



# Fabry hastalığı: Bir olgu sunumu ve angiokeratomlara algoritmik yaklaşım

*Fabry disease: A case report and algorithmic approach to angiokeratomas*

Aslı Aksu Çerman, Janset Erkul Arıcı, İlknur Kıvanç Altunay, Cuyan Demirkesen\*,  
Nihal Aslı Küçükünal

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
\*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Özet

Fabry hastalığı, lizozomal  $\alpha$ -galaktozidaz A enzimindeki eksikliğe bağlı olarak vücutta glikosfingolipidlerin birikiminin olduğu, x'e bağlı resesif geçişli bir metabolik depo hastalığıdır. Diffüz anjiokeratomlar Fabry hastalığının belirleyici bir kutanöz bulgusu olmakla birlikte bu hastalığa özgü değildir. Biz bu olgu sunumunda Fabry hastalığı olan bir olgunun özelliklerini inceleyip, anjiokeratomlara tanısallaşım yaklaşımını gözden geçirdik. (Türkderm 2014; 48: Özel Sayı 2: 97-100)

**Anahtar Kelimeler:** Fabry hastalığı, angiokeratom, globotriaosylceramid

## Summary

Fabry disease is an x-linked recessive metabolic storage disorder due to the deficiency of lysosomal  $\alpha$ -galactosidase A, and the subsequent accumulation of glycosphingolipids, throughout the body. The presence of diffuse angiokeratomas in Fabry disease is a cutaneous hallmark but it is not a specific one. In this case report, we observed the features of a case of Fabry disease and reviewed the diagnostic approach to angiokeratomas. (Turkderm 2014; 48: Suppl 2: 97-100)

**Key Words:** Fabry disease, angiokeratoma, globotriaosylceramide

## Giriş

Fabry hastalığı,  $\alpha$ -galaktozidaz A genindeki (GLA) mutasyondan kaynaklanan, X'e bağlı resesif geçişli bir lizozomal depo hastalığıdır.  $\alpha$ -galaktozidaz A enzimindeki ( $\alpha$ -Gal A) eksiklikten dolayı başta globotriaosylceramide (Gb3) olmak üzere glikosfingolipidler tüm dokularda ve özellikle vasküler endotelde birikerek ilerleyici organ yetmezliklerine neden olur<sup>1</sup>. Fabry hastalığının prevalansı 117000 doğumda 1 ve 40000 erkekte 1 olarak tahmin edilmektedir ancak gerçek prevalansı bilinmemektedir<sup>2</sup>. Derideki diffüz anjiokeratomlar hastalığın karakteristik bulgusu olmakla birlikte Fabry hastalığına özgü değildir. Bu olgu sunumunda Fabry hastalığı olarak değerlendirilen bir olgu, nadir olması

nedeniyle sunuldu ve angiokeratomlara algoritmik yaklaşım incelendi.

## Olgu Sunumu

Yirmi dört yaşındaki erkek hastanın 7 yıldır olan, dudaklar, dudak mukozası, avuç içleri, el ve ayakta periungal alanlarda, dirsek çevresi, gövde yan kısımları, genital bölge ve bacaklarda çok sayıda, basmakla solmayan kırmızı-mor renkli, punktat telenjektatik papülleri mevcuttu (Resim 1). Annesinde böbrek yetmezliği ve diyalize girme öyküsü olan hastanın, çocukluktan beri az terlediği ve son zamanlarda el ve ayaklarda yanma, ağrı şikayeti olduğu öğrenildi. Nörolojik muayene ve EMG sonuçlarıyla bu yakınmalar akroparestezi

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Aslı Aksu Çerman, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Gsm: +90 542 619 69 19 E-posta: aksuasli@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 04.12.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.02.2014

olarak değerlendirildi. Hastanın lezyonlarından alınan punch biyopsinin histopatolojik incelemesinde akantotik ve hiperkeratotik epidermisin hemen altında, papiller dermiste sırt sırta vermiş dilate damarlar izlendi. Lezyonun her iki yanında rete ridgelerin uzamasına bağlı kollaret oluşumu görüldü (Resim 2). Mevcut bulgular eşliğinde lezyonlar anjiokeratom ile uyumlu bulundu. Hastanın kraniyal MR, EKG ve EKO bulguları normal olarak değerlendirildi. Oftalmolojik muayenede, retinal vasküler tortiosite ve çap artışı görüldü. Tam idrar tetkiki ve 24 saatlik idrar incelemesinde hafif proteinüri vardı, üriner USG normal sınırlardaydı. Hastanın,  $\alpha$ -Gal A enzim düzeyi düşük olarak saptandı. Tüm gen dizi analizinde GLA geninde p.C56Y (c.167G>A) mutasyonu mevcuttu. Bu bulgularla Fabry hastalığı tanısı koyuldu ve enzim replasman tedavisi başlandı.

