Kontrol grubunun 18'i (%47.4) erkek, 20'si (%52.6) kadındı.

Kontrol grubunda DBS’de bakılan enzim aktivitesi ortalaması $2,73 \pm 1,20$ (min-maks 1,19-6,51) nmol/ml/st, proteinürisi olan grupta ise $5,46 \pm 3,12$ (min-maks 1,25-16,51) nmol/ml/st olarak saptanmıştır. Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve enzim aktiviteleri tablo 4’de gösterilmiştir. Kontrol ve hasta grubu arasında enzim aktiviteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Hasta grubunda enzim aktiviteleri anlamlı düzeyde kontrol grubuna yüksekti. Kontrol grubunun %40 değerinden (1,09 nmol/ml/st) daha düşük hasta bulunmadığından lökosit içi enzim aktivitesi çalışılmadı. Hasta grubunda Fabry hastası olgu tespit edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen çocuklarda Fabry hastalığı ile ilgili olabilecek eşlik eden bulgu ve şikayetler (anjyokeratom, terleme azlığı, akroparestezi gibi) sorgulandığında, hiç bir hasta bulguya rastlanılmamıştır.

Sekiz hastada böbrek biyopsisi yapılmış, 2 hastada fokal segmental glomeruloskleroz, 2 hastada podositlerde silinme, 1 hastada nonspesifik glomerül görüntüsü, 3 hastada membranoproliferatif glomerülonefrit saptanmıştır.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve enzim aktiviteleri

	Yaş (Ortalama±SD)	Kuru kan örneğinde enzim aktivitesi (nmol/ml/st) (Ortalama±SD)	Pozitif tarama testi olan olgu sayısı (n)	Fabry hastalığı olan olgu sayısı (n)
Proteinüri olan hastalar				
Kız (n=28)	10,52±5,88	4,93±2,72	0	0
Erkek (n=22)	11,48±4,98	6,14±3,50	0	0
Total (n=50)	10,96±5,45	5,46±3,12	0	0
Kontrol (n=38)	6,21±5,35	2,73±1,20	-	-
P değeri	-	0,00		

5. TARTIŞMA

Klasik tip Fabry hastalığının en belirgin klinik bulgusu kronik böbrek hastalığıdır ve erken ölümün ana sebebi renal ve kardiyak nedenlerdir. Özellikle enzim replasman tedavisinin ortaya çıkışından sonra, renal yetmezlik gibi hastalığın uzun dönem komplikasyonları önlenabilir hale gelmiştir. Bu nedenle dünya çapında, özellikle risk altındaki popülasyonlarda hastalıkla ilgili tarama çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Fabry hastalığı ile ilgili tarama çalışmaları erişkinlerde ve kronik böbrek hastalığı (diyaliz ihtiyacı olan ve olmayan), kardiyak patoloji ve inme gibi hayatı tehdit eden hastalıkları gelişen kişilerde yapılmıştır. 2003-2008 yılları arasında yapılan tüm tarama çalışmaları analiz edildiğinde dializ hastalarında; prevelans erkeklerde 12 çalışmada toplam %0,33 (%0,20-0,47), kadınlarda 6 çalışmada toplam %0,10 (%0,0-0,19); renal transplantasyon hastalarında ise 2 çalışmada toplam %0,38 (%0,07-0,69) olarak

bildirilmiştir. Aynı raporda diğer riskli gruplarda yapılan çalışmalar analiz edildiğinde ise prevalans, hipertrofik kardiyomyopati olan erkeklerde 3 çalışmada %0,9-3,4; stroke olan hastalarda ise 2 çalışmada %0,0-%4,9 olarak bildirilmiştir (6). 2009 yılından sonra yapılan çalışmalarda; prevalans %0,0-0,76 olarak belirlenmiştir. Günümüze kadar yapılan tüm tarama çalışmaları incelendiğinde toplam 17949 dializ hastasında toplam 53 hasta (42 erkek, 11 kadın) tespit edilmiş ve toplam prevalans %0,29 (0,0-0,96) olarak belirlenmiştir. Bu 18 tarama çalışmasının 10'unda öncelikle DBS yöntemi uygulanmış, bir çalışma dışında tümünde pozitif vakalar plazma, lökosit ve/veya DNA ile konfirme edilmiştir (77).

