

# Sekonder Hipertansiyonun Nadir Bir Nedeni; Fabry Hastalığı

## *A Rare Cause of Secondary Hypertension; Fabry Disease*

### ÖZ

Fabry hastalığı (FH) X'e bağlı geçiş gösteren ve  $\alpha$ -galaktosidaz enzim aktivitesinin azalması neticesinde tüm hücrelerde lizozomal globotriasileramid (GL-3) birikimi ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Genellikle çocukluk veya puberte döneminde başlayan ekstremitelerde epizodik-intermittant ağrı krizleri (akroparesteziler), vasküler deri lezyonları (angiokeratomlar), gözde vasküler tortuoze, subepital kahverengi çizgilenmeler (cornea verticillata), korneal opasiteler, hipohidrozis ve proteinüri ile karşımıza çıkmakla birlikte başlangıçta ciddi hipertansiyon ile seyreden nadir olgular da literatürde bildirilmiştir. Biz de, Fabry hastalığının sık bir başvuru şekli olmayan şiddetli hipertansiyon ile başvuran bir olguyu sunduk.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Hipertansiyon, Fabry hastalığı,  $\alpha$ -galaktosidaz

### ABSTRACT

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. Patients usually present with decreased sweating (anhidrosis or hypohidrosis), reddish-purple skin rash in the bathing trunk area (angiokeratomas), personal or family history of "burning" or "hot" pain in the hands and feet, particularly during fevers (acroparesthesias), cornea verticillata and proteinuria. In addition, patients can rarely present with severe hypertension. Here, we have reported a Fabry's patient who presented with severe hypertension as an unusual presentation.

**KEY WORDS:** Hypertension, Fabry disease,  $\alpha$ -galactosidase

### GİRİŞ

Fabry hastalığı (FH) X'e bağlı geçiş gösteren ve  $\alpha$ -galaktosidaz enzim aktivitesinin azalması neticesinde tüm hücrelerde lizozomal globotriasileramid (GL-3) birikimi ile karakterize sistemik bir hastalıktır (1). Erkeklerde görülen klasik formu %1'den daha az  $\alpha$ -galaktosidaz enzim aktivitesi varlığı ve genellikle çocukluk veya puberte döneminde başlayan ekstremitelerde epizodik-intermittant ağrı krizleri (akroparesteziler), vasküler deri lezyonları (angiokeratomlar), gözde vasküler tortuoze, subepital kahverengi çizgilenmeler (cornea verticillata), korneal opasiteler, hipohidrozis ve proteinüri ile karşımıza çıkmaktadır (2). İlerleyen yıllarda tedavi

edilmeyen erkek hastalarda genellikle son dönem böbrek yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi ve tıkayıcı serebral olaylara bağlı olarak erken yaşlarda mortalite gözlenmektedir (3). Meram Tıp Fakültesi Nefroloji kliniğine ara ara olan şiddetli baş, ekstremiteler ve karın ağrısı ile birlikte dirençli hipertansiyon ile başvuran genç bir erkek hasta hipertansiyonun nadir görülen bir nedeni olarak FH tanısı konulan olgumuzu sunmak istiyoruz.

### OLGU

27 yaşında erkek hasta yaklaşık 6 yıl önce halsizlik, yorgunluk, yaygın vücut ağrısı, ara ara şiddetli karın ve baş ağrısı şikayetleriyle başvurduğu merkezde yapılan fizik muayene sonucunda tansiyon arteriyeli

**Kültigin TÜRKMEN**  
**İsmail BALOĞLU**  
**Nedim Yılmaz SELÇUK**  
**Halil Zeki TONBUL**

Necmettin Erbakan Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,  
Konya, Türkiye



Geliş Tarihi : 30.06.2017

Kabul Tarihi : 31.07.2017

Yazışma Adresi:  
**İsmail BALOĞLU**  
Necmettin Erbakan Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı,  
Konya, Türkiye  
Tel : +90 332 223 70 38  
E-posta : i\_baloglu@hotmail.com

