TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İDİOPATİK SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYBI OLAN KİŞİLERDE FABRY HASTALIĞI TARANMASI VE HASTALIK SAPTANAN KİŞİLERDE DİĞER KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EKİN YİĞİT KÖROĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ÖZGÜR DEMİR

ANKARA

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İDİOPATİK SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYBI OLAN KİŞİLERDE FABRY HASTALIĞI TARANMASI VE HASTALIK SAPTANAN KİŞİLERDE DİĞER KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. EKİN YİĞİT KÖROĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ÖZGÜR DEMİR

ANKARA

2020

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Ekin Yiğit Köroğlu	**Sınav tarihi:** 04/ 02 /2020
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Özgür Demir	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: İdiopatik Sensörinöral İşitme Kaybı Olan Kişilerde FabryHastalığı Taranması ve Hastalık Saptanan Kişilerde Diğer Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Tezin Niteliği: ☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☑ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN
Jüri Başkanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Özgür DEMİR
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR
Jüri Üyesi
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
TEŞEKKÜR iii
ÖZET iv
ABSTRACT vi
TABLOLAR DİZİNİ viii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Anderson Fabry Hastalığı 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Epidemiyoloji 3
2.1.4. Etiyopatogenez 4
2.1.5. Sınıflama 5
2.1.6. Klinik Bulgular 6
2.1.7. Tanı 8
2.1.8. Tedavi 9
2.2. Sensörinöral İşitme Kaybı 10
2.3. Fabry Hastalığı ve Sensörinöral İşitme Kaybı 11
2.4. Fabry Hastalığı Taraması İle İlgili Yapılmış Çalışmalar 12
3. GEREÇ VE YÖNTEM 14
3.1. Yöntem 14
3.2. Gereçler 15
3.2.1. Sosyodemografik Bilgi ve Hasta Takip Formu 15

3.2.2. Kuru Kan Örneği Alınması ve Değerlendirilmesi 15
3.2.3. İstatiksel Değerlendirme 15
4. BULGULAR 16
5. TARTIŞMA 22
6. KAYNAKLAR 25

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitim sürem boyunca; bilgi ve birikimlerini bana aktararak, gelişimime ve öğrenmeme katkıda bulunan tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

Tez sürecim dahilinde ve haricinde; bilimsel bakış açısı, etik anlayışı ve her daim gelişmeyi gözeten vizyonu ile; bana ve meslektaşlarıma, en uygun çalışma ve eğitim ortamını sağlayan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyelerine;

Tez öğrencisi olduğum için kendimi çok şanslı ve ayrıcalıklı hissettiğim; bilgi ve birikimiyle verdiği akademik desteğini, sabrı ve sonsuz ilgisiyle verdiği manevi desteğini ömrüm boyunca unutmayacağım değerli tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Özgür Demir'e;

Her zaman, tüm desteği, sevgisi ve sabrı ile yanımda olan biricik eşim Semra Melike Koç Köroğlu'na ve hayatımın ışığı olan canım kızım Didem İdil Köroğlu'na;

Başta ilk öğretmenim olan annem olmak üzere, tüm desteklerinden dolayı annelerime ve babalarıma

Teşekkür ederim.

Dr. Ekin Yiğit KÖROĞLU

ÖZET

İdiyopatik Sensörinöral İşitme Kaybı Olan Hastalarda Fabry Hastalığı Taranması Ve Fabry Hastalığı Saptanan Bireylerde Diğer Klinik Bulguların Taranması

Giriş ve Amaç: Fabry hastalarında sensörinöral işitme kaybının sık görülmesine ve toplumda sensörinöral işitme kaybının sıklıkla nedeni bilinmiyor olmasına rağmen; literatürde sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda Fabry Hastalığı taranmasına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, idiyopatik sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda Fabry Hastalığı taranarak; tanı sonrası erken tedavi ile hastalık komplikasyonlarının önlenebileceği bu hastalıkta yeni bir tarama stratejisi oluşturulması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji laboratuvarında rutin uygulama içerisinde tetkik edilmiş ve sensörinöral işitme kaybı saptanmış olan 18-75 yaş arasındaki hastalardan, işitme kaybı etiyolojisi bilinmeyen hastalar ayrılarak; erkek hastalarda α-Galaktozidaz A enzim aktivitesi, kan damlası kuru filtre kağıdı üzerine alınarak analiz edilmiştir. Enzim aktivitesi düşük olan hastalar belirlenerek, Fabry Hastalığı tanısını doğrulamak için GLA genindeki mutasyonlar için genetik test yapılmıştır. Kadın hastalarda ise direkt GLA genindeki mutasyonlar için genetik test yapılmıştır. Tetkikler sonucunda işitme kaybı etiyolojisi sadece Fabry Hastalığı'na bağlanmış olan hastalar, çalışmaya katılan toplam popülasyona oranlanmıştır. Çalışmada herhangi bir istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Fabry hastalığı saptanan hastalara; hastalık tutulumuna yönelik olarak rutin pratikte uygulanan göz ve cilt muayeneleri, ekokardiyografi, spot idrar protein/kreatinin oranı testleri yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 84 kadın ve 84 erkek olmak üzere toplam 168 hasta dahil edilmiştir. 84 erkek hastanın 11'inde alfa-galaktozidaz A enzim aktivitesi düşük saptanmıştır

(%13). Bu 11 hastanın 1'inde Fabry Hastalığı'na yönelik gen mutasyonu tespit edilmiştir (%0,6). Fabry Hastalığı saptanan bu bireyde; renal ve kardiyak komplikasyonların geri dönüşümsüz olarak gelişmiş olduğu ancak cilt tutulumu, göz tutulumu, ağrı krizleri ve akroparestezinin bulunmadığı gösterilmiştir. Hastaya yönelik yapılan aile taraması sonucunda 4 farklı kişiye daha Fabry Hastalığı tanısı koyulmuştur.

Tartışma: Ülkemizde ve dünyada Fabry Hastalığı insidansı net olarak tespit edilememiştir. Bu nedenle yeterli tarama stratejileri oluşturulamamıştır. Bu çalışma ile idiyopatik sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda Fabry hastalığı taranmasının, yeni vaka veya vakalar ortaya çıkartılmasında faydalı bir strateji olabileceği gösterilmiştir.

Erken tanı ve erken tedavi ile komplikasyonları engellenebilecek olan Fabry Hastalığı'nda çalışmamızda olduğu gibi yeni tarama stratejileri oluşturulmalı ve geniş çaplı çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Fabry Hastalığı, sensorinöral işitme kaybı, tarama

ABSTRACT

Screening of Fabry Disease in Patients with Idiopathic Sensorineural Hearing Loss and Screening of Other Clinical Findings in Individuals which Fabry Disease Detected

Background and Aims: Although sensorineural hearing loss is common in Fabry patients and the cause of sensorineural hearing loss in the community is unknown; there is no study for screening Fabry Disease in patients with sensorineural hearing loss in the literature. In this study, Fabry Disease was screened in patients with idiopathic sensorineural hearing loss. The aim of this study is to develop a new screening strategy in this disease where early complications can be prevented with early treatment.

Materials and Methods: Patients with unknown etiology of hearing loss were separated from patients aged 18-75 years who were examined in the routine laboratory practice of the Otorhinolaryngology Department of Ankara University Faculty of Medicine and who had sensorineural hearing loss. α-Galactosidase A enzyme activity in male patients was analyzed by taking blood drop on dry filter paper. Patients with low enzyme activity were identified and genetic testing was performed for mutations in the GLA gene to confirm the diagnosis of Fabry Disease. Only genetic testing was performed for female GLA mutations in female patients. As a result of the tests, the patients whose hearing loss etiology was only attributed to Fabry Disease were compared to the total population included in the study. No statistical analysis was performed in the study.

Eye and skin examinations, echocardiography, spot urine protein / creatinine ratio were performed for routine disease involvement in detected Fabry patients.

Results: A total of 168 patients, 84 women and 84 men, were included in the study. In 11 of 84 male patients, alpha-galactosidase A enzyme activity was found to be low (13%). One of these 11 patients had gene mutation for Fabry Disease (0.6%). In the detected male Fabry patient; renal and cardiac complications had been shown to be irreversible but skin involvement, eye involvement, pain crises and acroparesthesia were not present. As a result of family screening, 4 different people were diagnosed as Fabry Disease.

Discussion: The incidence of Fabry Disease in our country and in the world has not been clearly determined. Therefore, adequate screening strategies could not be established.

This study demonstrated that screening for Fabry's disease in patients with idiopathic sensorineural hearing loss may be a useful strategy for detecting new cases.

As in our study, new screening strategies should be established and supported by large-scale studies in Fabry Disease which may prevent complications with early diagnosis and early treatment.