Ülkemizde ise, Kalkan Uçar ve arkadaşlarının erkek hemodiyaliz hastalarında yaptığı çalışmada Fh prevalansı %0,24 olarak saptanmıştır (76). Okur ve arkadaşlarının diyaliz alan kronik böbrek yetmezliği hastalarında, Ankara'da ve sonrasında tüm Türkiye çapında yaptığı iki ayrı çalışmada, toplam 3985 hasta bizim çalışmamız ile benzer yöntem ile taranmış ve toplam prevalans %0,1 ve 2171 erkek hastada prevalans %0,18 olarak saptanmıştır(18). Aynı çalışmada kadın hastalarda hiç hasta tespit edilememesi taşıyıcı kadınlarda enzim aktivitesinin %30 oranında normal alt sınır veya normal olması nedeniyle olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu nedenle kadın hastaların kuru kanlarından GLA geni dizi analizi yapılması planlanmıştır (77). Turkmen ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çok merkezli yürütülen bir çalışmada toplam 313 nedeni bilinmeyen ve renal replasman tedavisi (RRT) almayan kronik böbrek hastasında yapılan çalışmada erkeklerde prevalans %1,80 olarak saptanmıştır (78).

Aynı çalışmada Fh ile ilgili diğer klinik bulgular değerlendirilmiş ve erkeklerde anjiyokeratom %85, sıcak intoleransı %71, karın ağrısı %57, kadınlarda en sık klinik bulgu halsizlik ve kornea vertisilata (%50) olarak bildirilmiş. 2017 yılında Yeniçerioğlu ve arkadaşlarının, 7 farklı merkezde yürüttüğü, diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında yaptığı çalışmada prevalans %0,2; erkeklerde %0,4, kadınlarda %0,0 olarak saptanmıştır (79).

Rusya’da 2-18 yaş arası, ekstremitte ağrısı olan 214 çocukta yapılan Fh taramasında hiç hastaya rastlanılmamıştır (80). Kuzeybatı İspanya’da yapılan yenidoğan tarama çalışmasında DBS yöntemi ile toplam 14600 örnekte erkeklerde prevalans %0,013 olarak saptanmıştır (81). Tayvan’da yapılan başka bir yenidoğan DBS ile tarama çalışmasında prevalans 1/1250 (%0,08) olarak saptanmıştır (2).

Proteinüri, Fabry hastalığında renal tutulumun erken bir göstergesi olarak düşünülmektedir (82). Özellikle podosit ayak genişliği , podositlerde GL-3 birikimi ile üriner protein atılımı arasında belirgin ilişki saptanmıştır (24). Proteinüri büyük çocukluk ve genç erişkinlik döneminde başlayıp erken erişkinlikte belirginleşir. Fabry hastalığında proteinüri başlama yaşı ortalama 10 yaş olarak saptanmıştır (10). Literatürde 2 yaşında proteinüri ile Fabry Hastalığı tanısı almış vakalar mevcuttur (7). Ramaswami ve arkadaşları 18 yaş altı 82 Fabry hastasının 8’inde albuminüri, 12’sinde proteinüri saptanmıştır (83). Hopkin ve arkadaşlarının 18 yaş altı 352 hastanın 2’sinde evre 2, 1’inde evre 3 kronik böbrek yetmezliği, 86 hastada 24 saatlik idrarda 150 mg/gün üzerinde proteinüri saptanmıştır (7). Son dönem böbrek yetmezliği ise büyük çocukluk döneminde de

