T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
PROF. DR. FEHMİ AKÇİÇEK

NEFROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE SÜREKLİ (DOSYA AÇILARAK) TAKİP EDİLMEKTE OLAN HASTALARDA FABRY HASTALIĞI SIKLIĞININ TARANMASI

Dr. Seray SARAY

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mümtaz YILMAZ

İZMİR-2017

TEŞEKKÜR

4 yıllık uzmanlık eğitimimiz süresince bizlerden desteğini, hoşgörüsünü esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek'e,

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren, her türlü desteği veren değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mümtaz Yılmaz' a,

Veri toplama aşamasındaki yardımları, güleryüzlü dostluğu için Figen Sağlık'a

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve eğitimime sağladıkları katkılar nedeniyle bütün İç Hastalıkları öğretim üyelerine, uzmanlarına, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları AD bünyesinde çalışan tüm hemşire ve personellere,

Hayatım ve tıp eğitimim boyunca beni sabırla, sevgiyle destekleyen; bugünlere onlarsız gelmem mümkün olmayan sevgili annem Zübeyde Saray'a ve sevgili babam Levent Saray'a, aileme, dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....I

İÇİNDEKİLER II

KISALTMALAR……IV

TABLOLAR DİZİNİ VE EKLER…...……...……..V

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 2

2.1. GİRİŞ……...2

2.2. EPİDEMİYOLOJİ……...3

2.3.TARİHÇE……4

2.4 PATOFİZYOLOJİ……5

2.5 KLİNİK ÖZELLİKLER…….. 6

2.5.1 Klasik Fabry Hastalığı…….....……6

2.5.1.1 Dismorifk Özellikler……...6

2.5.1.2. Anjiokeratom……6

2.5.1.3. Nörolojik Tutulum……7

2.5.1.4. Göz tutulumu……7

2.5.1.5.Kardiyak Tutulum……...8

2.5.1.6.Renal Tutulum……8

2.5.1.7. Gastrointestinal Sistem Tutulumu……..9

2.5.1.8 Akciğer tutulumu……9

2.5.1.9 Lenfatik Sistem Tutulumu……..9

2.5.1.10 Psikiyatrik Bulgular……..9

2.5.1.11 Diğer bulgular……10

2.5.2 Heterozigot dişiler……...10

2.5.3 Atipik varyantlar…….…….10

2.6 TANI……...11

2.6.1 Erkek hastalarda tanı……...11

2.6.2 Kadın hastalarda tanı……...12

2.6.3.Moleküler Testler……12

2.6.4. Biyobelirteçler……12

2.6.5 Pretanal Tanı……....13

2.6.6.Aile Taraması……..13

2.7 TEDAVİ……..14

2.7.1. Spesifik Tedavi …….…….14

2.7.2 Semptomatik Tedavi……...14

2.7.3 Enzim Replasman Tedavisi Alternatifleri……...17

2.8 PROGNOZ…….18

3. MATERYAL METOD…...…….19

4.BULGULAR 21

5.TARTIŞMA…….27

6.SONUÇ 34

7.ÖZET..... 35

8.KAYNAKLAR 36

KISALTMALAR

Gb3: Globotriaosylceramide

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

GİS: Gastrointestinal sistem

AF:Atrial Fibrilasyon

ACE: Anjiotensin converting enzim

ARB: Anjiotensin reseptör blokeri

ICD: İmplante edilebilen kardiyoverter defibrilatör

AV: Atriyoventriküler

ERT: Enzim replasman tedavisi

KBH: Kronik böbrek hastalığı

DKKY: Dekompanze konjestif kalp yetmezliği

SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörü

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

HT: Hipertansiyon

MLH: Minimal lezyon hastalığı

MGN: Menbranöz glomerulonefrit

MPGN: Membranoproliferatif glomerulonefrit

SVO: Serebrovasküler olay

SVH: Serebrovasküler hastalık

ABY: Akut böbrek yetmezliği

TABLOLAR DİZİNİ VE EKLER

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri……21

Tablo 2. Hastaların hematüri,kreatinin ve proteinüri düzeyleri ……...22

Tablo 3. Böbrek biyopsisi yapılan hastaların biyopsi sonuçları……..…23

Tablo 4. Çalışmaya katılanların bilinen hastalıkları……..….24

Tablo 5. Anket sorularına verilen yanıtlar……...26-27

Tablo 6. Kan alınan hastaların sayıları, AGAL düzeyi ve mutasyon açısından sonuçların cinsiyetlere göre dağılımı……27

ANKET ÖRNEĞİ

Araştırmanın Adı: NEFROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE SÜREKLİ (DOSYA AÇILARAK) TAKİP EDİLMEKTE OLAN HASTALARDA FABRY HASTALIĞI SIKLIĞININ TARANMASI

Olgu numarası: Tarih:

1) Derinizde resimdekilere benzer lezyonlarınız var mı? EVET HAYIR





2) Böbreğinizde protein kaçağı veya böbrek yetmezliğiniz var mı?

EVET HAYIR

3) Ailenizde böbrek yetmezliği veya böbreğinden protein kaçağı olan bireyler var mı?

EVET HAYIR

4) İnme / Felç geçirdiniz mi? EVET HAYIR

5) Ailenizde 50 yaşından önce inme geçiren birey var mı? EVET HAYIR

6) Kalp hastalığınız, kalp büyümeniz, kalp krizi öykünüz veya kalbinizde ritm bozukluğunuz var mı?

EVET HAYIR

7) Ailenizde kalp hastalığı olan, 50 yaşından önce kalp krizi geçiren birey var mı?

EVET HAYIR

8) Terleyememe, terlemede azalma şikayetiniz var mı?

EVET HAYIR

9) Kollarınızda bacaklarınızda başlayıp tüm vücuda yayılan, sıcakla soğukla artan, gençliğinizden beri devam eden ağrı elektriklenme karıncalanma uyuşma gibi şikayetleriniz var mı?

EVET HAYIR

10) Ailenizde Fabry Hastalığı olan birey var mı?

EVET HAYIR

11) Aşağıdakilerden sizde olanları işaretleyiniz.

- □ Kemik erimesi
- □ Sebebi bulunamayan sürekli yorgunluk
- □ Aşırı terleme
- □ Sıcağa - soğuğa tahammülsüzlük
- □ Cilt kuruluğu
- □ Sebebi bulunamayan karın ağrıları
- □ 1 aydan uzun süreli ishal
- □ Göz dibinde madde birikimi
- □ İşitme kaybı
- □ Kulak çınlaması
- □ Denge bozukluğu
- □ Baş dönmesi
- □ Baş ağrısı
- □ Unutkanlık
- □ Katarakt
- □ Kilo alamama
- □ Körlük

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fabry hastalığı genellikle yanlış tanı konan veya tanınamayan bir hastalıktır. Gerçek insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte genel popülasyonda 1/3000 ile 1/120 000 arasında sıklığı olduğu tahmin edilmektedir. Fabry hastalığının yaşamı tehdit eden ilerleyici özellikleri, tanı konması durumunda tedavisinin olması nedeniyle tanınması önem taşımaktadır.

Hastalar erken yaşta serebrovasküler olay, böbrek yetmezliği, kardiyomiyopati, aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, kalp krizi gibi nedenlerle kaybedilebilmektedir. Bunun yanında, bu hastalığın işitme kaybı, kulak çınlaması, yorgunluk, karın ağrısı, ishal, ciltte kuruluk, sıcak soğuk egzersiz intoleransı, görme bozukluğu, anjiokeratomlar, periferik nöropati, terleyememe gibi hayatı tehdit etmeyen fakat yaşam kalitesini ileri derecede bozan bulguları da mevcuttur.

Fabry hastalığı bir çok farklı sistem tutulumları nedeniyle multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir, Ne yazık ki birçok hasta tanı konana dek çeşitli uzmanlar tarafından değerlendirilmekte tanı için geçen ortalama süre 12-16 yılı bulmaktadır.

Bu çalışma ile nefroloji polikliniğinde böbrek yetmezliğinin nedeni saptanamayan, böbrek hastalığına ek olarak çözülemeyen farklı yakınmaları olan hastalarda Fabry hastalığının varlığının araştırılması planlanmıştır.

Fabry hastalığı tanısı konulan bireylerin aile taramasının yapılarak, kalıtsal olan bu hastalığın diğer aile bireylerini etkileyip etkilemediğinin bulunması ve varsa bu bireylerin de tedavi alabilmesi ise ikincil amacımızdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GİRİŞ

Fabry hastalığı, alfa-Galaktosidaz A enziminin azalmış aktivitesinin neden olduğu multisistem tutulumuyla giden, X'e bağlı resesif kalıtılan bir hastalıktır (1). X' e bağlı kalıtıldığından erkekler daha sık, daha ciddi düzeyde ve daha erken yaşta etkilenirler. Enzim aktivitesindeki yetersizlik glikosfingolipidlerin lizozomal birikimiyle sonuçlanır. Hastalıktan sorumlu olan esas patoloji budur. 40'tan fazla türü olan lizozomal depo hastalıklarından biridir (9) .Gaucher hastalığından sonra ikinci en yaygın lizozomal depo hastalığıdır (10).

Gb3 depolaması doğum öncesi dönemde başlar, ancak klinik semptomlar çocukluk dönemine kadar ortaya çıkmaz (6). Karakterstik cilt lezyonu olan anjiyokeratomların ortaya çıkışı, ekstremitelerde periyodik şiddetli ağrı krizleri (akroparestezi), hipohidroz ve korneada opasiteler sıklıkla çocukluk döneminde ortaya çıkan ilk bulgulardır.

Hastalık üçüncü on yılda böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar (TIA / iskemik inme veya serebral kanama) gibi hayatı tehdit eden sistem tutulumlarıyla kendini gösterir. Proteinüri erken tespit edilebilmesine rağmen, böbrek yetmezliği genellikle hayatın üçüncü ila beşinci on yılında ortaya çıkar.

Hastalığın teşhisi genellikle gecikir oysa enzim replasmanı tedavisi olduğundan tanınması önemlidir. 366 Avrupalı hastada yapılan bir ankette, semptom başlangıcından tanı konana kadar geçen sürenin erkeklerde 13.7 kadınlarda 16.3 yıl olduğu görülmüştür (11).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Renal replasman tedavisi gerektiren böbrek hastalıklarının erişkinlerde yaklaşık %10'u çocuklarda tamamına yakını kalıtsal hastalıklardır ve Fabry hastalığı da bunlardan biridir (3). Son dönem böbrek hastalığının nadir bir nedeni olmakla birlikte tüm SDBY nedenlerinin %0.0167'sini oluşturmaktadır (5). Diyaliz hastası erkeklerde sıklığı %0.33, kadınlarda %0.10'dur (66,67). Renal transplantasyon hastalarında erkelerde %0.38, kadınlarda %0;sol ventrikül hipertrofisi hastalarında erkeklerde %0.9-3.9, kadınlarda %1.1-11.8 Fabry sıklığı saptanmıştır. (66,67)

Beyaz erkek nüfustaki Fabry hastalığı yaygınlığı yaklaşık 1: 17,000 ile 1: 117,000 arasındadır (1). Klasik Fabry hastalık mutasyonları yaklaşık 1: 22,000 ila 1: 40,000 erkekte ve atipik mutasyonlar yaklaşık 1: 1000 ila 1: 3000 erkek ve 1: 6000 ila 1: 40.000 kadın hastada saptanır (1). Yapılan bir çalışmada Avusturya'da taranan yaklaşık 35.000 yenidoğan arasında Fabry hastalığının insidansı 1: 3859'dur (2).

