Fabry Hastalığında Klinik Bulgular ve Doğal Seyir

Clinical Features and Natural History of Fabry Disease

İlyas OKUR[a]

[a]Çocuk Metabolizma Kliniği, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
İlyas OKUR
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Ankara, TÜRKİYE
iokur52@hotmail.com

ÖZET Fabry Hastalığı, semptom ve bulgularının genellikle çocukluk ve adolesan döneminde başladığı, her iki cinsi etkileyen ilerleyici multisistemik bir hastalıktır. X'e bağlı kalıtımla geçmesine karşın, heterozigot kadınlarda hastalık semptom ve bulgularından etkilenir. Ancak kadınlarda semptomlar erkeklere göre daha geç dönemde gelişir ve genellikle daha az şiddetlidir. Klasik hastalık fenotipi bulunan hastalarda substratın damar endotelinde birikimi sonucunda doku ve organlarda iskemi ve infarktlar oluşmaktadır. Hastalığın erken ve en belirgin klinik bulguları arasında anjiyokeratomlar, hipohidrozis, korneal ve lentiküler opasiteler ile akroparesteziler yer almaktadır. İlerleyen dönemlerde hayatı tehdit eden renal, kardiyak ve serebrovasküler hastalıklar da tabloya eklenir. Gelişen bu komplikasyonlar prognozu belirleyen faktörlerdir. Yalnızca tek bir organın tutulumu ile giden kardiyak ve renal varyantlar ise, çocuklukta ve erken erişkin dönemde semptomların ortaya çıkmasını engelleyen yeterli rezidüel enzim aktivitesi ile ilişkili olan missense mutasyonların sonucu olarak erişkin yaşlarda ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fabry hastalığı; doğal seyir; belirti ve bulgular

ABSTRACT Fabry disease is progressive multisystemic disease affecting both males and females. First signs and symptoms usually begin during childhood and adolescence. Despite being X-linked inheritance, heterozygous females can suffer from full blown disease as severe as in affected males. In patients with classic phenotype, progressive accumulation of Gb3 in vascular endothelial cells leads to ischemia and infarction in tissues and organs. The early clinical manifestations are angiokeratoma, hipohydrosis, acroparesthesia and corneal and lenticular opacities. Life-threatening renal, cardiac and cerebrovascular disease are also added in later periods. The development of these complications are prognostic factors. So-called cardiac and renal variants, generally presenting with features involving only a single organ system, arise in adult life as a result of missense mutations that are associated with sufficient residual enzyme activity to prevent symptoms in childhood and early adult life.

Key Words: Fabry disease; natural history; signs and symptoms

Turkiye Klinikleri J Pediatr 2012;21(Suppl):S18-S23

Fabry Hastalığı (Anderson-Fabry hastalığı) çok değişik klinik spektruma sahip kalıtsal bir lizozomal depo hastalığıdır. Fabry hastalarında lizozomal bir enzim olan a-galaktosidaz A'nın (a-Gal A) eksikliği veya yokluğu sonucunda plazma ve vücuttaki pek çok hücrenin lizozomlarında ilerleyici globotriozilseramid (Gb3) ve diğer bağlantılı nötral glikosfingolipidlerin birikimi olmaktadır.[1] Bu substratların damar endotelinde birikimi sonucunda doku ve organlarda iskemi ve infarktlar

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

oluşarak, hastalığın semptom ve bulguları ortaya çıkmaktadır. Hastalığın en önemli klinik bulguları ciddi ve ilerleyici kardiyak ve renal fonksiyonlardaki bozukluklardır. Ayrıca, ağrı, gastrointestinal tutulum, geçici iskemik ataklar ve inme gözlenebilir. Hastalık deri, göz, akciğerler ve kemiklerde de etki gösterebilir.[1,2]

KLASİK FABRY HASTALIĞI

Erkek hastalarda, genellikle α-Gal A enzim aktivitesi oldukça düşüktür veya hiç tespit edilemez. Bulgular çocukluk veya adolesan dönemde başlar. Klinikte, anjiokeratom, hipohidrozis, kornealarda lentiküler opasite, akroparesteziler, ilerleyen dönemlerde hayatı tehdit eden renal, kardiyak ve serebrovasküler hastalıklar gözlenir. Geç başlangıçlı formda ise α-Gal A enzim aktivitesi düşüktür. 40'lı yaşlardan sonra kardiak ve/veya renal tutulum gözlenebilir. Klasik formda olan hastalarda ortalama yaşam 50 yıl olarak bildirilmektedir. Fabry hastalığının klinik bulgu ve semptomlarının yaşa göre sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kadın hastalar, genellikle heterozigot taşıyıcıdırlar. Random X-kromozom inaktivasyonu nedeniyle asemptomatik, ya da orta veya ciddi klinik bulgular ile ortaya çıkabilirler. Kadınlarda klinik bulgular tipik olarak erkeklerden yaklaşık 5-10 yıl daha geç başlayabilir. Fabry hastalığının her iki cinsiyet için klinik bulgularının ortalama başlangıç yaşları ve sıklıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.[3]