görülebılır (8, 82). Ancak Tondel ve arkadaşlarının çalışmasında patolojik düzeyde albuminüri/proteinüri ve düşük GFR düzeyleri olmadan da Fabry hastalarının böbrek biyopsilerinde renal tutulumun çoktan başladığı saptanmıştır (54). Brady'nin 1971'de 17 haftalık fetüste ve Elleder'in 1998'de 5 aylık fetüste yaptıkları çalışmalarda renal GL-3 birikimi saptanmıştır (84, 85). Gubler'in 1978'de ve Valbuena'nın 2008'de yayınlanan çalışmalarına göre proteinüri aşıkâr hale gelmeden önce böbrekte glomeruloskleroz ve tübülointersitisyel fibrozisin başlayıp böbrek yetmezliğine sebep olabileceğı bildirilmiştir. Bu nedenle albuminürinin ya da proteinürinin güvenilir bir erken gösterge olmadığı, bunların olmadan da Fabry hastalığı gelişebileceğı vurgulanmıştır (48, 86). Yukarda bahsedilen nedenler ile çalışmamızda, erken bir semptom olabileceğı düşünülerek nedeni saptanamayan proteinürisi olguları riskli grup olarak kabul edilmiş ve proteinüri olan 50 çocukta yapılan taramada hiç Fabry hastasına rastlanılmamıştır. Hasta sayısının az olması ve bunların yarıya yakınının kadın hastalardan oluşması sebebiyle Fabry hastası saptanamamış olabilir, bu nedenle kadın hastaların hepsinin genetik taranması planlanmıştır.

Proteinüri Fabry nefropatisinden sadece erken gösterge olmak dışında aynı zamanda önemi bir prognostik faktördür. Warnock ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarına göre; ERT alanlarda proteinüri eGFR'nin ilerleyici düşüşüne sebep olup, proteinüri miktarı 1 gram/gün ve üzerine çıktığı zaman daha da belirgin hale gelmektedir. Proteinüri aşıkâr hale geldikten sonra ERT'nin tek başına etkisinin olmadığı görülmüştür ancak antiproteinürik tedaviyle birlikte ERT'nin kullanılmasının faydası olabilmektedir(87). Proteinüri miktarı henüz oldukça

düşük düzeydeyken ERT'nin başlanması renal fonksiyonları uzun süreli bir dönemde stabil düzeyde tutulabilmiştir(5). Bizim çalışmamızda, hasta saptanmamış olmakla birlikte, şayet hasta saptanmış olsa idi proteinürinin başlangıç döneminde enzim tedavisi verilmiş olması ile bu bulguda stabilizasyon veya gerileme olması beklenebilirdi.

Fabry hastalığını taramada birkaç yöntem kullanılabilir; plazma ve lökositlerde α -galaktosidaz aktivitesinin saptanması, plazma GL-3, idrar GL-3, lizozomal α -Gal A protein assay ve filtre kağıdında kurutulmuş kan örnekleri bu yöntemlerden bazılarıdır. α -GAL A enzim aktivitesinin düşüklüğünün gösterilmesi tanının konmasında güvenilir bir yöntem olmakla beraber, özellikle kadın olgularda yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Genetik analiz yöntemleri tanıyı koymada en güvenilir yol olmanın yanısıra aile öyküsünde Fabry hastalığı bulunan yüksek riskli gruplarda, heterozigot taşıyıcıları saptamada en geçerli metoddur. Florometrik metodla kurutulmuş kan örneklerinin çalışılması hem kan örneklerinin kolayca toplanması, saklanması ve nakledilebilmesi nedeniyle hem de kapsamlı prevalans çalışması yapılmasına imkan sunması sebebiyle bizim çalışmamızda tercih edilen yöntem olmuştur. Türkiye'de Sözmen ve arkadaşları tarafından yenidoğanlarda kuru kan örneği (DBS) yöntemi kullanılarak α -GAL A enzim aktivitesinin referans aralıkları belirlenmiştir (88). Türkiye'de DBS toplanarak, florometrik yöntemle çalışılmış bir yenidoğan taramasında α -GAL A enzim aktivitesinin referans aralıkları belirlenmiştir (88). Bu çalışmada DBS ile çıkarılan enzim aktivitelerinin referans aralıkları Türkiye'de Sözmen ve

arkadaşlarının, İtalya’da Chamoles ve arkadaşlarının referans aralıklarıyla benzer saptanmıştır(75, 88).