Hastalık tüm etnik gruplarda, her yaşta, çocuklarda ve erişkinlerde görülebilir (4,6).

Fabry hastalığının tanısını koymak zordur ve atipik formlar nedeniyle Fabry hastalığının gerçek insidansı ve prevalansı net olarak bilinmemektedir (29,30) . Son yıllardaki araştırmalar, hastalığın daha sonraki dönemlerinde görülen ve esas olarak kardiyovasküler, serebrovasküler ya da renal sistemi etkileyen hafif formlarının daha yaygın olabileceğini ve az tanı konabileceğini ileri sürmektedir (2).

Ortalama başlangıç erkeklerde 6-8 yaş, kadınlarda 9 yaştır. Başlangıç yaşı, klinik özellikler ve seyir aynı ailede bile son derece değişkendir (6). Medyan sağ kalım erkeklerde 50 ila 55, kadınlarda 70 yıldır (4).

2.3.TARİHÇE

İlk kez Johannes Fabry ve William Anderson isimli 2 ayrı bilim insanı tarafından 1898 yılında "anjiokeratoma corporis diffusum" olarak tanımlanmıştır. 1947'de Pompen ve arkadaşları, etkilenen bireylerin neredeyse tüm hücrelerinde bulunan anormal vakuollerden dolayı hastalığın bir depolanma bozukluğu olduğunu açıklamışlardır (21). Globotriaosylceramide birikimi 1963'te Sweeley ve Klionsky tarafından tespit edilmiştir ve bu hastalık aynı yıl sfingolipidoz olarak sınıflandırılmıştır (6,28) .Seramidetriheksosidaz enziminin yetersizliği Kint tarafından1970'te saptanmıştır. Hastalığın X'e bağlı doğası ilk kez 1965 yılında tanınmıştır. Gen, 1980'lerin ortasında klonlanmış ve dizilenmiştir (4). Kornreich ve arkadaşları 1989'da a-galaktosidaz A genini (GLA geni) bulmuşlardır (28). 1990'larda rekombinan α-galactosidase A üretilmiş, preklinik çalışmaları yapılmış; 2000'lerde enzim replasman tedavisi kullanılmaya başlanmıştır.

2.4 PATOFİZYOLOJİ

Lizozomal alfa-galaktosidaz A (alfa-Gal A) eksikliği ana metabolik defekttir. A - galaktosidaz A enzimini kodlayan gen Xq22.1'de bulunur (4). Bu gende 500'ün üzerinde mutasyon tariflenmiştir (9). Mutasyon sonucu eksikliği görülen enzim, globotriaosylceramide'den (Gb3) terminal galaktozun, ayrılması için gereklidir ve bu eksiklikte cilt, göz, böbrek, kalp, beyin ve periferik sinir sistemi dahil çeşitli hücrelerdeki ve dokulardaki Gb3 birikimi görülür.

Gb3 birikimi, vasküler endotelyumda (normalden 460 kat daha yüksek seviyelerde), vasküler düz kas hücrelerinde ve perisitlerde belirgindir (14,15,16). Vasküler dokuda birikim, artmış endotelyal proliferasyona bağlı oklüzyon, iskemi ve infarkt olarak ortaya çıkabilir. Bozulmuş enerji metabolizması, Ca bağımlı K kanal disfonksiyonu,oksidatif stres,küçük damar hasarı sonucunda tutulan dokularda fibrozis gözlenir (68). Vasküler tutulum en yaygın vertebrobaziler arterler ve bunu takiben daha küçük serebral damarlarda saptanır. Fabry hastalığında inme ile başvuran genç hastalarda, trombomodulin (TM) seviyelerinde düşüklük ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) seviyesi yüksekliği saptanmıştır (1,2,3). Bu bilgiler ışığında hastalığın temelini vasküler hasar ve protrombotik aktivitenin oluşturduğu söylenebilir.

Gb3 birikimi otonomik gangliyonlar, dorsal kök gangliyonları,miyokardiyal hücreler,fibroblastlar,nöronlar,vasküler endotel hücreleri, renal glomerüler, tübüler ve interstisyel hücreler gibi birçok dokuda gözlenir (1,2,3) .

Böbrekte globotriaosylceramide (Gb3) birikimi sıklıkla glomerülde ve onu takiben distal tüplerde saptanır (1).

2.5 KLİNİK ÖZELLİKLER

2.5.1 Klasik Fabry Hastalığı

Klasik Fabry, normal plazma a-galaktosidaz aktivitesinin %1'den azına sahip olan hastalardır (21). Çoğu erkektir, ancak dişiler de klasik Fabry hastalığına sahip olabilirler (22).

Gb3 depolaması doğum öncesi dönemde başlar, ancak klinik semptomlar çocukluk dönemine kadar ortaya çıkmaz (6). Karakteristik cilt lezyonu olan anjiyokeratomların ortaya çıkışı, ekstremitelerde periyodik şiddetli ağrı krizleri (akroparestezi), hipohidroz ve korneada opasiteler sıklıkla çocukluk döneminde ortaya çıkan ilk bulgulardır.

Hastalık üçüncü on yılda böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve serebrovasküler hastalıklar (TIA / iskemik inme veya serebral kanama) gibi hayatı tehdit eden sistem tutulumlarıyla kendini gösterir. Proteinüri erken tespit edilebilmesine rağmen, böbrek yetmezliği genellikle hayatın üçüncü ila beşinci on yılında ortaya çıkar.

2.5.1.1 Dismorifk Özellikler

Klasik formundaki hastaların özellikle yüzünde tipik hafif dismorfik anormallikler vardır. Periorbital dolgunluk, belirgin kulak lobülleri, girintili alın, belirgin burun açısı, belirgin nazal köprü, kaba yüz özellikleri, prognathism görülebilir (4). Bazı hastalarda ekstremitelerin anormallikleri de tespit edilmiştir (4).

2.5.1.2. Cilt tutulumu

Anjiokeratomlar genellikle Fabry hastalığının çocukluk döneminde ortaya çıkan en erken bulgularındandır. Dermiste damar dilatasyonları ile birlikte vasküler endotel hücrelerin de hasarına bağlı anjiomalardır (47). Noktalı, koyu kırmızı, mavi-siyah bilateral, simetrik, düz veya hafif kabarık, basmakla solmayan lezyonlardır (2).

Lezyon kümeleri umbilikus ve dizler arasında en sıktır. Genellikle kalça, sırt, penis ve skrotumdadır (7). Bu kutanöz vasküler lezyonların sayısı ve boyutu yaşla birlikte

aşamalı olarak artar. Anjiokeratomların yoğunluğu sistemik bulguların şiddetiyle korelasyon gösterir (2).

Hipohidroz veya anhidroz, erken ve neredeyse her hastada görülen bir bulgudur. Daha az sıklıkta olmakla birlikte hiperhidroz da oluşabilir (18,19).

2.5.1.3. Nörolojik Tutulum

Akroparestezi, sıklıkla çocukluk ya da erken ergenlik döneminde başlar ve hastaların çoğunluğunda bulunur. Distal ekstremitelerde epizodik, birkaç dakikadan birkaç güne kadar değişken süreli ağrılı krizler olarak ortaya çıkar. Egzersiz, yorgunluk, duygusal stres, vibrasyon, sıcaklık ve nemde hızlı değişikliklerle tetiklenir. Distalden başlayan ağrı proksimal ekstremitelere ve vücudun diğer bölümlerine yayılır (2).

Yaşla birlikte krizlerin şiddeti genellikle azalmaktadır, en şiddetli krizler 3. Ve 4. dekatta görülür (4).

Erken başlangıçlı progresif sensorinöral işitme kaybı, Fabry hastalığı olan erkek ve kadın hastalarda çok yaygındır (4).

İskemik inme ve geçici iskemik ataklar Fabry hastalığında serebrovasküler komplikasyonların en sık görülen tipidir ve yaşam süreleri boyunca serebrovasküler olaylara maruz kalan hastaların %25'inde görülür (6) .

2.5.1.4. Göz tutulumu

Kornea verticillata, Fabry hastalarında gözlenen karakteristik korneal opasitedir. Erkek hastalarda ve heterozigot kadın hastaların çoğunda bulunur. En erken korneal lezyon subepitelyal tabakada bulanıklıktır (2). Konjunktiva ve retina damarlarında hafif ve orta derecede kıvrılmalar olabilir fakat bu durum görme sorununa yol açmaz (31) . Bu hastalarda ön ve arka subkapsüler katarakt gelişebilir; arka subkapsüler katarakt (Fabry kataraktı), Fabry hastalığının patognomonik oküler bulgusudur (31).

2.5.1.5.Kardiyak Tutulum

Fabry hastalığı olan bir hastada neredeyse her türlü kalp hastalığı görülebilir. Fabry hastaları göğüs ağrısı, çarpıntı, egzersiz dispnesi gibi kardiyak semptomlarla hekime başvurabilirler.

İlerleyici hipertrofik kardiyomiyopati, diyastolik fonksiyon bozukluğu, supraventriküler ve ventriküler taşikardi gibi iletim kusurları ve aritmiler, kalp kapak yetmezlikleri ve darlıkları, koroner arter hastalığı saptanabilir. Fabry hastalığı olan çoğu erişkinde elektrokardiyogram anormaldir. Progresif bradikardi ve azalmış egzersiz kapasitesi çok yaygındır ve birçok hastada kalp pilinin yerleştirilmesini gerektirir. Sol ventrikül hipertrofisi ve iletim anormallikleri erken kardiyak bulgulardır (2,4). Genellikle doku infiltrasyonundan kaynaklanır. Sol ventrikül hipertrofisi, çoğunlukla interventriküler septumun hipertrofisi ile ilişkilendirilir ve hipertrofik kardiyomiyopatiye (HKM) benzer şekilde görülür, progresiftir (2,4). Hipertansiyon, angina pektoris, miyokardiyal iskemi ve enfarktüs, konjestif kalp yetmezliği ve ciddi mitral yetersizliği geç belirtilerdir. Kalp hastalığı, klasik fenotipi olan çoğu erkekte orta yaşta görülür. Kalp tutulumu mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerindendir (2,4).

2.5.1.6.Renal Tutulum

Progresif glikosfingolipid birikiminin böbrek fonksiyonunu bozması, azotemi ve böbrek yetmezliğine neden olur. Fabry hastalığı olan kişilerin %55'inde renal tutulum olur (32). Böbrek fonksiyon bozukluğu ve eninde sonunda SDBY, klasik olarak etkilenmiş erkeklerde ve kadın heterozigotların yaklaşık %10-15'inde görülür (5) . Proteinüri sıklıkla böbrek tutulumunun ilk belirtisidir. Başlangıçta KBH'si olan Fabry hastaları arasında, erkeklerde %96, kadınlarda %50 oranında aşikâr proteinüri görülür (>0.3 g/24 h) (35) . Proteinüri nefropatinin ilerlemesinde yüksek risk faktörüdür. (35) Azotemi gelişimi, ikinci ila dördüncü onyıllarda ortaya çıkmaktadır (5). Türkiye'de yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında Fabry hastalığı prevalansı: %0.07 olarak saptanmıştır (36).

