



**TURUN  
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen  
tiedekunta

# **Fabryn taudin ilmeneminen naisilla**

Mira Rantanen

Biologia (fysiologia ja genetiikka)

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

22.3.2025

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

**Pääaine:** Biologia  
**Tekijä(t):** Mira Rantanen  
**Otsikko:** Fabryn taudin ilmeneminen naisilla  
**Ohjaaja(t):** Riitta Nissinen  
**Sivumäärä:** 18 sivua + liitteet 9 sivua  
**Päivämäärä:** 22.3.2025

---

Fabryn tauti on lysosomaalisiin kertymäsairauksiin luokiteltu harvinainen X-kromosomin välityksellä periytyvä glykosfingolipidien aineenvaihdunnan häiriö. Sairaus aiheutuu GLA-geenissä sijaitsevasta mutaatiosta, joka johtaa alfa-galaktosidaasi A -entsyymien puutteeseen ja täten glykolipidien (Gb3, lyso-GL-3) kertymiseen lysosomeihin. Fabryn taudista tunnetaan kaksi tautimuotoa, klassinen ja myöhemmin alkava, joista klassinen tautimuoto on yleensä vakavampi ja johtaa häiriöihin useiden elinten toiminnassa.

Fabryn tauti periytyy X-kromosomin välityksellä, joten sairaan miehen tyttäret ovat aina sairaita, kun taas poikalapsi ei voi koskaan saada sairautta aiheuttavaa geeniä isältään. Naisen tyttäret tai pojat voivat saada sairauden 50 % todennäköisyydellä. Heterotsygootteja naispotilaita pidettiin pitkään Fabryn taudin oireettomina kantajina, mutta nykyään tutkimuksen perusteella tiedetään, että naiset voivat kokea jopa yhtä vakavia oireita kuin miehet. Tämän epäillään liittyvän naisilla tapahtuvaan toisen X-kromosomin inaktivointiin.

Fabryn taudin oireet ovat naisilla todella moninaisia ja voivat potilaasta riippuen vaihdella lievästä vakaviin. Neuroopaattinen kipu on yleinen oire ja se voi alkaa jo lapsuudessa. Fabryn tauti voi johtaa vakaviin neurologisiin oireisiin sekä sydämen ja munuaisten vajaatoimintaan. Vakavat komplikaatioit ovat yleisimpiä miespotilailla ja klassisessa Fabryn taudissa, mutta niitä tavataan myös naispotilailla. Naisilla oireet alkavat keskimäärin myöhemmin kuin miehillä.

Fabryn taudin diagnosointi on haastavaa osittain samoista syistä riippuen kuin muidenkin harvinaissairauksien. Harvinaissairauksia tunnetaan useita tuhansia ja useiden harvinaissairauksien oireet muistuttavat yleisten sairauksien oireita. Lisäksi näitä käsitellään lääkärin koulutuksessa huomattavan vähän. Naisten korkeampiin diagnoosiviveisiin saattaa vaikuttaa naisten historiallinen asema lääketieteessä. Näiden lisäksi Fabryn taudissa naisten sairastavuus on otettu tutkimuksen kohteeksi vasta viime vuosikymmeninä. Naisilla diagnoosiin vaaditaan aina GLA-geenin analyysi, sillä alfa-galaktosidaasi A -entsyymien aktiivisuus ei naisilla ole luotettava diagnoosimenetelmä. Lyso-GL-3-pitoisuuden on kuitenkin todettu olevan hyödyllinen indikaattori myös naisilla.

Fabryn tautia hoidetaan entsyymikorvaushoidolla, jossa käytetään agalsidaasi alfaa ja agalsidaasi beetaa. Lisäksi käytössä on kaitsijaproteiini migalastaatti, joka toimii vain tietynlaisiin mutaatioihin. Hoitojen on todettu stabiloivan elinten toimintaa sekä helpottavan esimerkiksi kipuoireita ja gastrointestinaalisia oireita.

Satunnainen toisen X-kromosomin inaktivaatio on naisilla alkionkehityksen aikana tapahtuva prosessi, jonka seurauksena vain toinen kahdesta X-kromosomista on aktiivisena naisen solussa. Naisen soluissa on siis aktiivisena vaihteleva osuus isältä perittyä X-kromosomia ja äidiltä perittyä X-kromosomia. Osalla naisista inaktivaation todettiin olevan vääristynyttä, jolloin mutatoitunut X-kromosomi oli aktiivisena suuremmissa osin. Tämän ei todettu kuitenkaan korreloivan oireiden vakavuuden tai sairauden fenotyypin kanssa.

---

**Avainsanat:** Fabryn tauti, GLA-geeni

## CONTENTS

1	Johdanto .....	1
2	Fabryn taudin periytyminen.....	2
3	Fabryn taudin oireet naisilla .....	4
3.1	Aivot ja hermosto .....	6
3.2	Sydän .....	8
3.3	Munuaiset .....	9
4	Fabryn taudin diagnoosi ja hoito .....	10
4.1	Diagnoosi ja sen haasteet.....	11
4.2	Hoito .....	13
5	X-kromosomin satunnainen inaktivaatio .....	15
6	Pohdinta .....	17
7	Lähteet .....	19

# 1 JOHDANTO

Fabryn tauti on harvinainen periytyvä glykosfingolipidien aineenvaihdunnan häiriö, joka aiheutuu puuttuvasta tai merkittävästi vähentyneestä lysosomaalisen alfa-galaktosidaasi A -entsyymien (alpha-galactosidase A eli  $\alpha$ -Gal A) aktiivisuudesta.  $\alpha$ -Gal A:n puutos aiheutuu mutaatioista GLA-geenissä, joka sisältää ohjeet entsyymien tuotantoon. GLA-geeni sijaitsee X-kromosomissa eli Fabryn tauti periytyy X-kromosomiin kytkeytyneesti. Lysosomit auttavat soluja hävittämään jätteitä ja niiden sisältämät entsyymit hajottavat solulle tarpeettomia tai haitallisia yhdisteitä ja solunsisäisiä rakenteita.  $\alpha$ -Gal A hajottaa sokeriosia sisältäviä rasva-aineita eli glykolipidejä, erityisesti globotriaosylkeramidia (globotriaosylceramide, Gb3 tai GL-3) ja sen deasylaatioissa syntyvää lyso-GL-3/Gb3:a sekä vastaavia glykolipidejä.  $\alpha$ -Gal A:n puute saa aikaan edellä mainittujen glykolipidien kertymisen soluihin aiheuttaen ongelmia elinten toiminnassa. Erityisen alttiita Fabryn taudin vaikutuksille ovat munuaiset, sydän ja aivot sekä hermosto. (*Fabry Disease - Symptoms, Causes, Treatment* | *NORD*, luettu 25.1.2025.)

GLA-geeniin liittyviä mutaatioita tunnetaan yli 1000 kappaletta (Anania ym., 2025). Fabryn taudista esiintyy kaksi tautimuotoa, klassinen ja yleensä vakavampi muoto tai myöhemmin alkava lievempi taudinmuoto. Puuttuva tai vähäinen  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuus on yleensä yhdistetty varhaisella iällä alkavaan klassiseen Fabryn tautiin, joka vaikuttaa useisiin elimiin ja voi aiheuttaa ennen aikaisen kuoleman. Suurempi  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuus on yhdistetty myöhemmin alkavaan tautimuotoon, jossa taudinkuva on vaihtelevampi ja sairauden vaikutus voi kohdistua esimerkiksi vain yhteen elimeen. Klassiseen tautimuotoon sairastuvat useammin vain yhden X-kromosomin ja siten yhden mutatoituneen GLA-geenin omaavat hemitsygootit miehet, mutta myös heterotsygooteilla naispotilailla saattaa esiintyä klassista tautimuotoa. (Mursä ym., 2024; Ortiz ym., 2018.)

Naisia pidettiin pitkään vain Fabryn taudin kantajina sen X-kromosomiin kytkeytyneen periytymistavan vuoksi, mutta tutkimusten perusteella (Duro ym., 2024; Juchniewicz ym., 2018; Veloso ym., 2017) tiedetään, että suurimmalla osalla Fabryn tautia sairastavista heterotsygooteista naisista on oireita, jotka voivat vaihdella lievistä vakaviin ja voivat olla vakavuudeltaan verrattavissa tautia sairastavien miesten oireisiin. Syy eroihin naisten ja miesten välillä voi olla X-kromosomin satunnaisessa inaktivaatioissa, jossa naisen jokaisessa solussa toinen X-kromosomi niin sanotusti hiljennetään. Tällöin jokaisessa solussa vain toinen vanhemmilta perityistä X-kromosomeista on aktiivinen, jolloin naisella on solujakauma, jossa vaihtelevat normaalin X-kromosomin omaavat solut

sekä mutatoituneen X-kromosomin omaavat solut. Tästä johtuen Fabryn tautia sairastavilla naisilla on laaja kirjo oireita ja naisten taudin fenotyyppi vaihtelee paljon verrattuna miesten taudin fenotyyppiin. Naisilla oireet ovat yleensä lievempiä ja tauti alkaa usein myöhemmällä iällä sekä etenee hitaammin kuin miehillä (Juchniewicz ym., 2018).