Bizim çalışmamız, literatür araştırmalarımıza göre, nedeni bilinmeyen proteinürili ocuk hastalarda yapılan ilk tarama çalışmasıdır. Fabry hastalığı, hastalığın prevalansının düşük olması sebebiyle ülkelerin tarama programları kapsamına alınmamıştır. Ancak, hastalığın spesifik bulgularının olmaması sebebiyle klinisyenlerin gözünden kolayca kaçabileceği göz önünde bulundurulduğunda, aslında hastalığın prevalansının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle proteinüri gibi bulguların eşlik ettiği riskli grupların taranması gerkemektedir. Bizim alışmamızda hasta sayımızın az olması proteinürinin tüm nedenleri dışlanmış olan hasta grubu seçilmesi nedeniyledir. Bu nedenle çalışmamızdaki hasta sayısının artırılarak genişletilmesi hasta saptanması açısından önemli olabilir.

6. SONUÇLAR

1- Fabry hastalığında erken tanı konulması tedavinin başarısını etkilemekte, hastaların yaşam kalitesini yükseltmekte ve genetik geçişli bir hastalık olduğu göz önüne alındığında riskli grup taramaları sonrasında aile taraması ile hasta akrabaların saptanmasında büyük önem taşımaktadır.

2- Hastalığın genetik geçişli olması ve Türkiye’de akraba evliliklerinin yoğun olması sebebiyle ülkemiz için bu çalışmaların daha anlamlı olduğu düşünülmektedir.

3- Lyon hipotezi dolayısıyla bazı kadın hastalar patojenik GLA mutasyonuna sahip olsalar da normal α -GAL A aktivitesine sahip

olabilmektedirler ve kadın hastaların tamamı tarama çalışmalarında yakalanamamaktadır. Bu nedenle kadın hastalarda gen analizi yapılması planlanmıştır.

4- Proteinüri gibi hastalığın başlangıç bulguları olan hasta gruplarında hastalığın taranarak erken tespit edilmesi ve tedaviye başlanması bu bulguların gerilemesi veya hayatı tehdit edici bulgulara ilerlemesinin durdurulması açısından önem taşımaktadır.

5- Bu çalışma, nedeni belirlenememiş proteinüri olgularında Fabry hastalığının tarama çalışmaları açısından literatürdeki ilk çalışmadır.

6- Bu tarama çalışmasında nedeni bilinmeyen proteinüri olan hastalarda Fabry hastası tespit edilememiştir; taranan vaka sayısının az olması bunun nedeni olabilir. Bu nedenle vaka sayısının artırılması ve hasta taramalarına devam edilmesi planlanmıştır.

7- DBS kullanılarak yapılacak çalışmalarda, çalışmamızdaki referans aralıkları örnek olarak kullanılabilir.

7. ÖZET

İDİYOPATİK PROTEİNÜRİSİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA ALFA-GALAKTOSİDAZ A EKSİKLİĞİNİN (FABRY HASTALIĞININ) TARANMASI

Fabry hastalığı alfa-galaktosidaz eksikliği sonucu renal yetmezliğe ve hayatı tehdit eden birçok komplikasyona yol açan X kromozomuna bağlı geçen hereditör, metabolik bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, nedeni belli olmayan proteinürisi olan çocuklarda kuru kan örnekleri ile enzim aktivitesini belirleyerek Fabry hastalığının taramasını yapmaktır.

Materyal ve metod: Birçok merkezde toplanan, toplam 50 kadın ve erkek, idiyopatik proteinürisi olan hastada DBS’lerde alfa-galaktosidaz A aktivitesi ölçüldü. Enzim aktivitesi %40’ın altında saptanan erkek hastalarda ve enzim aktivitesi normal aralıkta olsa da tüm kadın hastalarda GLA gen dizi analizi yapılması planlandı.

Sonuçlar: Çalışma kapsamına alınan 50 nedeni bilinmeyen proteinüri nedeniyle takip edilen hastanın yaş ortalaması $10,08 \pm 6,03$ yıl olarak bulundu. Bu hastaların 22’si (%44) erkek, 28’i (%56) kadın hastaydı. Kontrol grubunun enzim aktivitesi değerlerine göre Dixon testi ile belirlenen referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde, proteinürisi olan çocuklarda hiç Fabry hastası saptanmamıştır.