Key words: Fabry disease, sensorineural hearing loss, screening

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların yaş, sensörinöral işitme kaybı karakteristikleri ve çalışma sonuçları…18

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma dizaynı ve elde edilen sonuçlar……..17

Şekil 2. Çalışma sonunda Fabry Hastalığı tanısı koyulan hastanın aile pedigrisi……21

1. GİRİŞ

Fabry Hastalığı, GLA genindeki mutasyon sonucu alfa-galaktozidaz A enzim (α-Gal A) eksikliği ile giden, X'e bağlı resesif geçiş gösteren nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. α-Gal A eksikliği sonucunda birçok dokuda nötral glikosfingolipidlerin, özellikle globotriaosylseramidin (Gb3), birikimi meydana gelmektedir. Bu moleküllerin progresif olarak birikimi sonucunda çeşitli organ ve sistem disfonksiyonları gelişmektedir.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde son dönem böbrek yetmezliği, kardiyak ve serebrovasküler patolojiler gibi ciddi morbiditeler ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın X'e bağlı geçiş göstermesinden dolayı, klinik bulgular erkek hastalarda daha erken ortaya çıkmakta ve daha şiddetli seyretmektedir. Sensörinöral işitme kaybı, anjiyokeratom ve korneal opasiteler; Fabry Hastalığı bulunan hastalarda sıklıkla gözlenebilen ve klinik olarak tanı koyulabilen bulgulardır.

Hastalık insidansı genel popülasyon dışında; nedeni bilinmeyen renal, kardiyak ve serebrovasküler hastalığı olanlarda da araştırılmıştır. Bu çalışmalar; Fabry hastalığı sıklığının eldeki verilerin gösterdiğinden daha fazla olabileceğini ve bu çalışmaların yapıldığı hasta gruplarında tarama stratejileri oluşturulması gerektiğini göstermişlerdir.

Fabry Hastalığı bulunan hastalarda sensörinöral işitme kaybı sıklığına yönelik de pek çok çalışma yapılmıştır. Sensörinöral işitme kaybı ve tinnitus, Fabry hastalarında en sık görülen komplikasyonlardan olmakla birlikte; mortalite ve morbidite üzerinde belirgin bir etkisi olmamaları nedeni ile genellikle göz ardı edilmektedirler.

Hastalığın tanısı; erkeklerde α-Gal A eksikliği gösterilmesi ve/veya GLA gen mutasyonunun gösterilmesi ile koyulmaktayken, kadınlarda GLA gen mutasyonunun gösterilmesi gerekmektedir. Tanı sonrası başlanan enzim replasman tedavisi ile hastalığın klinik seyrinde olumlu değişiklikler olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Sonuç olarak, erken tanının önemli olduğu Fabry Hastalığı'nda; idiyopatik renal yetmezlik, açıklanamayan sol ventrikül hipertorfisi ve kriptojenik inme hastalarında tarama yapmanın önemi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak; bu hastalarda sensörinöral işitme kaybının sık görülmesine ve toplumda sensörinöral işitme kaybının sıklıkla nedeni bilinmiyor olmasına rağmen; literatürde sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda Fabry Hastalığı taranmasına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, idiyopatik sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda Fabry Hastalığı taranarak; tanı sonrası erken tedavi ile hastalık komplikasyonlarının önlenebileceği bu hastalık için yeni bir tarama stratejisi oluşturulması amaçlanmıştır.

İdiopatik işitme kaybı olan hastalar taranarak tanı koyulmuş olan Fabry Hastalığı olan kişilerde ekokardiyografi, elektrokardiyografi, spot idrar protein/kreatinin oranı hesaplaması, cilt ve göz muayeneleri de yapılarak; Fabry Hastalığı taramasına yönelik ileride yapılacak olan çalışmalardaki hasta popülasyonu seçimine yol gösterilmesi de amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anderson Fabry Hastalığı

2.1.1. Tanım

Fabry Hastalığı (Anderson Fabry Hastalığı); ilk olarak 1898'de tanımlanan, alfa-galaktozidaz A enzim eksikliğinin neden olduğu, X'e bağlı geçiş gösteren bir lizozomal depo hastalığıdır (1). Ayrıca, bilinen 40'tan fazla lizozomal depo hastalığı içerisinde X'e bağlı geçiş gösteren tek hastalık Fabry hastalığı olarak bilinmektedir (2). İlk bulgular genellikle çocukluk çağında görülmeye başlamaktadır. Tedavi almayan hastalarda, orta yaşlara gelindiğinde hayatı tehdit edecek komplikasyon sıklıkla gelişmiş bulunmaktadır. Tedavisiz kalan erkek hastalarda, genel popülasyona göre beklenen yaşam süresinin 20 yıl daha kısa olduğu saptanmıştır (3). Kadın hastalarda da semptomlar gelişebileceği gibi bu hastalarda semptomların başlangıcı erkek hastalara kıyasla daha geç olmaktadır. Bu hastalarda da beklenen yaşam süresinin, genel popülasyona göre 15 yıl daha kısa olduğu saptanmıştır (4).

2.1.2. Tarihçe

İlk defa 1898 yılında, sırasıyla Johann Fabry ve William Anderson tarafından Fabry hastalığının cilt bulguları tanımlanmıştır (5, 6). 1947 yılında Pompen ve arkadaşları, bu bulgunun jeneralize bir depo hastalığı ile ilişkili olduğunu; etkilenen bireylerin incelenebilmiş tüm hücrelerinde anormal vakouller bulunduğunu göstererek tanımlamışlardır (7). 1963 yılında, hasta bireylerin hücrelerinde biriken maddenin nötral bir glikosfingolipid olduğu gösterilmiştir (8). 1967 yılında ise Brady ve arkadaşları, hastalığın nedeninin; glikosfingolipid metabolizmasında görevli galaktozidaz enzim eksikliği olduğunu saptamışlardır (9). 1980'lerin sonunda eksik olan alfa-galaktozidaz enziminin tüm gen sekansı tanımlanmıştır (10, 11).

2.1.3. Epidemiyoloji

Fabry hastalığının insidansının dünya çapında 1:40000 ile 1:117000 arasında olduğu gösterilmiştir (12). Ancak Fabry hastalığının bulgularının non-spesifik olmasından dolayı,

hastalıklı bireylerin bir kısmının tespit edilemediği düşünülmektedir (1). 2006 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada, yenidoğan grubundaki bebekler alfa-galaktozidaz aktivitesi ölçülerek taranmış ve şaşırtıcı bir şekilde 3100 erkek bebekten 1 inde Fabry hastalığı saptanmıştır (13). Şu anda bazı ülkelerde Fabry hastalığına yönelik yenidoğan tarama programları yürütülmekte ve bu ülkelerde 1:1368 ile 1:8882 aralığında bir prevelans olduğu görülmektedir (14-17). Bu bulgular; Fabry hastalığının, daha önceki dönemlerdeki verilere kıyasla, daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (18).

2.1.4. Etiyopatogenez

2.1.4.1. Patofizyoloji

Alfa-galaktozidaz A enzim eksikliği; nötral glikosfingolipidlerin, özellikle globotriaosilseramid ve galaktozilseramidin, çeşitli doku ve hücre tiplerinde birikmesine sebep olmaktadır. Bu moleküllerin progresif olarak birikimi, hücresel disfonksiyona neden olmaktadır. Bu süreç de organ disfonksiyonuna doğru ilerleyerek hastalığın klinik bulgularını ortaya çıkarmaktadır (1). %5-10 kadar rezidü enzim aktivitesi olmasının, klinik olarak anlamlı miktarda globotriaosylseramid birikimini önleyebildiği gösterilmiştir (19).

Globotriaosilseramid'in vasküler endotelde progresif birikimi; damarlarda daralmaya ve tortuoziteye neden olmakta, bu durum da ilgili organlarda iskemi ve infarkta sebebiyet vermektedir. Böylece hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (2). 25 Fabry hastası ile yapılan bir çalışmada; organlardaki iskemik hasara neden olan mekanizmada, vasküler tıkanıklık haricinde protrombotik bir durumun oluşmasının da etkili olduğu belirtilmiştir (20). Ayrıca, globotriaosilseramidlerin hücrelerde birikmesi ile inflamasyon ve fibrozis de tetiklenmektedir (1).

2.1.4.2. Genetik

Fabry hastalığının genetik temeli, günümüzde gayet iyi anlaşılmış durumdadır. X kromozomunun uzun kolunda yer alan GLA geni tanımlanmış ve yüzlerce mutasyon saptanmıştır (21).

Enzim üretiminden sorumlu olan bu gende tam fonksiyon kaybına neden olan bir mutasyon, hastalığın klasik formu ile ilişkili olabilmekteyken; aminoasit değişikliğine neden olan bir mutasyon, daha hafif ve daha geç başlangıçlı bir klinik ortaya çıkarabilmektedir (1). Genotip ile hastanın klinik durumunun ilişkilendirilmesine yönelik yapılan çalışmalar genelde

başarısız olmuşlardır. Hastaların klinik durumu ve hastalığın ortaya çıkış zamanı aynı aile içerisinde bile farklılıklar gösterebilmektedir (22). Bu farklılık göstermektedir ki, klinik tablonun oluşmasında mutasyon tipi haricinde başka faktörler de bulunmaktadır.

Fabry hastalığı, X'e bağlı geçiş gösteren bir hastalıktır. Heterozigot bir annenin, her doğumda defektif geni %50 oranında aktarma ihtimali bulunmaktadır. Defektif genin aktarıldığı erkek çocuklarda Fabry hastalığı ortaya çıkmaktadır. Defektif genin aktarıldığı kız çocuklarının ise, daha önceleri asemptomatik taşıyıcı oldukları düşünülmüş olsa da; X inaktivasyonundan dolayı hastalığın bulguları hafif veya şiddetli olarak bu hastalarda da kendini gösterebilmektedir. Pozitif aile öyküsü olması Fabry hastalığı için güçlü bir gösterge olsa da; de novo veya spontan mutasyonlar da görülebilmektedir. Bu nedenle aile öyküsü olmaması tanıyı dışlamamaktadır (2).