AĞRI ATAKLARI

Nöropatik ağrı tipik olarak hastalığın ilk bulgusu olabilir ve çocukluk döneminde ortaya çıkabilir.[4] Her iki cinste de hastalığın en sık görülen bulgusudur. Ağrı genellikle el ve ayaklarda hissedilmesine karşın, vücudun herhangi bir yerinde de hissedilebilir.[5] Akroparestezi adı da verilen ağrılar, avuç içi ve ayak tabanında ızdırap verici tarzda yanma ve karıncalanma şeklinde tarif edilir. Sıklıkla proksimal ekstremitelere, nadiren karına yayılan ağrılardır. Ateş, stres, ısı değişiklikleri, egzersiz ve alkol ile şiddetlenebilir.[6] Epizodik ağrı krizleri birkaç dakikadan haftalara kadar sürebilir.

YÜZ GÖRÜNÜMÜ

Erkek hastalarda sıklıkla, belirgin supraorbital çıkıntılar, gür kaşlar, periorbital şişlik, frontol çıkıntı ve kalın dudaklar ve belirgin çene hattı oluşan karakteristik yüz görünümü olabilir.[7]

DERMATOLOJİK BULGULAR

Anjiokeratomlar(anjiokeratoma corporis diffusum), dermis ve epidermis içinde vasküler ektazi ve kapiller duvarlardaki zayıflık sonucu oluşan koyu kırmızıdan mavi siyaha değişebilen renklerde gözlenebilen, solmayan makülopapüler lezyonlardır.

TABLO 1: Fabry Çalışma Anketi'ne Göre 366 olguda klinik özellikler.[3]

Semptom ve bulguların başlangıç dönemi		
Çocukluk ve adölesan (16 yaş altı)	**Erken erişkin (17-30 yaş)**	**Geç erişkin (30 yaş üstü)**
*Nöropatik ağrı	*Proteinüri ve ilerleyici böbrek yetmezliği	*Sol ventrikül hipertrofisi, anjina, aritmi ve solunum güçlüğü
*Göz bulguları	*Kardiyomiyopati	*Geçici iskemik ataklar ve inme
*İşitme bozuklukları	*Geçici iskemik ataklar ve inme	*Osteopeni ve osteoporoz
*Terleme bozuklukları	*Atipik yüz görünümü	*Pulmoner komplikasyonlar (hava yolu darlığı)
*Isıya tahammülsizlük		
*Karın ağrısı, gastrointestinal bozukluklar (ishal, kusma)		
*Letarji ve yorgunluk		
*Anjiokeratomlar		
*Mikroalbuminüri, proteinüri		
*Gb3 içeren idrar sedimenti		
*Anormal kalp hızı değişiklikleri		

Gb_3: globotriozilseramid

TABLO 2: Fabry Çalışma Anketi 'ne göre 366 olguda klinik bulgularının başlangıç yaşları ve görülme sıklıkları.[3]

	Erkek		Kadın	
Klinik Bulgular	**Başlangıç yaşı[a]**	**Sıklık (%)**	**Başlangıç yaşı[a]**	**Sıklık (%)**
Ağrı atakları	13±12	72	19±17	52
Anjiokeratomlar	19±14	69	30±17	36
Hipohidrozis	22±16	54	25±21	25
Abdominal ağrı	23±15	40	24±20	30
İshal	25±17	37	22±17	20
Depresyon	32±15	24	37±16	21
Proteinüri	33±12	48	39±17	34
Hipertansiyon	36±13	26	46±15	18
Böbrek yetmezliği	36±11	20	44±16	3
Sol ventrikül hipertrofisi	39±10	43	50±11	26
İnme	39±12	9	52±14	6
Anjina	42±5	10	49±13	11

[a]: Ortalama±standart sapma

Fabry hastalığının klinik özelliği olmasına karşın, bu hastalık için spesifik bir bulgu değildir. Sıklıkla kalça, uyluk, genital bölge, kasık ve alt abdomende gözlenir.[8] Her iki cinste de en erken klinik bulgulardandır.

