



# Fabry Hastalığı: Derleme

## Fabry Disease: A Review

Elif Nazlı SERİN ATAŞ<sup>1</sup>, Ramazan ÇETİNKAYA<sup>2</sup>, Funda SARI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Biga Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Çanakkale, Türkiye

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

### Yazışma Adresi

Correspondence Address

### Elif Nazlı SERİN ATAŞ

Biga Devlet Hastanesi,  
İç Hastalıkları Bölümü,  
Çanakkale, Türkiye

E-posta:

doktorelif.0127@gmail.com

Geliş tarihi \ Received : 14.06.2018  
Kabul tarihi \ Accepted : 10.07.2018  
Elektronik yayın tarihi : 25.09.2018  
Online published

Serin Atas EN, Cetinkaya R, Sari F.  
Fabry hastalığı: Derleme.  
Akd Tıp D 2019;1:21-31.

Elif Nazlı SERİN ATAŞ  
ORCID ID: 0000-0002-0045-7735  
Ramazan ÇETİNKAYA  
ORCID ID: 0000-0002-1182-2048  
Funda SARI  
ORCID ID: 0000-0003-0128-3244

DOI: 10.17954/amj.2018.1274

## ÖZ

Kronik böbrek hastalığı etiyolojisinde diyabetes mellitus ve hipertansiyon başta olmak üzere birçok neden vardır. Etiyolojide yer alan nadir görülen nedenlerden biri de Fabry hastalığıdır. Fabry hastalığı farkındalığı düşük olması, nadir görülmesi ve çeşitli klinik varyantları olması nedeniyle sıklıkla tanıda gözden kaçmaktadır. Hastalık X'e bağlı resesif geçtiği için geni taşıyan tüm erkekler etkilenir. Kadınlarda iyonizasyon olması nedeniyle kadınların hastalıktan etkilenmesi mozaizm gösterir. Fabry hastalığı tespitinde enzim aktivitesi, gen analiz değerlendirilmesi ve biriken metabolitlerin kanda veya dokularda ölçümü kullanılır. Tedavisinde enzim replasman tedavisi ve destek tedavi uygulanır. Hastalığın kliniğe yansması farklı olduğundan klinisyen tanıyı gözden kaçırmamak için dikkatli olmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Fabry hastalığı, Alfa-Galaktozidaz A, GLA gen mutasyonu

## ABSTRACT

The etiology of chronic kidney disease is multifactorial but diabetes mellitus and hypertension are the main factors. One of the rare causes is Fabry disease. Fabry disease is often overlooked in the diagnosis due to the low awareness of the disease, its rare occurrence, and the various clinical variants. The disease has X-related recessive inheritance and all men who carry the diseased X gene are therefore affected. The disease exhibits mosaicism in women due to the ionization in females. Fabry disease is detected by enzyme activity, gene analysis evaluation, and the measurement of accumulated metabolites in the blood or tissue. Enzyme replacement therapy and supportive therapy are used for the treatment. The clinician must be alert to not miss the disorder as it can have various manifestations.

**Key Words:** Fabry disease, Alpha-Galactosidase A, GLA gene mutation

## GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı etiyolojisinde diyabetes mellitus ve hipertansiyon başta olmak üzere birçok neden vardır. Etiyolojide yer alan nadir görülen nedenlerden biri de Fabry hastalığıdır (1). Fabry hastalığı farkındalığı düşük olması, nadir görülmesi ve çeşitli klinik varyantları olması nedeniyle sıklıkla tanıda gözden kaçmaktadır. Anderson-Fabry hastalığı, alfa galaktozidaz-A eksikliği, anjiyokeratoma corporis diffusum, seramid trihekzozidozis, Rüter-Pompen-Wyers sendromu, Morbus Fabry, Sweeler - Klionsky hastalığı olarak farklı isimler altında anılmaktadır (2).

## TARİHÇE

Fabry hastalığının tanımlanması genel cerrah William Anderson ve dermatolog Johannes Fabry tarafından 1898 tarihinde birbirlerinden bağımsız olarak “anjiyokeratoma corporis diffusum” (kırmızı-pembe makülopapüler cilt lezyonu) adıyla gerçekleşmiştir(3). İlerleyen

zamanlarda 1909 yılında Steiner tarafından hastalığın nörolojik ve gastrointestinal semptom ve bulguları, 1925 yılında Weickel tarafından hastalığın göz bulguları tariflenmiş, 1963'te Sweeley ve Klionsky Fabry hastalığında globotriaçilseramid (Gb3) birikimini saptamıştır (4). 1964'te Groot 45 hastanın toplamda 4 aileye dahil olduğunu belirleyerek hastalığın genetik geçişli bir lipid metabolizma bozukluğu olduğunu tanımlamıştır (5). 1965'te Dempsey ve arkadaşları 4 jenerasyon olan bir ailede etkilenen bireyleri inceleyerek; heterozigot kadınlarda hastalığın random X inaktivasyonuna sekonder kadın hastaları da homozigot erkekler kadar ciddi etkileyebileceğini saptamışlardır (6). 1967'de Brady hastalığın etiolojisinin seramidtriheksosidaz enzim eksikliği olduğunu ve buna sekonder birikim olabileceğini belirtmiştir. Bu bilgiye dayanarak enzim replasman tedavisi gündeme gelmiştir (4). Mayes ve ark. 1981'de hastalığın tanısında plazma ve lökositlerde alfa galaktozidaz-A enzim ölçümü kullanılabileceğini bildirmiştir (7). Schiffmann ve ark. 2000'de enzim replasman tedavisinin Fabry hastalığında substrat birikimini azalttığını göstermiştir (8).

## EPİDEMİYOLOJİ

Fabry hastalığı prevalansı dünyada 117.000 canlı doğumda bir, erkeklerde 40.000'de bir olarak tahmin edilmektedir (9). Tarama programlarının artmasıyla klinik semptomları gelişme bile Fabry hastalığından şüphelenerek tanı koymak kolaylaşmıştır. İngiltere'de 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada kadınlarda Fabry hastalığı taşıyıcılığı prevalansı 1:339.000 olarak raporlanmıştır (10). Çin'de 2009'da yapılan bir yenidoğan taramasında erkek yenidoğanlarda mutasyon 1368 doğumda 1 sıklıkta saptanmıştır (11). 2010 yılında Türkiye'de yayınlanan bir çalışmada Ege bölgesinde hemodiyalize giren erkek hastalarda Fabry hastalığı prevalansı % 0,24 saptanmıştır (12). İspanya'da 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada Fabry hastalığı olan erkeklerin semptom başlangıç yaşı 6, kadınların 8 olarak belirlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise Fabry hastalarının %67,5'inde 22-45 yaş arasında renal transplantasyon gerektiği bildirilmiştir (13). Japonya'da 2012 de yayınlanan bir çalışmada Fabry hastalığı prevalansının erkeklerde kadınlara göre 1,78 kat fazla olduğu, erkeklerin tanı alma yaşının 20-40 yaş arasında, kadınların ise erkeklerden daha geç yaşta ortalama 50 yaş sonrasında olduğu bildirilmiştir (14). 2014 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre Chicago İllinois Üniversitesi Yenidoğan Tarama Programında 219.973 yenidoğan, 15 aylık bir sürede lizozomal depo hastalıkları yönünden taranmış; Fabry hastalığı 1:8.454 sıklıkta saptanmıştır. Bu çalışma eski yayınlanan literatürlere göre Fabry hastalığı sıklığının daha fazla olduğuna dikkat çekmektedir (15).