2.1.5. Sınıflama

Klinik olarak Fabry hastalığı, klinik gidişat ve enzim aktivite düzeylerine göre 3 ana gruba ayrılabilir: Klasik Fabry hastalığı, heterozigot kadınlar ve atipik (veya kardiyak) varyant (2).

Klasik Fabry hastalığı grubu üzerinde en fazla çalışma yapılmış olan gruptur. Bu hastalarda alfa-galaktozidaz A enzim aktivitesi %1'in altındadır. Bu hastalar çocukluk çağında ağrı, ateş, hipohidroz, egzersiz intoleransı gibi non-spesifik semptomlarla bulgu vermeye başlarlar. Ancak, yetişkinlik dönemine kadar bu semptomlar sıklıkla tanınamaz ve bu süre içerisinde organ hasarı meydana gelir (2).

Heterozigot kadın hastalarda enzim aktivitesi %0 ile %100 arasında değişmektedir. Bu durumun nedeni olarak X inaktivasyonu gösterilmektedir (2).

Atipik varyanta sahip olan hastalarda enzim aktivitesinin %1-30 aralığında olduğu düşünülmektedir (23). Bu hastalarda belirtiler daha ileri yaşlarda, 40 yaş civarında, ortaya çıkmakta ve genellikle baskın olarak bir organ sisteminde klinik bulgular meydana getirmektedir (2).

2016 yılında yapılmış bir çalışmada; klasik tip hastalığa sahip olan erkeklerde, non-klasik tip hastalığı olan erkekler ve her iki fenotipte olan kadınlara kıyasla daha düşük glomerül filtrasyon hızı (GFR), daha fazla sol ventrikül kütlesi ve daha yüksek serum

globotriaosilseramid düzeyi saptanmıştır. Ayrıca klasik tip hastalığı olan erkeklerde daha fazla klinik olay meydana gelmiştir (24).

2.1.6. Klinik Bulgular

2.1.6.1. Kardiyak Tutulum

Fabry hastalığının ilk tanımlandığı dönemden günümüze kadar yapılan tüm çalışmalarda, hastalığın kardiyak tutuluma sahip olduğu farkedilmiştir. Klasik kardiyak tutulum restriktif tutulumdan daha çok hipertrofik kardiyomiyopati şeklinde görülmektedir (1). Kardiyak tutulum hayatın erken evrelerinde başlıyor olsa da, üçüncü veya dördüncü dekada kadar klinik olarak bulgu vermeyebilir (25).

Fabry hastalığı bulunan kişilerde sol ventrikül hipertirofisi henüz gelişmemişken, ilk kardiyak bulgu olarak idiopatik ventriküler aritmiler görülebilir (1). Ayrıca kontrolsüz hipertansiyon da sıklıkla görülmektedir (26). Anjina, dispne ve çarpıntı gibi semptomlar da gelişebilmektedir (27).

Semptomatik kalp hastalığı olan hastaların tedavisi, Fabry hastalığı olmayan bireylerdekiler ile benzerdir. Enzim replasman tedavisinin hipertirofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda sol ventriküler kitleyi azalttığı gösterilmiştir ancak klinik yararının saptanabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (28, 29).

2.1.6.2. Renal Tutulum

Yetişkin yaştaki, özellikle 50'li yaşlar, Fabry hastalarının çoğunda gelişen major komplikasyonlardan biri de kronik böbrek yetmezliğidir (30). Böbrek hastalığının ilk belirtisi erken çocukluk döneminde başlayan albuminüridir. Bu dönemi gençlik dönemideki proteinüri takip etmektedir (31). 20 li ve 30 lu yaşlardaki çoğu hastada proteinüri gelişmiştir (30) ancak çoğu hastada bu düzey 1 gram/gün'ün altındadır (32). İdrarda protein atılımının seviyesi, renal hastalık progresyonu açısından önemli bir prognostik faktördür (33). Yüksek miktarda proteinürisi olan hastalarda daha hızlı renal fonksiyon kaybı görülmektedir (34). Renal fonksiyon kaybının ilk bulguları 20'li yaşlarda başlamakta ve 50'li yaşlarda hastaların yarısına yakınında son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (30).

Enzim tedavisinin progresyonu yavaşlattığına ve engellediğine dair kanıtlar bulunmaktadır (28, 35). Renal hastalığın erken dönemlerinde başlanan enzim tedavisinin, ileri dönemde başlanan tedaviye kıyasla daha etkili olduğu görülmüştür (28). Renal yetmezliğe

yönelik olarak uygulanacak tedaviler genel tedavi yaklaşımı ile benzerdir. Gerekli hastalar diyaliz tedavisi ve renal transplantasyona yönlendirilmektedirler.

2.1.6.3. Nörolojik Tutulum

İnme ve geçici iskemik ataklar, Fabry hastalarında, enzim tedavisi alıyor olsalar bile sıklıkla, görülmektedir (36). 25-44 yaş arası erkek hastalarda inme görülme sıklığı, genel popülasyona göre 12 kat daha fazladır. 18 yaş üstü kadınlarda ise genel popülasyona göre 10 kat daha fazla inme görülme riski mevcuttur (1).

İşitme Kaybı

Fabry hastalarında, genel popoulasyona göre işitme kaybı çok daha sık görülmektedir. Bu kayıp sensörinöral tip işitme kaybı olmakla birlikte, tinnitus da eşlik edebilmektedir (1). Fabry hastalığı ve işitme kaybı ile ilgili detaylı bilgi, yazının ileriki bölümlerinde verilmiştir (Bkz. Bölüm 2.3. Fabry Hastalığı ve Sensörinöral İşitme Kaybı).

Ağrı/Akroparestezi

Ağrı; Fabry hastalığının en erken komplikasyonlarından biri olmakla birlikte, özellikle ilk 2 dekat boyunca yaşam kalitesini en çok bozan klinik durumlardan biridir (37). Ciddi ağrı atakları, Fabry krizi olarak da bilinirler, tipik olarak el ve ayakların distalinden başlayarak proksimale doğru yayılım gösterirler. Bu ağrı atakları, genellikle sıcaklık, stres, hastalık, yorgunluk ve egzersiz gibi çevresel faktörlerce tetiklenirler (3, 38). Fabry hastalığı ile ilişkili ağrıya; şişme, eritem veya hassasiyet gibi fiziksel bulgular genelde eşlik etmezler (1). Ağrı atakları geçiren hastalar enzim tedavisi alsalar bile analjezik tedavi ihtiyaçları da devam etmektedir (39).

Hipo/Anhidroz

Spesifik polinöropati ve ter bezi infiltrasyonu genellikle Fabry hastalığında terleme anormalliklerine (hipo/anhidroz) yol açar. Bu belirtilerin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olabilir; ateşe, ısı ve egzersiz intoleransına neden olabilir. Hipohidroz, Fabry Hastalığı'nın yaygın ve erken bir belirtisidir, erkeklerde kadınlardan daha yaygındır. Hipohidroz, hastaları ısı ve egzersize karşı toleranssız hale getirerek akroparaesteziye yatkınlık yaratır.

2.1.6.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal bulgular, Fabry hastalarında en sık karşılaşılan şikayetler olmasına rağmen genelde gözardı edilmektedirler (40). Karşılaşılan en sık şikayetler; karın ağrısı, şişkinlik, ishal, kabızlık, bulantı ve kusmadır. Bu semptomların; ön planda otonom disfonksiyon, vaskülopati ve miyopatiye sekonder gelişen intestinal dismotiliteye bağlı geliştiği düşünülmektedir (41).

Gastrointestinal semptomlar erkek hastaların yaklaşık % 70'inde gelişmektedir (42). Yukarıda belirtilmiş olan semptomlara sahip olan hastalar genelde iritabl barsak sendromu, inflamatuar barsak hastalığı, appandisit, otoimmün hastalıklar, Whipple hastalığı, dermatomiyozit veya somatoform bozukluklar gibi yanlış tanılar almaktadırlar (41). Enzim tedavisi alan çoğu hastada, bu semptomların gerilediği gösterilmiştir (43).

2.1.6.5. Diğer Bulgular

Anjiyokeratomlar; sıklıkla gözden kaçan ancak dikkatli bir muayene ile çoğu hastada saptanabilecek karakteristik kırmızı-mor renkli cilt lezyonlarıdır (1). Bu lezyonlar, sadece birkaç nadir durumda görülebildiklerinden dolayı, saptandıkları takdirde Fabry hastalığı tanısı için çok değerli ipuçları olmaktadırlar.

Ayırt edilmesi kolay korneal opasiteler (Kornea vertisillata) de çoğu hastada görülmektedir (44). Genelde görüş keskinliğini bozmazlar. Sıklıkla görülen diğer göz bulguları ise; posterior lenste opasite ve retinal vasküler tortuozitedir (44).

2.1.7. Tanı

Fabry hastalığının erken klinik bulgularının spesifik bulgular olmamasından dolayı, hastalığın tanısı genellikle yıllarca gecikmektedir (45). Nedeni saptanamamış proteinüri, böbrek yetmezliği, kardiyomiyopati, inme, işitme kaybı ve ağrı atakları gibi bulgular Fabry hastalığı tanısı için uyarıcı olabilmektedir (1).