## Tartışma

Fabry hastalığından sorumlu mutasyonlar Xq22 üzerinde lokalizedir ve 500'ün üzerinde farklı GLA mutasyonu tanımlanmıştır. Kesin tanısı erkeklerde  $\alpha$ -Gal A enzim eksikliğinin gösterilmesi veya GLA genindeki mutasyonun gösterilmesi ile koyulur<sup>3,4</sup>. Ancak heterozigot kadınlarda gelişigüzel X kromozom inaktivasyonu nedeniyle genellikle hafif azalmış veya normal enzim aktivitesi görülür. Bu nedenle kadınlarda GLA genindeki mutasyonun gösterilmesi Fabry hastalığının tanısının kesinleştirilmesi için zorunludur<sup>5</sup>.

Fabry hastalığında enzim eksikliği nedeniyle dermisen endotelial hücrelerinde, fibroblastlarında, perisitlerde, vasküler düz kas hücrelerinde, renal epitelyal hücreler, myokardial hücreler, nöronal hücreler ve korneada glikolipid birikimleri oluşur<sup>6</sup>. Bu birikimler damarlarda lümeneye doğru şişkinlik oluşmasına, dolayısıyla iskemi ve infarkta neden olan darlık ve dilatasyona neden olur<sup>1,2</sup>. Bu patofizyolojik mekanizma hastalığın multisistemik doğasını açıklamaktadır.

Laralde ve ark.<sup>7</sup> yaptığı bir çalışmaya göre hemizigot erkeklerde en erken semptom akral ağrı ve en erken belirti anjiokeratomların ortaya çıkmasıdır. Fabry hastalığında erken çocukluk çağlarında başlayan akroparesteziler hastaların %70-80'inde mevcuttur<sup>8</sup>. Bununla birlikte stres, hastalık, sıcaklık değişimleri ve egzersiz ile tetiklenen ağrı krizleri görülebilir. Fabry hastalarında iskemik felç riski de artmıştır ve normal popülasyona göre daha genç yaşlarda görülmektedir. Bunlar dışında hemiparezi, nistagmus, dizartri, tinnitus, iştme kaybı ve diplopi hastalığın diğer nörolojik komplikasyonlarıdır<sup>9</sup>. Bulantı, kusma, diyare, postprandiyal şişkinlik, kilo almada zorluk gastrointestinal bulgular arasındadır<sup>2</sup>. Gözlerde korneada belirgin girdap şeklinde opasiteler, kornea vertisillata, katarakt, konjonktival ve retinal damarlarda dilatasyon ve tortiosite gibi vasküler değişiklikler sık görülür<sup>10</sup>. Başlıca kardiyak bulguları ise sol ventrikül hipertrofisi, mitral kapak yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati ve iletim kusurlarıdır<sup>6</sup>. Fabry hastalığında ölümlerin ve yaşam kalitesindeki azalmanın en önemli nedenlerinden birisi ciddi kardiyak bozukluklardır<sup>11</sup>. Fabry hastalığında geç adolesan dönemde görülen proteinüri, böbrek fonksiyon bozukluğunun ilk belirtisidir. İdrarda, albüminürinin yanı sıra, polaroskopi ile "Malta Haçı" şeklinde maddeler ve sedimentte "mulberry hücreleri" şeklinde glikolipidler görülebilir<sup>2,12</sup>. Daha ilerleyen dönemlerde böbrek yetmezliği önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Fabry hastalığında ortalama yaşam beklentisi kısadır ve genellikle 4.-5. dekatlarda ölüm görülmektedir.

Anjiokeratomlar erkeklerin %66'sında, kadınların %36'sında vardır<sup>13</sup>. Klasik olarak erkeklerde en erken ortaya çıkan bulgudur ve çocukluk

çağında el, diz, el bileği ve gövde yanlarında gözlenir. Adolesan dönemde sayıları artar ve penis, skrotum ve inguinal alanlar gibi genital bölgelerde ortaya çıkar. İlerleyen yaşlarda dudaklar, umblikus, periungual alanlar ve avuç içlerinde de izlenir. Anjiokeratomların sayısı kadınlarda erkeklere göre daha azdır ve bunlar sıklıkla sırtın üst kısmı, göğüs ve nadiren genital bölgededir<sup>14</sup>.