## GENETİK GEÇİŞ

Fabry hastalığı X'e bağlı resesif geçtiği için geni taşıyan tüm erkekler etkilenir. Kadınlarda X kromozomu iki adet olması ve random olarak X kromozomlarından birinin inaktive olmasıyla (iyonizasyon) kadınların hastalıktan etkilenmesi farklılık gösterir. Ebeveynlerden alınan X kromozomunun inaktivasyonu intrauterin ve fetal dönemde tamamen rastgele belirlenir. İnaktivasyon belirlendikten sonra geri dönüşümsüzdür. Erkeklerde tek X, kadınlarda 2 tane X kromozomu olması sebebiyle inaktivasyon mekanizması dozaj kompensasyonu olarak isimlendirilmektedir. Kadınlar inaktivasyon yönünden mozaizm gösterirler (16). Mozaizme ve random X inaktivasyonuna sekonder Fabry hastalığında heterozigot kadınların %60-70'i semptomatiktir (17).

Defektif geni taşıyan anneden doğacak kız ve erkek çocuklarına defektif genin geçiş ihtimali % 50'dir. Defektif alleli alan tüm erkek çocukları hasta, tüm kız çocukları anneleri gibi taşıyıcı olur. Defektif geni taşıyan babanın tüm kız çocukları X kromozomu ile geni taşırlar. Kız çocuklarında random X inaktivasyonuna göre kliniğin ağırlığı değişmektedir. Defektif geni taşıyan babanın erkek çocukları hastalıktan etkilenmez. Hastalığın genetik geçişi Şekil 1'de şematize edilmiştir (18).

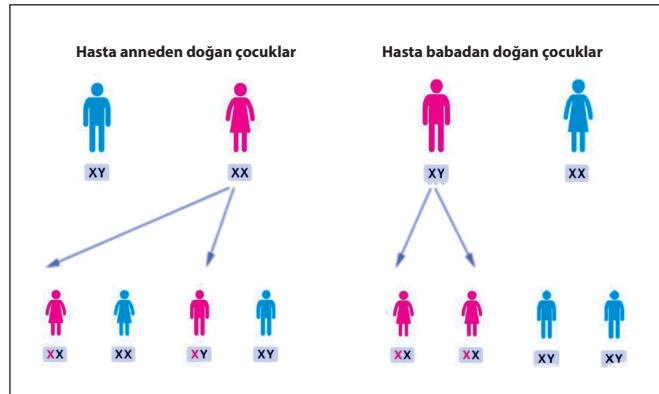
## TANIMLAMA-PATOFİZYOLOJİ

Fabry hastalığı alfa galaktozidaz-A enziminin yokluğu ya da aktivitesindeki eksikliğe sekonder glikosfingolipid yıkım bozukluğu ve lizozomal birikim hastalığıdır. X'e bağlı resesif kalıttır. Enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı lipid katabolizmasında yetersizlik, terminal alfa galaktozil rezidülerinin lizozomlarda progresif Gb3 olarak birikimi olur (2,19). Lizozomal alfa galaktozidaz-A (GLA) geni Xq22.1 kromozomunda yer alır. GLA geninin DNA dizisinden son ürün galaktozidaz -A enzimi sentezlenir. Fabry hastalığı GLA geninin delesyonu, insersiyonu, splicing mutasyonu ve nokta mutasyonları ile yaklaşık 500 farklı mutasyon ile meydana gelir. Aktif enzim olmaması veya enzimin rezidüel aktivite göstermesi halinde glikosfingolipid, globotriaçilseramid ve deasetile globotriasfingolizin (liso-Gb3) birikimi olur (20,21). Birikim kardiyak (kardiyomyosit ve fibroblastlar), kapiller endotelial, renal (podositler, tübüler hücreler, glomerüller endotelial, mesengial ve intestinal hücreler), dorsal kök ganglionu nöron hücrelerindeki lizozomlarda gerçekleşir (22). Birikime bağlı hücre içi fonksiyon bozukluğu ve mikrovasküler patoloji indüklenerek; lizozomal hasara, oksidatif strese artışa, otofagozom maturasyonunda bozulmaya, dokuda iskemiye, selüler disfonksiyon, inflamasyon, kardiyak ve renal dokularda fibrozise neden olur (23-27). Çeşitli araştırmalarda alfa galaktozidaz-A eksikliğinde otoimmünolojik reaksiyonların görüldüğü

ve Gb3 depolanmasının oksidatif stresi ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu tetiklediği raporlanmıştır (24).

Şekil 2'de normal bir lizozom içinde alfa galaktozidaz-A enziminin glikosfingolipidleri hidrolize etmesi şematize edilmiştir (19).

GLA mutasyonu sonucu olarak glikosfingolipidlerin lizozomlarda birikimi ve bunun sonucu olarak enerji metabolizmasında bozukluk, küçük damar hasarı, oksidatif stres, inflamasyon, otofagozom maturasyonunda bozukluk ve kardiyak ve renal dokularda geri dönüşümsüz fibroze, hüresel hasar ve ölüme neden olduğu Şekil 3'te şematize edilmiştir (19).

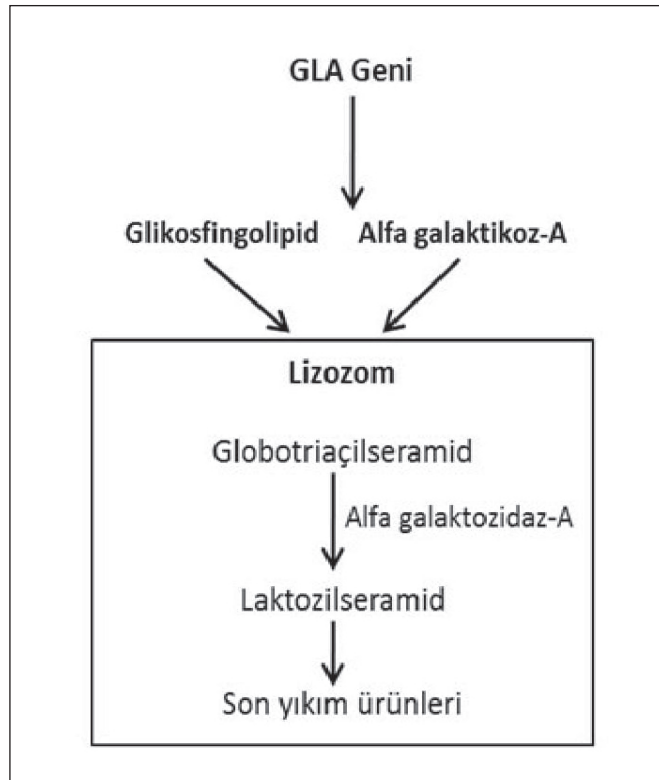


Şekil 1: Hastalığın genetik geçişi.