Mikroskopik olarak glomerüler endotel hücrelerde, mezangeal hücrelerde, interstisyel hücrelerde ve podositlerde glikosfingolipid depolanması gözlenir.

Proksimal tübüllerde Gb3 birikimi, proksimal renal tübüler asidozun belirtilerini içeren Fanconi sendromuna sebep olabilir (76).

Fabry hastalığı olan hastalarda başka bir bulgu olan renal sinüs kistlerinin oluşumunun altında yatan patofizyoloji bilinmemektedir (17).

Ölüm, çoğunlukla, kronik hemodiyaliz veya böbrek transplantasyonu yapılmadığı sürece SDBY'den kaynaklanır. SDBY için tedavi edilmeyen erkeklerin ortalama sağ kalımı 41 yıldır (2).

2.5.1.7. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Bağırsağın küçük damarlarındaki ve bağırsağın otonomik gangliyonlarındaki glikolipid birikimi epizodik ishal, bulantı, kusma, şişkinlik, karın ağrısı ve / veya bağırsak malabsorpsiyonuna neden olabilir (2) .

2.5.1.8 Akciğer tutulumu

Fabry hastalığı olan hastalarda akciğer tutulumu dispne, hırıltılı solunum, kuru öksürük, obstrüktif hava yolu sınırlaması ile kendini gösterir (8). Fakat Fabry hastalığında solunum sistemi tutulumuyla ilgili bilgiler sınırlıdır ve daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (8).

2.5.1.9 Lenfatik Sistem Tutulumu

Lenfatik damarlarda ve lenf düğümlerinde ilerleyici glikosfingolipid birikimi, varis çorabı ile tedavi gerektiren irreversibl lenfödem ile sonuçlanır (1,2,3).

2.5.1.10 Psikiyatrik Bulgular

Aşırı suçluluk, yorgunluk, mesleki zorluk, intihar düşüncesi ve depresyon görülebilir (40) .

2.5.1.11 Diğer bulgular

Osteoporoz,spontan fraktürler,anemi,hipotiroidi,azoospermi,priapizm gözlenebilir (37,48,49) .

2.5.2 Heterozigot dişiler

Normal plazma a-galaktosidaz aktivitesinin %0-100'üne sahip hastalardır (20) .Asemptomatik olduğu düşünülen taşıyıcılar aslında X inaktivasyonu nedeniyle hafiften şiddetliye kadar çeşitli hastalık bulguları geliştirebilir (20) .

2.5.3 Atipik varyantlar

Normal plazma a-galaktosidaz aktivitesinin %1-30 olan hastalardır (22). Bu hastalar 40 yaş civarında bulgu verirler ve baskın olarak tek bir organ sisteminde belirtiler gösterirler (21,22).

Fabry'nin kardiyak varyantı idiyopatik sol ventrikül hipertrofisinin veya geç başlangıçlı hipertrofik kardiyomiyopatinin önemli bir nedeni olabilir (21,22,23) . Bu hastalar hayatlarının büyük bölümünde asemptomatiktir ve genellikle sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati (HÇM), iletim bozuklukları ve aritmiler ile altıncı ila sekizinci dekat yaşlarında tanı alırlar (2). 40 yaşından sonra hipertrofik kardiyomiyopati tanısı alan erkek hastaların % 6.3'ünde; 40 yaş öncesi tanı alan erkek hastaların % 1.4'ünde düşük α-Gal düzeyi saptanmıştır (2,42) .

Varyant renal tutulum tipik olarak 50 yaşından sonra geç başlangıçlı proteinüri ve SDBY şeklinde kendini gösterir (33,34) . α-Gal A gen mutasyonları E66Q, A97V, M296I ve G373D 'varyant' hasta fenotipi ile ilişkili bulunmuştur (33,34) .

2.6 TANI

Genel popülasyonun taranmasını önerilmemektedir (38). Tarama yapılmadan önce, hastadan bilgilendirilmiş onam alınmasını önerilir (38). Nedeni anlaşılamamış kronik böbrek hastalığı olan 50 yaşın altındaki tüm erkekler, nedeni anlaşılamamış kronik böbrek hastalığı olan ve Fabry hastalığı ile ilişkili olabilecek nedeni açıklanamayan semptomları olan tüm kadın hastaların, yaşa bakılmaksızın taranması önerilir (38).

Ekstremitelerde şiddetli ağrıların periyodik krizleri (akroparestezi),vasküler kutanöz lezyonlar (anjiokeratomlar),terleme anormallikleri (anhidroz, hipohidroz ve nadiren hiperhidroz),karakteristik korneal ve merceksel opaklıklar,açıklanamayan inme,açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi,açıklanamayan proteinüri veya mikroalbüminüri de dahil olmak üzere etyolojide bilinmeyen renal yetmezlik varlığında Fabry hastalığı ayırıcı tanılar arasında yer almalıdır (2).

Lökositlerde veya plazmada alfa-Gal A aktivitesi düşüklüğü Fabry hastalığı düşündürür (27).

Lökosit alfa-Gal A aktivitesi, çoğu laboratuarda standart enzimatik testtir. Lökositleri kullanarak alfa-Gal A tahlilinin duyarlılığı ve özgüllüğü erkeklerde %100'e yaklaşmaktadır ancak tahlil, kadın taşıyıcıların %50'sinden azını tespit edecektir (27) .

2.6.1 Erkek hastalarda tanı

Plazma, izole lökositler ve / veya kültürlenmiş hücrelerdeki eksik alfa-galaktosidaz A enzim aktivitesinin tanımlanması ile tanı konur (27,2) . a-Gal A enzimi aktivitesinin düşük bulunması durumunda mutasyon analizi yapılması önerilir (38) .

-Klasik Fabry hastalığı olan erkekler <%1 α-Gal A enzim aktivitesine sahiptir (27,2) .

-Atipik Fabry hastalığı olan erkekler, normalin>%1'inde kalıntı enzim aktivitesine sahiptir (2,27).

2.6.2 Kadın hastalarda tanı

α-Gal'in ölçülmesi heterozigot dişilerin tanımlanması için güvenilmezdir . Bir kadındaki belirgin azalmış α-Gal A enzim aktivitesinin gösterilmesi diagnostik olmasına rağmen, bazı heterozigot hastalar normal aralıkta α-Gal A aktivitesine sahiptir (27,2) . Bu nedenle kadınlarda öncelikli tarama metodu olarak mutasyon analizi yapılması tavsiye edilir (38).

2.6.3.Moleküler Testler

Moleküler test yaklaşımları, tek gen testi , çoklu gen paneli kullanımı ve daha kapsamlı genomik testleri içerebilir . Kan damlası kuru filtre kağıdı üzerine alınarak analiz yapılabilir (51). GLA mutasyon analizi küçük boyutlu gen olmasından ve birçok mutasyon tariflendiği için kolaydır (51).

2.6.4. Biyobelirteçler

Plazma ve idrar globotriaosylsphingosine (lizo-Gb3) düzeyleri hastalık şiddeti ile korelasyon göstermekte ve enzim replasman tedavisi ile düzeyleri azalmaktadır (39) .Enzim replasman tedavsi sonrası yanıtı değerlendirmede kullanılabilir (52).

Plazma Glibotriasilseramid ölçümü yapılabilir ancak kadınlarda düşük veya normal sınırlar arasında saptanmaktadır ayrıca çalışılması uzun zaman alır (50). İdrar Gb3 düzeyi ise hastaların bir kısmında ve varyant tiplerde yükselmemektedir (50).

Sfingozin 1 fosfat düzeyleri kalp tutulumu olanlarda plazmada yüksek bulunmuştur (52).

Fabry hastalığının tanı ve takibinde evrensel olarak kabul edilmiş bir biyolojik belirteç yoktur (39).

2.6.5 Pretanal Tanı

Koryon villus biyopsisi ile 10. haftada ve amniyosentez ile 14. haftada tanı konulabilmektedir.

2.6.6.Aile Taraması

Tanı konulan hastalarda aile ağacının çıkarılması ve ailenin taranması gereklidir (69,70). Bir indeks hastanın belirlenmesi bir ailede ortalama 5 yeni hastanın tanısını sağlar. Çoğu ailede sadece bu aileye özel mutasyonlar bulunur (69,70). Fabry hastalarına ve yakınlarına genetik danışmanlık verilmelidir.

2.7 TEDAVİ

2.7.1. Spesifik Tedavi

Fabry hastalığı için ilk spesifik terapi, bu ilerleyici bozukluğa sahip hastalarda eksojen bir enzim kaynağı sağlayan rekombinant insan a-galaktosidaz A ile enzim replasmanıdır (43).

16 yaşından büyük erkek hastalara Fabry hastalığı tanısı konduğu zaman tedavi başlanır (28,46). 16 yaşından küçük erkek hastalarda belirgin semptomların başladığı yaşta veya asemptomatikse 7-10 yaşlarında tedavisine başlanır (28,46). Tüm yaşlardaki kadın hastalar ilerleyici semptomları olduğu zaman tedavi adayıdır (28,46).

Agalsidase alpha 0.2 mg/kg dozundan iv infüzyon ile 40 dakikada 2 haftada bir; rekombinant a-Gal A Agalsidase beta 1.0 mg/kg dozundan 4 saatlik iv infüzyon ile 2 haftada bir verilir (28,44) .Pediyatrik hastalar, erişkin hastalar için kullanılan aynı doz ile tedavi edilir. HD hastalarında tedavinin HD esnasında verilmesi önerilir (67,69). Agalsidaz alfa insan deri fibroblast kültüründen; Agalsidaz beta çin hamsterı yumurtalık hücresinden elde edilmiştir (59).

İnfüzyon reaksiyonu olarak taşikardi, hipertansiyon, göğüs ağrısı, dispne, ateş, titrem e, karın ağrısı, kaşıntı, ürtiker, mide bulantısı, kusma, kızarıklık, hipotansiyon, miyalji ve baş ağrısı görülebilir (44) . Tedavi öncesinde antipiretik önerilmektedir (44). İnfüzyon hızını yavaşlatarak alerjik reaksiyonlardan kaçınılabilir (44). Alerjik reaksiyonlar ortaya çıkarsa antihistaminikler veya steroidler kullanılabilir (44).

Rekombinant agalsidaz alfa ve agalsidaz beta'ya karşı antikorlar hastaların % 64-88'inde gelişmiştir (72,73,74) . Fakat bu araştırmalarda antikor oluşumu devam eden tedaviyi sınırlamamış veya klinik sonuca etki etmemiştir (72,73,74) .

Bildirilen diğer ciddi olaylar inme, ağrı, ataksi, bradikardi, kardiyak aritmiler, kardiyak arrest, azalmış kardiyak output, vertigo, hipoakousia ve nefritik sendromdur (44).

Pediatrik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda ERT'nin akroparestezi, anhidroz gibi erken semptomları azalttığı ve kardiyak renal fonksiyonlarda stabilizasyonu sağladığı gösterilmiştir (60,61) .

Birçok çalışma 1-2 yıllık ERT sonrası GFR ve kreatinin klirensinin stabil kaldığını göstermiştir (62,63). Fakat ileri evrede ve artmış proteinüride ise tek başına yeterli değildir (62,63). Böbrek dışı diğer organ tutulumu endikasyonu hariç GFR < 60 olan veya proteinüri >1 gr/gün olan hastalara ERT başlanması önerilmemektedir (67,69).

