



Fabry Hastalığı İlişkili Oküler Bulgular: Türkiye'deki Üçüncü Basamak Göz Kliniğinden Bir Çalışma

Ocular Manifestations of Fabry Disease: Report from a Tertiary Eye Care Center in Türkiye

İlayda Korkmaz*, Sema Kalkan Uçar**, Hüseyin Onay***, Eser Yıldırım Sözmen****, Mahmut Çoker**, Melis Palamar*

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

***Multigen Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi, İzmir, Türkiye

****Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Türkiye'deki üçüncü basamak bir göz kliniğine başvuran Fabry hastalığı (FH) tanılı hastaların oftalmolojik bulgularının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif, kesitsel çalışmaya FH tanısı almış 15 hastanın 30 gözü dahil edildi. FH tanısı klinik bulgular, genetik analiz ve biyokimyasal değerlendirmeye dayanılarak konuldu. Tüm katılımcılara detaylı oftalmolojik muayene yapıldı, FH'ye ait tipik göz bulguları (kornea vertisillata, konjonktival anevrizma, katarakt, retinal vasküler tortiyosite) özel olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

Bulgular: Ortalama yaş 45 ± 17 yıl (aralık: 22-75 yıl) olup, kadın/erkek oranı 2/3 idi. Tüm hastalarda konjonktival vasküler tortiyozite saptandı, 12 (%80) hastada konjonktival anevrizma bulunmaktaydı. On hastada (%66,6) kornea vertisillata, 4 hastada (%26,6) lens opasifikasyonu, 8 hastada (%53,3) retinal vasküler tortiyozite mevcuttu. Tüm hastalarda en az iki farklı göz tutulumu vardı; bunların çoğunluğunu (3 heterozigot/7 hemizigot) kornea vertisillata ve konjonktival vasküler anomali birlikteliği oluşturmaktaydı. Beş hemizigot hastada (%33,3) konjonktiva, kornea ve retina tutulumu birlikteydi. Bir hemizigot hastada FH ile ilişkili tüm oftalmolojik bulgular her iki gözde saptandı.

Sonuç: Bu çalışma Türkiye'de FH'ye spesifik oftalmolojik bulguların bildirildiği ilk çalışmadır. Kornea vertisillata, FH'nin en karakteristik oftalmolojik bulgusu olarak kabul edilse de, hastaların yaklaşık üçte birinde saptanmamıştır. Ayrıca, FH'nin bir diğer iyi bilinen oftalmolojik bulgusu olan katarakt da hastaların yalnızca %26,6'sında mevcuttu. Konjonktival vasküler anomali FH'de izole olarak oldukça nadir

görüldürken, diğer göz bulgularının önemli bir kısmına eşlik etmekteydi. Dolayısıyla, gözden kaçabilecek hafif belirtilerin tanınması ve diğer bulgular ile birlikteliklerinin özel olarak dikkate alınması, FH ilişkili oftalmolojik bulguların tanılmasını artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Kornea vertisillata, konjonktival anevrizma, Fabry kataraktı, Fabry hastalığı, metabolik hastalıklar

Abstract

Objectives: To report ocular manifestations in patients with Fabry disease (FD) from a tertiary eye care center in Türkiye.

Materials and Methods: This prospective, cross-sectional study included 30 eyes of 15 patients with FD. The diagnosis of FD was made based on a combination of clinical findings, genetic analysis, and biochemical evaluation. All participants underwent a detailed ophthalmic examination with special focus on the typical ocular features of FD (cornea verticillata, conjunctival aneurysms, cataract, retinal vessel tortuosity).

Results: The mean age was 45 ± 17 years (range: 22-75 years), with a female/male ratio of 2:3. All patients had tortuous conjunctival vessels and 12 patients (80%) had conjunctival aneurysms. Cornea verticillata was present in 10 patients (66.6%), lens opacification in 4 patients (26.6%), and retinal vascular tortuosity in 8 patients (53.3%). All patients had at least two different ocular findings; most (3 heterozygotes/7 hemizygotes) had a combination of corneal verticillata and conjunctival vessel abnormality. The conjunctiva, cornea, and retina were affected together in 5 hemizygous patients (33.3%). One hemizygous patient had all FD-related ocular manifestations in both eyes.

Conclusion: To our knowledge, this study is the first to describe the ocular manifestations of FD in the Turkish population. Although cornea verticillata is considered a hallmark of FD, it was absent in approximately one-third of patients. Moreover, cataract, another well-known feature of FD, was present in only 26.6% of the patients. Conjunctival vascular abnormality alone seems to be quite rare in FD, although it often accompanies other ocular manifestations. Therefore, recognition of other mild findings and special consideration of their associations may increase the diagnostic value of ocular findings in FD.