Erkek hastalarda Fabry hastalığından şüphelendikten sonra, plazma veya periferik lökositlerde alfa-galaktozidaz A enzim aktivitesinin çok düşük olması veya aktivite olmaması; tanı koydurucu niteliktedir (46). Kadın hastalarda tanı koyulabilmesi için ise alfa-galaktozidaz A gen dizilemesi yapılması ve hastalığa sebep olabilecek mutasyonların saptanması

gerekmektedir (46). Çünkü, kadın hastalarda, X inaktivasyonu nedeni ile, enzim aktivitesi %0-100 arasında değişiklik göstermektedir (2).

Fabry hastalığına sahip bir kişi saptandığı zaman, olası diğer hastaların ve taşıyıcıların saptanması amacıyla aile taraması yapılması gerekmektedir.

2.1.8. Tedavi

Teorik olarak; hedef organlarda anormal sfingolipid birikiminin geri döndürülmesinin, klinik iyileşme veya stabilizasyonu sağlaması beklenmektedir (47). Fabry hastalığına yönelik spesifik bir tedavi bulunmuş olmasından dolayı; komplikasyonların engellenmesi veya geciktirilmesi için, hastalara erken tanı koyulması daha da önemli bir durum haline gelmektedir (1).

Avrupa'da alfa-galaktozidaz A enziminin 2 preperatı bulunmaktadır; agalsidase alfa ve agalsidase beta. Amerika Birleşik Devletleri'nde sadece agalsidase beta 'Food and Drug Administration' tarafından onay almıştır (1). Ancak yapılan çalışmalarda, iki preparat arasında fonksiyonel olarak bir farklılık saptanmamıştır (48).

Günümüzde enzim replasman tedavisinin etkinliğini ölçebilmek için kullanılabilecek güvenilir bir belirteç bulunmamaktadır (1). Enzim replasman tedavisinin klinik etkinliği çalışmalarla kanıtlanmış olsa da; hasta bazında bu etkinliği göstermek çok zordur. Çünkü; Fabry hastalığında, diğer depo hastalıklarında görülebilen ve tedaviye birkaç infüzyon sonrasında yanıt veren organomegali gibi bir bulgu bulunmamaktadır. Ayrıca hastalar sıklıkla geç tanı aldığı için; gelişmiş olan organ hasarı geri dönüşümsüz bir hal almış olabilmektedir (1). Globotriaosilseramid; kalp, böbrek veya deriden alınan doku biyopsilerinde tanı koyulmasında rutin olarak kullanılabiliyor olsa da, takip için kullanmaya uygun bir plazma veya idrar belirteci değildir (18). Young ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; klasik olmayan mutasyonlara sahip heterozigot ve homozigot hastalarda, plazma ve idrardaki globotriaosilseramid düzeylerinin güvenilir olarak tespit edilemediği ortaya koyulmuştur (49). Schiffman'ın yapmış olduğu bir çalışmada ise, plazma veya idrar globotriaosilseramid düzeyleri ile enzim replasman tedavisi yanıtı arasında bir ilişki gösterilememiştir (50).

Hem agalsidase alfa hem de agalsidase beta ile yapılmış olan çalışmalarda; kardiyak kitlede azalma, ağrı krizlerinin sıklığında azalma, işitme kaybında düzelme, gastrointestinal semptomlarda gerileme ve böbrekler ile ciltteki depolanmada azalma olduğu gösterilmiştir

(39, 43, 48). Çalışmalar; en büyük faydanın, hastalığın erken evrelerinde başlanan tedavilerde olduğunu kanıtlamıştır (1).

Bazı kaynaklar tedavi başlangıcı için; serebrovasküler semptomların gelişmesi, klasik tedaviye yanıtsız ağrı krizlerinin bulunması, sol ventrikül hipertirofisi gelişmiş olması, glomerüler filtrasyon hızında kayıp olması veya proteinüri gelişmesi gibi durumların bulunması gerektiğini önermektedir (26). Bazı kaynaklar ise, Fabry hastalığı tanısı almış olan tüm hastalara enzim tedavisi başlanması gerektiğini savunmaktadır (45).

Yaşam tarzı değişiklikleri, semptomatik tedavide önemli bir yer almaktadır. Ağrıyı tetikleyebilecek uyaranlardan kaçınılması, sigaranın bırakılması, kan basıncı kontrolü için düşük tuzlu diyet önerilmektedir. Nöropatik ağrı kontrolü için; difenil hidantoin, karbamazepin, gabapentin ve opioid ajanlar kullanılabilir. Renal toksisite riskinden dolayı non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlardan uzak durulmalıdır. Proteinüri kontrolü için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri tercih edilebilir. Rekürren trombotik olaylara karşı ise aspirin, tiklopidin ve dipirimadol gibi ajanlar kullanılabilir (46).

Fabry kardiyomyopatisinde galaktoz infüzyonunun, alfa-galaktozidaz A enzim aktivitesinde bir miktar artış yaptığının gösterilmesi; diğer tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi açısından yol gösterici olmuştur (1). Bu tedavi seçenekleri; farmakolojik şaperonlar ve substrat inhibisyonu yapan ajanlardır. Bu mekanizmalar ile etki göstermesi planlanan tedaviler henüz geliştirilme aşamasındadır ve klinik kullanıma sunulmamıştır (51).

Fabry tanısı alan hastalar yıllık kontrollerden geçmelidir. Her 2 yılda bir kreatinin klirensi, ekokardiyografi ve elektrokardiyogram tetkikleri uygulanmalıdır. Kadın taşıyıcılar da bir başlangıç incelemesine alınmalı ve 3-5 yıl aralıklı takiplere alınmalıdırlar (46).

2.2. Sensörinöral İşitme Kaybı

İşitme kaybı; toplumun yaklaşık beşte birini etkileyen ve çeşitli klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkabilen klinik bir durumdur (52). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ve 3285 kişinin dahil edildiği bir çalışmada; işitme kaybı prevelansı % 14,1 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada yaş gruplarına göre prevelansların; 21-34 yaş aralığında %3, 35-44 yaş aralığında %6, 44-54 yaş aralığında %11, 55-64 yaş aralığında %25 ve 65-84 yaş aralığında %43 olduğu görülmüştür (53). Yetişkinlerde, ilerleyici sensörinöral işitme kaybı en çok karşılaşılan işitme kaybı tipi olmakla birlikte; bu durumun altında sıklıkla

genetik yatkınlık, yüksek sese maruziyet veya yaş ilişkili patolojik değişiklikler yatmaktadır (54).

Sensörinöral işitme kaybı; iç kulağı ve nöral yolakları etkileyen patolojiler sonucunda gelişmektedir. Bu tip işitme kaybına sahip hastaların büyük bir kısmını erişkin hasta grubu oluşturmaktadır (55).

Sensörinöral işitme kaybı toplumda çok sık görülmesine rağmen, sadece %10'unda altta yatan neden tespit edilebilmektedir. Geri kalan hastalar, idiopatik sensörinöral işitme kaybı olarak kabul edilmektedir (56). Sensörinöral işitme kaybının sıklıkla tespit edilebilen nedenleri; konjenital hasar, presbiakuzi, enfeksiyon, Meniere hastalığı, yüksek ses maruziyeti, barotravma, tümörler ve iyatrojenik hasardır (55).

2.3. Fabry Hastalığı ve Sensörinöral İşitme Kaybı

Fabry hastalığı, daha önce belirtilmiş olan birçok komplikasyona neden olduğu gibi işitme ile ilgili bulgulara da sebep olmaktadır. Tinnitus genellikle ilk işitsel semptom olmakla birlikte hastaların yaklaşık %27-38'inde mevcuttur (57). Çoğu hastada, özellikle yetişkinlik döneminde, ilerleyici sensörinöral işitme kaybı gelişmektedir. Hatta, ani sağırlık ile prezente olan vakalar da bulunmaktadır (58). Ancak; böbrek, kalp ve beyin tutulumlarının daha ciddi klinik sonuçlara yol açmalarından dolayı, işitme kaybı ve tinnitus çoğu hastada göz ardı edilmektedirler (59).

Germain ve arkadaşları, 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada; klasik Fabry hastalığına sahip 22 homozigot erkek hastanın kohlear fonksiyonlarını incelemiş ve işitme kaybı prevelansını %54.5 olarak saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada; işitme kaybı semptomu olmayan hastaların %33'ünde yüksek frekanslarda işitme kaybı saptanmıştır (58). Sensörinöral işitme kaybı ve tinnitus dışında vertigo ve baş dönmesi gibi başka vestibüler sendromlar da Fabry hastalarında görülebilmektedir (60). 2018 yılında Portekiz'de yapılmış olan bir çalışmada; Fabry hastalığına sahip 122 hastanın 45'inde (%36,9) sensörinöral işitme kaybı saptanmıştır. İşitme kaybı saptanan hastaların 39'unda (%32,0) yüksek frekanslarda işitme kaybı mevcutken, diğer 6 hastada (%4,9) ise orta ve düşük frekanslarda işitme kaybı görülmüştür. Ayrıca 28 hastada da (%23) tinnitus saptanmıştır (57). 57 Fabry hastasıyla yapılan tek merkezli başka bir çalışmada ise; hastaların %74'ünde çeşitli derecelerde sensörinöral işitme kaybı tespit edilmiştir (61).