Diğer sık bulgular telenjiektaziler, hipohidrozis ve lenfödemdir. Lenfödem, ekstremitelerde ve göz kapaklarında gözlenir.[9,10] Hipohidrozis(az terleme) veya anhidrozis(terlemenin olmaması), erkek hastalarda sıklıkla görülür. Çok erken yaşlarda başlayabilir. Nöropatik ağrı atakları olan hastaların görülen bu bulguya, ısı ve egzersize tolerans olmaması eşlik eder. Hatta sıcak havalarda, bulantı, solunum güçlüğü, baş dönmesi ve bilinç kaybı gözlenebilir.[11]

GÖZ BULGULARI

Göz bulguları, Fabry hastalarında çok yaygındır ve tanısaldır. En belirgin göz bulguları konjonktival damar anomalileri, korneal opasiteler (kornea verticillata), lens opasiteleri ve retinal vasküler anormalliklerdir. Görmeyi genellikle etkilemezler. Ancak tek taraflı total santral arter tıkanıklığına bağlı akut görme kaybı bildirilmiştir. En tipik ve en sık göz bulgusu olan "**Kornea Verticillata",** soluk paternde, krem renkli, halka şeklinde subepitelial korneal depolanmalardır.[12] Erkek ve kadın hastaların %70'inin üzerinde bu bulguya rastlanır.[13] Yalnızca biomikroskopla yarık lamba(slit-lamb) muayenesi ile gözlenir. Fabry hastalarında lens opasitesi iki tipte gözlenir: anterior kapsüler(subkapsüler katarakt) ve Fabry hastalığı için çok spesifik olan radial posterior subkapsüler katarakt (Fabry kataraktı, spoke-like depolanma). Subkapsüler katarakt daha çok homozigot erkeklerde gözlenirken, Fabry kataraktı heterozigot kadınlarda da gözlenebilir. Konjonktival bölgede ve retinada damar kıvrımlarında artışla birlikte, damar duvarlarında incelme ve mikroanevrizmalar da diğer göz bulgularıdır.

İŞİTME

İşitme problemleri, Fabry hastalarında yaygındır ve benzer yaştaki genel populasyona göre işitme daha kötüdür. Yaş ile prevelansı artmaktadır. İşitme kaybı hastaların yaklaşık %16'sını etkilemiştir ve bunların büyük kısmı yüksek frekanslı sensorionöral işitme kaybı şeklindedir.[14] Tinnitus, Fabry hastalığında iyi bilinen bir semptomdur ve çocukluk döneminde ortaya çıkabilir. Tinnitus varlığı genel hastalık ciddiyeti ile koreledir.[15] Bazı olgularda vertigo da bildirilmiştir ve en az tinnitus kadar sıktır.[16]

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU

Gastrointestinal şikayetler, Fabry hastaları arasında oldukça sıktır(yaklaşık %50), ancak ciddi değildir. İntestinal damarlar ve barsak otonomik gangliyalarında glikosfingolipid birikimi sonucu oluşur.[17] En sık bulgular kronik, aralıklı ishal ve sıklıkla yemek sonrası ortaya çıkan, orta-alt kadran abdo-

minal ağrı ataklarıdır. Nadiren, bulantı, kusma, erken doygunluk hissi, konstipasyon, intestinal divertiküller ve akalazya görülebilir. Kilo kaybı ve kilo almada yetersizlik ile sonuçlanabilir. Semptomlar irritabl barsak sendromunu taklit edebilir. Çocukluk çağı ve adölesan dönemde başlar, kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir.[18]

BÖBREK TUTULUMU

Böbrek tutulumu klasik Fabry hastalığında yaygındır. Çocukluk çağında genelde sessiz seyreden bu bulgu, hastalığa bağlı erken yaşta ölümün esas nedenidir. Böbrek tutulumu erkek hastalarda sıklıkla yaşamın 2-3.dekatında mikroalbuminüri ve proteinüri ile başlar. Çocukluk çağı ve adölesanda hafif proteinüri, hiperfiltrasyon ve Gb3 içeren idrar sedimenti görülebilir. İlerleyen yaş ile proteinüri belirgin hale geldiğinde Fabry nefropatisi giderek erkek hastaların tamamında, kadın hastaların ise bir kısmında böbrek yetmezliğine ilerler. Erkek hastalarda diyaliz veya transplantasyon öncesi böbrek yetmezliğinden ölüm genelde 4-5.dekadda gözlenir. [19-22]