Keywords: Cornea verticillata, conjunctival aneurysm, Fabry cataract, Fabry disease, metabolic diseases

Cite this article as: Korkmaz İ, Kalkan Uçar S, Onay H, Yıldırım Sözmen E, Çoker M, Palamar M. Ocular Manifestations of Fabry Disease: Report from a Tertiary Eye Care Center in Türkiye. Turk J Ophthalmol 2024;54:127-132

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Melis Palamar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: melispalamar@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-2494-0131

Geliş Tarihi/Received: 20.02.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 29.05.2024

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.09482

Giriş

Fabry hastalığı (FH), prevalansı erkeklerde 1/40.000-1/60.000 ve kadınlarda 1/339.000 olan nadir bir X'e bağlı lizozomal depo hastalığıdır.¹ Alfa-galaktosidaz A enziminin (α -Gal) yokluğu veya eksikliğine bağlı glikosfingolipid metabolizmasının bozulması ile karakterizedir. FH'de α -Gal geninde (*GLA*) çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır.^{2,3} Etkilenen erkekler, yalnızca bir hastalığa özgü alele sahip oldukları için hemizigot olarak tanımlanırlar. Genellikle saptanabilir düzeyde α -Gal enzim aktivitesine sahip olmadıkları için, hastalığın tipik klinik tablosu erkeklerde daha belirgin şekilde görülür. Bununla birlikte, etkilenen kadınlar heterozigot olarak tanımlanmaktadır. Erkeklerden farklı olarak, çarpık X inaktivasyonu nedeniyle klinik belirtiler asemptomatik ile ileri evre hastalık arasında olabilir.^{4,5}

FH'de kardiyopati, nöropati ve serebrovasküler hastalıklar morbidite ve mortaliteyi artıran en ciddi klinik bulgulardır.^{4,5} Oftalmolojik tutulum FH'de oldukça sık görülmesine ve hastalığın erken belirtileri arasında yer almasına rağmen sıklıkla gözden kaçmaktadır. Bununla birlikte, oftalmolojik bulgular ve görülme sıklıkları hakkında bilgi sahibi olmak FH'nin erken ve doğru tanısında yararlı olabilir.⁶ Literatürde FH ile ilişkili oküler bulgularla ilgili veriler sınırlıdır ve mevcut çalışmalar çoğunlukla ABD, Kanada ve Avrupa ülkelerinden hastaları kapsamaktadır.^{7,8,9,10} Türk popülasyonunda FH ile ilgili bazı makaleler olmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla, hastalığın oftalmolojik tutulumuna özgü bir çalışma bulunmamaktadır.^{11,12} Bu çalışmanın amacı, Türkiye'den üçüncü basamak bir göz hastalıkları kliniğine başvuran FH'li hastaların oftalmolojik bulgularını bildirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif, kesitsel çalışma için Ege Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar numarası: 24-1.1T/33, tarih: 25.01.2024) ve çalışma süresince Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya Ege Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Bölümü ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan sevk edilen hastalar dahil edildi. Tüm hastalar FH tanısı almış ve kapsamlı sistemik muayenenin bir parçası olarak Ege Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne sevk edilmişti. Tanı, klinik bulgular, moleküler genetik analiz ve biyokimyasal tetkiklerin sonuçlarına dayanarak konuldu.

Sistemik bulguları içeren kapsamlı öykü alındı ve yaş ve cinsiyet gibi demografik veriler kaydedildi. Tüm hastalara biyomikroskop ile ön segment muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü ve pupil dilatasyonu yapılarak fundus muayenesinden (bir damla %1 tropikamid [Tropamid 1%, Bilim İlaç, Türkiye]) damlatıldıktan sonra) oluşan ayrıntılı oftalmolojik değerlendirme yapıldı. FH'nin kornea vertisillata, konjonktival anevrizmalar, konjonktival damar tortiyozitesi, lens opasifikasyonu varlığı ve mevcutsa tipi ve retinal damar tortiyozitesi gibi tipik klinik özellikleri

spesifik olarak analiz edildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), minimum rezolüsyon açısının logaritması (LogMAR) olarak kaydedildi. Göz kuruluğu tanısı için gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve Schirmer 1 testleri yapıldı.

FH ile ilişkili olmayan kronik sistemik hastalığı olan (bağ dokusu bozuklukları, diyabet vb. dahil), diğer hastalıklar için herhangi bir topikal veya sistemik tedavi alan ve oküler travma veya eşlik eden oküler hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Windows için IBM SPSS Statistics, sürüm 25,0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, sayı ve yüzde olarak verildi.

Bulgular

FH ile ilişkili oküler bulguları olan 15 hastanın 30 gözü çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş 45 ± 17 yıl (aralık, 22-75 yıl), kadın erkek oranı 2:3 idi (Tablo 1).