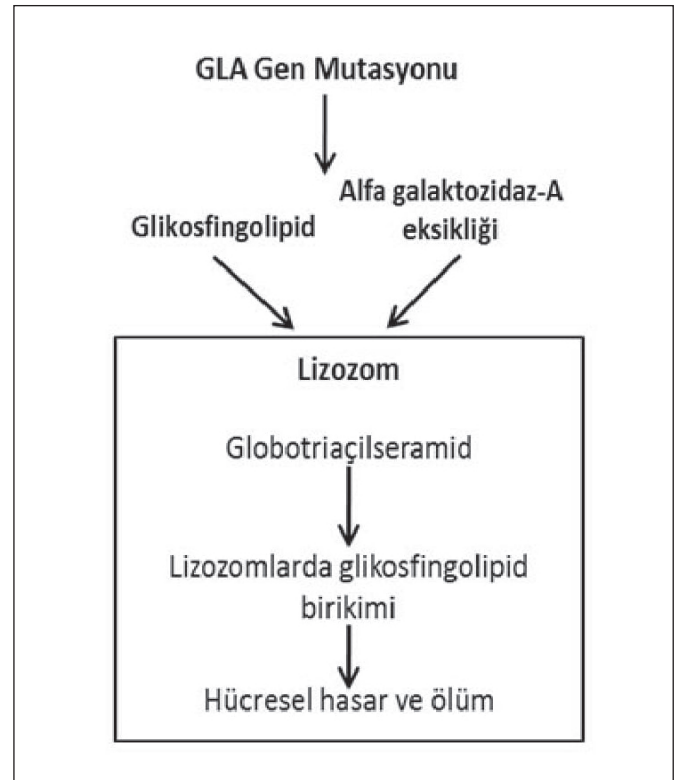
## KLİNİK BULGULAR

Fabry hastalığının çeşitli ve non-spesifik klinik bulguları olması ve multisistemik olması sebebiyle tanısı zor ve geç olmaktadır. Semptomlarının ortalama bulgu verme yaşı 10 yaş civarındadır (10). Fabry hastalığında erken çocukluktan erişkin çağa kadar bulguların ortaya çıkış sırası çoğunlukla benzerdir. Çocukluk çağında öncelikle ekstremitelerde ve parmaklarda akroparestezi, mukozalarda telenjektaziler, ciltte anjiomatöz papüller ortaya çıkar. Çocukluk çağında ortaya çıkan diğer bulgular; göz kapaklarında ödem, raynoud fenomeni ve kornea verticillata gibi oftalmolojik patolojilerdir. Erken erişkin dönemde yine cilt bulguları, ateş, hipohidrozis ve sıcak intoleransı şikayetleri ile idrar testinde proteinüri başta olmak üzere anormallikler ortaya çıkar. 30-40 yaş erişkinlik döneminde kardiyak, renal, nörolojik bulgular ve serebrovasküler ataklar daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır (28,29).

Fabry hastalarının yaklaşık %80'inde böbreklerde Gb3 birikimi ve birikime bağlı yapısal değişiklikler, interstisyel fibrozis ve glomeruloskleroz izlenmektedir. Bu değişiklikler glomerul endotelinde, mezangiumda, tübülo-interstisyel alanda, podositlerde ve renal arteriyol düz kas hücrelerinde gelişir (26). Patogenezinde özellikle podositler anahtar rol oynamaktadır. Hastalarda podositlerde progresif hasar oluşması proteinüri ile bulgu vermektedir, nefropati şiddeti proteinüri ile koreledir (30, 31). Podositlerdeki Gb3 birikimi



Şekil 2: Normal bir lizozom içinde Gb3 hidrolizi.



Şekil 3: GLA mutasyonu olan bir lizozomda Gb3 birikimi, hüresel hasar ve ölüm.

glomeruloskleroza, mezengial hücre nekrozuna ve tübüler hücrelerde toksik hasara neden olarak, kliniğe üriner albümin/kreatinin oranı ile korele olarak yansımaktadır (32-34). Çocukluk çağında ve adölesan çağda glomerüler filtrasyon olması nedeniyle hipertansiyon görülmez, erişkin çağda proteinüri ve lipidüri ön plana çıkar. Ağır renal yetmezlik geliştiğinde hipertansiyon ortaya çıkmaktadır (35). Başlangıçta glomerüler kompensasyon (hiperfiltrasyon) mekanizması böbrek yetmezliğini maskeleyebilir. Kritik eşik değer nefron kaybedildiğinde progresif böbrek yetmezliğine gider (36). İlerleyen yaşlarda renal azotemi gelişir ve renal replasman tedavisi gerekliliği oluşur (37). Böbrek fonksiyonları takip edilirken serum kreatinin, spot veya 24 saatlik idrar protein/kreatinin, albuminüri değerlerine bakılabilir (38). Tedaviye rağmen kötüleşme olursa ya da hastanın prezentasyonu tipik değilse böbrek biyopsisi yararlı olabilir (26). Renal biyopsi hücreleri ışık mikroskop altında incelendiğinde glomerülde lipid birikimi görülür (39). Fabry nefropatisi gelişen hastalarda ayrıca parapelvik kistler de görülebilmektedir (40).

Fabry hastalığında periferel sinir lifleri ve otonom sinir liflerindeki nöronal hücrelerde progresif lizozomal lipid akümüasyonu ile sinir lifleri hasara uğrar. Çoğunlukla hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkan nöropatik ağrı çocukluk döneminde semptom vererek her iki cinsi de etkiler. Kronik, yanıcı ve şiddetli ağrı krizlerini ateş, egzersiz, stres, alkol ve ısı değişimi tetikleyebilir. Avuç içi ve ayak tabanında şiddetli yanma ve karıncalanma şeklinde olup sıklıkla kol ve bacaklara yayılan ağrılar akroparestezi olarak da adlandırılır. Nörolojik tutulum ayrıca disestezi, sıcaklık hissi defisiti ve paresteziler olarak da bulgu verebilir (41, 42). Otonom sinir sistemi etkilenerek hipohidrozis, yetersiz pupil kontraksiyonu, tükürük ve gözyaşı salgısı yapımında eksiklik, gastrik dismotilite, abdominal kramp-ağrı, diyare, bulantı ve his kaybı olarak kliniğe yansır (43). Serebrovasküler bulgular çoğunlukla damarların tutulumu sonucu baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo, geçici iskemik atak, iskemik inme, psikiyatrik davranış bozuklukları ve vasküler demans olarak bulgu verebilir (44). Fabry hastalığının nörolojik semptomları göz önünde bulundurulduğunda klinisyenler serebrovasküler olay (SVO) etiolojisinde Fabry hastalığı olasılığı açısından uyanık olmalıdırlar. 2446 kişide yapılan büyük bir kohort çalışmasında Fabry hastalığı tanımlı hastalarda inme görülme yaşının normal popülasyona göre daha genç yaşta olduğu raporlanmıştır (45). 2013 Ekim-2016 Eylül tarihleri arasında Sakarya'da üçüncü basamak sağlık kuruluşuna akut iskemik SVO olgusu ile başvuran 18-55 yaş arası 54 hastadan nadir bir SVO nedeni olan Fabry hastalığı taranmıştır. Çalışmada saptanan Fabry hastalığı sıklığı %3,7 olup, nadir görülen SVO nedenlerinden Fabry hastalığının Türkiye'de de özellikle genç hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (46).