Kardiyak fayda açısından yapılan çalışmalarda sol ventrikül kitlesinin 1 yada 2 yıllık ERT sonrası azaldığı,kardiyomiyositlerde gb3 birikiminin azaldığı gösterilmiştir (64,65). Hipertrofi derecesi fazla olanlarda fayda daha yüksek bulunmuştur (64,65).

Avrupa Fabry Çalışma Grubundan bir konsensus bildirisi, aşağıdaki hastalarda ERT'nin bırakılmasının düşünülebileceğini önermiştir:

- ●Tedavilerin%50'den fazlasına uymama, takiplere gelmeme
- ●Profilaksiye cevap vermeyen, hayatı tehdit eden veya şiddetli infüzyon reaksiyonları (örn., Anafilaksi)
- ●Böbrek transplantasyonu için uygun olmayan, New York Kalp Derneği IV sınıfı ileri kalp yetmezliği olan SDBY
- ●yaşam beklentisi <1 yıl olan komorbiditeler
- ●Herhangi bir nedene bağlı şiddetli bilişsel gerileme
- ●ERT için birincil endikasyon nöropatik ağrı olduğu zaman, bir yıl boyunca tedavi yanıtının olmaması (71).

2.7.2 Semptomatik Tedavi

Ağrıya neden olan tüm uyarılarlardan, lizozomal enzimlerle metabolize edilen klorokin amiadaron gibi ilaçlardan ve aşırı güneş ışığı maruziyetinden kaçınılmalıdır (44,45) .

Sigarayı bırakmak vasküler hastalık üzerindeki etkiyi kontrol etmek ve kan basıncını kontrol etmeye yardımcı olmaktır (44,45).

Anjiokeratomların tedavisinde argon lazer kullanımı sınırlı da olsa fayda sağlar (53).

Nöropatik ağrı kontrolü için difenil hidantoin, karbamazepin, gabapentin ve opiyodlar kullanılabilir (44,45). Bu hastaların fiziksel yorgunluk, emosyonel stres gibi tetikleyicilerden uzak durması gereklidir.

Kornea vertisillata için tedavi nadiren gereklidir.

Stroke profilaksisinde aspirin kullanımı, stroke gelişiminde warfarin, klopidogrel,aspirin birlikte kullanımı,hiperhomosistinemili hastalarda vit b12, b9, b6 replasmanı önerilir (58).

Göğüs ağrısı olanlarda konvensiyonel anti anjinal tedavi,izole sol atrial genişlemelerde aspirin, AF'de coumadin, AV blok yada malign aritmilerde pace /ICD,kalp hasarı gösterildiğinde ACE/ARB kullanılabilir (56,57).

Böbrek toksisitesi riski taşıdığı için non steroid analjeziden kaçınılmalıdır (44,45).

Proteinüri kontrolü için angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmalıdır (44,45).

İşitme kaybında kohlear implant kullanılmaktadır; denge sornları için trimethobenzamid, proklorperazin fayda sağlar (54).

Mide boşalmasında gecikmeye ve barsak hareketlerindeki yavaşlamaya bağlı semptomların tedavisinde metoklopramid kullanılabilir ve GİS tutulumu olan hastalarda az ve sık yeme şeklinde bir diyet önerilir (28,55).

Tekrarlayan trombotik olaylar için aspirin, tiklopidin ve dipiridamol gibi antiplatelet ajanlar kullanılmalıdır (44,45).

SDBY ve DKKY hastalarında transplantasyon yapılabilir (44,45,56,57). Başka endikasyon yoksa renal transplant sonrası ERT gerekli değildir (67,69).

Hava yolu obstrüksiyonu durumunda sigaranın bırakılması, bronkodilatör tedaviler önerilebilir.

Depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik problemlerde SSRI'lar fayda sağlar.

2.7.3 Enzim Replasman Tedavisi Alternatifleri

Migalastat hidroklorür, alfa-galaktosidazın mutant formlarına bağlanıp stabilize eden, enzimin lizozomlara alımını kolaylaştıran ve enzim aktivitesini arttıran oral farmakolojik şaperondur (75). Klinik öncesi araştırmalarda hayvan modellerinde alfa-galaktosidaz aktivitesini arttırdığı ve globotriaosylceramide (Gb3) birikimini azalttığı gösterilmiştir (75). Migalastat, uygun mutasyonlara sahip Fabry hastalarında birinci basamak tedavisi olarak kullanılmak üzere Avrupa'da onaylanmıştır fakat daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (75).

2.8 PROGNOZ

Fabry hastalığı olan erkeklerin ortalama yaşam süresi, 58.2 yıl; kadınların ortalama yaşam süresi 75.4 yıldır (41).

Klasik hastalıkta bir çok erkek hasta 50 yaşından önce ölmekte veya evre 5 KBH'na ulaşmaktadır (69). Kadınlarda FH bulguları daha geç yaşlarda ortaya çıkabilir (69).

Her iki cinsiyette en sık görülen ölüm nedeni erkeklerde %34 kadınlarda %57 oranla kardiyovasküler hastalıktır (41). Serebrovasküler olaylar ve SDBY diğer başlıca ölüm nedenleridir.

3. MATERYAL METOD

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji polikliniğinde dosya açılarak düzenli olarak takip edilmekte olan ve yaklaşık %50 'sinde GFR düzeyi düşüklüğü görülen 7000 hastadan 18 yaşının üstündeki ve kreatinin yüksekliği (kronik böbrek hastalığı, düşük glomerül filtasyon hızı) olan 950 tanesi alındı.

Takipli hastalara poliklinik randevularının olduğu günün sabahında fabry hastalığı hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılmaya gönüllü olanlara bilgilendirilmiş olur formu doldurduldu. Sonrasında tarafımızca tarama amaçlı 11 soru içeren anket uygulandı. Anketteki sorulara cevap vermek istemeyenler, anket sonucuna göre tarama önerilenlerden kan örneği vermek istemeyenler çalışmaya alınmadı. Anket yardımıyla kalp, böbrek sinir sistemi gibi majör sistem tutulumlarından biri ya da birden fazlası ve beraberinde yorgunluk, kulak çınlaması, baş ağrısı, unutkanlık, adı konulamamış deri döküntüsü, sebebi bulunamayan sürekli yorgunluk, aşırı terleme, hiç terleyememe, sıcağa-soğuğa tahammülsüzlük, cilt kuruluğu, sebebi bulunamayan karın ağrısı, 1 aydan uzun süreli ishal, işitme kaybı, kulak çınlaması, denge bozukluğu, baş dönmesi, baş ağrısı, unutkanlık, kilo kaybı, görme kaybı gibi yakınmalardan dörtten fazlası olanlar tesbit edildi. 2 major organ tutulumu ya da bir majör organ tutulumu beraberinde 4'ten fazla eşlik eden yakınması olan hastalarda AGAL enzim aktivitesi çalışılması planlandı. Kan alma işlemi öncesi hastalara gönüllülüğü tekrar soruldu. Gönüllü olan hastalardan venöz kan örneği 1 adet lanset parmak pulpasına batırılarak alındı ve özel kağıtlara emdirildi. Venöz kan durana kadar baskı yapıldı. Parmak ucundan kan örneği alındıktan 10 dk sonra kanama kontrolü yapıldı. Hastanın kan alınan yerinde ağrı, tekrar kanama, enfeksiyon, akıntı gibi şikayetleri olması durumunda araştırıcılara ulaşabilmesi için telefon numarası verildi.

Kâğıda emdirilmiş kan örnekleri oda ısısında ve karanlıkta saklandı. Günlük olan biriktirilen kitlerden haftalık 75 adet olmak üzere AGAL enzim aktivitesi çalışıldı. 12 hafta içinde kan enzim düzey çalışmaları tamamlandı. AGAL enzim aktivitesi 2.5 altında olan hastalardan yine aynı örnekten tanımlanmış fabry hastalığı mutasyonları araştırıldı. Genetik analizde şu ana kadar fabry hastalığı için tanımlanmış olan mutasyonların analizi genomik DNA dizi analizi ile GLA geni ekzon 1,2,3,4,5,6,7. bölgelerinde NCBI Genomik referans dizi : NG_007119.1 NM_000169.2 ile

karşılaştırılarak yapıldı. Hastalara yapılmış olan anketler, enzim tayini yapılmış olan kitler saklandı kimseyle paylaşılmadı. Kayıtlı her bir hasta için Olgu rapor Formu dolduruldu ve sorumlu araştırıcı tarafından ya da çalışma personelinden yetkili bir temsilci tarafından imzalandı. Bu aynı zamanda Eğer bir hasta çalışmadan çekilirse bunun nedeni olgu rapor formuna işlendi.

Araştırıcılar kan enzim düzeyi sonuçları ve yapılırsa genetik mutasyon sonuçlarını hasta dışında kimse ile paylaşmadı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 950 hasta alındı. Hastaların 424'ü (%44.6) kadın 526'sı (%55.3) erkekti (Tablo 1). Hastaların yaş ortalaması 58 idi. Ortalama kadın hasta grubunda 57 erkek hasta grubunda 61 olarak hesaplandı.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri

HASTA SAYISI	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
	950	424 (%44.6)	526 (%55.3)
YAŞ ORTALAMASI	58	57	61

Hastaların klinik özelliklerine bakıldığında, %16'sında hematüri, %55'inde 1.3gr/dl üzerinde kreatinin değeri, %36'sında 0.5 gr/dl değeri üzerinde proteinüri mevcuttu (Tablo 2).

Hematürisi görülen 153 hastanın %50.3'ü kadın %49.7'si erkekti. (Tablo 2)

Hastalar kreatinin düzeylerine göre gruplandırıldığında 156 hastanın (%16.4) kreatinin düzeyinin 3 gr/dl üzerinde olduğu gözlendi. Bu grubun %38.4'ü kadın %66.3'ü erkekti. Kreatinin değeri 1.3 gr/dl – 3 gr/dl değer aralığında olan 368 hastanın (%38.7) %33.6'sı kadın, %66.3'ü erkekti. Kreatinin değeri 1.3 gr/dl değerinin altında olan 426 hastanın (%44.8) %56.3'ünün kadın, %43.6'sının erkek olduğu görüldü. Hastaların büyük çoğunluğu (%44.8) kreatinin değeri bakımından 1.3 gr/dl değerinin altında olan grupta bulunmaktaydı fakat cinsiyete göre ayrıldığında erkeklerde en büyük grubu 1.3 gr/dl - 3 gr/dl aralığının oluşturduğu görüldü. Erkek hastaların %46.3'ü bu gruptaydı (Tablo 2).