Olgu öykülerinde 4 hastanın (%26,6) ailesinde FH öyküsü olduğu saptandı. Altı heterozigot kadın hastanın dördü asemptomatikti. FH'nin sistemik tutulumlarının sayısı ve şiddeti (kardiyak, renal ve nörolojik) hemizigot erkeklerde kadınlardan daha yüksekti. Dokuz hastada (%60) biyokimyasal analizde α -Gal aktivitesi düşük bulundu ve genetik analiz tanıyı doğruladı. Geri kalan 6 hastada (%40) α -Gal aktivitesi normal sınırlardaydı ve genetik analizde *GLA* mutasyonu saptanarak FH tanısı doğrulandı. Bir hasta oftalmolojik bulgular açısından muayene edildiğinde enzim replasman tedavisi (ERT) alıyordu.

Ortalama EİDGK $0,03 \pm 0,06$ LogMAR (aralık, 0-0,2 LogMAR) idi.

FH'nin en sık görülen oftalmolojik bulgusu konjonktival damar değişiklikleriydi. Bulber konjonktival damarların tortiyozitesinde bilateral artış tüm hastalarda mevcuttu. Ayrıca 12 hastanın 24 gözünde (%80) konjonktival sakküler anevrizmalar görüldü (Şekil 1A).

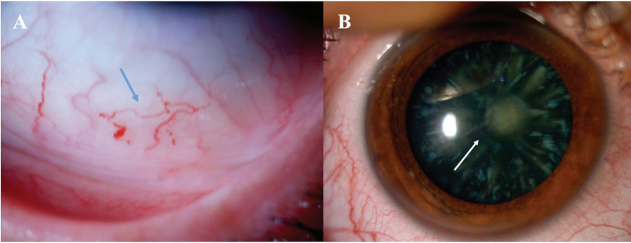
On hastanın (%66,6) 20 gözünde kornea vertisillata mevcuttu (Şekil 2).

On beş hastanın 4'ünde (%26,6) lens opasifikasyonu görüldü. Lens opasifikasyonu olan hastaların medyan yaşı 38,5 yıl (ortalama, 40,2; standart sapma, 16,4; aralık, 22-62 yıl) idi. Hastalardan birinde, tipik "Fabry kataraktı" ile uyumlu olarak arka lens kapsülü seviyesinde bilateral "tekerlek parmağı" şeklinde katarakt vardı (Şekil 1B). Hastanın görme keskinliği bilateral etkilendi (sağ: 0,20; sol: 0,10 LogMAR). Bir hastada ön subkapsüler alan düzeyinde, görme keskinliğini etkilemeyen (her iki gözde 0,00 LogMAR) bilateral sektörel, kama şeklinde, beyaz katarakt mevcuttu. İki hastada mavi nokta (serulen) kataraktı vardı. Bu hastalardan birinde lens çevresinde bilateral simetrik opasifikasyonlar mevcuttu ancak görme keskinlikleri etkilenmemişti (her iki gözde 0,00 LogMAR). Diğer hastada kataraktlı gözde EİDGK 0,20 LogMAR idi ve diğer göz 39 yaşında başka bir merkezde opere edilmişti ve psödofaktı. Kataraktı olan ve olmayan hastalar arasında yaş açısından anlamlı

Tablo 1. Olguların özellikleri

Hasta numarası	Tanı yaşı (yıl)	Erkek (E)/ kadın (K)	Kornea vertisillata	Konjonktival tortiozite	Sakküler konjonktival dilatasyonlar	Katarakt	Retinal tortiozite	Mutasyon	ACMG sınıflandırması
P1	25	E	+	+	+	-	+	p.P112L (c.335G>T)	Olasılıkla patojenik
P2	75	E	+	+	+	-	+	p.P112L (c.335G>T)	Olasılıkla patojenik
P3	52	E	+	+	+	-	-	p.G328V (c.983 G>T)	Patojenik
P4	28	E	+	+	+	-	+	p.R342X (c.1024C>T)	Patojenik
P5	22	K	+	+	+	+	-	c.963_964delinsCA (p.Q321_D322_delins HN)	Önemi bilinmeyen varyant
P6	38	E	+	+	+	+	+	c.719_720insA (p.S241EfsX9)	Olasılıkla patojenik
P7	62	K	-	+	+	+	-	p.A143T (c.427G>A)*	Olasılıkla patojenik
P8	44	E	-	+	+	-	-	p.A143T (c.427G>A)*	Olasılıkla patojenik
P9	54	E	+	+	+	-	-	p.Y216C (c.647A>G)	Patojenik
P10	34	E	+	+	+	-	+	p.R227X (c.679C>T)	Patojenik
P11	39	K	-	+	+	+	+	p.R118C (c.352C>T)	Olasılıkla patojenik
P12	74	K	+	+	-	-	-	p.Y216C (c.647A>G)	Patojenik
P13	38	K	-	+	-	-	-	p.A143T (c.427G>A)*	Olasılıkla patojenik
P14	62	K	+	+	+	-	+	p.R227X (c.679C>T)	Patojenik
P15	31	E	-	+	-	-	+	p.A143T (c.427G>A)*	Olasılıkla patojenik