Orphanet:n mukaan (*Orphanet: Fabry disease*, luettu 10.11.2024.) Fabryn taudin esiintyvyyden maailmanlaajuisesti on arvioitu olevan noin 1/15000 syntyvää lasta kohden, mutta sairauden todetaan olevan alidiagnosoitu. Fabryn taudin (Juchniewicz ym., 2018) klassinen muoto aiheuttaa oireita aikaisimmillaan lapsuudessa ja nuoruudessa, ja naisilla oireilu alkaa myöhemmin kuin miehillä. Oireita ovat häiriöt hikoilussa, ihon pinnalliset verisuonimuutokset, neuropaattinen kipu, sarveiskalvomuutokset, maha-suolikanavan häiriöt, valkuaisen esiintyminen virtsassa sekä vaikeus sietää kuumuutta. Oireet vaikeutuvat yleensä ikääntymisen myötä ja voivat johtaa munuaisten vajaatoimintaan, sydänsairauteen ja aivoverenkierron häiriöihin. Naisilla (Aratani ym., 2019) oireet, löydökset ja taudin vakavuus riippuvat siitä, kuinka suuressa osassa soluja mutatoituneen GLA-geenin omaava X-kromosomi on aktiivisena.

## 2 FABRYN TAUDIN PERIITYMINEN

Ihmisen sukupuolikromosomit ovat X- ja Y-kromosomi. Naisilla on kaksi X-kromosomia ja miehillä on sekä X-kromosomi että Y-kromosomi. X-kromosomiin kytkeytynyt periytyminen voidaan jakaa resessiivisten piirteiden periytymiseen ja dominoivien piirteiden periytymiseen. Resessiiviset piirteet esiintyvät useammin miehillä, sillä miehillä ominaisuuden ilmenemiseen riittää vain yksi kopio alleelistä, kun taas naisten on perittävä kaksi alleelia ilmentääkseen ominaisuutta, eli naiset tarvitsevat siis yhden alleelin kummaltakin vanhemmalta. Koska miehet perivät X-kromosomin aina äidiltään, syntyvät resessiivistä X-kromosomiin kytkeytynyttä sairautta sairastavat pojat naiselle, joka kantaa sairaudelle altistavaa geeniä. Resessiiviset X-kromosomiin kytkeytyneet sairaudet hyppäävät usein sukupolvien yli (eng. skip generations), sillä ne periytyvät oireettomalta, sairautta aiheuttavaa geeniä kantavalta naiselta miehelle (sairas), jolta sairaus voi jälleen periytyä eteenpäin naiselle, josta tulee sairaudelle altistavan geenin oireeton kantaja. Heterotsygootin sairautta kantavan naisen pojista puolet tulevat olemaan sairaita ja tyttäristä puolet tulevat olemaan sairauden oireettomia kantajia. Tällä tavoin periytyvät sairaudet eivät periydy isältä pojalle, sillä pojat perivät isältään aina tämän Y-kromosomin. Kaikki sairaan miehen tyttäret taas ovat sairauden oireettomia kantajia, sillä naiset perivät toisen X-kromosominsa aina isältään.

X-kromosomiin kytkeytyneet dominoivat piirteet esiintyvät sekä naisilla että miehillä, mutta ne ovat yleisempiä naisilla. Jokaisella dominoivaa X-kromosomiin kytkeytynyttä sairautta sairastavalla

henkilöllä on oltava myös sairas vanhempi (ellei henkilöllä ole uutta mutaatiota). X-kromosomiin kytkeytyneesti periytyvät dominantit sairaudet eivät hyppää sukupolvien yli. Sairaamiehen tyttäret perivät aina sairauden, mutta pojat eivät. Heterotsygotin naisen tytöistä puolet perivät sairauden, kuten myös puolet tämän poikalapsista. Kuten resessiivisen X-kromosomiin kytkeytyneen periytymisen tapauksessa, mies perii X-kromosomiin kytkeytyneen dominantin sairauden vain äidiltään, eikä sairaus näin ollen periä isältä pojalle. Naiset voivat periä X-kromosomiin kytkeytyneen dominantin sairauden äidiltään tai isältä (tai molemmilta).

Fabryn tauti periytyy X-kromosomiin kytkeytyneesti, sillä sen aiheuttavat mutaatiot sijaitsevat GLA-geenissä X-kromosomissa kohdassa Xq22.1. (Di Toro ym., 2018). Aikaisemmin Fabryn taudin osalta heterotsygotteja naisia pidettiin vain virheellisen geenin oireettomina kantajina, mutta tutkimuksen lisääntyessä myös naisten huomattiin kärsivän sairaudesta, vaikkakin naisilla taudin vakavuus ja oireet vaihtelevat huomattavasti miesten taudinkuvaan verrattuna. Tämä johtuu naisilla alkionkehityksen aikana tapahtuvasta toisen X-kromosomin satunnaisesta inaktivoimisesta, jonka johdosta sairaudesta kärsivän naisen soluissa esiintyy niin sanottu mosaiikkikuvio eli solujen joukossa vaihtelevat normaalin X-kromosomin omaavat solut sekä mutatoituneen X-kromosomin omaavat solut. Muuntelu X-kromosomin inaktivaatiossa voi johtaa lievempään ja monimuotoisempaan sairauden fenotyyppiin. Edellä mainituista syistä johtuen ”resessiivinen” ja ”dominoiva” ovat haastavia termejä X-kromosomiin kytkeytyvään periytymiseen liittyen ja niitä tulisi käyttää harkiten siten, että otetaan huomioon X-kromosomin inaktivaation aikaansaama naisten sairauden monimuotoinen fenotyyppi. Fabryn taudin osalta olisikin parempi X-kromosomiin kytkeytyneen resessiivisen periytymisen sijasta käyttää termiä X-kromosomiin kytkeytyneen periytyminen (Germain ym., 2010.)

Fabryn tautia aiheuttavat GLA-geenin mutaatiot voivat olla frame-shift-, missense- tai nonsense-mutaatioita (Nowak ym., 2018). Frame-shift-mutaatiot muuttavat geenin luentaa, sillä geenin mRNA lukee geeniä emäskolmikoina eli kodoneina. Frame-shift-mutaatioita voivat saada aikaan introneissa tapahtuvat deleetiot ja insertiot, joista deleetiot tarkoittavat yhden tai useamman nukleotidin poistamista jostakin kohdasta genomia ja insertiot taas yhden tai useamman nukleotidin lisäämistä johonkin kohtaan genomia. Tyypillisesti frame-shift-mutaatiot voivat muuttaa kaikki mutaation jälkeiset nukleotidien koodaamat aminohapot, jolloin vaikutus yksilön fenotyyppiin on huomattava. Jotkut frame shift-mutaatiot voivat saada aikaan myös ennenaikaisia lopetuskodoneita, jolloin lopputuloksena on kesken katkaistu proteiini. Missense-mutaatio aiheutuu sellaisesta nukleotidin muutoksesta, joka johtaa proteiinissa tapahtuvaan aminohapon muutokseen. Nonsense-mutaatio

aiheutuu, kun aminohappoa spesifioiva kodoni muuttuu lopetuskodoniksi translaatiossa, jolloin muodostuva proteiini katkeaa kesken ja on yleensä toimimaton.

X-kromosomin inaktivaation vuoksi Fabryn tautia sairastavien naisten diagnosointi on haastavaa, sillä heillä plasman tai leukosyyttien  $\alpha$ -GalA-entsyymiaktiivisuus saattaa olla normaali. Lisäksi Fabryn taudin oireet voivat muistuttaa monia yleisempiä sairauksia ja vakavammat oireet tulevat varsinkin naisilla esiin vasta vanhemmalla iällä. Näistä syistä Fabryn taudin diagnoosiviive on yhä merkittävä. Naisilla Fabryn taudin varmistaminen vaatii GLA-geenin analyysin. GLA-geenin genotyypitys on helppoa geenin pienen koon vuoksi ja lisäksi sen avulla mutaatio pysytään tunnistamaan tarkasti. (Germain ym., 2010.)