Fabry hastalığında progresif işitme kaybının; kardiyak ve renal disfonksiyonlarla ilişkisine yönelik de çalışmalar yapılmıştır. 68 Fabry hastası ile yapılmış olan bir çalışmada %58,8 hastada sensörinöral işitme kaybı saptanmıştır. Bu hastalarda sensörinöral işitme kaybı şiddeti ile renal ve kardiyak fonksiyon kaybı şiddetinin paralellik gösterdiği saptanmıştır (59).

Enzim replasman tedavisinin; diğer sistem tutulumlarındaki progresyonu yavaşlatıcı etkisi işitsel komplikasyonlarda da görülmektedir (62). Hajoff ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, agalsidase alfa tedavisinin işitme kaybını gerilettiği görülmüştür (63).

2.4. Fabry Hastalığı Taraması İle İlgili Yapılmış Çalışmalar

Fabry hastalığı, nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen; hastalığın komplikasyonları toplumda sıklıkla görülebilen klinik problemlerdir. Bu durumların tamamında altta yatan neden tespit edilememekte ve hastaların bir kısmı idiyopatik grupta değerlendirilmektedirler.

Fabry hastalığının prevelansı ile ilgili çelişkili verilerin olması; hastalığın, bilinen verilere göre daha sık görüldüğünü düşündürmektedir. Bu nedenle; Fabry hastalığının komplikasyonlarına sahip olan ancak altta yatan nedeni tespit edilememiş hastalarda Fabry hastalığı taranmasına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

2016 yılında Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada; idiyopatik son dönem böbrek yetmezliği bulunan ve diyaliz tedavisi almakta olan 1527 hastada Fabry hastalığı taranmış ve 130 hastada (%8,5) alfa-galaktozidaz A aktivitesinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu hastaların 5'inde (%0,3) ise alfa-galaktozidaz A gen mutasyonu saptanarak Fabry hastalığı tanısı doğrulanmıştır (64). Tayvan'da yapılan ve yine idiyopatik son dönem böbrek yetmezliği olan 1012 hasta ile yapılan bir çalışmada ise, 6 hastaya (%0,59) Fabry hastalığı tanısı koyulmuştur (65). Yine Türkiye'de yapılan ve diyalize girmeyen idiyopatik kronik böbrek yetmezlikli hastaların tarandığı bir çalışmada ise; 1453 hastanın 152'sinde enzim aktivitesi düşük bulunmuş ve 3 hastada genetik analiz ile Fabry hastalığı tanısı koyulmuştur (66). Bunlar ve benzeri diğer çalışmaların ışığında; 'Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)' rehberinde idiyopatik kronik böbrek yetmezlikli hastalarda Fabry hastalığı taranması önerilmektedir (67).

Fabry hastalığının bir diğer komplikasyonu olan kardiyak tutulum ile ilgili de tarama çalışmaları yapılmıştır. 2012 yılında Japonya'da yapılan bir çalışmada; idiyopatik sol ventrikül hipertirofisi olan 738 erkek hasta Fabry hastalığına yönelik taranmış ve 3 hastaya

Fabry tanısı koyulmuştur (68). 1995'te yapılan başka bir çalışmada ise; yine idiyopatik sol ventrikül hipertirofisi olan 230 erkek hasta taranmış ve 7 hastada (%3) düşük alfa-galaktozidaz A enzim aktivitesi saptanmıştır (69).

Mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli komplikasyonlardan biri de serebrovasküler olaylardır. Türkiye'de yapılmış olan; 18-55 yaş arası idiyopatik akut iskemik inme öyküsü olan 54 hastada yapılan Fabry hastalığı taraması sonucunda, 2 hastada (%3,7) alfa-galaktozidaz A gen mutasyonu saptanmıştır (70). 2014'te yapılan bir meta-analizde; 8 çalışma analiz edilmiş ve idiyopatik inme öyküsü olan hastalarda Fabry hastalığı prevelansı %0,6 ile %11,1 aralığında görülmüş. Meta-analiz sonucunda erkek hastalarda %4.5, kadın hastalarda ise %3,4'lük bir prevelans oranı tespit edilmiş (71). 2005 yılında Almanya'da yapılmış olan bir çalışmada ise; 432 erkek inme hastasının 21'inde (%4,9) ve 289 kadın hastanın 7'sinde (%2,4) alfa-galaktozidaz A gen mutasyonu saptanmıştır (72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Denge ve İşitme Merkezi laboratuarında, Temmuz 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında, rutin uygulama içerisinde odyometri yapılan ve sensörinöral işitme kaybı saptanmış olan 18-75 yaş arasındaki hastalardan, Kulak Burun Boğaz bölümü tarafından yapılan tetkik ve muayeneler sonucunda işitme kaybı etiyolojisi saptanamamış olan hastalar ayrılarak; erkek hastalarda alfa-galaktozidaz A aktivitesi; enzim aktivitesi düşük bulunan erkek hastalar ile tüm kadın hastalarda ise GLA gen mutasyonu bakılmıştır. Tetkikler sonucunda işitme kaybı etiyolojisi sadece Fabry Hastalığı'na bağlanmış olan hastalar, çalışmaya katılan toplam popülasyona oranlanmıştır.

Fabry hastalığı saptanan kişilere; hastalık tutulumuna yönelik olarak rutin pratikte uygulanan elektrokardiyografi, ekokardiyografi, spot idrar protein/kreatinin oranı, göz ve cilt muayeneleri uygulanması planlanmıştır.

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş ve kabul edilmiştir. (Tarih:25.06.2019, Karar No: İ1-08-19).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-75 yaş aralığında olunması
- Odyometrik inceleme ile sensörinöral işitme kaybı tespiti yapılması
- Sensörinöral işitme kaybının, Kulak Burun Boğaz bölümü hekimlerince yapılan muayene ve tetkiklerle idiyopatik olarak sınıflandırılmış olması
- Onam formunun imzalanmış olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Hastada bilinen Fabry hastalığı olması
- Çalışmaya alınma kriterlerini karşılanamaması
- Onam formunu imzalamama

3.2. Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik Bilgi ve Hasta Takip Formu

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, sensörinöral işitme kaybı derecesi, başlangıç tipi (ani/yavaş seyirli), tutulum şekli (unilateral/bilateral) ve eşlik eden tinnitus varlığı kayıt altına alınmıştır.

3.2.2. Kuru Kan Örneği Alınması ve Değerlendirilmesi

Alfa-galaktozidaz A enzim aktivitesi ölçümü ve GLA gen mutasyonu tayini için gerekli olan örnekler; hastalardan alınan kan numunelerinin, numune alınması ile eş zamanlı olarak kuru kan filtre kağıdına damlatılması ile hazırlanmıştır. Kuru kan örneği filtre kağıtları tarafımızca uygun bir şekilde laboratuvara teslim edilmiştir. Teslim edilen örnekler ilgili laboratuarda florimetrik yöntemler ile incelenmiştir.

3.2.3. İstatiksel Değerlendirme

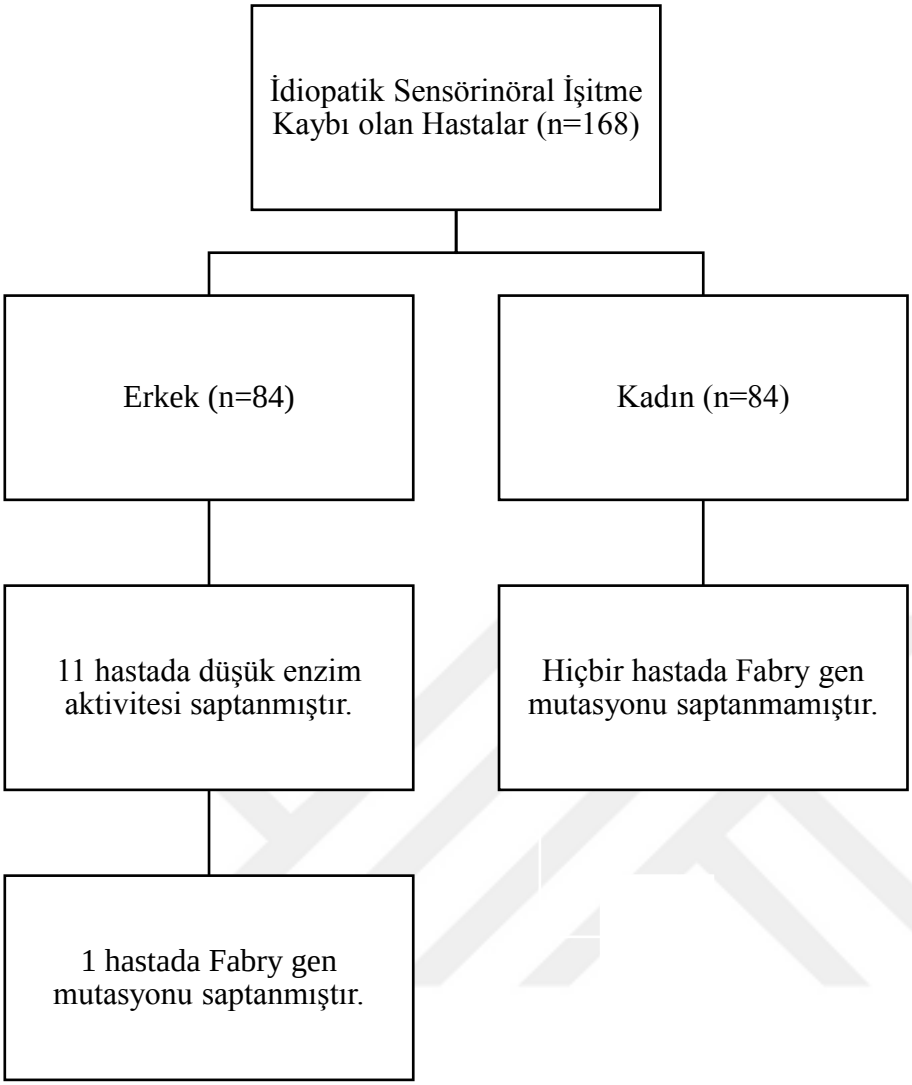
Çalışmanın gücü Türkiye'de yapılmış çalışmalar baz alınarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 168 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 84'ü kadın, 84'ü ise erkek hastalardan oluşmaktadır. Kadın hastalarda ilk olarak Fabry gen mutasyonu çalışılmış, erkek hastalarda ise ilk olarak kuru kan örneği alınarak alfa-galaktozidaz A enzim aktivitesi çalışılmış; düşük enzim aktivitesi saptanan hastalarda ise Fabry gen mutasyonu varlığı incelenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 55,6±SD olarak saptanmıştır. Erkek hastalarda ortalama yaş 55,0±SD iken kadın hastalarda 56,3±SD. Hastaların %50'si (85/168) klinik olarak tinnitus tariflemektedir. Bu oran kadın hastalarda %46 erkek hastalarda ise %54'tür. İşitme kaybı tutulumları hastaların %82'sinde bilateral olarak saptanmıştır. %43 hastada hafif şiddette işitme kaybı bulunmaktayken; %37 hastada orta, %20 hastada ise ağır şiddette işitme kaybı bulunmaktadır. Bu oranlar her iki cinsiyette de benzer şekillerde bulunmuştur.