*Hastaların tanısı sırasında bu varyantın hastalığa neden olan bir varyant olduğu kabul ediliyordu, ancak son sınıflandırmalarda bu varyantın "benign" bir varyant olduğu kabul edildi (PMID: 37937776). ACMG: Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji



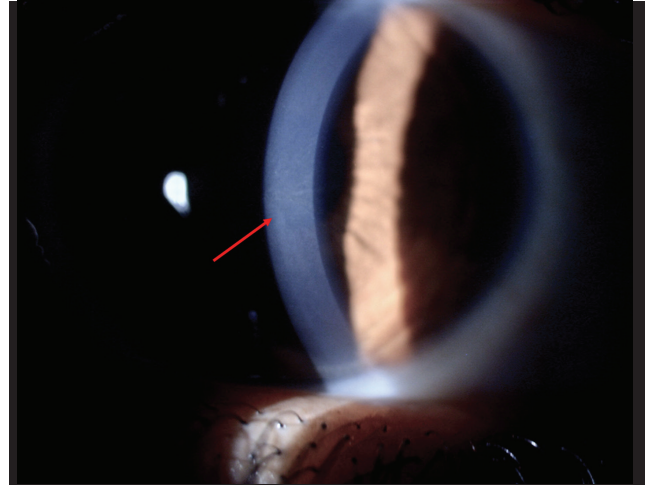
Şekil 1. Fabry hastalarında izlenen oküler bulguların temsili fotoğrafları. (A) Mavi ok konjonktival vasküler tortioziteyi ve anevrizmal dilatasyonları göstermektedir, (B) beyaz ok Fabry kataraktına işaret etmektedir

fark yoktu ($p>0,05$).

On beş hastanın 8'inde (%53,3) en sık rastlanan retina bulgusu vasküler tortioziteydi. Bu değişiklikler tüm hastalarda bilateral ve simetrikti (Şekil 3).

Tüm hastalarda en az iki farklı oküler FH bulgusu vardı; hastaların %66,6'sında (3 heterozigot kadın ve 7 hemizigot erkek) kornea vertisillata ve konjonktival vasküler anomali birlikteydi. Beş hastada (%33,3) konjonktiva, kornea ve retina birlikte etkilenmiş olup bu hastaların tamamı hemizigot erkekti. Kornea vertisillata, konjonktival vasküler anomaliler, katarakt ve retinal vasküler tortiozite dahil olmak üzere Fabry ile ilişkili tüm oküler bulgular sadece 1 hemizigot erkek hastada bilateral olarak mevcuttu.

Ortalama GKZ 8 ± 3 s (aralık, 4-10 s) idi. Ortalama Schirmer 1 sonucu $26,3\pm 5,4$ mm (aralık, 19-30 mm) idi. Bir hastada bilateral kuru göz mevcuttu. Hastaya prezervansız yapay gözyaşı

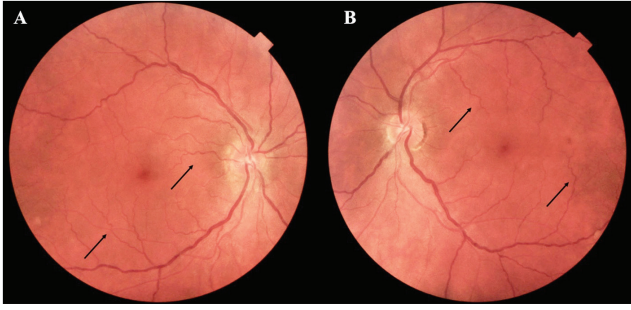


Şekil 2. Fabry hastalığı olan bir hastada kornea vertisillata. Kırmızı ok, merkezi korneadan radyal olarak çıkan sarmal benzeri gri opasiteleri göstermektedir

damlası (Eyesil SD, Sifi, İtalya) başlandı.