Proteinüri düzeyleri incelendiğinde 24 saatlik idrarda 3 gr/dl üzerinde proteinürisi olan 70 hasta (%7.3) olduğu saptandı. Bu gruptaki hastaların 41'i (%58.5) erkekti. 275 hastanın (%28.9) proteinüri miktarı 0.5 gr/dl – 3 gr/dl aralığındaydı. Bu gruptaki hastaların 164'ü (%59.6) erkek 111'i (%40.3) kadındı. Proteinüri miktarı 0.5 gr/dl düzeyinin altında olan en büyük hasta grubu ise 605 kişiden (%63.6) oluşmaktaydı ve bu hastaların 284'ü kadın (%46.9) 321'i (%53) erkekti. Kadın hastalar arasında

%66.9'unun proteinüri düzeyi 0.5 gr/dl altındayken, erkek hastalarda da en büyük grubu %61 'lik oran ile yine proteinüri düzeyi 0.5 gr/dl altında olanlar oluşturmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların hematüri,kreatinin ve proteinüri düzeyleri

HEMATÜRİ	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
Negatif	797 (%83.8)	347 (%43.5)	450 (%56.4)
Pozitif	153 (%16.1)	77 (%50.3)	76 (%49.6)
KREATİNİN DÜZEYİ	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
≥ 3 gr/dl	156 (%16.4)	60 (%38.4)	96 (%61.5)
1,3-3 gr/dl	368 (%38.7)	124 (%33.6)	244 (%66.3)
≤1,3 gr/dl	426 (%44.8)	240 (%56.3)	186 (%43.6)
PROTEİNÜRİ DÜZEYİ	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
≥3 gr/dl	70 (%7.3)	29 (%41.4)	41 (%58.5)
0,5-3 gr/dl	275 (%28.9)	111 (%40.3)	164 (%59.6)
≤0,5 gr/dl	605 (%63.6)	284 (%46.9)	321 (%53)
PROTEİNÜRİ DÜZEYİ	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
≥3 gr/dl	70 (%7.3)	29 (%41.4)	41 (%58.5)
1-3 gr/dl	158 (%16.6)	62 (39.2)	96 (%60.7)
≤1 gr/dl	722 (%76)	333 (%46.1)	389 (%53.8)

Ankete alınan 950 hastanın geriye dönük sonuçları incelendiğinde 286'sına böbrek biyopsisi yapıldığı saptandı. Bu sayı tüm hastaların %30.1'ini kapsamaktaydı. Biyopsi yapılanların %45.1'i kadın ; % 54.8'i erkekti. Tüm biyopsilerin %45.4 oranla en büyük sonuç grubunu fokal segmental skleroz tanısı oluşturmaktaydı. FSGS cinsiyet gruplarında da kadınlarda %49.6 ; erkeklerde %42 ile en sık konulan tanıydı. 2. Sıklıktaki biyopsi tanısı IgA nefropatisi olarak saptandı. Biyopsi yapılan 286 hastanın 56'sı (%19.5) bu tanıyla izlenmekteydi. IgA nefropatisi tanılı hastaların 21'i (%16.2) kadın, 35'i (%22.2) erkekti. Biyopsi sonuçlarında 3. En büyük grubu 55 hastayla (%19.2) MGN tanılı hastalar oluşturdu. Diğer hastalıklar sıklık sırasıyla ; malignite (%4.5), MPGN (%4.1) , TİN (%0.6) , MLH (%0.6) olarak görüldü. 1 hastanın biyopsisi normal, 2 hastanın da yetersiz materyal olarak sonuçlanmıştı (Tablo 3).

Tablo 3. Böbrek biyopsisi yapılan hastaların biyopsi sonuçları

BÖBREK BİYOPSİ	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
	286 (%30.1)	129 (%45.1)	157 (%54.8)
FSGS	130 (%45.4)	64 (%49.6)	66 (%42)
IGA	56 (%19.5)	21 (%16.2)	35 (%22.2)
MGN	55 (%19.2)	24 (%18.6)	31 (%19.7)
KANSER	13 (%4.5)	5 (%3.8)	8 (%0.5)
MPGN	12 (%4.1)	8 (%6.2)	4 (%0.2)
TİN	2 (%0.6)	0 (%0)	2 (%0.1)
MLH	2 (%0.6)	0 (%0)	2 (%0.1)
NORMAL	1 (%0.3)	1 (%0.7)	0 (%0)
YETERSİZ	2 (%0.6)	0 (%0)	2 (%0.1)

Hastalar mevcut hastalıkları bakımından değerlendirildiğinde 950 hastanın 605'i (%63.6) kronik böbrek yetmezliği ile izlemdeydi. KBY nedenli izlemde olan bu büyük grubun 372'si (%61.7) erkek, 233'ü (%38.5) kadındı. Hastaların 498'inde (%52.4) hipertansiyon tanısı mevcuttu. HT tanısı olan hastaların 221'i (%44.3) kadın, 277'si (%55.6) erkekti. 192 hasta ile (%20.2) diyabetes mellitus tanılı hastalar 3. Büyük grubu oluşturmaktaydı. DM tanılı hastaların da 78'i kadın (%40.6), 114'ü erkekti. (%59.3) Kadınlarda ve erkeklerde en sık 3 hastalık sırayla KBY,HT,DM olarak saptandı (Tablo 4).

Bu en sık 3 hastalığı 111 hasta sayısı ile (%11.6) kardiyak hastalıklar izlemekteydi. Bu hastaların 42'si kadın (%37.8), 69'u (%62.1) erkekti. KBY,HT,DM tanılarında olduğu gibi erkek hastalarda sıklığın daha fazla olduğu görüldü (Tablo 4).

4. sıklıkta 99 hastayla (%10.4) glomerulonefritler bulunmaktaydı. Bu hasta grubunun 51'i (%51.5) kadın, 48'i (%48.4) erkekti. 63 hastada (%6.6) bağ doku hastalıkları bulunmaktaydı. 34'ü (%53.9) kadın, 29'u (%46) erkekti. Glomerulonefrit ve bağ doku hastalıkları kadın hasta gruplarında daha sıktı (Tablo 4).

Diğer hastalıklar incelendiğinde, 47 hastada (%4.9) malignite, 28 hastada (%2.9) soliter böbrek, 28 hastada (%2.9) serebrovasküler hastalık, 18 hastada (%1.8) karaciğer hastalığı, 16 hastada (%1.6) periferik vasküler hastalık, 8 hastada (%0.8)

akut böbrek yetmezliği bulunmaktaydı. Bu hastalıklardan ABY dışındakiler erkek hasta gruplarında daha sıktı (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya katılanların bilinen hastalıkları

BİLİNEN HASTALIK	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
KBY	605 (%63.6)	233 (%38.5)	372 (%61.4)
HİPERTANSİYON	498 (%52.4)	221 (%44.3)	277 (%55.6)
DİYABETES MELLİTUS	192 (%20.2)	78 (%40.6)	114 (%59.3)
KARDİYAK HASTALIK	111 (%11.6)	42 (%37.8)	69 (%62.1)
GLOMERULONEFRİT	99 (%10.4)	51 (%51.5)	48 (%48.4)
BAĞ DOKU HASTALIĞI	63 (%6.6)	34 (%53.9)	29 (%46.0)
MALİGNİTE	47 (%4.9)	14 (%29.7)	33 (%70.2)
SOLİTER BÖBREK	28 (%2.9)	12 (%42.8)	16 (%57.1)
SEREBROVASKÜLER HASTALIK	28 (%2.9)	8 (%28.5)	20 (%71.4)
KARACİĞER HASTALIĞI	18 (%1.8)	7 (%38.8)	11 (%61.1)
PERİFERİKVASKÜLER HASTALIK	16 (%1.6)	7 (%43.7)	9 (%56.2)
ABY	8 (%0.8)	6 (%75)	2 (%25)

Anket sorularına verilen yanıtlar değerlendirildiğinde; deride anjiokeratom ve benzeri lezyonların varlığını sorgulayan 1. Soruya toplam 62 hasta (%6.5) , böbrek patolojisi varlığını sorgulayan 2. Soruya 624 hasta (%65.6) , böbrek yetmezliği açısından aile öyküsünü sorgulayan 3. Soruya 168 hasta (%17.6) ,serebrovasküler olay öyküsünü sorgulayan 4.soruya 50 hasta (%5.2) ,serebrovasküler olay açısından aile öyküsünü sorgulayan 5. Soruya 48 hasta (%5) , kardiyak hastalık öyküsünü sorgulayan 6. Soruya 288 hasta (%30.3) , ailede kardiyak hastalık varlığını sorgulayan 7. Soruya 180 hasta (%18.9) , terleme bozukluklarını sorgulayan 8. Soruya 93 hasta (%9.7) , akroparestezi ve nöropati sorgulayan 9. Soruya 190 hasta (%20) evet yanıtı verdi. Ailede Fabry hastalığı tanılı bireyin olup olmadığının sorgulandığı 10. Soruya evet yanıtı veren olmadı (Tablo 5) .

Tablo 5. Anket sorularına verilen yanıtlar

1.Soru Verilen Yanıt	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
Evet	62 (%6.5)	26	36
Hayır	888 (%93.4)	398	490
2.Soru Verilen Yanıt	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
Evet	624 (%65.6)	267	357
Hayır	326 (%34.3)	157	169
3.Soru Verilen Yanıt	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
Evet	168 (%17.6)	89	79
Hayır	782 (%82.3)	335	447
4.Soru Verilen Yanıt	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
Evet	50 (%5.2)	18	32
Hayır	900 (%94.7)	406	494
5.Soru Verilen Yanıt	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
Evet	48 (%5)	26	22
Hayır	902 (%94.9)	398	504
6.Soru Verilen Yanıt	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
Evet	288 (%30.3)	104	184
Hayır	662 (%69.6)	320	342
7.Soru Verilen Yanıt	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
Evet	180 (%18.9)	97	83
Hayır	770 (%81)	327	443
8.Soru Verilen Yanıt	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
Evet	93 (%9.7)	46	47
Hayır	857 (%90.2)	378	479
9.Soru Verilen Yanıt	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
Evet	190 (%20)	109	81
Hayır	760 (%80)	315	445
10.Soru Yanıt	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
Evet	0 (%0)	0	0
Hayır	950 (%100)	424	526

11.Soru Yanıt	TOPLAM	KADIN	ERKEK
0 Evet	192 (%20.2)	64	128
1 Evet	163 (%17.1)	61	102
2 Evet	161 (%16.9)	70	91
3 Evet	107 (%11.2)	48	59
4 Evet	94 (%9.8)	49	45
≥5 Evet	233 (%24.5)	132	101

Çalışma süresince anket uygulanan 950 hastadan verdiği cevaplarla Fabry hastalığı açısından değerlendirmeye uygun bulunan 362'sinden kan alındı. Kan alınan 165 kadın hastadan genetik mutasyon analizi çalışıldı. 1 kadın hastada GLA geni: NM_0000169.2 c.937G>T (p.D313Y) (p.Asp313Tyr) heterozigot saptandı. Kan alınan 164 erkek hastadan kan AGAL enzim aktivitesi çalışıldı. Düzeyi ≤ 2.5 olarak sonuçlanan 33 erkek hastaya gen mutasyon analizi yapıldı. Erkek hastalarda bilinen mutasyon saptanan hasta olmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Kan alınan hastaların sayıları, AGAL düzeyi ve mutasyon açısından sonuçların cinsiyetlere göre dağılımı

KAN ALINAN HASTA	TOPLAM	KADIN	ERKEK
	329	165	164
AGAL DÜZEYİ	164	0	164
MUTASYON	198	165	33
AGAL DÜZEYİ	**TOPLAM**	**KADIN**	**ERKEK**
≤ 2.5	33	0	33
>2.5	131	0	131

5. TARTIŞMA

Fabry hastalığı tanı konulması zor bir hastalıktır. Tanı konulabilmesi için önce akla gelmesi gerekmektedir. Yanlış tanı konan, tanı konulması yıllar süren birçok hasta rapor edilmiştir. Bu nedenle prevalansı da genel popülasyonda 1/3,000 ile 1/120,000 arasında değişmektedir. Tedavisinin olması ve bu tedavi ile morbidite ve mortalitenin azaldığı göz önüne alındığında tanının konması önemli hâle gelmektedir. Ancak tanı koymadaki güçlükler nedeniyle geç ya da yanlış tanı halen sorun olarak karşımıza gelmektedir. Hastalık tüm sistemleri tutabilmektedir. Hastalar sadece tutulum olan tıp disiplini ile takip olduğu zaman diğer organ ve sistem tutulumları atlanabilmekte ya da beraberinde eş zamanlı tutulum olan organ ve sistem hastalıkları farklı bir tanı almakta hatta bazen tanı bile alamamaktadır. Bu nedenle Fabry hastalığı tanısı ve takibi için multidisipliner düşünce önemlidir.