### 3 FABRYN TAUDIN OIREET NAISILLA

Fabryn taudista esiintyy kahta muotoa, jotka ovat klassinen tautimuoto ja myöhemmällä iällä (later-onset) alkava tautimuoto. Klassinen Fabryn tauti ilmenee yleensä lapsuudessa ja etenee henkeä uhkaaviin sydämen ja munuaisten komplikaatioihin, sekä mahdollisesti neurologisiin komplikaatioihin. Tässä tautimuodossa elämänlaatu on heikentynyt ja eliniänodote madaltunut. Myöhemmin alkavassa tautimuodossa ilmenee yleensä sydänkomplikaatioita. Fabryn tautia sairastavan potilaan fenotyyppiin vaikuttaa tautimuodon lisäksi GLA-mutaation tyyppi, potilaan ikä ja sukupuoli, sekä  $\alpha$ -Gal A-aktiivisuus. (Germain ym., 2022.)

Historiallisesti naisia pidettiin virheellisen GLA-geenin oireettomina kantajina, mutta nykyisen tutkimuksen perusteella tiedetään, että naisten oireet ja kliininen taudinkuva voivat vaihdella oireettomasta klassisen tautimuodon ilmentymiseen. Taudinkuvan vaihtelun ajatellaan ainakin osittain johtuvan vääristyneestä X-kromosomin inaktivaatiosta. Tämä voi johtaa siihen, että niissä elimissä, joihin Fabryn tauti vaikuttaa, suurempi osuus soluista voi ilmentää taudin aiheuttavaa mutaatiota. Heterotsygooteilla naisilla voi esiintyä laaja joukko oireita, joita ovat esimerkiksi angiokeratooma (punertava tai purppuran värinen ihottuma lantion, navan, selän, pakaroiden ja reisien alueella), hikoilemattomuus tai vähentynyt hikoilu, krooninen vatsakipu ja ripuli, tinnitus, sarveiskalvomuutokset (cornea verticillata), hengenahdistuksen tunne (dyspnea) ja akroparestesia. Akroparestesialla tarkoitetaan erityisesti raajoissa esiintyvää polttavaa kipua, jonka ilmaantumista saattavat edesauttaa esimerkiksi kuume. Vähentyneen hikoilun vuoksi potilaat kestävät yleensä huonommin lämpöä ja liikuntaa, mutta lisäksi potilaat voivat kuitenkin olla myös herkkiä kylmälle. Iän myötä potilaille saattaa Fabryn taudin vuoksi kehittyä sydänsairauksia, kuten hypertrofinen kardiomyopatia sekä rytmihäiriöitä ja läppävikoja. Näiden lisäksi potilaille voi kehittyä myös munuaisten vajaatoimintaan johtava krooninen munuaissairaus sekä aivoverenkierron häiriöitä

(aivohalvaukset ja TIA eli transient ischemic attacks). Vakavat oireet esiintyvät naispotilailla myöhemmin kuin miehillä. (Gupta ym., 2024, luettu 9.1.2025.)

Kipu on usein ensimmäinen Fabryn taudin oire, mutta saattaa lieventyä aikuisikään mennessä. Lapsilla tämä kipu on haastavaa erottaa kasvukivuista. Lisäksi oireita ovat yllä esitettyjen lisäksi myös tinnitus, kuulon alenema ja väsymys (*Orphanet: Fabry disease*, luettu 9.1.2025.). Harvinaisempana oireena yleisemmin naisilla esiintyvänä on havaittu myös liikahikoilua (Lidove ym., 2006).

Mehta ym. (2004) tutkivat Fabryn tautia sairastavien potilaiden oireita ja sairauden kliinisiä manifestaatioita käyttäen apuna Fabry tulostutkimusta (eng. Fabry Outcome Survey, FOS). FOS on eurooppalainen tulostietokanta kaikille Fabryn tautia sairastaville potilaille, jotka saavat hoitona entsyymikorvausterapiaa tai ovat siihen oikeutettuja tulevaisuudessa. Tutkimukseen osallistui 366 potilasta 11 Euroopan maasta ja potilaista 201 oli miehiä ja 165 naisia. Potilaista 25 % oli aiemmin diagnosoitu väärin ja väärin diagnoosien joukossa oli esimerkiksi fibromyalgia, nivelreuma ja muut reumataudit, Ménièren tauti, kasvukivut, ärtyvän suolen oireyhtymä, munuaistauti ja neuropsykologinen sairaus. Keskimäärin aika oireiden alusta oikean diagnoosin saamiseen oli miehillä 13,7 vuotta ja naisilla 16,3 vuotta. Joillakin potilailla tämä aika oli yli 50 vuotta ja myös yli 20 vuoden diagnoosiviiveet olivat yleisiä. Kaikilla potilailla oli oireita tai merkkejä sairaudesta. Jopa vähemmän kuin 10 vuotta sairastaneilla potilailla Fabryn tauti ilmeni vähintään yhdessä elimessä tai elinjärjestelmässä. Suurimmalla osalla potilaista Fabryn tauti ilmeni useammassa elinjärjestelmässä. Taudin vaikutuksen alaisena olevien elinjärjestelmien määrä kasvoi iän myötä molemmilla sukupuolilla, vaikkakin miehillä Fabryn tauti vaikutti useampaan elinjärjestelmään. 50–60-vuotiaana taudille alttiiden elinjärjestelmien määrä oli keskimäärin 9,5 miehillä (vaihteluvälin ollessa 5–15 ja naisilla 6 (vaihteluvälin ollessa 1–12)). Potilaat ilmoittivat eniten neurologisia oireita, joita oli 84 % miehistä ja 79 % naisista. Neurologisista oireista yleisin oli neuropaattinen kipu, jota esiintyi 76 % miehistä ja 64 % naisista. Kipu alkoi keskimäärin 9,4-vuotiaana miehillä ja 16,9-vuotiaana naisilla. Dermatologisia oireita esiintyi 78 % miehistä ja 50 % naisista ja angiokeratoomat olivat naisilla läsnä keskimäärin 29,1-vuotiaana ja miehillä 17,9-vuotiaana. Munuaisiin liittyviä Fabryn taudin oireita raportoitiin 50 % potilaista FOS:ssa. Eniten ilmoitettiin proteinuriaa, jota esiintyi 44 % miehistä ja 33 % naisista. Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa oli 17 % miehistä, mutta vain 1 % naisista. Sydänperäisiä oireita, kuten rytmihäiriöitä, rintakipua ja hengenahdistusta raportoitiin 65 % naisista ja 69 % miehistä. Vasemman kammion hypertrofiaa löytyi 28 % naisista ja 46 % miehistä. Tämän alkaessa ikä naisilla oli keskimäärin 55,4 vuotta ja miehillä 38 vuotta. Aivoverisuonitapahtumat, kuten aivohalvaus ja TIA olivat yleisempiä naisilla. Näitä tapahtumia esiintyi 27 % naispotilaista ja

12 % miespotilaista ja ensimmäiset aivoverisuonitapahtumat esiintyivät naisilla keskimäärin 43,4-vuotiaana ja miehillä 28,8-vuotiaana. Vaskulaarisia oireita esiintyi 35 % naispotilaista ja 45 % miespotilaista. Kuulo-oireita, kuten tinnitusta ja kuulon alenemaa, esiintyi 47 % naisista ja 57 % miehistä, ja silmiin liittyviä Fabryn taudin merkkejä oli löydettävissä 53 % naisista ja 62 % miehistä. Gastrointestinaalisia oireita, mukaan lukien vatsakipua ja ripulia, löytyi 50 % naisista ja 55 % miehistä. Lisäksi 28 % naisista ja 24 % miehistä raportoivat väsymystä. Kuolinikä ja kuoleman syy raportoitiin Fabryn taudista kärsivän 42 miehen ja 24 naisen sukulaisella. Keskimääräinen kuolinikä miessukulaisilla 45,5 ± 12,6 vuotta ja naissukulaisilla 55,4 ± 14,9 vuotta. Miessukulaisilla yleisin kuolinsyy oli munuaisten vajaatoiminta ja naissukulaisilla yleisin kuolinsyy oli sydäntauti. Kyseinen tutkimus osoitti, että myös naiset kärsivät Fabryn taudin oireista ja usein heillä voi olla myös tautiin liittyviä vakavia oireita. Tutkimuksen perusteella selvisi, että Fabryn tautia sairastavat heterotsygotit eivät ole vain oireettomia taudin kantajia, vaan heillä voivat esiintyä sairauden kaikki oireet ja merkit, vaikka heterotsygooteilla oireet ovatkin usein monimuotoisempia ja sairaus etenee hitaammin kuin miehillä. Tutkimuksessa huomattiin monien oireiden, kuten neurologisen kivun, mahasuolikanavan oireiden, angiokeratooman ja cornea vericillatan, ilmenevän jo lapsuudessa, jolloin lääkäreiden pitäisi osata ajatella Fabryn tautia mahdollisena diagnoosina, mutta tutkimuksessa huomattiin väärin diagnoosien olevan yleisiä etenkin silloin, kun sairaudesta kärsivää sukulaista ei ollut tiedossa. (Mehta ym., 2004.)