Fabry hastalığında ana ölüm nedenlerinden biri olan kalp tutulumu her iki cinste de sık görülür (47). Patofizyolojide kardiyomyositlerde, iletim sistemi hücrelerinde, kalp kapakçıklarındaki fibroblastlarda, damarların endotel ve düz kas hücrelerinde Gb3 depolanır (48). Biriken Gb3 hipertrofi, apoptozis, nekroz, fibrozis oluşturan sinyal yolları aktivasyonuna neden olur (27). Kardiyak tutulumu olan Fabry hastalarında sol ventrikül hipertrofisi, sol atriumda büyüme, mitral yetmezlik sık olmak üzere valvuler hastalıklar, koroner arter hastalığı, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve myokard enfarktüsü görülebilir (49). Tutulum en sık progresif konsantrik sol ventrikül hipertrofisi olarak bulgu verir. Hastalığın ağırlığı ile hipertrofi derecesi ilişkilidir. Sonuçta miyokardiyal fibrozise ve son dönemde sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişimine yol açar (50). Görüntüleme erken dönemde bulgu vermez, sadece kardiyak açıdan etkilenmiş hastaları saptamada yarar sağlar (47). Lizozomal Gb3 birikimi olup, elektrokardiyogram ve ekokardiyografi ile incelenerek henüz sol ventrikül hipertrofisi gelişmediği tespit edilen Fabry hastalarına erken enzim replasman tedavisi verilmesinin sol ventrikül kitlesinde azalma ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Fabry hastalığı tanısı uzun zamandır olan ve Gb3 birikimi gelişmiş hastalarda da enzim replasman tedavisinin birikimi ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (51, 52).

Fabry hastalığından şüphelenmede klinisyen için cilt bulguları da önemlidir. Fabry hastalığında sıklıkla gözlenen cilt bulgu ve semptomları anjiokeratomlar, telenjektaziler, hipohidrozis ve lenfödemdir (53). Her iki cinste de en erken görülebilen bulgulardan olmasına karşın hastalığa spesifik olmayan anjiokeratomlar; dermis ve epidermiste damar duvarındaki zayıflık ve vasküler genişlemeye sekonder oluşan kırmızı-siyah arasındaki çeşitli renklerdeki, basmakla solmayan makülopapüler lezyonlara denir. Genellikle kalça, alt abdomen, genital bölge ve kasıklarda bulunur (54). Lenfödem bulgusu genellikle göz kapakları ve ekstremitelerde oluşur (55).

Fabry hastalarının yarısında gastrointestinal şikayetler intestinal damarlar ve bağırsak otonomik ganglionlarında Gb3 birikimi sonucu epizodik diyare, postprandiyal orta-alt kadranda ağrı, bulantı-kusma, kabızlık, akalazya olarak görülebilir. Semptomatik tedavide az yağlı diyet, az ve sık yemek ve motilite ajanları önerilir (56).

Fabry hastalığında işitme kaybı, vertigo ve tinnitus sıklığı fazla olması nedeniyle Fabry hastalığı tanısı alan ya da ailesinde Fabry hastalığı olan hastaların ayrıntılı odyolojik muayeneden geçirilmesi önerilir (57).

Göz bulguları Fabry hastalığında çoğunlukla tanısız ve yaygındır. Korneanın inferiorunda soluk-krem renkli,

yuvarlak subepitalyal kapsül birikintileri olan kornea verticillata en sık görülen, en tipik, patognomonik ve görmeyi etkilemeyen bulgudur. Retinal ve konjunktival damar anomalileri ve lens opasiteleri Fabry hastalığının kornea verticillata dışındaki diğer göz patolojilerindedir (58).

Fabry hastalarında Gb3 infiltrasyonu alveol-kapiller bariyerinde ve interstisyumda olur. Solunum yetersizliğine bağlı dispne, halsizlik, erken yorulma, kronik öksürük görülebilir. Hastanın yaşına ve sigara içme durumuna göre akciğerde tutulum artar (59).

Yapılan çeşitli araştırmalarda Fabry hastalarında hasta olmayanlara göre hayat kalitesinde düşme, %46 sıklıkta depresyon ve %28 oranında şiddetli depresyon saptanmıştır. Hastaların çoğunda yaşam kalitesi düşüklüğü sorunu ve depresyon tanısı gözden kaçırılmaktadır (60). Fabry hastalarında osteoporoz-osteopeni sıklığı normal popülasyona göre artmıştır, erken dönemde gelişip daha ağır klinik verebilir (61). Bazı Fabry hastalarında etiyojisi bilinmeyen lenfödem (55), parapelvek kist (40), priapizm (62), anemi (63) görülebilir.

Yukarıda anlatılan Fabry hastalığında dönemlere göre ortaya çıkan semptom ve bulgular ve Fabry hastalığına sekonder bulgular ve ait oldukları sistemle ilgili ortaya çıkış şekilleri Tablo I ve Tablo II'de özetlenmiştir.

## FABRY HASTALIĞI VARYANLARI

Fabry hastalığı; hastalığın klasik/ağır formu, kardiyak bulguların ön planda olduğu kardiyak varyant, renal bulguların ön planda olduğu renal varyant ve atipik formlar olarak sınıflandırılır.

Enzimin total yokluğu ile ortaya çıkan hastalığa özgü semptom ve bulguları taşıyan hasta grubu Fabry hastalığının klasik varyantını oluşturur. Hastalığın ağırlığı rezidüel alfa galaktozidaz-A seviyesi ile ilişkilidir. Enzim seviyesi Gb3 birikimini belirler. Tedavi edilmemiş hastalarda organ yetmezliği kaçınılmazdır (64).