Tartışma

FH, çok sayıda organı etkileyen, son derece nadir, kalıtsal bir lizozomal depo hastalığıdır. Yaşamı tehdit eden başlıca belirtiler kardiyopati, nöropati ve serebrovasküler hastalıklardır.^{13,14} FH'de oftalmolojik tutulum ihmal edilebilir düzeyde olmasa da, hafif görsel bulgu ve belirtilerle karakterize olduğu için genellikle hafife alınmaktadır. Bu nedenle FH ilişkili oftalmolojik



Şekil 3. Fabry hastalığı olan bir hastanın (A) sağ ve (B) sol gözü. Siyah oklar, arka kutupta daha belirgin olan retinal vasküler tortiozitenin arttığını göstermektedir

bulgularla ilgili veriler oldukça sınırlıdır ve literatürdeki mevcut çalışmalar çoğunlukla ABD, Kanada ve Avrupa'dandır.^{7,8,9,10}

Etnik köken, kalıtsal hastalıklarda önemli bir faktördür ve hastalığın özelliklerini güçlü şekilde etkileyebilir. Bu nedenle farklı ülkelerden gelen FH hastaları ile yapılan çalışmalar her zaman tüm popülasyonu yansıtmamaktadır.^{9,15} Türkiye yapılan FH ile ilgili kapsamlı çalışmalar çoğunlukla kardiyoloji, nefroloji ve nöroloji alanlarında olup oftalmolojik tutulum ile ilgili veriler çok sınırlıdır.^{11,12,16,17} İnan ve ark.¹⁷ 14 FH'li hastada periferik sinir sistemi tutulumunu değerlendirmiş ve hastaların yarısında kornea vertisillata (2 hasta) ve retinal vasküler tortiozite (2 hasta) gibi ek oftalmolojik bulgular olduğunu bildirmiştir. Yakın tarihli bir konsensüs bildirisinde Ezgu ve ark.¹⁸ Türkiye'nin FH'ye multidisipliner bakış açısını aktarmıştır. Değerlendirmelerinde oftalmolojik tutulumun karakteristik özelliklerinden bahsetmiş olsalar da, prevalansı hakkında popülasyona dayalı bir değerlendirme yapmamışlardır.¹⁸ Ayrıca, Türk popülasyonunda FH hakkındaki oftalmolojik çalışmalar çoğunlukla görünür semptomlar ortaya çıkmadan önce oküler tutulumun mikrovasküler belirtilerine odaklanmıştır.^{19,20,21,22} Özetle, Türk popülasyonunda FH ile ilgili çeşitli çalışmalar olmasına rağmen, FH'nin oftalmolojik bulgularının doğası ve sıklığı hakkında ayrıntılı ve spesifik veriler eksiktir. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma, Türk popülasyonunda FH'nin spesifik olarak oküler bulgularının doğasını ve sıklığını tanımlayan ilk çalışmadır.

FH tanısı, özellikle net bir aile öyküsü olmayan olgularda zordur ve sıklıkla gecikir. Fuller ve ark.²³ FH tanısının semptom başlangıcından yıllar sonra (kadınlarda yaklaşık 16 yıl, erkeklerde 14 yıl) konulduğunu bildirmişlerdir. FH'nin doğal seyrinde, yıkılmamış glikosfingolipidlerin birikmesi, ilerleyici hücre hasarına ve sonuçta böbrekler, kalp ve merkezi ve periferik sinir sisteminde organların yetmezliğine neden olur. Bu nedenle, tanıdaki gecikme, etkilenen organlarda daha fazla hasar ile ilişkilidir ve morbidite ve mortalite riskinin artmasına neden olur.²⁴ Ayrıca FH, tıbbi tedavi seçeneği olan nadir genetik lizozomal depo hastalıklarından biridir. FH tedavisinde büyük bir ilerleme olan ERT'nin yaygın olarak kullanılmaya başlaması FH'nin erken tanısının önemini pekiştirmiştir.^{25,26,27} FH'nin zamanında tanısı için bu hastalıktan şüphelenilmesi gereklidir, ancak son derecede nadir görülen bir hastalık olduğu için tüm popülasyonun taraması maliyet açısından uygun değildir.^{28,29}

Burada oftalmolojik bulguların varlığı önem kazanmaktadır ve klinisyene önemli ipuçları vermektedir. Oküler bulgular FH'nin ilk gözlemlenebilir bulgularından biridir ve bulguları tanımlamak için genellikle tek başına biyomikroskopik muayene yeterlidir. Bu nedenle, bir göz doktorunun FH'nin oküler bulgularını, sıklığını ve olası sonuçlarını bilmesi çok önemlidir.^{6,30} Tipik oftalmolojik bulgular konjonktival vasküler anomaliler (vasküler anevrizmalar ve tortiozite), kornea vertisillata, katarakt, retinal vasküler tortiozite ve nadiren retinal vasküler oklüzyondur.^{31,32,33,34} Farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda bildirilen insidans oranları farklılık göstermektedir.^{8,9,10,35} Nguyen ve ark.⁷ Avustralya'da bulber konjonktival vasküler anomalinin (hemizigotlarda %97,1 ve heterozigotlarda %78,1) FH'li hastalarda en yaygın oftalmolojik belirti olduğunu, bunu kornea vertisillatanın (hemizigotlarda %94,1, heterozigotlarda %71,9) ve retinal vasküler tortiozitenin (hemizigotlarda %76,5, heterozigotlarda %18,8) izlediğini bildirmiştir. Benzer şekilde, Kanada'da yapılan boylamsal bir çalışmada en sık görülen oftalmolojik bulguların konjonktival vasküler tortiozite (%85,7) ve kornea vertisillata (%89,2) olduğu bildirilmiştir.⁸ Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda FH'nin en sık oküler bulguları konjonktival vasküler tortiozite (%100) ve anevrizmal dilatasyondur (%80), bunları kornea vertisillata (%66,6) izledi.