Tartışma: Nedeni bilinmeyen proteinüri olgularında Fabry hastalığının taranması açısından yapılan ilk çalışmadır. Tarama sonucunda Fabry hastalığı tespit edilmemesi taranan olgu sayısının az olmasına bağlanmış olup daha fazla

sayıda tarama çalışmalarının yapılması yeni olguların tespiti ve erken tedavi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Fabry hastalığı, idiyopatik proteinüri, ocuk



8. SUMMARY

SCREENING ALPHA-GALACTOSIDASE A DEFICIENCY (FABRY DISEASE) IN CHILDREN WHO HAVE IDIOPATHIC PROTEINURIA

Fabry disease is an X-linked hereditary metabolic disease leading to renal failure as a result of α -galactosidase A enzyme deficiency. The aim of present study was to determine the prevalence of unrecognized Fabry disease in children using the DBS assay to assess enzyme activity in patients who have idiopathic proteinuria.

Material and Method:

Primarily, α -galactosidase A activity was investigated by dried blood spots (DBS) on filter paper in 50 patients of both sexes who have idiopathic proteinuria. It has planned to investigate the male patients whose enzyme activity below 40% and all the females by using GLA gene sequencing.

Results:

Mean age of 50 patients (56% female, 44% male) included in the study was $10,08 \pm 6,03$ years. According to reference ranges which is determined by Dixon's test in the control group, no new Fabry patient is identified in this present study. It is planned to continue to collect new patients.

Conclusions: To the best of our knowledge, this is the first study screening Fabry disease in children who have idiopathic proteinuria. The detection of no new Fabry patients as a result of the screening was attributed to

the low number of cases screened and more screening studies are important for the detection and early treatment of new cases.

Key words: Fabry disease, idiopathic proteinuria, children.



9. KAYNAKLAR

1. MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of medical genetics*. 2001;38(11):750-60.
2. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c. 936+ 919G> A (IVS4+ 919G> A). *Human mutation*. 2009;30(10):1397-405.
3. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European journal of clinical investigation*. 2004;34(3):236-42.
4. Desnick R, Ioannou Y, Eng C. α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. (eds Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.) p3733-3774. McGraw-Hill, New York; 2001.
5. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(3):1042-9.
6. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *Journal of medical genetics*. 2010;47(4):217-22.

7. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatric research*. 2008;64(5):550.
8. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(12):2220-8.
9. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;25(3):769-75.
10. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *The Lancet*. 2008;372(9647):1427-35.
11. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2003;162(11):767-72.
12. Thurberg BL, Politei JM. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature. *Human pathology*. 2012;43(4):610-4.
13. TSUTSUMI A, UCHIDA Y, KANAI T, TSUTSUMI O, SATOH K, SAKAMOTO S. Corneal findings in a foetus with Fabry's disease. *Acta ophthalmologica*. 1984;62(6):923-31.

14. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2010;103(9):641-59.
15. Ellaway C. Paediatric fabry disease. *Translational pediatrics*. 2016;5(1):37.
16. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *The American Journal of Human Genetics*. 2006;79(1):31-40.
17. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):323.
18. Okur I, Biberoglu G, Ezgu F, Tümer L, Hasanoglu A, Bicik Z, et al., editors. PREVALENCE OF FABRY DISEASE AMONG HEMODIALYSIS PATIENTS IN TURKEY. *NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION*; 2013: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
19. Hilz M. Evaluation of peripheral and autonomic nerve function in Fabry disease. *Acta Paediatrica*. 2002;91(s439):38-42.
20. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007;93(4):528-35.
21. Mehta A, Ginsberg L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatrica*. 2005;94(s447):24-7.