Yapılan tetkikler sonucunda hiçbir kadın hastada Fabry hastalığına sebep olduğu kesin olarak kanıtlanmış mutasyonlardan herhangi birine rastlanmamıştır. Erkek hastalarda ise; 84 erkek hastanın 11'inde (%13) alfa-galaktozidaz A aktivitesi 2,50 nmol/mL/saat'in altında saptanmıştır. Bu hastalarda Fabry gen mutasyonu çalışıldığında ise sadece 1 hastada Fabry Hastalığı'na sebep olduğu kesin olarak kanıtlanmış bir mutasyon saptanmıştır. Bu hastada saptanan mutasyon 'c.1010T>C (p.F337S) Hemizigot' olarak belirtilmiştir. Çalışma dizaynı Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Çalışma dizaynı ve elde edilen sonuçlar.

Çalışma sonucunda, çalışmaya katılan tüm hastaların %0,6'sında (1/168) Fabry hastalığı saptanmıştır. Sadece erkek hastalara bakıldığı zaman bu oran %1.2 (1/84) olarak görülmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların; odyometrik inceleme ile sensörinöral işitme kaybı miktarları, tutulum tarafları; hasta anamnezi ile başlangıç şekilleri ve tinnitus eşlik etme durumları öğrenilmiştir. Hastaların yaş, sensörinöral işitme kaybı karakteristikleri ve çalışma sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların yaş, sensörinöral işitme kaybı karakteristikleri ve çalışma sonuçları.

	Kadın (n=84)	**Erkek (n=84)**	**Toplam (n=168)**
Yaş	56,3	55,0	55,6
İşitme kaybı başlangıcı			
Ani	11 (13%)	16 (19%)	27 (16%)
Sessiz	73 (87%)	68 (81%)	141 (84%)
İşitme kaybı tutulumu			
Bilateral	64 (76%)	74 (88%)	138 (82%)
Unilateral	20 (24%)	10 (12%)	30 (18%)
İşitme kaybı şiddeti			
Hafif	36 (43%)	36 (43%)	72 (43%)
Orta	30 (36%)	31 (%37)	61 (37%)
Ağır	18 (21%)	17 (%20)	35 (20%)
Tinnitus	39 (%46)	46 (%54)	85 (%50)
Alfa-galaktozidaz A enzim aktivite düşüklüğü	N/A	11 (%13)	N/A
Fabry gen mutasyonu	0 (%0)	1 (%1,2)	1 (%0,6)

Fabry Hastalığı Olgusu

Çalışma sonucunda alfa-galaktozidaz A enzim aktivitesi düşüklüğü sonrası yapılan genetik analizde, Fabry hastalığı ile ilişkili gen mutasyonu saptanmış olan hasta 61 yaşında bir erkek hastadır. Hastaya Fabry hastalığı komplikasyonlarına yönelik sorgulama ve tarama testleri yapılmıştır.

Hastanın 30'lu yaşlarından bu yana kronik böbrek hastalığı ile takipli olduğu öğrenilmiştir. O dönemde yapılan tetkikler sonrasında, bilinen ek bir hastalığı da olmayan hastanın kronik böbrek yetmezliğinin etiyolojik nedeni saptanamamış ve idiopatik olarak kabul edilmiştir. Yıllar içerisinde glomerüler filtrasyon hızı progresif olarak azalan hastaya 2009 yılında hemodiyaliz uygulanmaya başlanmıştır. Çalışma dizaynında yer alan, Fabry hastalığı tanısı koyulmuş olan bireylerde proteinüri düzeyi tayini, hastanın anürik olması sebebi ile yapılamamıştır.

Kronik böbrek yetmezliği ile takipli olduğu dönem boyunca aralıklı efor dispnesi tarifleyen hastanın çekilen ekokardiyografilerinde, ejeksiyon fraksiyonları %40-45 aralığında görülmekle birlikte, progresif olarak artan miyokard hipertirofisi saptanmıştır. Bu duruma neden olabilecek herhangi bir neden bulunamayan hasta yapılan tetkikler sonucunda idiopatik hipertrofik subaortik stenoz olarak kabul edilmiştir. Hastanın hemodiyaliz tedavisi başlandıktan birkaç yıl sonra atrial fibrilasyon tanısı aldığı ve buna yönelik medikal tedavi başlanıldığı öğrenilmiştir. Aralık 2018 tarihinde rutin hemodiyaliz seansı sonrası baş dönmesi şikayeti olan hastanın acil servise başvurusu sonrası çekilen EKG'de atrioventriküler tam blok saptanmış ve hastaya kalıcı pacemaker takılmıştır. Hastanın o dönemde yapılan ekokardiyografisinde ejeksiyon fraksiyonu %45 olarak görülmüş ve septumun ileri derecede kalın olduğu belirtilmiştir.

Çalışma kapsamında; Fabry tanısı sonrası hastaya çekilen ekokardiyografi sonucu şu şekildedir: ‘Her iki atriyum boyutu büyük, diğer kalp boşlukları normaldir. Mitral kapakçıklar hafif kalın izlenmiştir. Açılmaları iyidir. Egzantrik 2. derece mitral yetmezlik izlenmiştir. Diğer kapaklarda belirgin yapısal bozukluk izlenmemiştir. İnterventriküler septum hipokinetik, inferior ve posterior duvar akinetik olup diğer duvar hareketlerinde belirgin bozukluk izlenmemiştir. Biventriküler hipertrofi saptanmıştır. Global Longitudal Strain-%3.1. Bu bulgular infiltratif kardiyak tutulumu destekler niteliktedir.’.

Hastaya cilt ve göz tutulumlarına yönelik olarak cilt ve göz muayeneleri yapılmıştır. Hastada anjiyokeratom veya herhangi bir oftalmolojik patolojiye rastlanmamıştır.

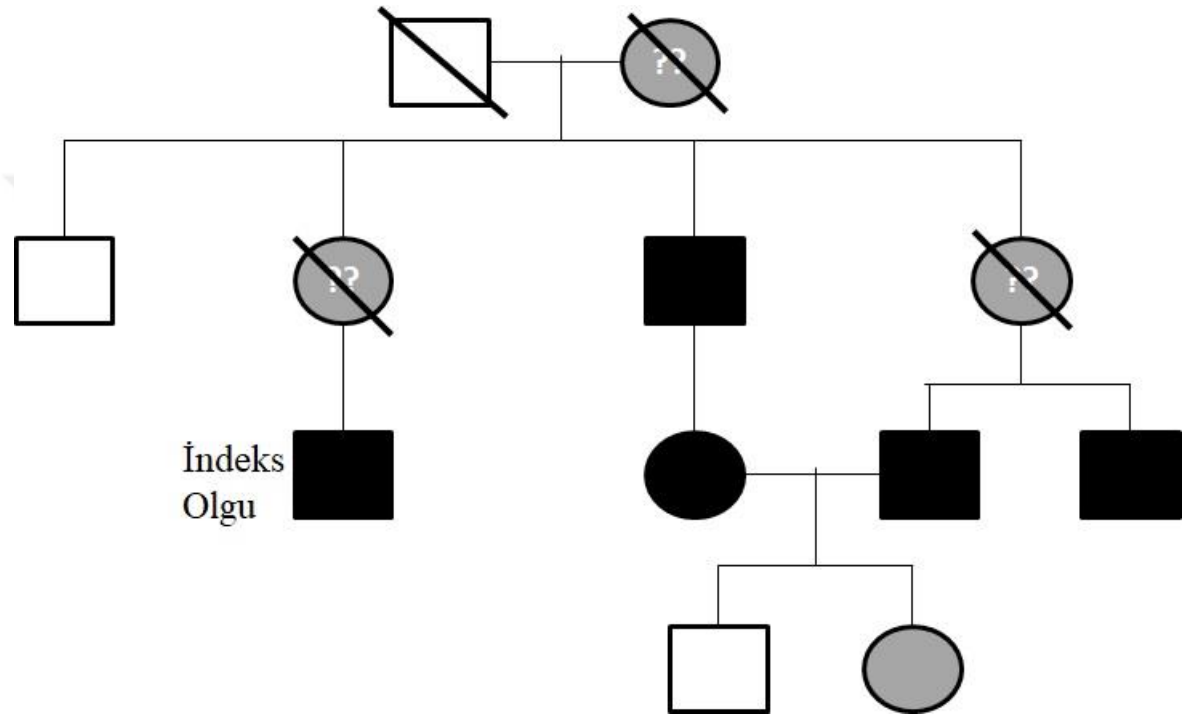
Hastanın anamnezinden, çocukluk çağı veya erişkinlik döneminde sık ekstremite ağrısı veya periyodik ağrı krizleri yaşamadığı öğrenilmiştir. Serebrovasküler olay öyküsü de bulunmamaktadır.