Fabry hastalığında ikinci sık deri bulgusu telenjektazilerdir ve en yaygın olarak foto hasarlı bölgelerde görülür. Diğer dermatolojik bulgular arasında ekstremitelerde lenfödem, en sık hipohidroz olmak üzere terleme anormallikleri ve buna bağlı sıcak intoleransı bulunur<sup>2,13</sup>.

Diffüz anjiokeratomlar Fabry hastalığına özgü değildir. Fucosidosis, sialidosis, GM1 gangliosidosis, galactosialidosis,  $\beta$ -mannosidose, Schindler hastalığı tip 2, aspartylglucosaminuria gibi diğer nadir lizozomal depo hastalıklarında da görülür<sup>14,15</sup>. Diğer anjiokeratom nedenleri incelenecek olursa:

İdiopatik anjiokeratoma corporis diffusum (Fabry sine Fabry), herhangi bir alta yatan enzim defekti olmaksızın vücutta yaygın anjiokeratomlarla karakterizedir<sup>16</sup>.

Anjiokeratoma Mibelli, genellikle 10-15 yaşlarındaki kadınlarda el ve ayakların dorsumunda asemptomatik, grube mavi-siyah papüller şeklinde görülür. Gelişiminde ailesel yatkınlık, donma, akrosiyanoz ve travma rol oynayabilir<sup>1,14</sup>.

Lokalize genital anjiokeratom (Fordyce anjiokeratom), 50 yaş üstündeki erkeklerin %15'inde görülür. Varikozel, herni, genitoüriner sistem tümörleri, travma ve tromboflebitle ilişkili olabilir. Benzer lezyonlar ileri yaşlardaki kadınlarda gebelik, vulval varikozite ve histerektomi gibi predispozan faktörler sonucunda ortaya çıkabilir<sup>1,15</sup>.

Soliter ve multipl anjiokeratom, genellikle 20-40 yaşlarında, her iki cinsiyette eşit oranda ve herhangi bir vücut alanında görülebilen lezyonlardır<sup>16</sup>.

Anjiokeratoma circumscripsum naeviformis, gövde veya alt ekstremitelerde unilaterale plak şeklinde görülür. Çoğu olguda doğumda lezyon vardır, ancak bazen çocukluk veya erişkin dönemde de ortaya çıkabilir<sup>17</sup>.

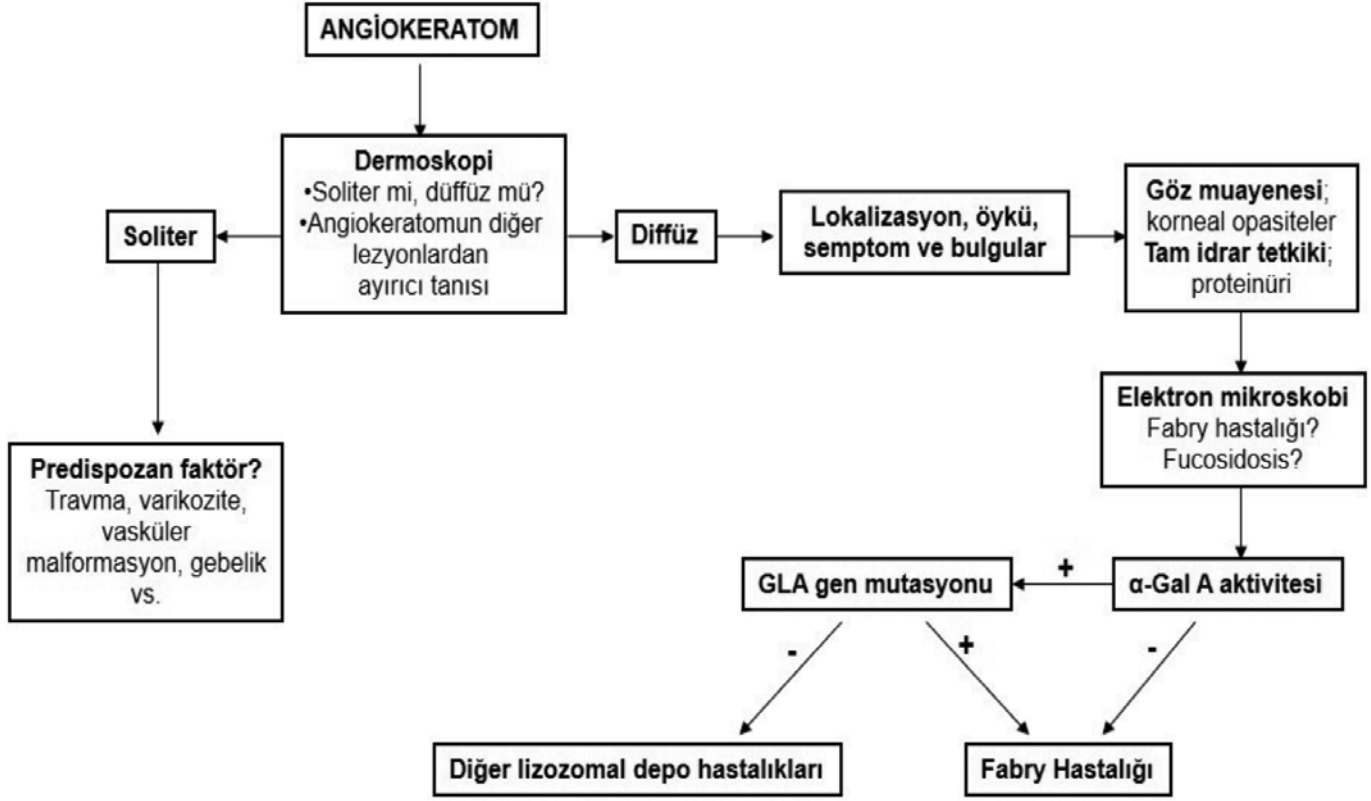
Bunların yanı sıra konnektif doku hastalıkları, herediter hemorajik telenjektazi tip 1, Cobb sendromu, Klippel-Trenaunay sendromu, tuberoskleroz, nevus flammeus, kavernoöz hemangiomda da anjiokeratom benzeri lezyonlar olabilir<sup>14,15</sup>.