Böbrekte lipid depolanması glomerullerde başlar. Gb_3 birikimi en fazla podositlerde gözlenirken, ayrıca glomerular epitelyal, mezengial, distal tubular epitelyal, vasküler endotelyal ve vasküler düz kas hücrelerinde de gözlenebilir. Başlangıç döneminde mikroalbüminüri ve proteinüri açığa çıkar. İlerleyen dönemlerde, glomerular skleroz ve son dönem böbrek yetmezliğine yol açan mezengial genişleme, glomerular hasar ve interstisyel fibrozis gelişir. Tubuluslardaki Gb_3 birikimi en fazla distal tubuluslarda gözlenir, Tubuluslardaki fibrosis ve skleroz gelişimi, böbreğin konsantrasyon yeteneğinde bozulma ve izostenüri veya poliüri olarak açığa çıkar. Proksimal tubuluslardaki etkilenme sonucu ise, aminoasidüri, glikozüri ve renal tubular asidoz gözlenir. Renal hipertansiyon kaçınılmaz bir sonuçtur. Sistemik kan basıncı yüksekliği gözlenir, ancak diğer proteinürik kronik böbrek yetmezlikleri ile karşılaştırıldığında göreceli olarak düşüktür.[23,24]

KALP TUTULUMU

Kardiyak tutulum, Fabry hastalarında her iki cinste de yaygındır. Fabry hastalığının morbidite ve mortalitesinin en önemli üç nedeninden birisidir. Kardiomiyositler, iletim sistemi hücreleri, valvuler fibroblastlar, damarların endotelyal hücreleri ve damar düz kas hücrelerini içeren kalbin çeşitli hücrelerinde Gb3 depolanması meydana gelir.[25,26] Hastalar, solunum güçlüğü, çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkop şeklinde semptomlardan şikayet ederler.En yaygın görülen kardiyak bulgular; sol ventrikül hipertrofisi, büyük sol atrium, kapak hastalıkları (özellikle mitral yetersizliği), koroner arter hastalığı, bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları ve konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve miyokard infarktüsüne neden olan iletim bozuklukları şeklindedir.[27]

İlerleyici sol ventrikül hipertrofisi Fabry hastalarında en yaygın miyokardiyal anomalilerdir. Genellikle konsantriktir, yani duvar kalınlaşması sol ventrikül kavitesinin belirgin dilatasyonu olmaksızın artar.[28] Klasik Fabry hastalığı ile birlikte olan tüm erkek hastalarda yaklaşık 30 yaşlarında hipertrofik kardiyomiyopati gelişirken, kadın hastalarda tipik olarak 40 yaşlarında sonra gelişir. Hastalardaki yapısal değişikliklere karşın, sistolik fonksiyon genellikle korunur, ancak hafif veya orta derecede bir diastolik fonksiyon bozukluğu gözlenir.

Sağ ventrikül hipertrofisi, normal ventrikül büyüklüğü ve diastolik fonksiyon bozukluğu ile birlikte nadiren gözlenebilir. Sağ venrikül hipertrofisi ve azalmış sağ ventrikül bölgesel bozukluğu, sol ventrikül hipertrofisi olan Fabry hastalarında yaygındır. [29] Kapak anomalileri, kalbin sol tarafındaki yüksek hemodinamik stres nedeniyle daha sıklıkla mitral ve aort kapaklarında hafif kalınlaşma şeklinde gözlenir. Hafif mitral valv prolapsusu da bildirilmiştir. İleti sistemi tutulumu, başlangıçta atrioventriküler iletimin kısalmasına ve ileri yaşlarda atrioventriküler blok ve çeşitli formlarda supraventriküler ve ventriküler aritmilere neden olur.[30] Miyokardiyal iskemi, koroner arterin endotelyal disfonksiyonu ve hipertrofik miyokardiyumun artan oksijen ihtiyacı nedeni ile olur. Aort kökü dilatasyonu, erkek hastalarda gözlenebilir.[31]

Karakteristik EKG bulguları, PR aralığında kısalma(genç bireylerde) veya uzama(ileri yaşlarda), AV bloklar, sol ventrikül hipertrofi bulguları, ST depresyonu ve T-dalga negatifleşmesidir.[32]

