

Oküler Bulguların Fabry Hastalığı Tanısındaki Önemi

The Significance of Ocular Findings in the Diagnosis of Fabry's Disease

Cem Özgönül, Osman Melih Ceylan, Volkan Hürmeriç, Fazıl Cüneyt Erdurman, Üzeyir Erdem
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Fabry hastalığı, X'e bağlı geçiş gösteren, alfa-galaktozidaz A enzim eksikliğinin neden olduğu, göz de dahil çeşitli doku ve organlarda glikosfingolipidlerin ilerleyici birikimiyle karakterize bir hastalıktır. Fabry hastalığının oküler bulguları arasında kornea vertisillata, konjonktival vasküler değişiklikler, retinal damarlarda tortuosite ve katarakt yer almaktadır. Çalışmamızda kornea bulgularının tespitinden sonra Fabry hastalığı tanısı alan bir erkek hastanın klinik ve konfokal mikroskopik bulguları incelenmiştir. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 414-6*)

Anahtar Kelimeler: Kornea vertisillata, Fabry hastalığı, konfokal mikroskopik

Summary

Fabry's disease is an X-linked, inherited disorder caused by a deficiency of the enzyme alfa-galactosidase A and characterized by progressive accumulation of glycosphingolipids within several tissues and organs, including the eye. Ocular findings of Fabry's disease are cornea verticillata, conjunctival vascular changes, retinal vessel tortuosity and cataract. We report the clinical and confocal microscopic findings of cornea verticillata observed in a patient who was diagnosed as Fabry's disease. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 414-6*)

Key Words: Cornea verticillata, Fabry's disease, confocal microscopy

Giriş

Fabry hastalığı ilk bulgularını çocukluk döneminde veren X'e bağlı genetik geçiş özelliği gösteren lizozomal depo hastalığıdır. Hastalık sfingolipid metabolizmasında fonksiyon gösteren alfa-galaktozidaz A enzim eksikliği nedeniyle çeşitli dokularda nötral glikosfingolipidler, galaktosilseramid ve globotriaosilserbrozid (Gb3) birikmesi ile oluşmaktadır.¹ Hücrelerdeki ilerleyici birikim inflamasyon ve fibrozi tetiklemekte, organ fonksiyonlarını bozmakta, renal, kardiyak, nöral ve cilt semptomları ortaya çıkmaktadır.^{1,2} Ülkemizde Fabry hastalığının prevalansı hemodiyaliz hastalarında %0,24 olarak belirlenmiştir.³ Hastalığın erken klinik belirtileri arasında hipohidrozis, gastro intestinal sistem (GİS) semptomları, anjiokeratomlar, distal eklem ağrıları ve tinnitus sayılabilir.^{1,2} Sistemik olarak pek çok bulgu vermesine rağmen Fabry hastalığının teşhisi genellikle gecikmektedir.

Fabry hastalığında görülen oküler bulgular arasında konjonktival damar mikroanevrizmaları, posterior kapsüler lineer depozitler, retinal vasküler yapılar da kıvrım artışı ve vorteks keratopati (kornea vertisillata) yer almaktadır.^{4,5} Yaptığımız araştırmada yerli kaynakçada Fabry hastalığının oküler bulguları üzerine herhangi bir literatür olmadığını belirledik. Çalışmamızda Fabry hastalığı teşhis edilen bir olgunun oküler bulgularının incelenmesi amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

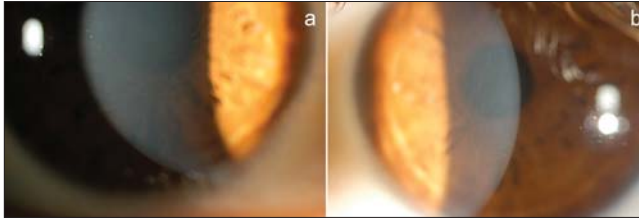
Yirmi beş yaşında erkek hasta karın ağrısı, eklem ağrısı, terleyememe yakınmalarıyla iç hastalıkları polikliniğine başvurmuş, proteinüri saptanması üzerine nefroloji kliniğince takip edilmeye başlanmıştı. Hastanın öyküsünde çocukluğundan beri devam eden, yılda 3-4 kez tekrarlayan karın ağrısı ve ishal, özellikle el ve ayak eklemlerinde ağrı,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Volkan Hürmeriç, Dr. Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 322 26 77 Gsm: +90 532 365 94 75 E-posta: vhurmeric@gata.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 24.02.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.06.2011