Anjiokeratomu olan bir hasta, tanı ve ayırıcı tanı yönünden değerlendirilirken ilk basamak lezyonların sayısı ve dağılımına bakmaktır (Tablo 1). Dermoskopi çıplak gözle görülemeyen multipl lezyonları saptamada ve ayrıca soliter lezyonların, melanositik nevus, spitz nevus, malin melanom, pigmente bazal hücreli karsinom, seboreik keratoz, dermatofibrom ve diğer vasküler lezyonlardan ayırımında yardımcı olabilir. Histopatolojik inceleme de tanının doğrulanması açısından önemlidir.

Lokalize lezyonlarda predispozan faktörler açısından öykünün derinleştirilmesi gereklidir. Semptomlar, bulgular ve aile öyküsü Fabry hastalığı veya diğer lizozomal depo hastalıklarını düşündürüyorsa diğer organ tutulumları açısından ek tetkikler yapılmalı, enzim düzeyi ve/veya gen mutasyonu araştırılmalıdır. Proteinüri taraması için idrar analizi veya kornea vertisillata için göz muayenesinin yapılması hem maliyeti düşük hem de tanı için yol gösterici tetkiklerdir<sup>14,18</sup>.

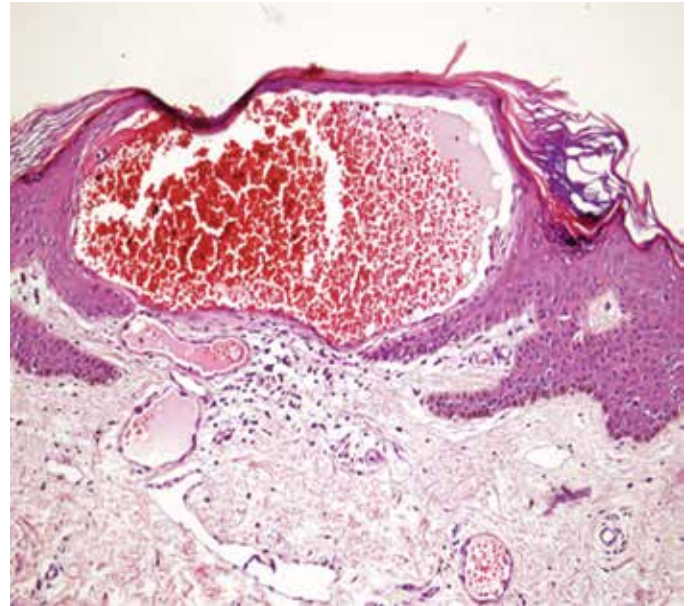
Fabry hastalığında deri biyopsisinin elektron mikroskopuyla incelemesinde "zebra cisimcikleri" diye adlandırılan lamellar yapıda intrasitoplazmik vakuoler inklüzyon cisimcikleri görülür.