En sık rastlanan alt grup olan kardiyak varyantta diğer sistemik belirtiler genellikle görülmez. Kardiyak tutulumla ilgili elektrokardiyogram değişiklikleri, hipertrofi ve kardiyomegali görülebilir (65). Özellikle açıklanamayan kardiyak hipertrofi durumlarında Fabry hastalığının ayırıcı tanıda akla getirilmesi önem taşır.

Renal varyant çoğunlukla son dönem böbrek hastalığı döneminde tanı alır. Daha çok ön planda böbrek tutulumu ile giden olguların olduğu gruptur. Bu hastaların erken tanı alması vasküler ve kardiyak hasar gelişmeden tedavi görmeye başlaması açısından önemlidir. Japonya'da hemodiyalize giren KBH hastalarında yapılan bir çalışmada %1,2 hastanın kronik glomerülonefrit tanısı alarak hemodiyalize başladıkları, sonrasında Fabry hastalığı renal

**Tablo I:** Erken çocukluktan erişkin çağa kadar klinik bulguların ortaya çıkış sırası.

### Çocukluk çağı

- Ekstremitelerde ve parmaklarda akroparestezi
- Mukozaalarda telenjektaziler oluşması
- Ciltte anjiomatöz makül ve papül oluşması
- Göz kapaklarında ödem olması
- Raynaud fenomeni ortaya çıkması
- Oftalmolojik anormallikler saptanması (kornea verticillata)

### Erken erişkin dönem

- Ciltte geniş telenjektaziler ve anjiokeratomalar oluşması
- İdrar testinde proteinüri, albuminüri, hematüri ve oval yağ cisimcikleri görülmesi
- Ateş, sıcak intoleransı ve terleme azlığı (hipohidrozis) görülmesi

### 30-40 yaş dönemi

- Kardiyak patoloji (koroner beslenme bozuklukları ve mitral kapak patolojileri) saptanması
- Renal yetmezlik ortaya çıkması
- Serebrovasküler ataklar görülmesi
- Nörolojik bulgular (Multiple skleroz gibi) ortaya çıkması

**Tablo II:** Bulgular ve ait oldukları sistemle ilgili ortaya çıkış şekilleri.

<b>Genetik bulgu</b>	Fabry hastalığı semptomları ve bulgularının aile üyelerinde olması (özellikle renal problemi olan erkek akrabalar)
<b>Nefroloji</b>	Proteinüri, tübüler disfonksiyon semptomları (poliüri, polidipsi), fankoni sendromu, yüksek serum kreatinin, progresif bilinmeyen renal yetmezlik
<b>Kardiyoloji</b>	Sol ventrikül hipertrofisi, mitral kapak disfonksiyonu/yetersizliği, prematür koroner arter hastalığı, anjina, myokard infarktüsü, aritmi
<b>Gastroenteroloji</b>	Epizodik diyare, post-prandiyal ağrı, bulantı-kusma, kabızlık
<b>Göz</b>	Katarakt, korneal ve lentiküler opasite ve anormallikler
<b>Dermatoloji</b>	Anjiokeratoma (verrüköz mavi-siyah 0,5-5 cm genişliğinde papül) variköz venler, staza sekonder ödem, lenfödem, göz kapaklarında ödem
<b>Romatoloji</b>	Eklem ağrısı, ateş, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, osteopeni ve osteoporoz, bilateral femur başı ve distal tibia nekrozları
<b>Üroloji</b>	Hematüri, proteinüri ve lipidüri
<b>Nöroloji</b>	Akroparestezi, geçici iskemik atak, erken yaşta inme, kas zayıflığı, hemiparestezi, vertigo, tinnitus, işitme kaybı, nistagmus, baş ağrısı, ataksi, kişilik değişiklikleri
<b>Oral Bulgular</b>	Maküler, mor ağız içi anjiokeratomlar (genellikle bukkal mukozada olur. Nadiren gingiva, yumuşak damak ve uvula etkilenir. Dil etkilenmez) İşitme kaybı ve nazal mukoza tutulumu sonucu epistaksis olabilir.
<b>Psikososyal</b>	Hayat kalitesinde, okul başarısında azalma

varyantı olarak tanı aldıkları yayınlanmıştır. Bu çalışma herhangi bir nedenle hemodiyalize giren ya da transplant yapılan tanı almamış Fabry hastalarının tanıların gözden kaçabileceğini göstermesi, diyaliz hastalarının etiyojisinde Fabry hastalığı olabileceğine dikkat çekmesi, ayrıca renal varyantlı Fabry hastalarında anjiokeratoma gibi diagnostik Fabry hastalığı bulgularının bulunmayabileceğinin farkında olunması açısından önemlidir (66). Almanya’da 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada hemodiyalize giren erkek hastalarda Fabry hastalığı prevalansı %0,20 saptanmıştır (67).

Diğer bir grup olan atipik varyantın en önemli özelliği rezidüel alfa galaktozidaz-A enzim aktivitesinin %2-20 arasında olması ve enzim aktivitesi sıfır olmadığı için klasik varyantta görülen semptomların olmaması ya da bir kısmının olmasıdır. Klasik varyanta göre daha geç ortaya çıkar (68).

Genellikle X’e bağlı geçen hastalıkların kadınlarda klinik vermediği ve kadınların sadece defektif genler için taşıyıcı olduğu düşünülmesine rağmen, bu hastalıkların kadınlarda da klinik bulgu vermesiyle X’e bağlı resesif geçen genetik hastalıklar altındaki mekanizma ayrıntılı araştırılmıştır. Fabry hastalığı X’e bağlı geçtiği için erkeklerde tek X kromozomu olması dolayısıyla hastalığın ağır formu görülür. Heterozigot olarak geni X kromozomunda taşıyan kadınlarda ise sağlam X kromozomu random inaktive olursa, baskın olan defektif geni taşıyan X kromozomu olacağı için hastalık ağır geçirilir. Heterozigot kadınlarda fenotipik

bulgular oldukça farklılık gösterir. Bu klinik heterojenite “X inaktivasyon” mekanizmasına bağlanmaktadır. X kromozom kopyalarından birinin fetal dönemde kadının embriyosunda random olarak inaktive olması ve kliniğe inaktive olan ve inaktive olmayan X kromozomlarının oranının yansımaya yansımaya demektir (69). Bu sebeple X’e bağlı geçen hastalıklarda klinik bulgular araştırılırken X inaktivasyonu/mozaizmi göz önünde bulundurulmalıdır.

## TANI

Lizozomal depo hastalığı olması sebebiyle Fabry hastalığının tanısı ve takibinde kullanılan biyobelirteçler enzim sistemindeki eksiklik ve bozukluklar nedeniyle oluşan substrat ve depo molekülleri saptamaya yöneliktir (20,21). Fabry hastalığı birçok organ ve dokuyu etkileyen multisistemik bir hastalık olduğundan Fabry hastalığı için ideal biyobelirteç hastalığın şiddetini her dokuda saptayabilecek özellikte ve Fabry hastalığına özgül olmalıdır. Tedavi alanlarda biyobelirteç düzeyi tedavi yanıtına göre değişmelidir (21). Fabry hastalığında dokuda biriken metabolit Gb3 düzeyi; kromatografik ve elektroforetik ayırma yöntemleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi, ardışık kütle spektrometresi, ELISA (enzyme-linked Immunosorbent assay) yöntemleriyle tanımlanır ve analiz edilirler (70).