Kornea vertisillata, FH'nin ayırt edici özelliği olarak kabul edilir ve hastalığın iyi bilinen bir bulgusudur. Korneanın epitel ve subepitelyal tabakalarında yoğunlaşan sarmal şekilli opasiteler ile karakterizedir ve tipik olarak bilateralidir.^{32,36} Kornea vertisillata, FH'yi akla getirir de, farmakolojik (örneğin; amiodaron, klorokin, hidroksiklorokin) ve farmakolojik olmayan (örneğin; multipl miyelom) etiyolojilere sekonder olarak da ortaya çıkabilir.³⁷ Literatürde FH'li hastalarda kornea vertisillata %43,7 ile %94,5 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.^{8,9} Bu değişkenlik, hastaların yaşı, genotipleri ve etnik köken ile ilişkili olabileceği gibi klinik değerlendirmenin öznelliği ile de ilişkili olabilir. Çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte birinde kornea vertisillata izlenmedi. Ancak, hastaların önemli bir kısmında konjonktival vasküler anomali tespit edildi. Kornea vertisillata, FH için en ayırt edici oftalmolojik bulgu olarak kabul edilse de, her hastada mevcut olmayabilir. Bu nedenle, iyi bilinen klasik bulguların yanı sıra FH'nin diğer hafif ve kolayca gözden kaçan bulgularını tanımak önemlidir.

Katarakt, diğer bulgulardan farklı olarak, görmede azalma ve disfotopsi gibi semptomlara neden olan FH'nin bir başka klasik bulgusudur. Teorik olarak, arka kapsülde tekerlek parmağı benzeri bir görünüme sahip subkapsüler lens opasifikasyonu tipik "Fabry kataraktı" olarak tanımlanır. Ayrıca, katarakt FH'de ön subkapsüler düzeyde kama şeklinde beyaz bir birikim olarak da ortaya çıkabilir.^{7,8} Ancak, katarakt insidansı diğer oftalmolojik bulgulara kıyasla daha düşüktür.⁹ Avrupa genelinde yapılan çok merkezli bir çalışmada heterozigotların %9,8'inde ve hemizigotların %23,1'inde Fabry kataraktları görüldüğü bildirilmiştir.⁹ Kanada (%67,7) ve Avustralya'da (%62,4) bildirilen katarakt oranları daha yüksektir, ancak diğer oftalmolojik bulgulara kıyasla hala nispeten düşüktür.^{7,8} Çalışmamızda, en az görülen oftalmolojik bulgu %26,6 ile

katarakttı. Bu çalışmada katarakt oranının daha düşük olması, hastaların %40'ının kadın heterozigot olması nedeniyle cinsiyet dağılımı ile açıklanabilir. FH, X'e bağlı kalıtsal bir hastalık olduğundan, cinsiyet hastalık özelliklerini güçlü bir şekilde etkiler. Genel bir kural olarak, FH semptomları hastalık şiddetinin daha fazla olması nedeniyle erkeklerde daha belirgindir.^{14,31} Diğer oküler bulgulara göre insidansı FH'de daha düşük olan kataraktta bu cinsiyet farkı daha belirleyici ve çarpıcı olabilir.

FH'de farklı oküler yapılar tutulum görülebilir. Bu nedenle, birden çok oftalmolojik bulgunun bir arada bulunması nadir değildir. Aslında, konjonktival vasküler tortiyozite FH'de nadiren izole olarak ortaya çıkar ve genellikle diğer oküler bulgularla birliktedir.⁹ Sodi ve ark.⁹ FH'de tortiyoz damarlar ile kornea vertisillata ve kataraktın lokal olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu birlikteliğin erkeklerde daha belirgin olduğu görülmektedir. Bununla uyumlu olarak, bu çalışmadaki tüm hastalarda en az iki oküler bulgu saptandı ve bunların çoğu kornea vertisillata ve konjonktival damar anomalilerinin kombinasyonu şeklindeydi. Ayrıca hastaların %33,3'ünde üç veya daha fazla klinik bulgu vardı ve bu hastaların hepsi erkekti. Bu bulgu cinsiyet farkının tutulan oftalmolojik alan sayısını da etkilediğini desteklemektedir. Diğer sistemik tutulumlara paralel olarak FH'nin tipik oftalmolojik bulguları erkeklerde daha sık ve daha belirgin olarak görülebilir.