### *3.1 Aivot ja hermosto*

Myöhemmällä iällä Fabryn tauti aiheuttaa tärkeiden elintoimintojen etenevää heikkenemistä, mikä kasvattaa potilaiden riskiä aivohalvaukseen, munuaistoiminnan heikentymiseen, sekä sydän- ja verisuonitautien kehittymiseen. Fabryn tautia sairastavien potilaiden tiedetään olevan alttiita ohimeneville aivoverenkierron häiriöille ja aivohalvauksille jo nuoresta iästä alkaen, mutta näiden riskiä on kuitenkin haastavaa ennustaa. Aivohalvaus on yleinen ja vakava kliininen Fabryn taudin merkki. Iskeemisen aivohalvauksen suurimpana riskitekijänä on pidetty GL-3:n kertymistä intrakraniaalisten verisuonten endoteeliin. Myös muiden tekijöiden, kuten aivojen verenkierron nopeuden häiriöiden, protromboottisen tilan ja lisääntyneen reaktiivisten happilajien tuotannon, on todettu vaikuttavan aivohalvauksen kehittymiseen Fabry-potilailla. Protromboottisella tilalla tarkoitetaan koagulaatiojärjestelmän poikkeavuudesta johtuvaa taipumusta laskimotromboosin syntyyn. (Sims ym., 2009.) Fabryn taudin aivoverisuonimanifestaatiot aiheutuvat pääasiassa multifokaalisesta pienten verisuonten vaikutuksesta. Näitä voivat olla tromboosi, TIA, kohtaukset, kallonpohjavaltimon iskemia ja aneurysma, hemiplegia eli toispuolihalvaus, hemianestesia eli toisuopleinen tunnottomuus, afasia, sisäkorvaan liittyvät häiriöt ja aivoverenvuoto (Mehta & Hughes,

1993-2025). Tämän lisäksi Fabryn tautia sairastavilta potilailta on löydetty aivoista valkean aineen muutoksia, jotka lisääntyvät iän myötä, ja ovat yleensä löydettävissä potilailta 40. vuosikymmeneen mennessä (Körver ym., 2020; Rost ym., 2016).

Vuonna 2009 valmistuneessa tutkimuksessa Sims ym. tarkastelivat aivohalvauksen esiintymistä Fabryn tautia sairastavilla potilailla käyttäen tutkimusaineistona kansainvälistä Fabry rekisteriä. 2446 potilaasta 138 potilasta oli saanut aivohalvauksen. 1243 miehestä 86 miestä eli 6,9 % ja 1203 naisesta 52 naista eli 4,3 % oli kärsinyt aivohalvauksista. Ensimmäisen halvauksen mediaani-ikä oli miehillä 39,0 vuotta ja naisilla 45,7 vuotta. Suurin osa potilaista (naisista 76,9 % ja miehistä 70,9 %) ei ollut kokenut munuaisiin tai sydämeen liittyviä haittoja ennen ensimmäistä aivohalvaustaan. 50 % miehistä ja 38,3 % naisista ensimmäinen aivohalvaus tapahtui ennen Fabryn taudin diagnoosin saamista. 138 potilaasta 30:llä, joista 21 oli miehiä ja 9 naisia, oli aivohalvauksia alle 30-vuotiaana. (Sims ym., 2009.)

Tutkimuksessaan Zenone ja Chan totesivat 40-vuotiaalla naispotilaalla aivohalvauksen ja korkean verenpaineen. Sama naispotilas otettiin kolme vuotta myöhemmin uudelleen sisään sairaalan toisen aivohalvauksen vuoksi. Potilasta tutkittiin laajasti ja tällöin häneltä löydettiin merkkejä munuaisten toiminnan heikkenemisestä, jolloin hänellä diagnosoitiin munuaissairaus. Toistuvien aivohalvausten, heikenneen munuaistoiminnan ja virtsassa esiintyvän valkuaisaineen eli proteinurian vuoksi osattiin epäillä Fabryn tautia ja potilaan GLA-geeni sekvensoitiin. Potilaalla todettiin Fabryn taudin aiheuttava mutaatio ja häntä alettiin hoitaa entsyymien korvaushoidolla. Tutkijoiden mukaan Fabryn taudin mahdollisuutta pitäisikin harkita etenkin ensimmäisten aivohalvausten kohdalla selvän selittävän tekijän puuttuessa, etenkin, jos potilaalla on lisäksi merkkejä munuaisten toiminnan heikentymisestä tai hänellä esiintyy proteinuriaa. (Zenone & Chan, 2011.)

Turun yliopistollisessa keskussairaalassa tehdyssä tutkimuksessa Laaksonen ym. tutkivat Fabryn tautia sairastavilla naisilla esiintyviä neuropaattisia oireita ja neurofysiologisia löydöksiä. Lisäksi potilaiden kipua ja somaattisia oireita kartoitettiin oirekyselyiden avulla. Neurofysiologisia löydöksiä tutkittiin esimerkiksi QST-tutkimuksen (eng. quantitative sensory testing) avulla, jolla mitattiin jaloista ja käsistä tuntokynnyksiä kylmä- ja lämpötunnon alueelta. Lisäksi ihobiopsioista selvitettiin intraepidermaalisia hermokuitutiheyksiä (eng. intraepidermal nerve fiber density, IENFD). Tutkimukseen osallistui 12 Fabryn tautia sairastavaa naista, joiden iät olivat 17–63 vuotta. Heillä kaikilla oli normaali munuaistoiminta. Jatkuvaa tai ei jatkuvaa kipua raajoissa ilmeni 10 potilaalla 12:sta. IENFD oli alentunut 25 %:lla tutkimuksen potilaista ja raja-arvoissa toisella 25 % potilaista. Kylmätunnon tuntokynnykset jalassa olivat epänormaaleja samoissa määrin potilaista (vaikkakin osittain eri potilailla) ja kuumätunnon tuntokynnykset olivat epänormaaleja 17 % potilaista.

Tuloksena 10 potilaalla 12:sta todettiin ohutsäieneuropatian oireita ja tutkimuksessa tämän todetaankin olevan aiemmin luultua yleisempää Fabryn tautia aiheuttavan geenimutaation omaavilla heterotsygooteilla naisilla. (Laaksonen ym., 2008.)

### 3.2 Sydän

Wanner ym. seurasivat tutkimuksessaan Fabryn tautia sairastavien naisten munuaistoimintaa ja sydämen kardiomyopatiaa ennen hoidon aloitusta ja hoidon aloittamisen jälkeen. Kardiomyopatia eteni ennen hoidon aloitusta, mutta hoidon aloittamisen jälkeen etenemistä ei havaittu (Wanner ym., 2020). El Sayed ym. käyttivät tutkimuksessaan tietoja Fabryn tautia sairastavista potilaista, jotka olivat olleet jossakin vaiheessa seurannassa Fabryn tautiin keskittyneellä klinikalla Alankomaissa. He selvittivät tutkimuksessaan sukupuolen ja sairauden fenotyypin vaikutusta sydämeen liittyvien ongelmien kehittymiseen. Tutkimuksessa tarkasteltiin sydän- ja verisuoniperäistä kuolemaa, sydämen vajaatoimintaan liittyvää sairaalaan sisäänottoa, pitkittyntä kammiorytmihäiriötä, sydäninfarktia, johtumishäiriötä, sydämentahdistimen asennusta, eteisvärinää ja sepelvaltimotautia. Tutkimuksessa oli mukana 213 potilasta, joista 155 oli klassinen Fabryn tauti (27 % miehistä ja 46 % naisista) ja 58 oli ei-klassinen Fabryn tauti (12 % miehistä ja 15 % naisista). Kaikissa sydämeen liittyvissä tapahtumissa oli samankaltainen riski; riski oli korkein klassista Fabryn tautia sairastavilla miehillä, keskitasoinen klassista muotoa sairastavilla naisilla ja ei-klassista muotoa sairastavilla miehillä ja matala ei-klassista muotoa sairastavilla naisilla. Klassista Fabryn tautia sairastavilla miehillä sydäntapahtumat ilmaantuivat viidennellä vuosikymmenellä ja siitä eteenpäin, ja ne johtivat madaltuneeseen elinajanodotteeseen. Klassista tautimuotoa sairastavilla naisilla ja ei-klassista tautimuotoa sairastavilla miehillä sydäntapahtumat ilmenivät noin vuosikymmenen myöhemmin ja iässä oli suurempaa vaihtelua. Ei-klassista Fabryn tautia sairastavilla naisilla ei esiintynyt ollenkaan sydän- ja verisuoniperäistä kuolemaa, sydämen vajaatoimintaan liittyvää sairaalaan sisäänottoa, pitkittyntä kammiorytmihäiriötä tai sydäninfarktia. Edellä mainituista sydäninfarkti oli ensimmäinen tapahtuma 47 % klassista tautimuotoa sairastavista miehistä ja 64 % klassista Fabryn tautia sairastavista naisista sekä 57 % ei-klassista tautimuotoa sairastavista miehistä. Kuolemista sydän- ja verisuoniperäisiä oli 67 % klassista Fabryn tautia sairastavilla miehillä, 100 % klassista tautimuotoa sairastavilla naisilla ja 67 % ei-klassista tautimuotoa sairastavilla miehillä. Sydämen vajaatoiminta oli merkittävä sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman aiheuttaja; 67 %:lla klassista Fabryn tautia sairastavista naisista, 40 %:lla klassista muotoa sairastavista miehistä ja 100 %:lla ei-klassista muotoa sairastavista miehistä. (El Sayed ym., 2021.)