40’lı yaşlarının sonlarında işitme azlığı hisseden hastaya o dönemde odyometrik inceleme yapılmış ve hafif düzeyde iletim tipi işitme kaybı olduğu bildirilmiştir. Akustik travma, otit, presbiakuzi, otoskleroz, enfeksiyon vb. herhangi bir patoloji saptanmayan hastaya takip önerilmiştir. Hastanın çalışmaya alındığı odyometrik incelemede de hafif sensörinöral işitme kaybı saptanmıştır. İşitme kaybı bilateral olmakla birlikte tinnitus eşlik etmemektedir.

Hastada mevcut renal ve kardiyak tutulumların enzim replasman tedavisinden fayda görmeyeceği kararı verildiğinden enzim replasman tedavisi başlanmamıştır.

Fabry tanısı koyulduktan sonra hastaya aile taraması da yapılmıştır. Aile taraması sonucunda hastanın dayısı, hasta olan dayısının kızı ve birbirleriyle kardeş olan 2 teyze oğlunda Fabry hastalığı saptanmıştır. Hastanın kendi anne ile babası arasında ve hastalık

saptanan kuzenlerinin anneleri ile babaları arasında akrabalık ilişkisi olduğu öğrenilmiştir. Hastanın annesinin genç yaşta böbrek yetmezliği ile vefat ettiği bilgisine ulaşılmıştır. Ayrıca nedeni tam olarak öğrenilememekle beraber, anneannesinin de erken yaşta öldüğü bilgisi mevcuttur. Hastanın aile pedigrisi Şekil 2'deki gibidir.



Şekil 2. Çalışma sonunda Fabry Hastalığı tanısı koyulan hastanın aile pedigrisi.

5. TARTIŞMA

Fabry hastalığı insidansına yönelik olarak erken dönemde yapılmış olan çalışmalarda hastalık sıklığının dünya çapında 1:40000 ile 1:117000 arasında olduğu düşünülmüştür (12). Ancak daha sonra yapılan çalışmalar; bu oranların yaşanılan bölge, ırk ve sosyokültürel yapılara göre farklılık gösterebileceğini kanıtlamıştır (13, 14, 17). Hastalığın X'e bağlı geçiş gösteren bir hastalık olması ve ülkemizde de akraba evliliklerinin sık olması; Fabry hastalığının bizim toplumumuzda daha sık saptanabileceğini düşündürmektedir. Ancak ülkemizde geniş çaplı bir insidans çalışması henüz yapılmamıştır.

Ülkemizde ve dünyada Fabry hastalığı insidansına yönelik olarak yapılmış olan çalışmalar; hastalığın klinik bulgularına (son dönem böbrek yetmezliği, hipertrofik kardiyomiyopati, inme) sahip olan ve idiyopatik grupta değerlendirilmiş olan hastalarla yapılmıştır (64-66, 68-70). Bu çalışmalar sonucunda, bu grup hastalarda Fabry hastalığı insidansı genel popülasyona göre daha sık bulunmuş ve benzer klinik olgularda Fabry hastalığı taraması yapılmasının faydalı olacağı sonucu ortaya çıkmıştır.

Sensörinöral işitme kaybı, Fabry hastalarında sık görülen bir durum olması ve sıklıkla idiyopatik olarak takip ediliyor olmasına rağmen; bu hasta grubunda herhangi bir tarama çalışması şimdiye kadar yapılmamıştır.

Türkiye'de Fabry hastalığı sıklığına yönelik net bir veri bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışmada; tüm hastalarda %0.6 (1/168), erkek hastalarda ise %1.2 (1/84) oranında Fabry hastalığı saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde 1 hastaya tanı koyulmuş olmakla beraber; bu hastadan yola çıkılarak yapılan aile taraması ile toplam 4 bireye daha Fabry Hastalığı tanısı konulmuştur. Nadir metabolik hastalıklar grubunda değerlendirilen Fabry

hastalığı için, bu sıklık anlamlı derecede yüksektir. Bu duruma; çalışmanın idiopatik sensörinöral işitme kaybı olan hastalarla ve akraba evliliğinin sık yaşandığı bir ülkede yapılmış olmasının neden olduğu düşünülmektedir. Daha sağlıklı verilerin elde edilmesi için; daha fazla sayıda hastayla yapılacak çok merkezli çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerekmektedir. Daha geniş bir popülasyonda benzer sonuçların elde edilmesi, Fabry hastalığı tarama programlarının geliştirilmesi açısından yol gösterici olacaktır.

İndeks olguda enzim replasman tedavisi endikasyonu konulmamış ancak aile taraması ile hastalık saptanan 2 olguya erken dönemde renal ve/veya kardiyak tutulumlar saptanarak enzim replasman tedavisi başlanmasına karar verilmiştir. Yapılmış olan bu tarama sayesinde; aile bireylerinin Fabry Hastalığı'ndan kaynaklanacak morbiditelerden korunma ihtimali ve gelecek kuşaklar için erken tanı şansı ortaya çıkmıştır. Yaklaşık 10 yıl önce sensörinöral işitme kaybı saptanmış olan ve altta yatan herhangi bir nedeni bulunamayan bu hastada; o dönemde Fabry Hastalığı saptanarak enzim tedavisi başlanmış olmasının, bu komplikasyonları engelleyebileceği veya ortaya çıkmasını geciktirebileceği daha önce yapılmış olan çalışmalarla kanıtlanmıştır (39, 43, 48). Fabry Hastalığı'nın Türkiye'de sık görülebileceğinin düşünülmesi ile beraber; erken tanı durumunda hastalık komplikasyonlarının önlenebilecek olması da; Fabry Hastalığı'nı tarama programları için uygun olabilecek bir hastalık konumuna getirmektedir.

Fabry Hastalığı tanısı konulan olguda; sensörinöral işitme kaybı bulunurken, anjiokeratom, kornea vertisillata, ekstremite ağrıları ve akroparestezi gibi Fabry hastalığının karakteristik klinik bulgularının bulunmaması, hastalığın heterojen bir klinik tabloya sahip olduğunu göstermektedir. Diğer klinik bulgular bulunmazken, sadece idiyopatik sensörinöral işitme kaybı bulunuyor olmasının, hastalık taraması yapılması için yeterli olabileceğini de düşündürmektedir.

Çalışmada dikkat çeken bir diğer nokta ise; 11 erkek hastada alfa-galaktozidaz A enzim aktivitesi düşük olarak saptanmasına rağmen, sadece 1 hastada Fabry Hastalığı ile ilişkili gen mutasyonu saptanmasıdır. Güncel literatür bilgisine göre; erkek hastalarda, lökositlerde alfa-galaktozidaz A enzim aktivitesinde düşüklük saptanması tanı koydurucu niteliktedir (46). Yapılan bu çalışma sonucunda, enzim aktivitesi ölçümü ile genetik dizileme sonuçları arasındaki uyumsuzluğun nedeni tarafımızca iki olasılığa bağlanmıştır: Birincisi; enzim akitivitesi ölçümü için, periferik lökositlerde enzim aktivitesi ölçümü yapılmasının, kuru filtre kağıdına alınan örnekle ölçüm yapılmasına kıyasla daha doğru sonuç verebilecek olmasıdır. İkinci ihtimal ise, Fabry Hastalığı'na yönelik olarak henüz tespit edilmemiş ve bu nedenle tetkik edilemeyen genetik mutasyonlar olabileceğidir. 2005 yılında bilinen 429 gen mutasyonu bulunmaktayken (73), günümüzde 900'den fazla mutasyonun biliniyor olması (74) da bu durumu destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; idiyopatik sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda Fabry Hastalığı taranmasının, yeni vakalar saptanması açısından faydalı bir tarama stratejisi olduğunun gösterilmesinin amaçlandığı bu çalışma sonucunda; tüm hastalarda %0.6 (1/168), erkek hastalarda ise %1.2 (1/84) oranında Fabry Hastalığı saptandı. Bu çalışmadaki sıklık göz önüne alındığında, idiyopatik sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda, özelikle de erkek hastalarda Fabry Hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Fabry Hastalığı tanısı konulan olguda; sensörinöral işitme kaybı bulunurken, anjiokeratom, kornea vertisillata, ekstremite ağrıları ve akroparestezi gibi Fabry hastalığının karakteristik klinik bulgularının bulunmaması; sensörinöral işitme kaybının taramada öncelikli bir parametre olarak kullanılması fikrini desteklemektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. The Lancet. 2008;372(9647):1427-35.