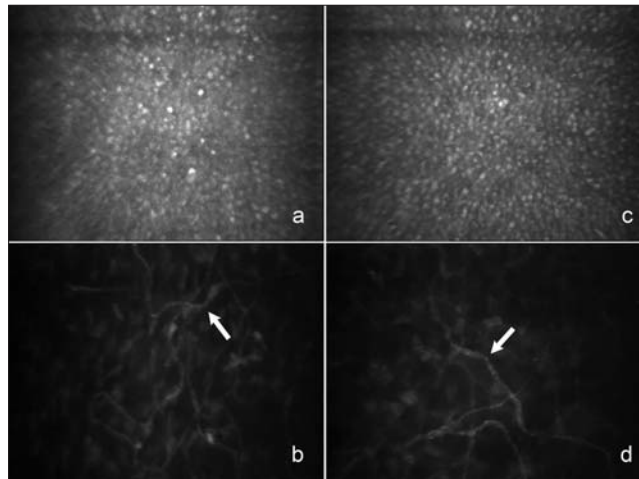
terleme azlığı, güneşte kaldığında nefes darlığı ve vücutta kızarıklık oluşması mevcuttu. Aile öyküsünde anne ve babasının akraba olduğu, benzer yakınmaların hastanın ağabeyinde, dayısında ve dayısının 2 erkek çocuğunda da olduğu saptandı. Sistemik muayenesinde boyundaki lenf adenopati (LAP) dışında bir bulgu tespit edilmedi.

Hastanın biyokimyasal değerlendirilmesinde serum demir: 41 mikrog/dl (53-167), ferritin:11,2 mikrog/dl (23,9-336,2), üre: 44 mg/dl (15-44), kreatinin: 1,67 mg/dl (0,84-1,25), 24 saatlik idrarda protein 3212 mg/gün (<150 mg/gün) olarak ölçüldü. Renal ultrasonografide parankim ekosu evre 2 renal parankimal hastalık lehine artmış olarak değerlendirildi ve biyopside glomerüllerde global skleroz ve tübüler atrofi tespit edildi. Glomerüllerde immun kompleks birikimi görülmedi.

Fabry hastalığı ön tanısıyla göz hastalıkları konsültasyonu istenilen olgunun tarafımızca yapılan göz muayenesinde, biyomikroskopide her iki gözde korneada yüzeysel, girdap şeklinde dağılım gösteren sarı-kahverengi birikim saptandı (Resim 1). Konjonktival damar yapıları ve ön kamara normaldi. Fundoskopide her iki gözde optik disk, makula, vasküler yapılar ve periferik retina doğal olarak değerlendirildi. Görme keskinliği her iki gözde tashihsiz tamdı. Mevcut kornea bulguları "vorteks keratopati" ile uyumlu olarak değerlendirildi.



Resim 1. Biyomikroskopta vorteks keratopati görünümü. a) sağ göz, b) sol göz



Resim 2. Olgunun konfokal mikroskopi görünümü. Epitel bazal hücre tabakasında parlak hücre içi inklüzyonlar (a:sağ göz, b:sol göz). Yüzeysel stromadaki sinir lifleri tabakasında lokalize kalınlaşma (beyaz ok) ve kıvrım artışı (c:sağ göz, d:sol göz)

Hastaya konfokal mikroskopi (Confoscan 3; Nidek, Gamagori, Japonya) uygulandı. Bazal epitelyal hücrelerde yansıtıcılığı yüksek, yoğun beyaz hücre içi inklüzyonlar saptandı (Resim 2 a,c). Korneal stroma ve endotel normal olarak değerlendirildi. Yüzeysel stromadaki sinir liflerinde lokalize kalınlaşma ve kıvrım artışı saptandı (Resim 2 b,d). Olgunun sistemik ve göz muayene bulguları dikkate alınarak Fabry hastalığı ön tanısıyla DBS (dried blood spot) yöntemiyle alfa galaktozidaz-A enzim düzeyi çalışıldı. Plazma alfa-galaktozidaz A enzim eksikliği saptanan olguda Fabry hastalığı teşhisi konuldu.