22. Kolodny EH, Pastores GM. CNS pathology and vascular/circulatory abnormalities in Fabry disease. *Acta Paediatrica*. 2006;95(S451):55-6.
23. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(suppl 2):S134-S8.
24. Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler M-C, Tøndel C, Whitley C, et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney international*. 2011;79(6):663-70.
25. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Molecular genetics and metabolism*. 2017;122(3):19-27.
26. Hopkin RJ, Bissler J, Grabowski GA. Comparative evaluation of α -galactosidase A infusions for treatment of Fabry disease. *Genetics in Medicine*. 2003;5(3):144.
27. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype¹. *Kidney international*. 2003;64(3):801-7.
28. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna W, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;105(12):1407-11.

29. Mehta A, Hughes DA. Fabry disease GeneReviews® [Internet]2002 [updated 2017 Jan 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>.
30. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatrica*. 2006;95(1):86-92.
31. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-54.
32. Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2017:1-11.
33. Orteu C, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes D, Pintos-Morell G, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(2):331-7.
34. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, et al. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *Journal of inherited metabolic disease*. 2001;24(7):715-24.
35. Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, Barbey F, Maissonobe T, Caillaud C, et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *International journal of clinical practice*. 2006;60(9):1053-9.
36. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the

Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. Clinical & experimental ophthalmology. 2005;33(2):164-8.

37. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. British journal of ophthalmology. 2007;91(2):210-4.

38. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(8):1663-71.

39. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Bajbouj M, Baron K, Knuf M, et al. The right ventricle in Fabry disease. Acta Paediatrica. 2005;94(s447):15-8.

40. Politei JM, Capizzano AA. Magnetic resonance image findings in 5 young patients with Fabry disease. The neurologist. 2006;12(2):103-5.

41. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. Clinical Gastroenterology and hepatology. 2007;5(12):1447-53.

42. Magage S, Lubanda J-C, Susa Z, Bultas J, Karetova D, Dobrovolný R, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson–Fabry disease. Journal of inherited metabolic disease. 2007;30(5):790.

43. Hegemann S, Hajioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. European journal of clinical investigation. 2006;36(9):654-62.

44. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Molecular genetics and metabolism*. 2008;93(2):112-28.
45. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(7):2102-11.
46. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Archiv für Dermatologie und Syphilis*. 1898;43(1):187-200.
47. Pompen A, Ruiter M, Wyers H. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Journal of Internal Medicine*. 1947;128(3):234-55.
48. Gubler M-C, Lenoir G, Grünfeld J-P, Ulmann A, Droz D, Habib R, et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney international*. 1978;13(3):223-35.
49. Desbois J, Maziere J, Gubler M, Allaneau C, Verhaeghe M, Herrault A, editors. Fabry's disease in children. Clinical and biological study of one family. Structure and ultrastructure of the kidney in a hemizygote and a heterozygote. *Annales de pediatrie*; 1977.
50. Tsutsumi O, Sato M, Sato K, Sato K, Mizuno M, Sakamoto S. Early prenatal diagnosis of inborn error of metabolism: a case report of a fetus

affected with Fabry's disease. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 1985;11(1):39-45.

51. Sheth KJ, Roth DA, Adams MB. Early renal failure in Fabry's disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1983;2(6):651-4.

52. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of α -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine*. 2002;81(2):122-38.

53. Toyoda M, Najafian B, Kim Y, Caramori ML, Mauer M. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2007;56(8):2155-60.

54. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):767-76.

55. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *Journal of Medical Genetics*. 2015;52(12):860-6.

56. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, Mehta A, Elliott PM, Oder D, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. *PloS one*. 2017;12(8):e0182379.

57. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry DiseaseA

Randomized Trial Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease. *Annals of internal medicine*. 2007;146(2):77-86.

58. Juchniewicz P, Kloska A, Tylki-Szymańska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Węgrzyn G, Moskot M, et al. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. *Gene*. 2018;641:259-64.

59. Ørstavik KH. X chromosome inactivation in clinical practice. *Human genetics*. 2009;126(3):363-73.

60. Romeo G, D'Urso M, Pisacane A, Blum E, De Falco A, Ruffilli A. Residual activity of α -galactosidase A in Fabry's disease. *Biochemical genetics*. 1975;13(9-10):615-28.