Kuru göz sendromu (KGS), sistemik hastalıkların önemli bir kısmına eşlik eden multifaktöriyel bir hastalıktır. Otonomik ganglionlarda ve lakrimal bezlerde anormal birikimlerin lakrimal bez fonksiyonunun azalmasına yol açabileceği öne sürülmüştür.^{31,38} Sonuç olarak, gözyaşı sekresyonunun azalmasına bağlı olarak FH'de KGS sıklığının arttığı varsayılmıştır.^{30,31} Davey³⁰, görme ile ilgili bir semptom anketi analizinde, FH hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla "kuruluk" semptomunun anlamlı düzeyde daha fazla görüldüğünü bildirmiştir. Ayrıca, Bitirgen ve ark.²⁰ *in vivo* konfokal mikroskopi kullanarak FH'li hastalarda kornea sinir lifi hasarı olduğunu, kornea duyarlılığının azaldığını ve dendritik hücrelerin arttığını göstermiştir. Tüm bu veriler kuru göz ve FH arasındaki ilişkiyi desteklese de, bu ilişkinin doğası tartışmalıdır. Çalışmamızda sadece bir hastada KGS mevcuttu ve bu hasta daha önce yanlış tanı olarak romatolojik hastalık tanısı almıştı. FH'de KGS hakkında net bir sonuca varmak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olması ve bulguların subjektif olarak değerlendirilmesi bu çalışmanın temel kısıtlılıklarıdır. Ölçülebilir, kesin parametreler henüz mevcut değildir, bu nedenle FH ile ilişkili oküler bulguların değerlendirilmesinde gözlemciler arası farklılık olması kaçınılmazdır. FH'nin oftalmolojik özelliklerini net bir şekilde tanımlamak için popülasyon temelli, çok merkezli bir tasarıma sahip ve daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamız FH tanısından hemen sonra tek bir zaman diliminde mevcut olan oftalmolojik klinik tabloyu sunmaktadır. Bununla birlikte, oküler bulguların zaman içinde

değişip değişmediğini gösterecek boylamsal bir çalışma daha değerli olacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak, özellikle klinik şüphe olduğunda, oküler bulguları tanımlamak ve FH tanısına yön vermek için tek başına biyomikroskopik muayene genellikle yeterlidir. Göz hekimleri arasında FH ile ilgili bulgular ve görülme sıklığı hakkında farkındalık erken ve doğru tanıya yardımcı olabilir. Etnik köken, kalıtsal hastalıklarda en önemli faktördür ve FH ile ilişkili oftalmolojik belirtiler farklı bölgelere ait popülasyonlarda değişiklik gösterebilir. Bildiğimiz kadarıyla, Türk popülasyonunda FH'nin oftalmolojik tutulumu daha önce bildirilmemiştir. Kornea vertisillata FH'nin en belirgin ve yaygın oftalmolojik bulgusu olarak kabul edilse de, çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte birinde korneal vertisillata mevcut değildi. Ayrıca, FH'nin iyi bilinen bir diğer özelliği olan katarakt hastaların sadece %26,6'sında mevcuttu. Bu nedenle, iyi bilinen spesifik bulguların yanı sıra diğer hafif bulguların tanınması ve lokal bağlantıların özel olarak değerlendirilmesi, FH'deki oküler bulguların tanısal değerini artırabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar numarası: 24-1.1T/33, tarih: 25.01.2024).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.K.U., H.O., E.Y.S., M.Ç., M.P., Konsept: M.P., H.O., Dizayn: İ.K., M.P., H.O., Veri Toplama veya İşleme: İ.K., S.K.U., E.Y.S., Analiz veya Yorumlama: H.O., M.Ç., M.P., Literatür Arama: İ.K., M.P., Yazan: İ.K., M.P., H.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- 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;38:769-775.
- Germain DP. Fabry disease: recent advances in enzyme replacement therapy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11:1467-1476.
- Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet.* 2008;372:1427-1435.
- Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66 (Suppl 1):s10-s16.
- Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JM. Is it Fabry disease? *Genet Med.* 2016;18:1181-1185.
- Samir N. Ocular features of Fabry disease: diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol.* 2008;53:416-423.
- 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. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33:164-168.
- Michaud L. Longitudinal study on ocular manifestations in a cohort of patients with Fabry disease. *PLoS One.* 2019;14:e0213329.
- Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J*