Hastalığa tanı konmasındaki güçlüklerden bir tanesi de hayati tutulumların yanısıra kulak çınlaması, karın ağrısı, üşüme, sıcak-soğuk intoleransı, periferik nöropati gibi direkt bir organ tutulumunu düşündürmeyen, ancak yine de hayat kalitesini bozan hatta genellikle konversiyon tanısı alan tutulumların olmasıdır.

Bu çalışmada böbrek hastalığı nedeniyle nefroloji polikliniğinde takipte olan hastaların, diğer organ ve sistem tutulumları, hastaların semptomları değerlendirilmiş ve Fabry hastalığını düşündürecek belirti ve bulguları olan hastalara Fabry hastalığı için ileri tetkik planlanmıştır.

Fabry hastalığının tanı konmasındaki güçlükleri nedeniyle risk faktörü taşıyan hasta gruplarında vaka bulma-tarama çalışmaları sık uygulanan bir metoddur. Risk taşıyan gruplara- diyaliz hastaları, sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomyopati, kriptojenik serebrovasküler hastalık, yenidoğan, böbrek nakil hastaları- tarama çalışmaları yapılmış ve bu gruplarda Fabry hastalığı insidansı araştırılmıştır. Risk gruplarında yapılan çalışmalarda Fabry sıklığı artmaktadır.

Çalışmamızda böbrek hastalığı nedeniyle takipli olan ve beraberinde kardiyovasküler tutulumu olan hastaların Fabry hastalığı açısından taranması planlanmıştır. Maliyeti azaltabilmek için nefroloji polikliniğinde takip edilmekte olan hastalara anket uygulanmıştır. Çalışmaya katılmak isteyen 950 kişi anketi tamamlamıştır. Anket

sonucuna göre kalp, böbrek, sinir sitemi gibi majör hastalığından biri ya da birden fazlası ve beraberinde yorgunluk, kulak çınlaması, aşırı/az terleme, cilt kuruluğu, baş ağrısı, unutkanlık gibi subjektif yakınmalardan dört taneden fazlası olanlar tesbit edilmiş ve erkek hastalarda AGAL enzim aktivitesi araştırılmıştır. AGAL aktivitesi düşük saptanan kişilere gen mutasyon analizi yapılmıştır. Kadın hastalarda ise Fabry hastalığı şüphesini araştırmak için enzim düzeyi bakılmadan genetik mutasyon araştırılmıştır.

Ankette, etiyolojisi saptanamayan böbrek yetmezliği olanlar, izole sol ventrikül hipertrofisi olup nedeni açıklanamayan hastalara, kriptojenik serebrovasküler olay hikâyesi olan hastalar, anjıokeratomu olan hastalar başka bir bulgu ya da belirtileri olsun olmasın Fabry hastalığı için enzim düzeyi ya da gen analizi yöntemi ile araştırılmıştır. Bununla beraber sebebi belli olmayan proteinüri- hematuri gibi bulguları olup beraberinde sıcakla soğukla artan, uzun yıllardır devam eden ağrı, elektriklenme, karıncalanma ve uyuşma gibi şikâyetleri olan, sebebi bulunamayan sürekli yorgunluk, aşırı terleme, sebebi aydınlatılamayan karın ağrıları, işitme kaybı, kulak çınlaması, denge bozukluğu, baş dönmesi, baş ağrısı gibi şikâyetleri olan hastalardan da enzim düzeyi ya da gen analizi çalışılmıştır.

İzole seçilmiş gruplarda (kardiyomyopati, böbrek yetmezliği, kriptojenik serebrovasküler hastalık) enzim çalışmaları yapılırken bizim grubumuz daha heterojen olduğu için anket çalışması yapılarak Fabry hastalığı düşünülen hastalarda kan enzim düzeyi/gen analizi çalışılmıştır. Anket oluşturulurken literatürde yer alan anket çalışmaları temel alınarak yeni anket oluşturulmuş ve hastalar için adapte edilmiştir (77) .

Anketin ilk sorusu Fabry hastalığı için yüksek sensitivitesi bulunan anjiokeratom-telenjektazi varlığının sorrgulanmasıdır. Hastalara anktte resim gösterilerek anjiokeratom varlığı sorgulanmıştır. Hastaların (toplam 950 hasta), 62 tanesi -% 6.5 (26 kadın, 36 erkek) bu tip deri lezyonunun olduğunu belirtmiştir. Bu hastalara fizik muayene yapılmış ancak tipik anjiokeratom saptanmamıştır. Anjiokeratom varlığı büyük ihtimalle Fabry hastalığını düşündürebilecek bir bulgu olup erken zamanda ortaya çıkan ve hastaların %50'sinde görülebilen tanı koydurucu bir lezyondur. Fabry hastalığı olan erkeklerin %65 ve kadınların %40'ında pozitif saptanabilir (78) .Ankete

pozitif cevap veren hastalara enzim aktivitesi ve genetik analiz çalışılmış ancak Fabry hastalığını teyit edecek bir sonuç saptanmamıştır.

Anketin ikinci ve üçüncü soruları beraber değerlendirilmiş ve ikisine de evet yanıtı veren hastalara eşlik eden başka bir pozitif cevap olsun olmasın Fabry hastalığı için ileri tetkik yapılmıştır (kadın hastalar için genetik analiz, erkek hastalar için önce enzim aktivitesi tayini, düşüklük saptanır ise genetik analiz). (2. Soru: Böbreğinizde protein kaçağı veya böbrek yetmezliğiniz var mı? 3. Soru: Ailenizde böbrek yetmezliği veya böbreğinden protein kaçağı olan bireyler var mı?) Hastaların %65.6'sı ikinci soruya, %17.7'si üçüncü soruya ve %12.7'si (121 hasta) her ikisine de evet cevabı vermişlerdir. Bu hastalardan enzim aktivitesi/gen analizi çalışılmış ve 1 kadın hastada genetik varyasyon ve 25 erkek hastada AGAL seviyesinde düşüklük olarak saptanmıştır. Genetik analizde erkek hastalarda mutasyon saptanmamıştır. Kadın hastada GLA geni: NM_000169.2 c.937G>T (p.D313Y) (p.Asp313Tyr) heterozigot mutasyon saptanmıştır. D313Y mutasyonu, Fabry hastalığı ile ilgili olan ve tartışmalı bir mutasyondur. Bazı yazarlar hastalığa neden olabileceğini öne sürerken, bazı yazarlar tarafından genetik polimorfizm olabileceği ve hastalık yapmayacağı yönünde görüşler bildirilmiştir (79). Literatür değerlendirildiğinde bu mutasyon ile enzim aktivitesinde %60 oranında düşüş bildiren çalışmalar vardır. Ancak enzim aktivitesi düşük olan ve D313Y mutasyonu gösterilen hastaların yarıdan fazlasında Fabry hastalığı kliniği saptanmamıştır. Kriptojenik serebrovasküler hikâyesi olan hastaların ise %25'inde bu mutasyonun varlığı tesbit edilmiştir (80). Hipertrofik kardiyomyopatisi olan hastalarda ise %33 oranında D313Y mutasyon varlığı gösterilmiştir (81). Hemodiyaliz hastalarındaki tarama çalışmalarında ise mutasyon varlığı %28 olarak rapor edilmiştir. Bununla beraber dbSNP (database of Single Nucleotide Polymorphism) veri tabanında D313Y mutasyonu bir SNP olarak bildirilmektedir ve toplumlarda %1'e kadar sıklığının olabileceği belirtilmiştir (82). Çalışmamızdaki bu mutasyonu taşıyan hastanın özgeçmişinde migren, hipotroidi, diabetes mellitus tanıları mevcuttur. 58 yaşındaki bu kadın hasta bacaklarda ödem şikâyeti ile başvurmuş yapılan tetkiklerinde 11 gram/gün protein kaçağı tesbit edilmiştir; hastada ilk tanı anında böbrek yetmezliği tesbit edilmemiştir. Hastaya nefrotik sendrom tanısı ile böbrek biyopsisi yapılmış ve hastada nonAA amiloidoz saptanmıştır. Hastaya takipte kemik iliği biyopsisi yapılmış ve bu biyopsi ile hasta multipl myelom-amiloidoz tanısı almıştır. Hasta hematoloji bölümü ile

değerlendirilmiş ve hastaya VAD (vinkristin, doksorubisin, deksametazon) kemoterapisi başlanmıştır. Ancak hasta kemoterapi başlandıktan 2 ay sonra exitus olmuştur.

Fabry hastalığı ile amiloidoz birlikteliği nadirdir. Tansinda ve arkadaşları tarafından nefrotik sendromlu 69 yaşındaki bir hastada Fabry hastalığı ve beraberinde AA amiloidoz varlığı rapor edilmiştir. Yazarlar hastanın erkek kardeşinin de Fabry tanısı aldığını ve enzim replasman tedavisi altında olduğunu, hastanın ise amiloid birikiminin Fabry hastalığına sekonder kronik inflamasyonun tetiklenmesi sonucu olabileceğini speküle etmişlerdir (83) .

Taguchi ve arkadaşları tarafından multipl myelom ve Fabry hastalığının birlikteliği rapor edilmiştir. Fabry hastalığı olan ve kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz başlanmış olan hastada derin ve dirençli aneminin incelenmesi sonucunda hastaya kemik iliği biyopsisi yapılmış ve hastada AL amiloidoz ve multipl myelom varlığı saptanmıştır. Bu hasta bortezomib ve deksametazon tedavisi almıştır. Eş zamanlı olarak hastaya enzim replasman tedavisi de verilmiştir (84) .

Benzer şekilde immunglobulin anormallikleri ile lizozomal depo hastalıklarının birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (85).

Bizim çalışmamızda mutasyon saptanan hastada ise kemoterapi döneminde hasta kötüleşmiş, akut böbrek yetmezliği, septik şok gelişmiş ve hasta kaybedilmiştir. Bu nedenle hasta ya da yakınlarına ayrıntılı olarak ileri inceleme yapılamamıştır.