### 3.3 Munuaiset

Kuten aiemmin todettiin, aiheuttaa Fabryn tauti usein munuaisiin liittyviä oireita ja joissakin tapauksissa myös munuaisten vajaatoimintaa, vaikkakin tämä on yleisempää miespotilailla kuin tautia sairastavilla heterotsygooteilla naispotilailla. Aratani ym. esittelevät tapaustutkimuksessaan munuaisen koepalan perusteella diagnosoidun Fabryn tautia sairastavan naispotilaan, joka joutui odottamaan diagnoosia 30 vuotta. Kyseinen naispotilas otettiin sisään sairaalaan 69-vuotiaana kaksi vuotta jatkuneen proteinurian ja verivirtsaisuuden vuoksi. Potilaalla ei ollut neuropaattista kipua, lämpö-, kylmä- tai liikuntaintoleranssia, ihomuutoksia, hikoilun vähentymistä tai hikoilemattomuutta tai gastrointestinaalisia oireita. Potilaan lääketieteellisen historian mukaan häneltä löytyi 38-vuotiaana epänormaali löydös EKG:ssä ja 43-vuotiaana potilaalla diagnosoitiin hypertrofinen kardiomyopatia, jonka syy ei selvinnyt. Potilaan perhehistorian perusteella tiedettiin potilaan äidin kuolleen sydämen vajaatoimintaan 73-vuotiaana. Potilaan munuaisesta otettiin koepala, jossa todettiin merkkejä Fabryn taudista ja näin ollen potilaalle suoritettiin geneettinen analyysi, joka varmisti diagnoosin. Diagnoosin selvittyä potilaan perhehistoriasta paljastui lisää tietoa. Potilaan pojalla oli voimakasta puutuneisuutta raajoissa lapsuudessa ja hän kuoli äkillisesti sydämenpysähdykseen 40-vuotiaana, mutta ruumiinavausta ei suoritettu. Potilaan 44-vuotias tytär taas oli täysin oireeton, vaikka hänen plasmassaan todettiin kohonnut lyso-Gb3-pitoisuus ja häneltä löydettiin sama GLA-mutaatio. Potilaan 12-vuotiaalle poika lapsenlapselle kehittyi raajoihin keskittynyt neurologinen kipu ja hänen plasmassaan todettiin vähentynyt entsyymiaktiivisuus sekä kohonnut Lyso-Gb3-pitoisuus ja geneettisen analyysin perusteella häneltä löytyi sama GLA-mutaatio, kuin hänen äidiltään ja isoäidiltään. (Aratani ym., 2019.)

Toisessa tutkimuksessa Sodr  ym. tarkastelivat Fabryn taudin esiintymistä Brasiliassa munuaissairaiden keskuudessa. Tutkimuksen seulonta suoritettiin kyselyn avulla. Kyselyyn vastanneista 36 442 munuaissairautta sairastavasta potilaasta 8087 potilaalle suoritettiin DNA-analyysi ja heidän verestään mitattiin  $\alpha$ -Gal A -aktiivisuus. Näistä potilaista 71 todettiin Fabryn tauti ja heidän keski-ikänsä oli 41,2 vuotta, kun taas kokonaisuudessaan tutkimukseen osallistuneiden keski-ikä oli 54,81 vuotta. 40,2 % kaikista tutkimukseen osallistujista oli naisia ja 63,4 % kaikista, joilla Fabryn tauti todettiin, oli naisia. Fabryn tautia ja munuaissairautta sairastavista potilaista 60,6 % oli sydänsairauksia, 42,2 % kärsi vähentyneestä hikoilusta tai oli kokonaan hikoilemattomia, 28,2 % kärsi heikentyneestä kylmän- ja lämmönsietokyvystä, 26,8 % oli kipukriisejä, 25,4 % oli aivoverisuonitauti, 23,9 % oli polttavaa kipua käsissä ja jaloissa, 23,9 % oli syömisen jälkeen ilmenevää vatsakipua, 22,5 % oli käsien ja jalkojen puutuneisuutta, 16,9 % oli toistuvaa kuumetta, 12,7 % oli angiokeratoomaa ja 7 % oli silmänsairauksia. (Sodr  ym., 2017.)

Wilcox ym. arvioivat vuonna 2008 valmistuneessa tutkimuksessaan Fabryn taudin elimellisiä vaikutuksia naisilla käyttäen aineistonaan kansainvälistä Fabry rekisteriä. Tutkimuksen tekoaikaan rekisterissä oli 1077 naispotilasta. Proteinuriaan liittyvää dataa (24 tunnin mittaus) oli olemassa 346 naispotilaalla, joista 39 % esiintyi proteinuriaa enemmän tai yhtä paljon kuin 300 mg/päivä ja 7,5 % esiintyi proteinuriaa enemmän kuin 3,5 g/päivä. Hiussuonikeräsen suodatusnopeuden arvoja (eng. estimated glomerular filtration rate, eGRF), joilla mitataan munuaisten toimintaa, oli saatavilla 638 naispotilaalla, joista 19 % esiintyi munuaisten vajaatoimintaan viittaavia arvoja. Kiinalaisessa tutkimuksessa Guo ym. tutkivat Fabryn taudin manifestaatioiden kehittymistä ja taudin vaikutusta munuaisiin eri sukupuolilla ja tautimuodoilla käyttäen aineistonaan 311 potilaan potilätietoja vuodesta 2012 vuoteen 2022. 232 potilaalla oli tautiin liittyviä munuaisvaikutuksia ja näistä miehiä oli 165 ja naisia 67 potilasta. Potilaista 15,94 % oli aloittanut dialyysin tai saanut munuaissiirteen, mutta näistä potilaista vain yksi oli nainen. Yllämainittujen tutkimusten perusteella loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta on yleisempää Fabryn tautia sairastavilla miehillä ja tapahtuu myös aiemmin kuin naisilla. (Guo ym., 2023; Wilcox ym., 2008.)

Kanadalaisessa Auray-Blais ym. tekemässä tutkimuksessa taas oli mukana 397 munuaissairautta sairastavaa potilasta ja heidän virtsanäytteistään tutkittiin Gb3- ja Lyso-Gb3-pitoisuudet. 13,6 % potilaista löytyi kohonneet Gb3-pitoisuudet, mutta yhdelläkään potilaista ei todettu Fabryn tautia. Tutkimuksessa todetaan, että krooninen munuaissairaus ja muut munuaisiin vaikuttavat tekijät, kuten korkea verenpaine ja tupakointi, voivat myös nostaa virtsan Gb3-pitoisuutta (Auray-Blais ym., 2020).

#### 4 FABRYN TAUDIN DIAGNOOSI JA HOITO

Walkowiak ja Domaradzki selvittivät tutkimuksessaan vuonna 2021 sitä, jätetäänkö harvinaissairaudet liian vähäiselle huomiolle lääketieteellisessä koulutuksessa. Harvinaisten sairauksien diagnosointi on haastavaa monesta syystä. Lääketieteen opiskelijoille opetetaan alusta asti, että potilaan oireille täytyy ensimmäiseksi harvinaisen syyn sijaan epäillä jotain yleistä syytä tai sairautta, josta tuleekin sanonta ”When you hear hoofbeats, think of horses not zebras!”. Tämä opetus asettaa kuitenkin haasteen harvinaisten sairauksien tunnistamiselle. Vaikka harvinaiset sairaudet ovatkin nimensä mukaisesti harvinaisia, on niitä tunnistettu tähän mennessä kuitenkin noin 6000-8000 ja niistä kärsiviä ihmisiä on maailmanlaajusteesti olemassa yli 300 miljoonaa. Lääkäreiden on mahdotonta opiskella ja tietää kaikista harvinaissairauksista, mutta tällaisen mahdollisuutta pitäisi kuitenkin pystyä epäilemään tavallisten sairauksien joukosta. Suurimmalla osalla harvinaisista sairauksista diagnosiviveet ovat pitkiä ja väärät diagnoosit ovat yleisiä ja tiedonpuutteen lisäksi tähän vaikuttaa muun muassa se, että harvinaissairauksien oireet esiintyvät yleensä useammassa eri

elinjärjestelmässä samanaikaisesti ja ne voivat muistuttaa monien yleisempien sairauksien oireita. Lisäksi terveydenhuollon ”pirstaleisuus” ja voimakas jakautuminen erikoisalojen kesken vaikuttaa siihen, että potilasta tutkitaan usein oireista riippuen monilla eri erikoisaloilla, eikä kenelläkään ole potilaasta selvää kokonaiskuvaa. (Walkowiak & Domaradzki, 2021.)