Tartışma

Bu çalışmada Fabry hastalığı teşhis edilen bir olgunun göz bulgularını inceledik. Fabry hastalığı enzim replasmanı ile tedavisi mümkün olan, erken tanı ile ciddi sistemik komplikasyonların ortaya çıkması engellenebilen bir hastalıktır.⁶ Olgumuzda sistemik semptomlar uzun zamandır bulunmasına rağmen teşhisin genç erişkinliğe kadar yapılamamış olması dikkat çekiciydi. Göz bulguları açısından değerlendirildiğinde ise her iki korneada belirlenen vorteks keratopati haricinde bir bulgu yoktu.

Vorteks keratopati yüzeysel kornea katmanlarında, bilateral, simetrik, sarı-kahverengi renkte, girdap şeklinde dağılım gösteren ve genellikle kronik ilaç kullanımı ile oluşan bir kornea dejenerasyonudur.⁷ Vorteks keratopati genellikle uzun süreli klorokin, amiodarone, klorpromazin ve tamoksifen kullanımı neticesinde görülmektedir.^{7,8} Bu olgulardaki birikim ilaç kullanımının sonlandırılması ile gerilemektedir. Hastamızda tespit ettiğimiz biyomikroskopik ve konfokal mikroskopi bulgularının klasik vorteks keratopatisinden farksız olduğunu belirledik.

Konfokal mikroskopi Fabry hastalarında bazal epitelyal hücrelerde intraselüler hiperreflektif inklüzyonlar, subepitelyal sinir liflerinde incelme ve keratosit nükleusları arasında parlak ufak noktasal lezyonlar göstermektedir.^{9,10} Bu bulgulardan farklı olarak olgumuzda yüzeysel stromadaki sinir liflerinde kalınlaşma ve kıvrım artışı belirledik. Fabry hastalarında bildirilmiş olan subepitelyal sinir sayısında azalmayı olgumuzda gözlemedik.¹¹ Stroma tutulumu daha ileri olgularda görüldüğünden dolayı olgumuzda kornea stroması normaldi.⁹

Fabry hastalığında en sık görülen göz bulgusu olan vorteks keratopatinin tespit edilmesi tanıya giden süreçte yol gösterici olabilir.^{4,12} Fabry hastalığı taşıyıcısı olan heterozigot bayanlarda sistemik bulgular olmamakla birlikte korneada vorteks keratopati sıklıkla mevcuttur.¹³ Sher ve Nguyen yayınladıkları serilerde vorteks keratopati oranını hemizigot hastalarda %94, heterozigot hastalarda ise %72-88 oranında bildirmişlerdir.^{5,12} Fabry hastalığında renal

tutulmuş nedeniyle hipertansiyon oluşması durumunda ise fundus bulgularının ortaya çıkması hızlanabilir.¹²

Sonuç olarak, olgumuzda Fabry hastalığının teşhis süreci ve hastalıkla ilgili yakınmalarının süresi dikkate alındığında göz hastalıkları konsültasyonunun önemi anlaşılmaktadır. Sistemik ilaç kullanımı öyküsü olmayan vorteks keratopati tespit edilen olgularda Fabry hastalığı ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med.* 2007;146:425-33.
2. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:236-42.
3. Kalkan Uçar S. Fabry Hastalığı (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tarama Sonuçları). *J LSD* 2010;2;35-5.
4. 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;91:210-4.
5. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:671-6.
6. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet.* 2009;374:1986-96.
7. Hollander DA, Aldave AJ. Drug-induced corneal complications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:541-8.
8. Muftuoğlu O, Uçakhan OO, Kanpolat A. Clinical and In Vivo Confocal Microscopy Findings in Patients Receiving Tamoxifen Citrate. *Eye Contact Lens.* 2006;32:228-32.
9. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Carpineto P, Toto L, Ciancaglini M. Corneal and Conjunctival Manifestations in Fabry Disease: In Vivo Confocal Microscopy Study. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:709-18.
10. Falke K, Büttner A, Schittkowski M, et al. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:523-34.
11. Tavakoli M, Marshall A, Thompson L, et al. Corneal confocal microscopy: A novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with fabry disease. *Muscle Nerve.* 2009;40:976-84.
12. 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 Experiment Ophthalmol.* 2005;33:164-8.
13. Tuppurainen K, Collan Y, Rantanen T, Hollmen A. Fabry's disease and cornea verticillata. A report of 3 cases. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1981;59:674-82.
14. Franceschetti AT. Fabry disease: ocular manifestations. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1976;12:195-208.