- Ophthalmol. 2007;91:210-214.
10. Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet.* 2003;24:129-139.
11. Barman HA, İkitimur B, Kılıçkiran Avcı B, Durmaz E, Atıcı A, Aslan S, Ceylaner S, Karpuz H. The Prevalence of Fabry Disease Among Turkish Patients with Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from a Screening Study. *Balkan Med J.* 2019;36:354-358.
12. Tomar ÖK, Bal AZ, Şirali SK, Duranay M, Korucu B, Güz G, Akdağ Sİ. The prevalence of Fabry disease in a Turkish population with chronic kidney patients. *Int Urol Nephrol.* 2023;55:1629-1634.
13. Gibas AL, Klatt R, Johnson J, Clarke JT, Katz J. Disease rarity, carrier status, and gender: a triple disadvantage for women with Fabry disease. *J Genet Couns.* 2008;17:528-537.
14. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236-242.
15. Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S, Beck M, Gal A. Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease. *PLoS One.* 2015;10:e0120814.
16. Erol Ç. Artificial Intelligence, Fabry Disease. ... *Anatol J Cardiol.* 2023;27:178.
17. İnan R, Meşe M, Bicik Z. Multidisciplinary approach to Fabry disease: from the eye of a neurologist. *Acta Neurol Belg.* 2020;120:1333-1339.
18. Ezgu F, Alpsoy E, Bicik Bahcebasi Z, Kasapcopur O, Palamar M, Onay H, Ozdemir BH, Topcuoglu MA, Tufekcioglu O. Expert opinion on the recognition, diagnosis and management of children and adults with Fabry disease: a multidisciplinary Turkey perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:90.
19. Cakmak AI, Atalay E, Cankurtaran V, Yaşar E, Turgut FH. Optical coherence tomography angiography analysis of fabry disease. *Int Ophthalmol.* 2020;40:3023-3032.
20. Bitirgen G, Turkmen K, Malik RA, Ozkagnici A, Zengin N. Corneal confocal microscopy detects corneal nerve damage and increased dendritic cells in Fabry disease. *Sci Rep.* 2018;8:12244.
21. Yanık Ö, Çıkkı K, Özmert E, Sivri S. Vascular and structural analyses of retinal and choroidal alterations in Fabry disease: the effect of hyperreflective foci and retinal vascular tortuosity. *Ophthalmic Genet.* 2022;43:344-353.
22. Cankurtaran V, Tekin K, Cakmak AI, Inanc M, Turgut FH. Assessment of corneal topographic, tomographic, densitometric, and biomechanical properties of Fabry patients with ocular manifestations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258:1057-1064.
23. Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
24. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, van Roomen C, Mirzaian M, Wijburg FA, Linthorst GE, Vedder AC, Rombach SM, Cox-Brinkman J, Somerharju P, Boot RG, Hollak CE, Brady RO, Poorthuis BJ. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:2812-2817.
25. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD006663.
26. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DE, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:2743-2749.
27. Turkmen K, Baloglu I. Fabry disease: where are we now? *Int Urol Nephrol.* 2020;52:2113-2122.
28. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet.* 2010;47:217-222.
29. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, Biegstraaten M, Deprez RH, Linthorst GE, Hollak CE. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet.* 2014;51:1-9.
30. Davey PG. Fabry disease: a survey of visual and ocular symptoms. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1555-1560.
31. Sivley MD. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optom Vis Sci.* 2013;90:e63-78.
32. Degirmenci C, Yilmaz SG, Onay H, Palamar M, Ucar SK, Kayikcioglu M, Coker M. A novel mutation and in vivo confocal microscopic findings in Fabry disease. *Saudi J Ophthalmol.* 2017;31:45-47.
33. Oto S, Kart H, Kadayifçılar S, Ozdemir N, Aydin P. Retinal vein occlusion in a woman with heterozygous Fabry's disease. *Eur J Ophthalmol.* 1998;8:265-267.
34. Ersoz MG, Ture G. Cilioretinal artery occlusion and anterior ischemic optic neuropathy as the initial presentation in a child female carrier of Fabry disease. *Int Ophthalmol.* 2018;38:771-773.
35. Nguyen ATM, Chamberlain K, Holland AJA. Paediatric chemical burns: a clinical review. *Eur J Pediatr.* 2021;180:1359-1369.
36. van der Tol L, Sminia ML, Hollak CE, Biegstraaten M. Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:3-8.
37. Sahyoun JY, Sabeti S, Robert MC. Drug-induced corneal deposits: an up-to-date review. *BMJ Open Ophthalmol.* 2022;7:e000943.
38. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology.* 1982;32:498-502.