Harvinaisissa sairauksissa esiintyvän diagnoosiviiveen tiedetään olevan suurempi naispotilailla verrattuna miespotilaisiin (Faye ym., 2024). Tähän saattaa vaikuttaa lääketieteessä esiintyvä sukupuolivinouma sekä se, että naiset otettiin mukaan lääketieteellisiin klinisiin tutkimuksiin vasta 1970-luvulla (Holdcroft, 2007; Merone ym., 2022). Elinor Cleghorn on dokumentoinut kirjassaan *Unwell Women*, kuinka lääketiede on historiallisesti vähätellyt naisten oireita ja diagnosoinut ne usein psykologisista syistä aiheutuviksi tai ylipäättään naiseuteen ja esimerkiksi kohdun ja/tai hormonien toimintaan liittyviksi (Cleghorn, 2022.). Kaikki yllämainitut haasteet näkyvät myös Fabryn taudin diagnosoimisessa etenkin naispotilailla. Gibas ym. tutkimuksen mukaan potilaiden kokemusten perusteella heitä hoitaneilla lääkäreillä ei kuitenkaan usein ollut tarpeeksi tietoa Fabryn taudista ja usein potilaita pidettiin vain sairauden kantajina ja heidän oireitaan vähäteltiin. Lisäksi monien naisten oireita pidettiin psykosomaattisina. Gibas ym. mukaan tämän ajateltiin johtuvan siitä, että uskomus naisten Fabryn taudin oireettomasta kantajuudesta on yhä olemassa sekä siitä, että kun potilaan oireille ei helposti löydy syytä, pidetään naisten oireita tutkimusten mukaan helpommin psykosomaattisina kuin miesten. Tutkimuksen mukaan Fabryn tautia sairastavat naispotilaat kokevatkin kolmenlaista haittaa terveydenhuollossa liittyen sairauden harvinaisuuteen, sukupuoleensa sekä virheelliseen kantajastatukseen. (Gibas ym., 2008.)

Fabryn taudin hoitoon käytetään entsyymikorvaushoitoa, jota on ollut saatavilla vuodesta 2001 asti. Saatavilla on kaksi eri valmistetta, jotka ovat agalsidaasi alfa ja agalsidaasi beeta. Agalsidaasi alfa on tuotettu ihmisen solulinjassa kun taas agalsidaasi beeta on tuotettu kiinanhamsterin munasoluissa. Entsyymikorvaushoidon tavoitteena on hidastaa taudin etenemistä tai lopettaa sen eteneminen sekä parantaa potilaan elämänlaatua. (Mehta ym., 2010.)

#### *4.1 Diagnoosi ja sen haasteet*

Miehillä Fabryn taudin diagnosointi tapahtuu mittaamalla veren  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuus sekä lyso-GL-3-pitoisuus. Alentunut entsyymiaktiivisuus ja kohonnut lyso-GL-3-pitoisuus varmistavat diagnoosin, mutta geneettinen analyysi tarvitaan sairauden aiheuttavan mutaation määrittämiseksi. Naisilla veren entsyymiaktiivisuus ei kuitenkaan ole riittävän luotettava menetelmä sairauden diagnosoimiseksi, sillä satunnaisen X-kromosomin inaktivoinnin vuoksi naisilla tulos voi olla normaali. Tästä syystä naisilla Fabryn taudin diagnoosin varmistaminen vaatii aina genettisen

analyysin GLA-geenistä, vaikka myös lyso-GL-3-pitoisuuden on todettu olevan hyvä indikaattori Fabryn taudista. (Stiles ym., 2020.)

Balendran ym. mittasivat tutkimuksessaan  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuuden sekä lyso-GL-3-pitoisuuden 11 948 naiselta, joiden epäiltiin sairastavan Fabryn tautia. Tapauksissa, joissa entsyymiaktiivisuus oli vähentynyt ja/tai lyso-GL-3-pitoisuus noussut, tehtiin lisäksi myös geneettinen analyysi. Lisäksi geneettinen analyysi suoritettiin myös 389 naiselle, joiden edellä mainitut biokemialliset arvot olivat normaalit, mutta joilla Fabryn tautia epäiltiin kliinisten oireiden vuoksi. Yhteensä geneettinen analyysi suoritettiin 883 naiselle. 95,9 %:lla oli normaali entsyymiaktiivisuus ja lyso-GL-3-pitoisuus. Vähentynyt entsyymiaktiivisuus todettiin 177 naisella, kohonnut lyso-GL-3-pitoisuus 256 naisella ja molemmat edellä mainituista 61 naisella. 184 naisella todettiin yksi tai kaksi GLA-mutaatiota. Näistä tapauksista klassiseksi Fabryn taudiksi määriteltiin 160 tapaus, todennäköisesti klassiseksi Fabryn taudiksi 14 tapaus, myöhäiseksi tautimuodoksi 8 tapaus ja todennäköisesti myöhäiseksi tautimuodoksi 1 tapaus. Lisäksi yhdellä naisella todettiin merkitykseltään epävarma muutos (eng. variant of unknown significance, VUS) ja löytyi sekä yksi todennäköisesti hyvänlaatuinen tapaus että 22 hyvänlaatuista tapaus. Normaalit biokemialliset arvot omaavilta naisilta löytyi vain hyvänlaatuisia mutaatioita tai ei yhtään GLA-mutaatiota. Tutkimuksessa todetaan, että yhdistetty  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuuden sekä lyso-GL-3-pitoisuuden mittaaminen parantaa Fabryn taudin havaitsemista naisilla ja vähentää turhia geneettisiä analyysejä ja täten hyvänlaatuisten mutaatioiden havaitsemista. Kuitenkin mainitaan myös, että lyso-GL-3-pitoisuudet voivat olla alhaisia ennen oireiden alkua etenkin sellaisilla naisilla, joiden perheissä on Fabryn tautia sairastavia sukulaisia sekä nuorilla naisilla, joilla epäillään Fabryn tautia. Täten geneettinen testi on ainoa varma tapa varmistaa tai poissulkea Fabryn tauti ja se vaaditaan, jotta voidaan välttyä vääriltä diagnooseilta. (Balendran ym., 2020.)

18 vuoden aikana tutkimusryhmä lysosomaalisten varastohäiriöiden diagnoosi- ja tutkimuskeskuksessa (Centre for Research and Diagnosis of Lysosomal Storage Disorders at IRIB-CNR (Institute for Biomedical Research and Innovation of the National Research Council)) tutki yli 35 000 näytettä potilaista, joilla oli Fabryn tautiin viittaavia oireita ja merkkejä.  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuus sekä lyso-GL-3-pitoisuus mitattiin 827 potilaalta, joilla oli varmistettu patologinen mutaatio GLA-geenissä. Näistä potilaista 374 oli miehiä ja 453 naisia. Naispotilailla oli keskimäärin normaali  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuus, eikä klassisen ja myöhäisen tautityypin välillä ollut eroja. Miespotilailla taas oli patologinen  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuus, joka oli selkeästi alhaisempi klassisen tautityypin omaavilla potilailla kuin myöhäisen tautityypin omaavilla potilailla. Lyso-GB-3-pitoisuuden suhteen keskimäärin patologiset arvot olivat klassista tautityyppiä

sairastavilla naisilla ja miehillä, vaikkakin miehillä pitoisuudet olivat korkeampia kuin naisilla. Myöhäisempää tautityyppiä sairastavilla naisilla pitoisuudet olivat keskimäärin normaaleja. Klassista tautimuotoa sairastavilla naispotilailla  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuus on arvoiltaan patologinen 29,9 %:lla, kun taas myöhäistä tautimuotoa sairastavilla naispotilailla tulos on patologinen 25,9 %:lla. Yhteensä entsyymiaktiivisuuden arvo on patologinen keskimäärin 28,2 %:lla naispotilaista. Tutkimuksessa todettiin, ettei  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuus merkittävästi muutu elämän aikana. 100 % klassista tai myöhäistä tautimuotoa sairastavista miespotilaista esiintyi patologinen lyso-GB-3-pitoisuus veressä, kun taas naispotilailla vastaavaa ilmeni 57,6 %:lla. Patologinen lyso-GB-3-pitoisuus ilmeni 82,8 % klassista Fabryn tautia sairastavista naisista, mutta vain 19,4 % myöhäistä tautimuotoa sairastavista naisista. Veren lyso-GB-3-pitoisuudessa huomattiin myös merkittävää vaihtelua naisen elämän aikana ja tämä todetaan myös tutkimuksen potilasesimerkissä. (Duro ym., 2024.)