2. Mahmud HM. Fabry’s disease—a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. The Journal of the Pakistan Medical Association. 2014;64(2):189-94.

3. MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. Journal of medical genetics. 2001;38(11):750-60.

4. MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. Journal of medical genetics. 2001;38(11):769-75.

5. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Archives of Dermatological Research. 1898;43(1):187-200.

6. Anderson W. A case of “angeio- keratoma.”. British Journal of Dermatology. 1898;10(4):113-7.

7. Pompen A, Ruiter M, Wyers H. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. Acta Medica Scandinavica. 1947;128(3):234-55.

8. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. journal of Biological Chemistry. 1963;238(9):PC3148-PC50.

9. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency. New England Journal of Medicine. 1967;276(21):1163-7.

10. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1986;83(13):4859-63.

11. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. Nucleic acids research. 1989;17(8):3301.

12. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. European journal of clinical investigation. 2004;34(3):236-42.

13. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. The American Journal of Human Genetics. 2006;79(1):31-40.

14. Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2018;41(2):209-19.

15. Lin H-Y, Chong K-W, Hsu J-H, Yu H-C, Shih C-C, Huang C-H, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. Circulation: Cardiovascular Genetics. 2009;2(5):450-6.

16. Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. Journal of human genetics. 2013;58(8):548.

17. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. The Lancet. 2012;379(9813):335-41.

18. Cairns T, Müntze J, Gernert J, Spingler L, Nordbeck P, Wanner C. Hot topics in Fabry disease. Postgraduate medical journal. 2018;94(1118):709-13.

19. Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. Annals of internal medicine. 2007;146(6):425-33.

20. DeGraba T, Azhar S, Dignat- George F, Brown E, Boutière B, Altarescu G, et al. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2000;47(2):229-33.

21. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. Acta Paediatrica. 2005;94:87-92.

22. Hopkin RJ, Bissler J, Grabowski GA. Comparative evaluation of α-galactosidase A infusions for treatment of Fabry disease. Genetics in Medicine. 2003;5(3):144.

23. Desnick R, Joannou Y, Eng C. Galactosidase-A deficiency: Fabry disease: nature of the accumulated glycosphingolipids. The metabolic and molecular basis of inherited disease New York, NY: McGraw-Hill. 2001:3742-3.

24. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. Journal of the American Society of Nephrology. 2017;28(5):1631-41.

25. O'Mahony C, Elliott P. Anderson-Fabry disease and the heart. Progress in cardiovascular diseases. 2010;52(4):326-35.

26. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. Genetics in Medicine. 2007;9(1):34.

27. Shah J, Elliott P. Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. Acta Paediatrica. 2005;94:11-4.

28. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. Kidney international. 2006;69(7):1216-21.

29. Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Koeppe S, Machann W, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. The American journal of cardiology. 2006;97(10):1515-8.

30. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. Journal of the American Society of Nephrology. 2002;13(suppl 2):S139-S43.

31. Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. Pediatric nephrology. 2013;28(5):679-87.

32. Smid B, Van der Tol L, Cecchi F, Elliott P, Hughes D, Linthorst G, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. International journal of cardiology. 2014;177(2):400-8.

33. Vujkovac B. Fabry disease: diagnostic methods in nephrology practice. Clinical nephrology. 2017;88(7):44.

34. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2010;5(12):2220-8.

35. Schiffmann R. Enzyme replacement in Fabry disease: the essence is in the kidney. Annals of internal medicine. 2007;146(2):142-4.

36. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase β therapy in patients with Fabry disease. Journal of the American Society of Nephrology. 2007;18(5):1547-57.

37. Gold K, Pastores G, Botteman M, Yeh J, Sweeney S, Aliski W, et al. Quality of life of patients with Fabry disease. Quality of Life research. 2002;11(4):317-27.

38. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos- Morell G, Mehta A, Sunder- Plassmann G, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. Acta paediatrica. 2006;95(1):86-92.

39. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A, et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy—a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. The Clinical journal of pain. 2007;23(6):535-42.

40. Politei J, Thurberg B, Wallace E, Warnock D, Serebrinsky G, Durand C, et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. Clinical genetics. 2016;89(1):5-9.

41. Buda P, Ksiazyk J, Tylki-Szymanska A. Gastroenterological complications of Anderson-Fabry disease. Current pharmaceutical design. 2013;19(33):6009-13.

42. Keshav S. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS: Oxford PharmaGenesis; 2006.

43. Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. Molecular genetics and metabolism. 2005;85(4):255-9.

44. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. Clinical & experimental ophthalmology. 2005;33(2):164-8.

45. Eng C, Fletcher J, Wilcox W, Waldek S, Scott C, Sillence D, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry.

Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. 2007;30(2):184-92.

46. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Annals of internal medicine. 2003;138(4):338-46.

47. Keating GM, Simpson D. Agalsidase Beta. Drugs. 2007;67(3):435-56.

48. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I, Tajima Y, Kotani M, Ohshima T, et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. Journal of human genetics. 2006;51(3):180.

49. Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? Acta Paediatrica. 2005;94:51-4.

50. Schiffmann R, Ries M, Blankenship D, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, et al. Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa. Genetics in Medicine. 2013;15(12):983.

51. Yam GH-F, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth Jr. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2006;290(4):C1076-C82.

52. DAvIs AC. The prevalence of hearing impairment and reported hearing disability among adults in Great Britain. International journal of epidemiology. 1989;18(4):911-7.

53. Nash SD, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nieto FJ, Huang GH, et al. The prevalence of hearing impairment and associated risk factors: the Beaver Dam Offspring Study. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2011;137(5):432-9.

54. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. The Lancet. 2010;375(9721):1203-11.

55. Isaacson JE, Vora NM. Differential diagnosis and treatment of hearing loss. American family physician. 2003;68(6):1125-32.

56. Penido NdO, Cruz OLM, Zanoni A, Inoue DP. Classification and hearing evolution of patients with sudden sensorineural hearing loss. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2009;42(8):712-6.

57. Rodrigues J, Azevedo O, Sousa N, Cunha D, Mexedo A, Fonseca R. Inner ear involvement in Fabry disease: clinical and audiometric evaluation of a large cohort of patients followed in a reference centre. European journal of medical genetics. 2018;61(6):341-7.

58. 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 medical genetics. 2002;3(1):10.

59. Köping M, Shehata-Dieler W, Cebulla M, Rak K, Oder D, Müntze J, et al. Cardiac and renal dysfunction is associated with progressive hearing loss in patients with Fabry disease. PloS one. 2017;12(11):e0188103.

60. Barras FM, Maire R. Progressive hearing loss in Fabry's disease: a case report. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck. 2006;263(7):688-91.

61. Köping M, Shehata-Dieler W, Schneider D, Cebulla M, Oder D, Müntze J, et al. Characterization of vertigo and hearing loss in patients with Fabry disease. Orphanet journal of rare diseases. 2018;13(1):137.

62. Hajioff D, Hegemannn S, Conti G, Beck M, Sunder- Plassmann G, Widmer U, et al. Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. European journal of clinical investigation. 2006;36(9):663-7.

63. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. Journal of inherited metabolic disease. 2003;26(8):787.

64. Ayar Y, Yavuz M. Prevalence of Fabry disease among Turkish dialysis patients: Data from hemodialysis centers in Bursa province. Clinical nephrology. 2016;85(3):165-72.

65. Lin C-J, Chien Y-H, Lai T-S, Shih H-M, Chen Y-C, Pan C-F, et al. Results of Fabry Disease Screening in Male Pre-End Stage Renal Disease Patients with Unknown Etiology Found Through the Platform of a Chronic Kidney Disease Education Program in a Northern Taiwan Medical Center. Kidney and Blood Pressure Research. 2018;43(5):1636-45.

66. Yeniçerioğlu Y, Akdam H, Dursun B, Alp A, Sağlam Eyiler F, Akın D, et al. Screening Fabry's disease in chronic kidney disease patients not on dialysis: a multicenter study. Renal failure. 2017;39(1):104-11.

67. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes"(KDIGO) Controversies Conference. Kidney international. 2017;91(2):284-93.

68. Mawatari K, Yasukawa H, Oba T, Nagata T, Togawa T, Tsukimura T, et al. Screening for Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. International journal of cardiology. 2013;167(3):1059-61.

69. 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. New England Journal of Medicine. 1995;333(5):288-93.

70. Gündoğdu AA, Kotan D, Alemdar M. The frequency of fabry disease among young cryptogenic stroke patients in the city of Sakarya. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2017;26(6):1334-40.

71. Shi Q, Chen J, Pongmoragot J, Lanthier S, Saposnik G. Prevalence of Fabry disease in stroke patients—a systematic review and meta-analysis. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2014;23(5):985-92.

72. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. The Lancet. 2005;366(9499):1794-6.

73. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Animal models of lysosomal storage diseases: their development and clinical relevance--Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS: Oxford PharmaGenesis; 2006.

74. Duro G, Zizzo C, Cammarata G, Burlina A, Burlina A, Polo G, et al. Mutations in the GLA gene and LysoGb3: is it really Anderson-Fabry disease? International journal of molecular sciences. 2018;19(12):3726.