SEREBROVASKÜLER TUTULUM

Fabry hastalarında serebrovasküler tutulum sıklıkla görülebilir. Serebrovasküler bulgu gözlenmesi prognozu kötüleştirmektedir. Serebrovasküler bulgular erkek hastalarda daha erken görülmekle birlikte, geçici iskemik ataklar çocuklarda da rapor edilmiştir.[33] Bulgular, genellikle küçük kan damarlarının multifokal tutulumu sonucu olur. Baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo, geçici iskemik ataklar, iskemik inmeler, çok nadiren de psikiyatrik davranış bozuklukları ve vasküler demans gözlenebilir. Kıvrımlı, genişlemiş ve uzamış vertebral ve baziller arterler (dolikoektazi) en yaygın anjiografik ve patolojik özelliklerdir. Magnetik rezonans görüntüleme ile erken yaşta ilerleyici beyaz cevher lezyonları, hastalık için tipik olan pulvinar (posterior talamik) bölgede simetrik yüksek sinyal değişiklikleri gözlenebilir.[34-37]

SOLUNUM SİSTEMİ TUTULUMU

Obstüktif hava yolu hastalıkları Fabry hastalarında sık gözlenir. Bu hastalarda, erken erişkinlik dönemde nefes darlığı, yorgunluk, halsizlik, kronik öksürük ve wheezing gözlenebilir. Sigara içme akciğer yetersizliğini şiddetlendirir.[37] Yaş ile hava yolu tutulumu ilerler. Ciddi hastalarda, alveol-kapiller bariyerin Gb3 ile infiltrasyonu ve interstisyel infiltrasyona bağlı akciğerin elastikiyetinin kaybı sonucu vital kapasitede ve diğer spirometrik parametrelerde azalma olur.[38]

DİĞER SİSTEM TUTULUMLARI

Kas iskelet sistemi tutulumu olarak parmakların distal interfalangeal eklemlerinde ekstansiyon kısıtlılığı gözlenebilir. Ayrıca, yetersiz kanlanmaya bağlı talus veya femur başının aseptik nekrozu, metatarsal, metakarpal, temporamandibular ve femur başında multipl küçük infakt benzeri opasiteler bildirilmiştir. Lomber vertebralarda ve femur boynunda osteopeni ile beraber olabilirler.[39,40]

Depresyon, Fabry hastalığında sık görülen bir problemdir.Hastaların %48'inde depresyon, %28'inde ciddi klinik depresyon bildirilmiştir. Depresyon ve diğer semptomların çoğu Fabry hastalarına yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemektedir.[41,42]

Fabry hastalığında anemi ve ateş bulgulara eşlik edebilir.[43] Hipotroidizm, osteopeni, ağız diş anomalileri de tanımlanmıştır.

ÇOCUKLARDA VE KADINLARDA FABRY HASTALIĞI

Fabry hastalığı X'e bağlı kalıtımla geçmesine karşın, heterozigot kadınlar hastalık semptom ve bulgularından etkilenir. Ancak kadınlarda semptomlar erkeklere göre daha geç dönemde gelişir ve genellikle daha az şiddetlidir. Semptomlar tipik olarak çocuklukta başlar. Ancak, semptom ve bulguların ortaya çıkmasına karşın hastalık geç olarak tanınır.

FABRY HASTALIĞININ ATİPİK VARYANTLARI

Yalnızca tek bir organın tutulumu ile giden kardiyak ve renal varyantlar ise, çocuklukta ve erken erişkin dönemde semptomların ortaya çıkmasını engelleyen yeterli rezidüel enzim aktivitesi ile ilişkili olan missense mutasyonların sonucu olarak erişkin yaşlarda ortaya çıkmaktadır.[44,45]

KAYNAKLAR

1. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. QJM 2010;103(9):641-59.
2. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet Med 2006;8(9):539-48.
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. Eur J Clin Invest 2004;34(3):236-42.
4. 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 Paediatr 2006;95(1):86-92.
5. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A; FOS European Investigators. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. Clin J Pain 2007;23(6):535-42.
6. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001;38(11):750-60.