26-vuotias naispotilas oli perinyt klassista Fabryn tautia sairastavalta isältään patologisten mutaation GLA-geenissä, mutta ensimmäisen tarkastuksen aikaan kyseinen naispotilas oli oireeton ja hänen verensä lyso-GB-3-pitoisuus ja  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuus olivat normaalilla tasolla. Seuraavana vuonna, potilaan ollessa 27-vuotias, hänen verensä  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuus oli normaalilla tasolla, mutta lyso-GB-3-pitoisuus oli noussut hieman yli normaalin. Potilaan ollessa 28-vuotias  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuus oli edelleen normaalilla tasolla, mutta lyso-GB-3-pitoisuus oli edelleen noussut lisää. Potilas sai lisäksi aivoinfarktin ja hänelle kehittyi proteinuria sekä munuaisvaurioita, minkä vuoksi hänelle päädyttiin aloittamaan entyymikorvaushoito. Myös tässä tutkimuksessa todettiin geneettisen testauksen olevan tehokkain diagnoosimenetelmä sellaisille naispotilaille, joilla epäillään Fabryn tautia. (Duro ym., 2024.)

## 4.2 Hoito

Entsyymikorvaushoito rekombinantilla alfa-galaktosidaasilla oli ensimmäinen spesifinen Fabryn tautiin kehitetty hoitomuoto. Arends ym. vertailivat vuonna 2018 suorittamassaan tutkimuksessa 387 Fabryn tautia sairastavaa potilasta, joita hoidettiin agalsidaasi alfalla (248 potilasta) tai agalsidaasi beetalla (139 potilasta). Entsyymien välillä ei potilasryhmissä ollut eroa kliinisten tapahtumien suhteen (26 % ja 27 %), mutta yleisimpiä olivat sydämeen liittyvät tapahtumat, joita esiintyi 54 potilaalla. Toiseksi eniten esiintyi aivoihin liittyviä tapahtumia, joita esiintyi 25 potilaalla, ja vähiten munuaisiin liittyviä tapahtumia, joita esiintyi 10 potilaalla. Tämän tutkimuksen mukaan agalsidaasi beeta laski lyso-GB-3-pitoisuuksia enemmän kuin agalsidaasi alfa. Fabryn tauti voi aiheuttaa vasemman kammion hypertrofiaa ja tässä tutkimuksessa agalsidaasi beetan todettiin pienentävän vasemman kammion massaa agalsidaasi alfaa tehokkaammin. Toisaalta agalsidaasi alfa aiheutti

pienemmässä osassa potilaita immunologisen vasteen agalsidaasi beetaan verrattuna. (Arends ym., 2018.)

Slovakialaisessa tutkimuksessa Jurickova ym. tutkivat slovakialaisia Fabryn tautia sairastavia potilaita 23 vuoden ajan vuosina 1999-2021. Tutkimukseen osallistui 48 potilasta, joista 21 oli miehiä ja 27 naisia. Suuri osa potilaista tunnistettiin perheseulonnan avulla. Potilaista vain 9 diagnosoitiin lapsuudessa. Entsyymikorvaushoitoa agalsidaasi alfalla tai agalsidaasi beetalla sai 14 potilasta, joista naisia oli 3. Tutkimuksessa entsyymikorvaushoito auttoi kriittisten elintoimintojen säilymistä, stabiloiti sydämen ja munuaisten toimintaa sekä auttoi estämään loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa. Lisäksi hoito helpotti potilaiden kokemaa neuropaattista kipua ja helpotti gastrointestinaalisia oireita. (Jurickova ym., 2022.)

Hopkin ym. tarkastelivat tutkimuksessaan agalsidaasi beetan vaikutusta Fabryn tautia sairastaviin potilaisiin, joilla hoito aloitettiin 30. ikävuoteen mennessä. Tutkimusmateriaalina käytettiin kansainvälistä Fabry rekisteriä, josta hyväksyttiin sellaiset mies- ja naispotilaat, joilla agalsidaasi beeta oli ensimmäinen Fabryn tautiin käytetty spesifinen hoito, ja joilla hoito aloitettiin 5–30 vuoden ikäisenä. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joiden GLA-variantti aiheutti myöhäisempää tautimuotoa tai oli merkitykseltään tuntematon tai todennäköisesti hyvänlaatuinen. Miespotilaita tutkimuksessa oli 524 ja naispotilaita 261. Ennen hoidon aloitusta eniten raportoituja oireita sekä miehillä että naisilla olivat krooninen ääreishermostollinen kipu, vatsakipu ja ripuli kyseisessä järjestyksessä. Agalsidaasi beeta -hoidon aikana eGRF-arvojen lasku oli maltillista nuorilla naisilla ja miehillä, joilla oli vain vähäistä Fabryn taudin aiheuttamaa munuaishaittaa. Sydämeen liittyvät muuttujat pysyivät hoidon aikana tasaisina etenkin nuorten naisten ja miesten keskuudessa. Miehet kokivat Fabryn taudin oireiden vähentyneen hoidon aikana. Myös naisilla Fabryn taudin oireet vähenivät hoidon aikana, etenkin pidemmällä aikavälillä, mutta muutokset eivät olleet yhtä merkittäviä kuin miehillä. (Hopkin ym., 2023.)

Yllä mainittujen hoitomuotojen lisäksi Fabryn taudin hoitoon on saatavilla kaitsijaproteiini eli kaperoni migalastaatti. Kyseinen hoito sopii kuitenkin vain sellaisille mutaatioille, jotka ovat muokattavissa. Potilaalla täytyy tällöin siis muodostua  $\alpha$ -Gal A-entsyymiä, mutta esimerkiksi sen laskostumisessa voi olla häiriöitä eli valmistuva entsyymi ei ole toimiva. Germain ym. selvittivät tutkimuksessaan migalastaatin vaikutusta Fabryn tautiin. Etenkin yli 6 kuukauden hoidolla oli vaikutusta muun muassa plasman lyso-GB-3-pitoisuuden ja munuaisten GL-3-pitoisuuden vähentymiseen. Yli 24 kuukauden hoidon jälkeen huomattiin parantumista myös munuaisten toiminnassa. Yli 24 kuukautta kestävä hoito laski myös potilaiden sydämen vasemman kammion massan indeksiä. (Germain ym., 2016.)

Samanlaisia tuloksia saatiin tutkimuksessa, jossa verrattiin entsyymikorvaushoitoa ja migalastaattia. Tutkimuksen loppuvaiheessa oli mukana 54 potilasta. Nämä potilaat olivat ennen tutkimuksen aloitusta saaneet entsyymikorvaushoitoa Fabryn taudin hoitoon. Potilaat arvottiin satunnaisesti niin, että 34 potilasta vaihdettiin entsyymikorvaushoidosta migalastaattiin ja loput 18 potilasta jatkoivat entsyymikorvaushoitoa. Tutkimuksessa entsyymikorvausterapian ja migalastaatin vaikutusten munuaisten toiminnan parantumiseen todettiin olevan keskenään vastaavia. Vasemman kammion massaindeksi laski merkittävästi alkutilanteesta migalastaattia saavilla potilailla, kun tutkimus oli kestänyt yli 18 kuukautta. Massaindeksi laski myös entsyymikorvaushoitoa saavilla potilailla, mutta lasku oli pienempi eikä se ollut merkitsevä. Plasman lyso-Gb-3-pitoisuudet pysyivät alhaisina ja tasaisina migalastaattiin vaihdosta huolimatta. Potilaille suoritettujen kipukyselyiden tulokset pysyivät vakaina myös hoidon vaihdon jälkeen. Migalastaatti oli hyvin siedetty ja haittavaikutukset olivat yhtä yleisiä kuin entsyymikorvaushoidossa. (Hughes ym., 2017.)

## 5 X-KROMOSOMIN SATUNNAINEN INAKTIVAATIO

Jokaisessa naisen solussa toinen kahdesta X-kromosomista on inaktivoitu jo varhaisen alkionkehityksen aikana. Se, onko inaktivoitu X-kromosomi äidiltä vai isältä peritty, on satunnaista. Vaikka solutasolla aina vain toinen kromosomeista on aktiivisena, vaihtelee aktiivinen kromosomi riippuen kyseessä olevasta solusta. Tällöin nainen tuottaa siis molempien X-kromosomien proteiineja ja on niin kutsuttu mosaiikki X-kromosomiin kytkeytyneiden geenien ekspresion suhteen, eivätkä kaikki solut täten ole geneettisesti identtisiä.