**Tablo 1.** Angiokeratomlara algoritmik yaklaşım



**Resim 1.** Periungual alanlarda (a), dudakta (b), uyluk, glutea (c) ve genital bölgedeki (d) angiokeratomların klinik görünümü

Elektron mikroskopuyla inceleme Fabry hastalığını diğer lizozomal depo hastalıklarından özellikle fucosidosisden ayırmada yardımcı olabilir. Fucosidosisde lizozomların boş görülmesi tanısal olarak önemlidir<sup>2,19</sup>.



**Resim 2.** Hiperkeratotik ve akantotik epidermisin altında geniş, kistik görünümde, içinde eritrositler izlenen kapiller damarlar. Papiller dermiste sırt sırta vermiş dilate damarlar (HEX200)

Bizim hastamızda yaygın angiokeratomların ve ellerde akroparestezilerin oluşu Fabry hastalığını düşündürdü. Bu bulgulara hafif proteinüri ve göz bulguları eşlik ediyordu. Hastada bakılan  $\alpha$ -Gal A enzim düzeyinin düşük çıkması ve gen mutasyonu analizi

sonuçlarıyla Fabry hastalığı tanısı konuldu ve enzim replasman tedavisine başlandı.

Enzim replasman tedavisi, irreversibl organ hasarı başlamadan önce hastalığın ilerleyişini durdurabilir. Bu yüzden Fabry hastalığında erken tanı ve tedavi önemlidir<sup>20,21</sup>. Sonuç olarak yaygın anjiokeratomları olan hastalarda diğer ayırıcı tanıların yanısıra Fabry hastalığı da akılda bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM:  $\alpha$ -galactosidase A deficiency: Fabry disease. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Ed. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D. 8'inci Baskı. New York, 2001: 3733-74.
2. Germain DP: Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30.
3. Kim DH, Kim SY, Im M, Lee Y, Seo YJ, Lee JH: A novel frameshift mutation of galactosidase-alpha in Fabry disease restricted to dermatologic manifestations. Ann Dermatol 2013;25:95-8.
4. Ashton-Prolla P, Ashley GA, Giugliani R, Pires RF, Desnick RJ, Eng CM: Fabry disease: comparison of enzymatic, linkage, and mutation analysis for carrier detection in a family with a novel mutation (30delG). Am J Med Genet 1999;84:420-4.
5. Linthorst GE, Poorthuis BJ, Hollak CE: Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results. J Am Coll Cardiol 2008;51:2082-3.
6. Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M: Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:147-9.
7. Larralde M, Boggio P, Amartino H, Chamoles N: Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. Arch Dermatol 2004;140:1440-6.
8. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, et al: Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. BMC Neurol 2011;11:61.
9. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, et al: Neurological complications of Anderson-Fabry disease. Curr Pharm Des 2013;19:6014-30.
10. Sivley MD: Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. Optom Vis Sci 2013;90:63-78.
11. Duro G, Musumeci MB, Colomba P, Zizzo C, Albeggiani G, Mastromarino V, et al: Novel  $\alpha$ -galactosidase A mutation in patients with severe cardiac manifestations of Fabry disease. Gene 2014;535:365-9.
12. Branton M, Schiffmann R, Sabnis S, et al: Natural history of Fabry renal disease: influence of  $\alpha$ -galactosidase-A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore) 2002;81:122-38.
13. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, et al: Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. Br J Dermatol 2007;157:331-7.
14. Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, et al: Angiokeratoma: decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. Br J Dermatol 2012;166:712-20.
15. Mittal R, Aggarwal A, Srivastava G: Angiokeratoma circumscriptum: a case report and review of the literature. Int J Dermatol 2005;44:1031-4.
16. Filmiani M, Mazzatenta C, Rubegni P, Andreassi L: Idiopathic angiokeratoma corporis diffusum. Clin Exp Dermatol 1997;22:205-6.
17. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Ghoshal L, Haldar S: Angiokeratoma circumscriptum naeviforme: a case report of a rare disease. Dermatol Online J 2011;17:11.
18. Massi D, Martinelli F, Batini ML, Comin CE, Franchi A, Gioia O, Santucci M: Angiokeratoma corporis diffusum (Anderson-Fabry's disease): a case report. JEADV 2000;14:127-30.
19. Fleming C, Rennie A, Fallowfield M, McHenry PM: Cutaneous manifestations of fucosidosis. Br J Dermatol 1997;136:594-7.
20. Rozenfeld P, Neumann PM: Treatment of Fabry disease: current and emerging strategies. Curr Pharm Biotechnol 2011;12:916-22.
21. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE: Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. Orphanet J Rare Dis 2013;8:47.