Dört, beş altı ve yedi numaraları sorularda da böbrek hastalığı dışında kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler aile hikâyesi sorgulanmıştır (4. Soru: İnme / Felç geçirdiniz mi? 5. Soru: Ailenizde 50 yaşından önce inme geçiren birey var mı? 6. Soru: Kalp hastalığınız, kalp büyümeniz, kalp krizi öykünüz veya kalbinizde ritm bozukluğunuz var mı? 7. Soru: Ailenizde kalp hastalığı olan, 50 yaşından önce kalp krizi geçiren birey var mı?). Bu sorulara sırasıyla hastalar %5.2, %5, %30.3, %18.9 oranında evet cevabı vermişlerdir. Dört ve beşinci soruya aynı anda evet cevabı veren hasta oranı %4.2 iken, beş ve altıncı soruya beraber evet diyenlerin oranı %9.2'dir. Her dört soruya birden evet diyenlerin oranı 17/950 olup %1.7'dir. Bu hastalardan üç

tanesinde enzim seviyesi düşük saptanmış olup hiçbirisinde gen mutasyonu saptanmamıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar (özellikle izole sol ventrikül hipertrofisi-kardiyomyopati ve kriptojenik serebrovasküler hastalık) Fabry hastalığını düşündürecek önemli tutulumlardır. Sol ventrikül hipertrofisi ve kriptojenik serebrovasküler hastalıklar Fabry hastalığının araştırılması gereken potansiyel hastalık grubudur. Bu gruplarda yapılan survey çalışmalarında Fabry hastalığı için gen mutasyon sıklığı 150'de bir olacak kadar yüksek saptanmaktadır. (86) Bizim çalışmamızda ise mutasyon bulunmamasının sebebi, yeteri kadar hasta olmaması ve hastaların anketi cevaplarken kardiyak hastalıkların ve serebrovasküler hastalıkların etiyolojisinin tam cevaplanamaması olarak açıklanabilir.

Sekiz ve dokuz nolu sorularda (8. Soru: Terleyememe, terlemede azalma şikâyetiniz var mı, 9. Soru: Kollarınızda bacaklarınızda başlayıp tüm vücuda yayılan, sıcakla soğukla artan, uzun yıllardır devam eden ağrı, elektriklenme, karıncalanma ve uyuşma gibi şikâyetleriniz var mı?) anhidroz, hiperestezi ve parestezi sorgulanmıştır. Bu şikâyetler tanı konulması güç olan, hastanın konversiyon tanısı almasına yol açabilecek, Fabry hastalığının bulgusu olabilmesine rağmen göz ardı edilebilecek semptomlardır. Hastaların sırasıyla %9.7 ve %20'si bu sorulara evet cevabı vermiştir. Bu sorulara evet diyen hastalarda enzim düşüklüğü ya da gen mutasyonu saptanmamıştır. Bu bulgular kronik böbrek yetmezliği, kronik kalp hastalıkları göz önüne alındığında tüm hastalarda olabilecek semptomlardır ve bu hastalıkların varlığı ile açıklanabilir.

10. soruda ailesinde Fabry hastalığı olan kişiler sorgulanmıştır. Bu soruya hiç kimse evet cevabı vermemiştir. Polikliniğimizde bir hasta proteinüri ve sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle tetkik edilmiş ve yapılan böbrek biyopsisinde fokal glomerüloskleroz ve vakuolizasyon, köpük hücreler saptandıktan sonra yapılan ileri incelemeler ile Fabry hastalığı tanısı almıştır. Bu hasta yaklaşık 3 yıldır enzim replasman tedavisi almaktadır. Bu hastanın proteinürisi gerilemiş ve sol ventrikül hipertofisi sabit seyretmektedir. Bu hasta çalışmamıza alınmamıştır.

Son soruda (11. Soru) alt maddeler halinde (Kemik erimesi, sebebi bulunamayan sürekli yorgunluk, aşırı terleme, sıcağa - soğuğa tahammülsüzlük, cilt kuruluğu, sebebi

bulunamayan karın ağrıları, uzun süreli ishal, gözde madde birikimi, işitme kaybı, kulak çınlaması, denge bozukluğu, baş dönmesi, unutkanlık, katarakt, kilo alamama, görme kaybı) subjektif yakınmalar sorgulanmıştır. Bu soruda glikosfingolipid birikimine bağlı gelişebilecek olası semptomların varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. On yedi maddenin sorgulandığı bu soruya ilginç bir şekilde hastaların yaklaşık %25'i beş ya da daha fazla semptomun var olduğunu beyan etmişlerdir. Bu hastalardan dört tanesinde enzim aktivitesi düşük saptanmış iken hiçbirinde gen mutasyonu saptanmamıştır. Bu semptomların varlığı da sekiz ve dokuzuncu sorudakilere benzer şekilde kronik hastalık varlığı ile açıklanabilir.

Çalışmaya alınmış 950 hastanın 286 tanesinin (%30) böbrek biyopsileri mevcuttur. Böbrek biyopsisi var olan hastaların %45'i fokal segmental glomeroloskleroz tanısı almıştır. Bu hastaların hepsine enzim düzeyi ya da gen mutasyonu bakılarak Fabry hastalığı araştırılmıştır, ancak gen mutasyonu saptanan hasta yoktur.

Fokal segmental glomeruloskleroz morfolojik bir tanıdır ve biyopsiye ek olarak hikâye (ilaç kullanımı, viral infeksiyon), fizik muayene, genetik testler ve laboratuvar desteği ile çok net olmasa da primer veya sekonder olarak sınıflanabilir (87). Ancak destekleyen bulgular yetersiz olduğunda genel olarak tüm hastalar daha az spesifik olan genel immunsüpresyon tedavisi alırlar. Bu durumlarda elektron mikroskobiye ihtiyaç tekrar gündeme gelmektedir. Fokal segmental glomerüloskleroz tanısı alan hastalarımızın hiç birinde elektron mikroskobi çalışması yapılamamıştır.

Uluslararası fabry çalışma grubu tarafından Fabry hastalarında böbrek biyopsi skorlama sistemi 2010 yılında geliştirilmiştir. Bu grubun önerisi ile böbrek biyopsilerinde Segmental skleroz (%), global skleroz (%) , skleroz içermeyen glomerül oranı(%), intertisyel fibrosis (%), arteriyel skleroz (1-3), podosit vakuolizasyonu (0-3), podosit inklizyonları (ince kesitte 0-4) skorlaması önerilmektedir. Rutin histolojik değerlendirmede vakuolizasyon gibi bulguların atlanabilir olması göz önüne alındığında podositlerde ince kesitlerde GL-3 birikiminin incelenmesi Fabry hastalığının tanısı için faydalı olabilecek bir yöntem olarak görünmektedir (88) .

Fokal segmental glomerüloskleroz tanısı olan hastalarımızın ancak %10 civarındaki bir kısmının (13 hasta) böbrek biyopsileri geriye dönük olarak tekrar değerlendirilmiş

ancak ince kesit tekniği kullanılmadığı için Fabry hastalığını destekler birr bulgu elde edilememiştir. Teknik nedenlerle böbrek biyopsisinde fokal segmental glomerüloskleroz tanısı olan hastaların çoğunun biyopsileri tekrar değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada nefroloji polikliniğinde sürekli takip edilen böbrek hastalığı olan hastalar incelenmiş, anket uygulaması ile Fabry hastalığı düşündürecek belirti ve bulguları olan hastalarda enzim ve gen analizi yapılmış, Fabry hastalığı tanısı olan bir hasta çalışmaya alınmamış ve bir hastada genetik mutasyon saptanmıştır. Bazı yazarlar tarafından polimorfizm olarak değerlendirilen genetik varyanta sahip olan hastanın ek olarak amiloidoz-myelom tanısı alması ve takipte ileri inceleme yapılamadan hastanın kaybedilmesi ve aile yakınlarının tetkik yapılmasını reddetmesi ile hastanın tanı koyma aşaması tamamlanamamıştır.

Fabry hastalığı tanı konulması zor bir hastalıktır, ancak önemli olan bu hastalığın diğer hastalıklarla da beraber bulunabileceği gerçeğidir. Diabetes mellitus tanısı olan bir hastada da Fabry hastalığı olma ihtimali olabilir. Bu nedenle Fabry hastalığı sürekli akılda tutulmalıdır. Literatürde, amiloidoz, polikistik böbrek hastalığı, IgA nefropatisi gibi spesifik hastalıklarla birlikte olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Akla getirildiği ve tüm sistemlere ait olabilen semptomları sorgulandığı takdirde daha fazla sayıda hasta tanı tedavi şansına sahip olabilecektir.

7. ÖZET

Bu çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji polikliniğinde takip edilen 950 hastayı anketlerle değerlendirerek ve anket sonucuna göre Fabry hastalığı olasılığı bulunanlardan kan alıp kadın hastalarda Fabry gen mutasyonları, erkek hastalarda AGAL düzeyi bakarak Fabry Hastalığı taraması yaptık.

Günümüzde enzim replasman tedavisi bulunduğu halde çoğu zaman tanınamayan bu hastalığın nefroloji poliklinik popülasyonunda sıklığını belirlemeyi, semptomlara göre Fabry tanısı açısından değerlendirilmesi gereken hasta gruplarını belirlemeyi ve Fabry tanılı hasta bularak tedavisi sağlamayı; aile taramasıyla kimi hastalarda erken tanı koymayı amaçladık.

Çalışmada Fabry hastalığı tanısı olan bir hasta değerlendirmeye alınmadı ve bir kadın hastada genetik mutasyon saptandı. Bazı yazarlar tarafından polimorfizm olarak değerlendirilen genetik varyanta sahip olan hastanın ek olarak amiloidoz-myelom tanısı alması ve takipte ileri inceleme yapılamadan hastanın kaybedilmesi ve aile yakınlarının tetkik yapılmasını reddetmesi ile hastanın tanı koyma aşaması tamamlanamadı.

8. KAYNAKLAR

1. Fabry Disease.Bokhari SRA, El Aboud AM.StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Yayıncılık; 2017 Haziran-. 2017 11 Haz.

2. Fabry Disease.Mehta A, Hughes DA.In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2002 Aug 5 [updated 2017 Jan 5].

3. Hereditary Renal Diseases. Mehta L, Jim B.

Semin Nephrol. 2017 Jul;37(4):354-361. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.007

4. Fabry Disease: A Disorder of Childhood Onset. Schiffmann R, Ries M.

Pediatr Neurol. 2016 Nov; 64:10-20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.001. Epub 2016 Jul 29. Review.

5.Ann Med Health Sci Res. 2016 May-Jun;6(3):193-7. doi: 10.4103/2141-9248.183935. Fabry's Disease: Case Series and Review of Literature. Wani MM1, Khan I2, Bhat RA2, Ahmad M2.

6. Fabry Disease: Recognition, Diagnosis, and Treatment of Neurological Features.Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A. Curr Treat Options Neurol. 2016 Jul;18(7):33. doi: 10.1007/s11940-016-0414-5. Review

7. [Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry)]. Köhn FM.MMW Fortschr Med. 2016 Apr 14;158(7):54-5. doi: 10.1007/s15006-016-8064-9. Review. German. No abstract available

8. Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation - a systematic review.Svensson CK, Feldt-Rasmussen U, Backer V. Eur Clin Respir J. 2015 Jun 26;2. doi: 10.3402/ ecrj.v2.26721. eCollection 2015. Review.

9. Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Nagueh SF.Circulation. 2014 Sep 23;130(13):108190.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009789. Review. No abstract available.

10. Germain DP. Fabry hastalığı. Orphanet J Rare Dis 2010; 05:30.

11. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004; 34:236.

12. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet 2006; 79:31.

13. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. Lancet 2012; 379:335.

14.Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore) 2002; 81:122.

15.Desnick R, Ioannou Y, Eng C. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (Eds), McGraw Hill, New York 2001. p.3733.

16.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; 38:750.