190/100 mm Hg saptanması üzerine sekonder HT tanısıyla tetkik edilmiş. Karın ağrısı şikayeti için yapılan FMF gen mutasyonu negatif tespit edilmiş. Bu dönemde yapılan tetkiklerinde glukoz: 99 mg/dL, kreatinin:0,8 mg/dL, kalsiyum: 9,3 mg/dL, fosfor: 3,7 mg/dL, ALT: 29 u/L, iPTH:21,9 pg/mL, TSH:3,64 MIU/mL, sT4: 1,31 ng/dL, 25-OH-D3: 17,7 ng/mL, 24 saatlik idrarda kalsiyum: 90 mg/gün, kortizol: 75,8 ug/gün, metanefrin: 68,9 ug/gün, normetanefrin: 684,7 ug/gün, vanil mandelik asit:6,0 mg/gün, homovalinik asit: 5,1 mg/gün, dopamin: 504 ug/gün, hidroksi indol asetik asit: 5,5 mg/gün, adrenalin: 10,7 ug/gün, noradrenalin: 87,7 ug/gün tespit edilmiş (Tablo I). 2013 yılında yapılan EKO' sunda EF: %65, minimal triküspit, mitral ve aortik yetmezlik, pulmoner arter basıncı 25 mm Hg ve sağ boşluklar normal olarak raporlanmış. Hastaya dış merkezde hipertansiyon tedavisi olarak; indapamid 2,5 mg/gün, angiotensin reseptör inhibitörü kaptopril tb 50 mg/gün, doksazosin 4 mg/gün, losartan 50 mg /gün ve FMF tedavisi olarak kolsisin tb 3x1 başlanmış.

Hasta merkezimize yaklaşık 18 ay önce giderek artan yorgunluk, halsizlik, ekstremitelerde ara ara şiddetli ağrı, baş ağrısı, soğuk-sıcak intoleransı ve efor dispnesi şikayetleriyle başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde TA 190/100 mm Hg, NDS: 88/dak-ritmik, solunum sesleri doğal, S1, S2 normal, S3, S4 ve üfürüm yoktu. Sırt ve bel bölgesinde angiokeratomlar

tespit edilmesi üzerine yapılan göz muayenesinde cornea verticillita, vasküler tortuoza ve hafif cornea opaklaşması saptandı. Yapılan tetkiklerinde serum kreatinin: 0,74 mg/dL, 24 saatlik idrarda proteinüri 200 mg/ gün, renal arter renkli doppler US'de bilateral böbrekler normal büyüklük ve ekojenitede, sağ ve sol böbrek interlober arter ortalama rezistivite indeksi (RI) yaklaşık olarak 0,66-0,68 bulundu. Renal arterlerin izlenebilen segmentlerinde aorta göre anlamlı hız saptanmadı. Böbrek arterlerin MR-angiosunda renal arter stenozu lehine bulgu saptanmadı. Bu dönemde yapılan EKO'sunda EF'si %60, minimal triküspit, mitral ve aortik yetmezlik, pulmoner arter basıncı 32 mm Hg ve sağ boşluklar normal olarak raporlanmış. Çekilen batın bilgisayarlı tomografisinde sürrenal kitle saptanmazken ve toraks tomografisinde de patolojik bir bulgu yoktu.

Hastadan FH düşünülerek DBS yöntemiyle bakılan  $\alpha$ -galaktozidaz A aktivitesi 1,2 mikromol/L saat bulunurken GLA geninde p.N34H mutasyonu saptandı. Ayrıca hastanın annesi ile 3 amca çocuklarında da proteinüri nedeniyle yapılan tetkiklerde enzim aktivitesinde düşüklük ve hastamız ile aynı gen mutasyonu saptandı. Hastanın almakta olduğu kolsisin ve losartan tedavisi kesilerek ramipril 5 mg/gün, amlodipin 10 mg/gün ve enzim replasman tedavisi (ERT) olarak 2 haftada bir agalsidaz tedavisi 0,2 mg/kg tedavisi başlandı. Tedavinin 10. küründe TA:110/70 mm Hg saptanması üzerine amlodipin tedavisi kesildi. Hastanın efor dispnesi haricinde tüm semptomlarında belirgin azalma olduğu tespit edildi.