Fabry hastalığı tespitinde enzim aktivitesi, gen analiz değerlendirilmesi ve biriken metabolitlerin kanda ya da dokularda ölçümü kullanılır. Ayrıca tanıda idrar

sedimentine bakılması, proteinüri ölçülmesi ve böbrek fonksiyon testleri de yönlendiricidir (71). Tanıda plazma, lökositler, filtre kağıdına alınmış kuru kan örnekleri, fibroblast kültüründe alfa galaktozidaz-A enzim aktivitesi ölçümü spektrofotometrik yöntemle hesaplanır (72).

Hastalarda enzim aktivitesindeki değişkenlik Fabry hastalığının çeşitli klinik varyantlarına sebep olur. Klasik Fabry hastalığı olan erkeklerin enzim düzeyi % 1'den düşüktür, diğer varyantlarda daha fazla olabileceği belirtilmiştir (7). Kadın cinsiyetteki Fabry hastalarının X kromozomları üzerinde alfa galaktozidaz-A kodlayan genlerdeki inaktivasyonun rastgele olması sebebiyle, heterozigot etkilenen kadınlarda ölçülen enzim düzeyi normal sınırlarda olabilir. Bu nedenle tanıda kadınlardan GLA gen mutasyonu gönderilir (67).

Alfa galaktozidaz-A enziminin aktivitesinde nmol/saat/mg protein birimi kullanılır. Enzim aktivitesi normalin %20 altında hastalık, normalin % 35'inin altında hastalık açısından şüpheli kabul edilir (71).

Ayrıca Gb3 ya da lizozomal Gb3(lizo-Gb3) yüksekliği Fabry hastalarında hastalığın son döneminde tanıda veya hastalığın tedaviye yanıtının izleminde kullanılır (73). Lizo-Gb3 seviyesi arttıkça hastalığın ağırlığı artar (74). Dokuda biriken Gb3 değeri kadınlarda erkeklere göre daha düşük saptanması nedeniyle üriner Gb-3 değeri her iki cinste de güvenilirliği daha fazla bir markerdir (36).

X kromozomundaki GLA geninin genetik mutasyonlarının saptanmasında dot-blot, reverse dot-blot gap polimeraz zincir reaksiyonu, restriksiyon enzimleriyle mutasyon saptanması, denatüre yüksek performans sıvı kromatografisi ile sekans analizi, denature gradient jel elektroforezi, mikroarray analizi ve DNA dizi analizi yöntemleri ile gen analizi yapılır (75).

Anne karnında koryonik villus ya da amniyon sıvılarında fetusun alfa galaktozidaz-A düzeyi ölçülerek veya mutasyon analizine bakılarak tarama yapılır (76).

Avrupa Çalışma Grubu önerilerine göre Fabry hastalığı tanısı konulurken izlenen algoritmada; erkeklerde GLA mutasyonu ve alfa galaktozidaz-A enzim eksikliğinin gösterilmesi ve eşlik eden bir veya birden fazla Fabry hastalığı karakteristik bulgusu (anjiokeratom, nöropatik ağrı, kornea verticillata gibi) olması ya da plazma lizo-Gb3 artışı olması ya da aynı mutasyon ile kesin Fabry hastalığı tanısı konulmuş bir aile ferdi olması kriterleri baz alınmaktadır. Kadınlarda ise tanımlanmış GLA mutasyonu kesin olmakla beraber; azalmış ya da normal alfa galaktozidaz-A enzim düzeyi ve eşlik eden bir veya birden fazla Fabry hastalığı karakteristik bulgusu (anjiokeratom, nöropatik ağrı, kornea verticillata gibi) olması ya da plazma lizo-Gb3 artışı olması ya da aynı mutasyon ile kesin Fabry hastalığı tanısı konulmuş bir aile ferdi olması kriterleri baz alınmaktadır (77).

## TEDAVİ

Fabry hastalığı birçok sistemi etkileyerek çoklu organ tutulumu ile klinik veren enzim eksikliğine sekonder bir hastalıktır. Tedavide multisistemik yaklaşım, destek ve enzim replasman tedavisi uygulanır. Nöropatik ağrı şikayeti ile başvuran hastalarda atakları tetikleyecek ısı değişimlerinden, fiziksel egzersizden kaçınılması önerilir. Ağrı ataklarında non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanılmasına karşın böbrek fonksiyonlarını kötü etkilemesi nedeniyle önerilmez (78). Ağrı atakları olan hastalarda narkotik ilaç kullanımının yan etkileri nedeniyle klinisyenler arasında fikir ayrılıkları vardır (79). Bazı olgularda karbamazepin, fenitoin (80), amitriptilin(81) kullanılmaktadır. Gecikmiş mide boşalması ve yavaşlamış bağırsak hareketleri şikayetlerinde motilite artırıcı ajanlardan metoklopramid kullanılabilir (82). Sık sık ve az miktarda öğünlerin ve Histamin-2 reserptör blokörlerinin şikayetlerin azalmasına katkı sağladığı görülmüştür (83). Fabry hastalığı vasküler yatakta hasar yapması ve inme riskini artırması sebebiyle hastalar risk altındadır. Aspirin profilaksisinin inme riskini azalttığı saptanmıştır. Aspirininin tolere edilemediği durumlarda klopidogrel kullanılabilir (84). İnme profilaksisi açısından vitamin B12, B9 ve B6 hiperhomosisteinemi olan Fabry hastalarına verilebilir (83). Statinlerin de inme riskini Fabry hastalarında azalttığı belirtilmiştir (85). Solunum sistemi etkilenebileceğinden ek hasar gelişmesini önlemek açısından hastalar sigarayı bırakmaları konusunda uyarılmalıdır. Hastalığa bağlı işitme kaybı gelişenlere kohlear implant önerilebilir (57). Vertigoya bağlı bulantı gelişenlere trimetobenzamid veya proklorperazine verilebilir (83). Hastalarda depresyon ve anksiyete fazla görüldüğü için tedavi amacıyla psikiyatriye yönlendirilmelidir (86).

Enzim replasman tedavisi 2001 yılından itibaren dünyada kullanımda olan tedavi şeklidir. Enzim replasman tedavisinde kullanılan alfa galaktozidaz-A'nın agalsidaz alfa ve agalsidaz beta olarak iki çeşidi vardır (87). Her ikisi de iki haftada bir uygulanır. İki enzim arasında yapılan çalışmalarda yararlılık ve etkinlik açısından anlamlı fark yoktur (88).