17. ttps://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-fabry-disease?source=search_result&search=fabry&selectedTitle=1~51

18. Möhrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. Am J Clin Dermatol 2003; 4:189.

19. Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. Int J Clin Pract 2006; 60:1053.

20. Fabry disease: diagnostic methods in nephrology practice.

Vujkovac B. Clin Nephrol. 2017 Supplement 1;88(13):44-47. doi: 10.5414/CNP88FX28

21. J Pak Med Assoc. 2014 Feb;64(2):189-94. Fabry's disease--a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. Mahmud HM.

22. Desnick RJ, Joannou YA, Eng CM. alfa-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly Ws et al, eds. The Metabolic and molecular Bases of Inherited disease. NewYork: Mc Graw hill, 2001; 3733-74.

23. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, kodama C, Tanaka A, tahara M etal. An atypical variant of Fabry's disease In men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1995; 333: 288-93.

24.Desnick RJ, Brady R, Barranger J ve diğerleri. Tanınmayan, çoklu sistemik bir bozukluk olan Fabry hastalığı: tanı, tedavi ve enzim replasman tedavisi için uzman tavsiyesi. Ann Intern Med 2003; 138: 338.

25. Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, ve diğerleri. Genetik danışmanlık uygulamasında Fabry hastalığı: Genetik Danışmanlar Ulusal Birliği'nin önerileri. J Genet Couns 2002; 11: 121.

26. Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14:87.

27. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-fabry-disease?source=search_result&search=fabry&selectedTitle=1~51

28.http://www.tsn.org.tr/pdf/31kongre/K%C3%BCltigin%20T%C3%BCrkmen%20Fabry%20Hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1%20Tedavi%20etmek%20i%C3%A7in%20tan%C4%B1mak%20gerekir.pdf

29. Fuller M, et al. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A, et al. ed. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006:Chapter 2; 2.

30. Barba-Romero et al. Int J Clin Pract 2011;65:903–10.

31. Germain DP: Orphanet Journal of Rare Diseases 5-30, 2010

32. Mehta et al. J Med Genet: 2009; 46:548-552

33. Mehta et al. Int J Clin Pharm Ther 2009;47(suppl1):S66–S74

34. Nakao S et al. Kidney Int 2003;64:801–7

35. Schiffmann et al. Nephrol Dial Transplant 2009;24:2102–11

36. Okur et al: Prevalence of Fabry disease among hemodialysis patients in Turkey: ERA-EDTA 2013 Annual Congress

37. Germain DP: Orphanet Journal of Rare Diseases 5-30, 2010

38. Nephrol Dial Transplant 28: 505-517, 2013

39. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Feb 26; 105(8): 2812–2817. Published online 2008 Feb19. doi: 10.1073/pnas.0712309105 PMCID: PMC2268542 Biochemistry Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease Johannes M. Aerts,*† Johanna E. Groener,* Sijmen Kuiper,* Wilma E. Donker-Koopman,* Anneke Strijland,* Roelof Ottenhoff,* Cindy van Roomen,* Mina Mirzaian,* Frits A. Wijburg,* Gabor E. Linthorst,* Anouk C. Vedder,* Saskia M. Rombach,* Josanne Cox-Brinkman,* Pentti Somerharju,‡ Rolf G. Boot,* Carla E. Hollak,* Roscoe O. Brady,§† and Ben J. Poorthuis*

40. Sadek J, Shellhaas R, Camfield CS, Camfield PR, Burley J. Fabry hastalığının dört kadın taşıyıcısındaki psikiyatrik bulguları. Psikiyatr Genet. 2004; 14 : 199-201.

41. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Fabry hastalığı olan erkeklerde ve kadınlarda yaşam beklentisi ve ölüm nedenleri: Fabry Kayıt Defteri bulguları. Genet Med. 2009; 11 : 790-6.

42. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott PM. Geç başlangıçlı hipertrofik kardiyomiyopatili erkek hastalarda Anderson-Fabry hastalığının prevalansı. Sirkülasyon. 2002; 105 : 1407-11.

43. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Rekombinant insan β-galaktosidazın güvenirliği ve etkinliği Fabrys hastalığında replasman tedavisi. N Engl J Med 2001; 345: 9-16.

44. J Pak Med Assoc. 2014 Feb;64(2):189-94.Fabry's disease--a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment.Mahmud HM.

45. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M ve diğ. Tanınmış multisistemik bir bozukluk olan fabry hastalığı: tanı, tedavi ve enzim replasman tedavisi için uzman tavsiyesi. Ann Intern Med 2003;

46. Eng et al: Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement. Genet Med 8: 539-548, 2006

47. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta AB: Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry Outcome Survey. Br J Dermatol 2007, 157:331-337

48. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C: Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized symptoms of Fabry disease. Clin Genet 2005, 68:93-95.

49.Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK, Bengtsson BA, Rosenberg K, Hasholt L, Sorensen SA, Sorensen SS, Feldt-Rasmussen U: Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. Genet Med 2007, 9:812-818.

50. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, Groener JE, Bemelman FJ, Strijland A, Mannens MM, Aerts JM, Hollak CE: The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. J Inherit Metab Dis 2007, 30:68-78

51. Hagege AA, Caudron E, Damy T, Roudaut R, Millaire A, Etchecopar- Chevreuil C, Tran TC, Jabbour F, Boucly C, Prognon P, Charron P, Germain DP: Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. Heart 2010

52. Brakch N, Dormond O, Bekri S, Golshayan D, Correvon M, Mazzolai L, Steinmann B, Barbey F: Evidence for a role of sphingosine-1 phosphate in cardiovascular remodelling in Fabry disease. Eur Heart J 2010, 31:67-76

53. Mohrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D: Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. Am J Clin Dermatol 2003, 4:189-196.

54. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P: Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. BMC Med Genet 2002, 3:10.

55. Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA: Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. Nucl Med Commun 1998, 19:887-891

56. Shah JS, Hughes Da, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB, Elliott PM: Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. Am J Cardiol 2005, 96:842-846.

57. Linhart A, Elliott PM: The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart 2007, 93:528-535

58. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR: Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement. Genet Med 2006, 8:539-548.

59. Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, Geagan L, Qiu H, Seiger K, Barngrover D, McPherson JM, Edmunds T: A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. Glycobiology 2003, 13:305-313.

60.Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, Pastores G, Lien YH, Kampmann C, Brady RO, Beck M, Schiffmann R: Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. Pediatrics 2006, 118:924-932.

61. Pintos-Morell G, Beck M: Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. Eur J Pediatr 2009, 168:1355-1363.

62.Schiffmann R, Askari H, Timmons M, Robinson C, Benko W, Brady RO, Ries M: Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. J Am Soc Nephrol 2007, 18:1576-1583.

63.West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, Barshop BA, Rhead W, Mensah R, Ries M, Schiffmann R: Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2009, 20:1132-1139.

64. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, Mehta AB: Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. Heart 2008, 94:153-158

65. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassman G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT: Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. Lancet 2009, 374:1886-1896.

66.Meikle PJ, JAMA. 1999;281(3):249-254. doi:10.1001/jama.281.3.249

67.Terryn W, Nephrol Dial Transplant 2012;1-11, doi:10.1093/ndt/gfs526

68.Germain DP, Orphanet Journal of Rare Dis 2010;5,30

69. Terryn W, Nephrol Dial Transplant 2012;1-11, doi:10.1093/ndt/gfs526

70. Laney DA, J Genet Counsel 2013:22;555-564

71. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Fabry hastalığı olan hastalarda enzim replasman tedavisinin başlatılması ve durdurulması için öneriler: Avrupa Fabry Çalışma Grubu konsensüs belgesi. Orphanet J Rare Dis 2015; 10:36.

72.Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, vd. Fabry hastalığında enzim replasman tedavisi: randomize kontrollü bir çalışma. JAMA 2001; 2743: 285.

73.Eng CM, Guffon N, Wilcox WR ve diğerleri. Fabry hastalığında rekombinant insan alfa-galaktosidaz replasman tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği. N Engl J Med 2001; 345: 9.

74.Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, vd. Gelişmiş Fabry hastalığı için agalsidase-beta tedavisi: randomize bir çalışma. Ann Intern Med 2007; 146: 77

75. Germain DP, Fan JQ. Fabry hastalığında aktif bölgeye özgü şaperonlar ile farmakolojik şaperon tedavisi: in vitro ve preklinik çalışmalar. Int J Clin Pharmacol Ther 2009; 47 Ek 1: S111.

76. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Fabry hastalığında böbrek tutulumunun doğal öyküsü ve tedavisi. J Am Soc Nephrol 2002; 13 Özel Sayı 2: S139.

77. Choi et al. Medicine (2017) 96:29

78. Rteu CH, Jansen T, Lidove O, et al: Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. Br J Dermatol 2007; 157:331-7

79. Yasuda M, Shabber J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudoeficiency allele. Hum Mutat 2003 Dec:22 (6):486-92

80. Baptista MV, Ferreira S, Pinho E-Melo T, Carvalho M, Cruz VT, Carmona C, Silva FA, Tuna A, Rodrigues M, Ferreira C, Pinto AA, Leitao A, Gabriel JP, Calado S, Oliviera JP, Ferro JM, PORTuguese young STROKE Investigators. Mutations of the young stroke patients. Stroke 2010 Mar; 41 (3) 431-6

81. Monserrat C, Gimeno-Blanes JR, Marin F, Hermida-Prieto M,Garcia-Honrubia A, Perez I, Fernandez X, de Nicolas R, dela Morena G, Paya E, Yagüe J, Egido J. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelatedpatients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2007 Dec 18;50(25):2399-403

82. Gaspar P, Herrera J, Rodrigues D, Cerezo S, Delgado R, Andrade CF,Forascepi R, Macias J, del Pino MD, Prados MD, de Alegria PR, Torres G,Vidau P, Sa-Miranda MC.Frequency of Fabry disease in male andfemale haemodialysis patients in Spain. BMC Med Genet. 2010 Feb 1;11:19:).

83. Tansinda P, Manenti L, Gregorini M, Foroni M, Pasquali S. Amyloidosis presenting with Fabry disease. Amyloid. 2011 Jun;18 Suppl 1:231-2.

84. Taguchi K, Moriyama A, Kodama G, Nakayama Y, Fukami K. The Coexistence of Multiple Myeloma-associated Amyloid Light-chain Amyloidosis and Fabry Disease in a Hemodialysis Patient. Intern Med. 2017;56(7):841-846.

85. de Fost M, Out TA, de Wilde FA, et al. Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type I: data from an adult cohort of 63 patients and review of the literature. Ann Hematol 87: 439-449, 2008.

86. Lenders M, Duning T, Schelleckes M, Schmitz B, Stander S, Rofls A, Brand SM, Brand E. Multifocal White matter lesions associated with the D313Y mutation of the alpha galactosidase A gene. PLoS One. 2013;8(2) e55565).

87. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC: Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J Kidney Dis 2004;43:368–382.

88. Agnes B. Fogo , Leif Bostad, Einar Svarstad, William J. Cook, Solange Moll, Federic Barbey, Laurette Geldenhuys, Michael West, Dusan Ferluga, Bojan Vujkovac, Alexander J. Howie, ´ Aine Burns, Roy Reeve, Stephen Waldek, Laure-Helene Noel, Jean-Pierre Grunfeld, Carmen Valbuena, Joao Paulo Oliveira, Justus Muller, Frank Breunig, Xiao Zhang, David G. Warnock and all members of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN) Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN) Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 21 8–21 7.