61. Ogawa K, Sugamata K, Funamoto N, Abe T, Sato T, Nagashima K, et al. Restricted accumulation of globotriaosylceramide in the hearts of atypical cases of Fabry's disease. *Human pathology*. 1990;21(10):1067-73.

62. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease 1: evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *European heart journal*. 2003;24(23):2151-5.

63. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM, Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006;8(3):479-82.

64. Colucci WS, Lorell BH, Schoen FJ, Warhol MJ, Grossman W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to Fabry's disease. *New England Journal of Medicine*. 1982;307(15):926-8.

65. Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, Liu P. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation*. 1998;98(14):1457-9.
66. Shabbeer J, Robinson M, Desnick RJ. Detection of α -galactosidase mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography. *Human mutation*. 2005;25(3):299-305.
67. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(1):9-16.
68. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *The Lancet*. 2009;374(9706):1986-96.
69. Parini R, Rigoldi M, Santus F, Furlan F, De Lorenzo P, Valsecchi G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in a cohort of Italian patients with Anderson–Fabry disease: testing the effects with the Mainz Severity Score Index. *Clinical genetics*. 2008;74(3):260-6.
70. Choi J-H, Cho YM, Suh K-S, Yoon H-R, Kim G-H, Kim S-S, et al. Short-term efficacy of enzyme replacement therapy in Korean patients with Fabry disease. *Journal of Korean medical science*. 2008;23(2):243-50.
71. Dehout F, Schwarting A, Beck M, Mehta A, Ricci R, Widmer U. Effects of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa on glomerular filtration rate in patients with Fabry disease: preliminary data. *Acta Paediatrica*. 2003;92(s443):14-5.

72. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for fabry disease. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(1):65-74.
73. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, De Lorenzo AG, Kampmann C, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *European journal of clinical investigation*. 2004;34(12):838-44.
74. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase β therapy in patients with Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(5):1547-57.
75. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta*. 2001;308(1-2):195-6.
76. Kalkan Uçar S, Sozmen E, Duman S, Başçi A, Çoker M. Alpha-Galactosidase A Activity Levels in Turkish Male Hemodialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2012;16(6):560-5.
77. Okur I, Ezgu F, Biberoglu G, Tumer L, Erten Y, Isitman M, et al. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: identification of new case with novel mutation. *Gene*. 2013;527(1):42-7.
78. Turkmen K, Guclu A, Sahin G, Kocyigit I, Demirtas L, Erdur FM, et al. The prevalence of fabry disease in patients with chronic kidney disease in turkey: the TURKFAB study. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2016;41(6):1016-24.

79. Yeniçerioğlu Y, Akdam H, Dursun B, Alp A, Sağlam Eyiler F, Akin D, et al. Screening Fabry's disease in chronic kidney disease patients not on dialysis: a multicenter study. *Renal failure*. 2017;39(1):104-11.
80. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Pushkov AA, Savostyanov KV. Fabry disease in children: a federal screening programme in Russia. *European journal of pediatrics*. 2017;176(10):1385-91.
81. Colon C, Ortolano S, Melcon-Crespo C, Alvarez JV, Lopez-Suarez OE, Couce ML, et al. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *European journal of pediatrics*. 2017;176(8):1075-81.
82. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase- β . *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(9):2609-17.
83. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatrica*. 2006;95(1):86-92.
84. Brady RO, Uhlenhof BW, Jacobson CB. Fabry's disease: antenatal detection. *Science*. 1971;172(3979):174-5.
85. Elleder M, Poupětová H, Kozich V. Fetal pathology in Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type I. *Ceskoslovenska patologie*. 1998;34(1):7-12.
86. Valbuena C, Carvalho E, Bustorff M, Ganhão M, Relvas S, Nogueira R, et al. Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy. *Virchows Archiv*. 2008;453(4):329-38.

87. Fervenza FC, Torra R, Warnock DG. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in the nephropathy of Fabry disease. *Biologics: targets & therapy*. 2008;2(4):823.

88. Sozmen EY, Sezer ED. Methods for Determination of α -Glycosidase, β -Glycosidase, and α -Galactosidase Activities in Dried Blood Spot Samples. *Lysosomes: Methods and Protocols*. 2017:255-64.