7. Cox-Brinkman J, Vedder A, Hollak C, Richfield L, Mehta A, Orteu K, et al. Three-dimensional face shape in Fabry disease. Eur J Hum Genet 2007;15(5):535-42.
8. Paller AS. Metabolic disorders characterized by angiokeratomas and neurologic dysfunction. Neurol Clin 1987;5(3):441-6.
9. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U, Bosshard NU, Steinmann B, Koppensteiner R. Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. Lymphat Res Biol 2003;1(3):185-9.
10. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. Br J Dermatol 2007; 157(2):331-7.
11. Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW. Painful fingers, heat intolerance, and telangiectases of the ear: easily ignored childhood signs of Fabry disease. Pediatr Dermatol 1995;12(3):215-9.
12. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. Arch Ophthalmol 1979;97(4):671-6.
13. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. Br J Ophthalmol 2007;91(2):210-4.
14. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. J Inherit Metab Dis 2003; 26(8):787-94.
15. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U; FOS Investigators. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. J Inherit Metab Dis 2009;32(6):739-44.
16. Sergi B, Conti G, Paludetti G, Interdisciplinary Study Group On Fabry Disease. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. Acta Otorhinolaryngol Ital 2010;30(2): 87-93.
17. O'Brien BD, Shnitka TK, McDougall R, Walker K, Costopoulos L, Lentle B, et al. Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. Gastroenterology 1982;82(5 Pt 1):957-62.
18. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S; Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(12):1447-53.
19. Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. Pediatr Nephrol 2012 Aug 17. 10.1007/s00467-012-2222-9.
20. Fervenza FC, Torra R, Lager DJ. Fabry disease: an underrecognized cause of proteinuria. Kidney Int 2008;73(10):1193-9.
21. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. J Pediatr 2004;144(5 Suppl):S20-6.
22. 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. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7): 2102-11.
23. Sessa A, Meroni M, Battini G, Righetti M, Maglio A, Tosoni A, et al. Renal involvement in Anderson-Fabry disease. J Nephrol 2003; 16(2):310-3.
24. Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. Nephron Clin Pract 2011;118(1):c43-8.
25. Hůlková H, Ledvinová J, Poupětová H, Bultas J, Zeman J, Elleder M. [Postmortem diagnosis of Fabry disease in a female heterozygote leading to the detection of undiagnosed manifest disease in the family]. Cas Lek Cesk 1999;138(21):660-4.
26. Sheppard MN. The heart in Fabry's desease. Cardiovasc Pathol 2011;20(1):8-14.
27. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. Circulation 2003;107(15):1978-84.
28. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. Am Heart J 2000;139(6): 1101-8.
29. Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. Heart 2010; 96(23):1915-9.
30. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. Am J Cardiol 2005; 96(6):842-6.
31. Germain DP, Diebold B, Peyrard S, Martin-Mista AI, Benistan K. Aortic root dilatation is highly prevalent in male patients affected with Fabry disease and correlates with the presence of a megadolicho-ectatic basilar artery. Am J Hum Genet 2007;81:300.
32. Sheth KJ, Thomas JP Jr. Electrocardiograms in Fabry's disease. J Electrocardiol 1982; 15(2):153-6.
33. Mehta A, Ginsberg L; FOS Investigators. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. Acta Paediatr Suppl 2005;94(447):24-7.
34. Toyooka K. Fabry disease. Curr Opin Neurol 2011;24(5):463-8.
35. Mendez MF, Stanley TM, Medel NM, Li Z, Tedesco DT. The vascular dementia of Fabry's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 1997;8(4):252-7.
36. Burlina AP, Manara R, Caillaud C, Laissy JP, Severino M, Klein I, et al. The pulvinar sign: frequency and clinical correlations in Fabry disease. J Neurol 2008;255(5):738-44.
37. Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Barranger JA, Brady RO, et al. Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. Am J Med 1980;68(6):898-905.
38. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, Sloane MF, Zimmerman MI, Schilero G, et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. Am J Respir Crit Care Med 1997;155(3):1004-10.
39. O'Neill F, Rice J. Avascular necrosis of bilateral femoral heads in a patient with Fabry's disease. Hip Int 2012;22(1):119-21.
40. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. Clin Genet 2005;68(1):93-5.
41. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, Deegan PB, Waldek S, Lachmann RH. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. J Inherit Metab Dis 2007;30(6):943-51.
42. Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, Yeh JM, Sweeney S, Aliski W, et al. Quality of life of patients with Fabry disease. Qual Life Res 2002;11(4):317-27.
43. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, et al. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. Kidney Int 2005;67(5):1955-60.
44. 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" phenotype. Kidney Int 2003;64(3):801-7.
45. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1995;333(5):288-93.