Enzim replasman tedavisinin en büyük yararı yapılan çalışmalara göre hastalığın başlangıcında, fibrozis ya da başka geri dönüşümsüz doku hasarı gelişmeden verildiğinde saptanmıştır (87). Enzim replasman tedavisinin dezavantajları pahalı olması, iki haftada bir infüzyon ile verilmesi ve hastalığın ilerlediği hastalarda beklenen yararı gösterememesidir. Hastalığa ek tedavi seçenekleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ancak halen hastalığın semptomları için destek tedavisi ve enzim replasman tedavisi dışında ek seçenek yoktur.

**KAYNAKLAR**

1. Mcphee SJ, Papadakis M. Current Medical Diagnosis and Treatment 2016. Müftüoğlu E (ed). 54. baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi, 2016: 890-929.
2. Germain D. Fabry disease. Orphanet J Rare Disease 2010;5:30.
3. Schiller PI, Itin PH. Angiokeratomas: An update. Dermatology 1996; 193(4):275-82.
4. Gaggl M, El-Hadi S, Aigner C, Sunder-Plassmann G. The renal history of fabry disease. G Ital Nefrol 2016; 33 Suppl 66:S66.14.
5. De Groot WP. Angiokeratoma corporis diffusum Fabry. Amsterdam Dermatologica 1968; 136(5):432-3.
6. Kılıç M. Fabry hastalığının tarihçesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2012; 21 Suppl 1:1-6.
7. Mayes JS, Scheerer JB, Sifers RN, Donaldson ML. Differential assay for lysosomal alpha-galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease. Clin Chim Acta 1981; 112(2):247-51.
8. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, Quirk MJ, Zirzow G C, Borowski M, Loveday K, Anderson T, Gillespie F, Oliver K L, Jeffries N O, Doo E, Liang T J, Kreps C, Frei K, Crutchfield K, Selden R F, Brady RO. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97(1): 365-70.
9. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281(3):249-54.
10. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. J Med Genet 2001; 38(11):769-75.
11. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, Lin SJ, Chen CH, Chiang CC, Ho HJ, Lee PC, Kao CH, Cheng KH, Hsueh C, Niu DM. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. Circ Cardiovasc Genet 2009; 2(5):450-6.
12. Uçar SK. Fabry hastalığı (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi tarama sonuçları). J LSD 2010; 2:35.
13. Barba-Romero MÁ, Rivera-Gallego A, Pintos-Morell G; Spanish FOS-Study Group. Fabry disease in Spain: description of Spanish patients and a comparison with other European countries using data from the Fabry Outcome Survey (FOS). Int J Clin Pract 2011; 65(8):903-10.
14. Tsuboi K, Suzuki S, Nagai M. Descriptive epidemiology of Fabry disease among beneficiaries of the Specified Disease Treatment Research Program in Japan. J Epidemiol 2012; 22(4):370-4.
15. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, Waggoner D, Tinkle B, Braddock SR, Schneider M, Grange DK, Nash C, Shryock H, Barnett R, Shao R, Basheeruddin K, Dizikes G. Newborn screening for lysosomal storage disorders in illinois: The Initial 15-Month Experience. J Pediatr 2017; 190:130-5.
16. Migeon BR. Females are Mosaics. X Inactivation and Sex Differences in Disease, 1st ed, New York: Oxford University Press, 2007; 259.
17. Maier EM, Osterrieder S, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M, Roscher AA, Muntau AC. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. Acta Paediatr Suppl 2006; 95(451):30-8.
18. Chen Z, Ye W, Jiao S, Ding D, Long Z, Peng H, Peng Y, Wang C, Pan Q, Xia K, Tang B, Jiang H. Diagnosis of a pedigree with Fabry disease mimicking erythromelalgia: The utility of next-generation sequencing in a precision medicine perspective. Int J Clin Exp Med 2016; 9(8):16923-6.
19. El-Abbasi R, Singhal D, England JD. Fabry's Disease. J Neurol Sci 2014; 344:5-19.
20. Nagueh SF. Anderson-Fabry Disease and other lysosomal storage disorders. Circulation 2014; 130(13):1081-90.
21. Cox TM. Biomarkers in lysosomal storage diseases: A review. Acta Paediatr Suppl 2005; 94(447):39-42. discussion 37-8.
22. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, O'Rourke E, Sims K, Walter G. Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Counsel 2013; 22(5):555-64.
23. Park JL, Shu L, Shayman JA. Differential involvement of COX1 and COX2 in the vasculopathy associated with the {alpha}-galactosidase A-knockout mouse. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 296:1133-40.
24. Shen JS, Meng XL, Moore DF, Quirk JM, Shayman JA, Schiffmann R, Kaneski CR. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and upregulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. Mol Genet Metab 2008; 95:163-8.
25. Chevrier M, Brakch N, Celine L, Genty D, Ramdani Y, Moll S, Djavaheri-Mergny M, Brasse-Lagnel C, Laquerriere A, Barbey F, Bekri S. Autophagosome maturation is impaired in Fabry disease. Journal Autophagy 2010; 6(5):589-99.
26. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, Goldenhuys L, West M, Ferluga D, Vujkovic B, Howie AJ, Burns A, Reeve R, Waldek Stephen, Noël LH, Grünfeld JP, Valbuena C, Oliveria JP, Müller J, Breunig F, Zhang X, Warnock DG. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: Report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). Nephrol Dial Transplant 2010; 25(7):2168-77.



27. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007; 93(4):528-35.
28. Sudarshan R, Vijayabala GS. Fabry Disease. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2013; 22(1):142-52.
29. Mauer M, Kopp JB, Schiffmann R. Clinical features and diagnosis of Fabry disease. UpToDate. Massachusetts: Wolters Kluwer Health, 2013.
30. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(5): 767-76.
31. Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler MC, Tøndel C, Whitley C, Mauer M. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2011; 79:663-70
32. Oliveira JP. Staging of Fabry disease using renal biopsies. *Clin Ther* 2007; 29 Suppl A: 15-6. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(07\)80121-4](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(07)80121-4).
33. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, Serra AL, Maródi L, Mignani R, Cianciaruso B, Vujkovic B, Lemay R, Johnson DB, Waldek S, Warnock DG. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12):2220-8.
34. Trimarchi H, Canzonieri R, Schiel A, Costales-Collaguazo A, Politei J, Stern A, Paulero M, Rengel T, Andrews J, Forrester M, Lombi M, Pomeranz V, Iriarte R, Muryan A, Zotta E, Sanchez-Niño MD, Ortiz A. Increased urinary CD80 excretion and podocyturia in Fabry disease. *J Transl Med* 2016; 14:289.
35. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ. Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2102-11.
36. Vedder AC, Linthorst GE, Van Breemen MJ, Groener JEM, Bemelman FJ, Strijland A, Mannens M, Aerts G, Hollak. The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(1):68-78.
37. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP; Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93:112-28.
38. Nowak A, Koch G, Huynh-Do U, Siegenthaler M, Marti HP, Pfister M. Disease progression modeling to evaluate the effects of enzyme replacement therapy on kidney function in adult patients with the classic phenotype of fabry disease. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42(1):1-15.
39. Onishi A, Dyck PJ. Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. Histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol* 1974; 31(2):120-7.
40. Ries M, Bettis KE, Choyke P, Kopp JB, Austin HA, Brady RO, Schiffmann R. Parapelvic kidney cysts: A distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66(3):978-82.
41. Schiffmann R, Scott IJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease, *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91(439):48-52.
42. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38(11):750-60.
43. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennet GJ, Baron R, Sommer C, Møller AT, Hilz MJ. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: The report of an expert panel. *BMC Neurology* 2011; 11:61.
44. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40(1):8-17.
45. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events. Natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40(3):788-94.
46. Gündoğdu A, 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.
47. Kayıkçıoğlu M, Şimşek E, Uçar SK, Bayraktaroğlu S, Onay H, Sözmen E, Çoker M. Fabry disease: An overlooked diagnosis in adult cardiac patients. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017; 45(6):549-55.
48. Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20(1):8-14.
49. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003; 107(15):1978-84.
50. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Molecular genetics and metabolism* 2017; 122(3):19-27.

51. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119(4):524-9.
52. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linhorst GE, Desnick RJ. International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A: replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345(1):9-16.
53. Guinovart RM, Bielsa I, Pintos-Morell G, Ferrandiz C. Enfermedad de Fabry: Espectro clínico de los angioqueratomas. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(3):261-3.
54. Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, Bongiorno MR, Manco S, Gnarrà M, Morrone A, Cardinali G, Kovacs D, Aspite N, Linder D, Parini R, Feliciani C. Angiokeratoma: Decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *Br J Dermatol* 2012; 166(4):712-20.
55. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U, Bosshard NU, Steinmann B, Koppensteiner R. Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. *Lymphat Res Biol* 2003; 1(3):185-9.
56. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S; Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: Prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(12):1447-53.
57. Conti G, Sergi B. Auditory and vestibular findings in Fabry disease: A study of hemizygous males and heterozygous females. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 92(443):33-7.
58. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979; 97(4):671-6.
59. Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Barranger JA, Brady RO, Crystal RG. Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. *Am J Med* 1980; 68(6):898-905.
60. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, Deegan PB, Waldek S, Lachmann RH. Depression in adults with Fabry disease: a common and underdiagnosed problem. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:943-95.
61. Lidove O, Zeller V, Chicheportiche V, Meyssonier V, Sene T, Godot S, Ziza JM. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine* 2016; 83(4):421-6.
62. Foda MM, Mahmood K, Rasuli P, Dunlap H, Kiruluta G, Schillinger JF. High-flow priapism associated with Fabry's disease in a child: A case report and review of the literature. *Urology* 1996; 48(6):949-52.
63. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, Beck M, Ramaswami U, Linhart A, Gal A, Houge G, Widmer U, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Anemia is a new complication in Fabry disease: Data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int* 2005; 67(5):1955-60.
64. Fukutomi M, Tanaka N, Uchinoumi H, Kanemoto M, Nakao F, Yamada J, Kamei T, Takenaka T, Fujii T. Japanese patients with Fabry disease predominantly showing cardiac and neurological manifestation with novel missense mutation: R220P. *J Cardiol* 2013; 62(1): 63-9.
65. Elleder M1, Bradová V, Smíd F, Buděšínský M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, Ledvinová J, Bělohávek, Král V, Dorazilová V. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease, Virchows Arch Pathol Anat Histopathol 1990; 417(5):449-55.
66. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez AL, Eng CM, Tanaka H, Tei C, Desnick RJ. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 2003; 64:801-7.
67. Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC, Van Manen JG, Aerts JM, Boeschoten EW. Alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: A critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8):1581-4.
68. Ishii S, Kase R, Sakuraba H, Suzuki Y. Characterization of a mutant alphagalactosidase gene product for the late-onset cardiac form of Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197(3):1585-9.
69. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, Jabbour F, Beldjord C, de Mazancourt P, Germain DP. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genetics* 2016; 89(1):44-54.
70. Boscaro F, Pieraccini G, la Marca G, Bartolucci G, Luceri C, Luceri F, Moneti G. Rapid quantitation of globotriaosylceramide in human plasma and urine: A potential application for monitoring enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2002; 16(16):1507-14.
71. Biberoğlu G. Fabry hastalığında laboratuvar tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2012; 21 Suppl: 24-7.
72. Winchester B, Young E. Biochemical and genetic diagnosis of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. 1st ed. Oxford: Oxford Pharma Genesis, 2006.
73. Boutin M, Gagnon R, Lavoie P, Auray-Blais C. LC-MS/MS analysis of plasmalyso-Gb(3) in Fabry disease. *Clin Chim Acta* 2012; 414:273-80.

74. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, Wijburg FA, Kuiper S, Bergh Weerman MA, Groener JE, Poorthuis BJ, Hollak CE, Aerts JM. Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802(9):741-8.
75. Ezgü F. Lizozomal depo hastalıklarının tanı, izlem ve tedavilerinin düzenlenmesinde moleküler analizlerin önemi. *J LSD* 2010; 2(1):40-3.
76. Kleijer WJ, Hussaarts-Odijk LM, Sachs ES, Jahoda MG, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi. *Prenat Diagn* 1987; 7(4): 283-7.
77. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, Timmermans J, Weidemann F, West ML, Biegstraaten M, Depres Lekanne RH, Florquin S, Postema PG, Tomberli B, van der Wal AC, Bergh Weerman M, Hollak CE. 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; 177:400-8.
78. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138(4):338-46.
79. Gordon KE, Ludman MD, Finley GA. Successful treatment of painful crises of Fabry disease with low dose morphine. *Pediatr Neurol* 1995; 12(3):250-1.
80. MacDermot J, MacDermot KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: Pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol* 2001; 429(1-3):121-5.
81. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD005454.
82. 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(9):887-91.
83. 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; 8:539-48.
84. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, et al. eds. *GeneReviews®* [Internet]. August 2002. Erişim Adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>. Erişim Tarihi:01.01.17.
85. Politei JM. Can we use statins to prevent stroke in Fabry disease? *J Inherit Metab Dis* 2009; 32(4):481-7.
86. Crosbie TW, Packman W, Packman S. Psychological aspects of patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32(6):745-53.
87. Lidove O, Joly D, Barbey F, Bekri S, Alexandra JF, Peigne V, Jaussaud R, Papo T. Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: A comprehensive review of literature. *Int J Clin Pract* 2007; 61(2):293-302.
88. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, Ten Berge IJ, Groener JE, Aerts JM, Wanner C, Hollak CE. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: Effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab* 2008; 94(3):319-25.