## TARTIŞMA

Fabry Hastalığı, böbrek tutulumu %55 oranında tespit edilmekle birlikte tutulum şekli farklılıklar arz etmektedir. Genellikle erken yaşlarda nefrotik düzeye varabilen proteinüri görülmekle beraber sadece ciddi hipertansiyon ile seyreden nadir olgular da literatürde bildirilmiştir. Terry ve ark. yakın zamanda hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi bulunan hastalarda FH sıklığını % 0,9 olarak tespit etmişlerdir (4). Feriozzi ve ark. ise 208 Fabry hastasından 66 hastada HT tespit etmişlerdir ve 5 yıllık agalsidaz tedavisi sonrası tansiyon arteriyelinin tedavi öncesi döneme göre belirgin şekilde azaldığını saptamışlardır (2). Daha önce yapılan çalışmalarda FH bulunan bireylerde HT varlığı kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimini arttırdığı bildirilmiştir (5). İlginç olarak ACE inhibitörü veya ARB gibi RAS blokerleri ilaçlarının tek başına Fabry hastalığında kullanıldığında KBH ilerleme hızına etkili olmadığı ancak 5 yıllık süreyle ERT ile birlikte RAS bloker kullanımının glomerüler filtrasyon hızının düşüşünde belirgin azalmaya neden olduğu ortaya konulmuştur (2).

Olgumuzda genç yaşlardan itibaren ara ara olan şiddetli karın ağrısı şikayetleri nedeniyle FMF gen mutasyonu negatif gelmesine karşılık başka bir hastalık ayırıcı tanısı düşünülmeden dış merkezde FMF tanısı konularak kolsisin tedavisi başlanmıştır. Halbuki hastanın şiddetli akroparestezi, hipertansiyon hipohidroz ve sıcak-soğuk intoleransı gibi semptomları ayrıca

**Tablo I:** Hastanın laboratuvar değerleri.

Glukoz (mg/dL)	99
Kreatinin (mg/dL)	0,8
Kalsiyum (mg/dL)	9,3
Fosfor (mg/dL)	3,7
ALT (u/L)	29
PTH (pg/mL)	21,9
TSH (MIU/mL)	3,64
sT4 (ng/dL)	1,31
24 saatlik idrarda protein (mg/gün)	200
24 saatlik idrarda kalsiyum (mg/gün)	90
24 saatlik idrarda kortizol (ug/gün)	75,8
24 saatlik idrarda metanefrin (ug/gün)	68,9
24 saatlik idrarda normetanefrin (ug/gün)	684,7
24 saatlik idrarda vanilmandelik asit (mg/gün)	6
24 saatlik idrarda homovalinik asit (mg/gün)	5,1
24 saatlik idrarda dopamin (ug/gün)	504
24 saatlik idrarda hidroksi indol asetik asit (mg/gün)	5,5
24 saatlik idrarda adrenalin (ug/gün)	10,7
24 saatlik idrarda moradrenalin (ug/gün)	87,7

fizik muayenesinde görülen angiokeratomların varlığı Fabry hastalığını akla getirmelidir. Ülkemizden yeni yapılan bir çalışmada FMF semptomları bulunan 177 hastanın 23'ünde (%13)  $\alpha$ -galaktozidaz A eksikliği tespit edilmiştir (6). Bizim olgumuzun yaşı ve dirençli hipertansiyonu olması nedeniyle sekonder hipertansiyon nedenlerinden renal arter stenozu, feokromasitoma, Cushing hastalığı ve hipertiroidizm gibi nefrolojik ve endokrin hastalıklar araştırılmış ve hastalıkların hastada bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu açılarından bakıldığında bizim olgumuzda erken dönemde KBH gelişmeden başlanılan ERT hem HT tedavisinde hem de uzun dönemde SDBY gelişimini önlemede faydalı olacağı kanısındayız.

Sonuç olarak genç yaşta nedeni belirlenemeyen sekonder hipertansif bireylerde özellikle sıcak-soğuk intoleransı, akroparestezi, açıklanamayan efor dispnesi ve hipohidrozis varlığında Fabry hastalığını düşünmek ve ileri inceleme yapmak uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Schiffmann R: Fabry disease. *Pharmacol Ther* 2009;122:65-77
2. Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M: The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:60-69
3. Terry W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, Serra A, Van Biesen W, Vanholder R, Wanner C: Fabry nephropathy: Indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:505-517
4. Terry W, Deschoenmakere G, De Keyser J, Meersseman W, Van Biesen W, Wuyts B, Hemelsoet D, Pascale H, De Backer J, De Paepe A, Poppe B, Vanholder R: Prevalence of Fabry disease in a predominantly hypertensive population with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2013;167:2555-2560
5. 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;24:2102-2101
6. Huzmeli C, Candan F, Alaygut D, Bagci G, Akkaya L, Bagci B, Sozmen EY, Kurtulgan HK, Kayatas M: Prevalence of Fabry Disease in Familial Mediterranean Fever Patients from Central Anatolia of Turkey. *Biochem Genet* 2016;54:448-456