Elstein ym. selvittivät tutkimuksessaan tapahtuuko vääristynyttä X-kromosomin inaktivaatiota (eng. X-chromosome inactivation, XCI), joka suosii mutanttia  $\alpha$ -Gal A-alleelia, heterotsygooteilla Fabryn tautia sairastavilla naisilla. Tutkimukseen osallistui 77 Fabryn tautia sairastavaa naista. Tutkimuksessa XCI:n suhde määriteltiin vääristyneeksi, mikäli suhdeluku oli 75/25 tai korkeampi mutantin X-kromosomin ja terveen X-kromosomin suhteen ja korkeasti vääristyneeksi, mikäli mutantin X-kromosomin ja terveen X-kromosomin suhdeluku oli 80/20 tai korkeampi. Vääristynyttä XCI:ta esiintyi 28.6 %:lla ja korkeasti vääristynyttä XCI:ta taas esiintyi 18.2 % potilaista. Korrelaatiota ei löytynyt XCI:n suhdelukujen ja iän,  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuuden, sairauden vakavuuden, sydämeen liittyvien oireiden, neuropaattisen kivun tai proteinurian välillä. Tutkimus osoitti, että X-kromosomin inaktivaatio ei ole aina satunnaista, vaan saattaa olla myös vääristynyttä suosien täten mutanttia X-kromosomia. (Elstein ym., 2012.)

Toisessa tutkimuksessa Juchniewicz ym. tutkivat XCI:n malleja 12 Fabryn tautia sairastavalta puololalaiselta heterotsygootilta selvittääkseen, miten XCI vaikuttaa sairauden oireiden vakavuuteen.

Tutkimukseen osallistuneilla oireellisilla heterotsygooteilla naispotilailla oli perhehistoriaa Fabryn tautiin liittyen ja potilaiden iät vaihtelivat nuorimmasta 11-vuotiaasta vanhimpaan 67-vuotiaaseen niin, että potilaiden keski-ikä oli 40.7 vuotta. Potilaat tutkittiin kliinisesti Fabryn tautiin liittyvien yleisten ja neurologisten oireiden varalta sekä sydän- ja verisuonielimistöön ja munuaisiin liittyvien Fabryn taudin oireiden ja merkkien varalta. XCI:n mallit pääteltiin analysoimalla potilaiden syljestä ihmisen androgeenireseptorigeenin metylaation status sen tietyltä alueelta. Potilaiden ikä oireiden alkaessa oli keskimäärin 14 vuotta, nuorimman ollessa 5 vuotta ja vanhimman 35 vuotta. Potilaista kaksi diagnosoitiin ennen oireiden alkua, mutta muut potilaat kokivat huomattavan isoja diagnoosiviiveitä, jotka olivat keskimäärin 21 vuotta vaihteluvälin ollessa 8–37 vuotta. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli vaihtelevia oireita ilman kudosis- tai elinspesifistä ilmenemistä. 10 potilaalla XCI kuviot olivat satunnaisia ja vaihtelivat välillä 50:50–65:35. Vain yhdellä potilaalla, joka oli toiseksi nuorin, löytyi hieman vääristynyt XCI, joka suosi mutanttia X-kromosomia suhdeluvulla 75:25. XCI mallien ei todettu korreloivan Fabryn taudin vakavuuden tai potilaan iän kanssa. Tämän tutkimuksen osalta huomioon on otettava todella pieni otoskoko. (Juchniewicz ym., 2018.)

Wagenhäuser ym. tutkivat suurta ja kliinisesti hyvin karakterisoitua GLA-variantteja kantavien naisten kohorttia ja analysoivat X-inaktivaatiomallien yhteyttä kliiniseen fenotyyppiin ja veriparametreihin. Tutkimukseen osallistui 95 naista, jotka jaettiin kahteen ryhmään, niin että ryhmässä 1 oli poissulkujen jälkeen 76 naista ja ryhmässä 2 oli poissulkujen jälkeen 12 naista. Ryhmän 2 potilailla oli mutaatioita, joiden ajatellaan olevan ei-patogeenisia Potilaille suoritettiin laaja lääketieteellinen haastattelu sekä laaja neurologinen tutkimus ja yleistutkimus. Näiden lisäksi potilaat täyttivät Würzburgin Fabryn taudin kipukyselyn. XCI:ta tutkittiin suun epiteelisoluista, laskimoverestä ja ihon fibroplasteista, mutta kaikkia näytteitä ei otettu kaikilta naisilta. XCI:n analyysi suoritettiin entsyymaattisella metyloinnin arvioinnilla ihmisen androgeenireseptorigeenistä ja vääristyneeksi XCI:n suhteeksi määriteltiin 75:25 % ja sitä suuremmat suhdeluvut. Ryhmässä 1 suun epiteelisoluista otetuista näytteistä 7 % ilmensi vääristynyttä XCI:ta, kun taas vastaava luku ryhmässä 2 oli 8 %. Ryhmässä 1 suun verestä otetuista näytteistä 38 % ilmensi vääristynyttä XCI:ta, kun taas vastaava luku ryhmässä 2 oli 17 %. Ryhmässä 1 ihon fibroplasteista otetuista näytteistä 36 % (8/22 potilaasta) ilmensi vääristynyttä XCI:ta, kun taas vastaava luku ryhmässä 2 oli 20 % (1/5 potilaasta). Kun ryhmien keskinäiset tulokset yhdistettiin, oli XCI vääristynyt 7 % suun epiteelisoluista otetuissa näytteissä, 35 % verinäytteistä ja 33 % ihon fibroplasteista otetuissa näytteissä. Tutkimustulosten perusteella laskimoveri oli kaikista luotettavin XCI:n mittaamiseen. Tutkimuksessa ei löydetty korrelaatiota X-inaktivaatiomallien ja potilaiden kliinisten fenotyyppien välillä, eivätkä ne

korreloineet myöskään  $\alpha$ -Gal A -entsyymiaktiivisuuden ja lyso-Gb-3-pitoisuuksien kanssa. (Wagenhäuser ym., 2022.)

## 6 POHDINTA

Fabryn tauti on harvinainen, mutta käyttämäni kirjallisuuden perusteella luultavasti alidiagnosoitu sairaus, varsinkin naisilla. Tutkimuksen mukaan huomattavan suuriin diagnoosiviiveisiin vaikuttaa muun muassa liian vähäinen harvinaissairauksien tuntemus terveydenhuollossa ja tähän voitaisiin vaikuttaa varmistamalla, että lääketieteellisessä koulutuksessa keskityttäisiin tunnistamaan harvinaissairauksille yhteiset ja yleiset tuntomerkit, sillä yksittäisiä harvinaissairauksia tunnetaan kirjallisuuden mukaan jo 6000-8000. Fabryn taudissa potilailla esiintyy monia erilaisia oireita, jotka monesti muistuttavat yleisempiä sairauksia ja esiintyvät samanaikaisesti useissa elinjärjestelmissä. Potilaat ovat yleensä kärsineet oireistaan monta vuotta ja käyneet oireidensa vuoksi useaan kertaan lääkärissä ennen diagnoosin saamista. Samankaltaisia oireita saattaa esiintyä myös potilaiden perheenjäsenillä. Potilailla voi ennen Fabryn taudin diagnoosia olla useita virheellisiä diagnooseja selittämässä yksittäisiä oireita. Fabryn taudin epäily herää käyttämieni tutkimusten perusteella yleensä kuitenkin vasta, kun potilaalla on ensimmäinen aivohalvaus nuorella iällä tai potilaalla todetaan sydämen vasemman kammion paksuuntumista tai munuaisten toiminnan heikkenemiseen liittyvää proteinuriaa. Usein seulontatutkimuksia onkin tehty juuri näiden potilasryhmien keskuudessa. Tulevaisuuden tutkimuksessa voisikin siis mahdollisesti keskittyä siihen, miten Fabryn tauti pystyttäisiin diagnosoimaan mahdollisimman aikaisin. Tällä hetkellä naispotilaiden diagnosoimiseksi täytyy sekvensoida GLA-geeni, mutta tulevaisuudessa voisi selvittää muita mahdollisia diagnoosimenetelmiä myös naisille. Lyso-GL-3/Gb3 -pitoisuuden on myös todettu olevan mahdollinen indikaattori Fabryn taudista, mutta se ei ole kuitenkaan tarpeeksi tarkka syrjäyttääkseen sekvensointia. Mahdollisesti siitä saadaan tulevaisuudessa lisätutkimusten avulla kehitettyä myös naisille soveltuva diagnostinen testi. Toisaalta tulevaisuudessa niin geenisekvensoinnit kuin eksomi- ja genomisekvensoinnit tulevat luultavasti yleistymään testien tullessa edelleen halvemmiksi ja menetelmien kehittyessä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella on selvää, että naiset kärsivät monimuotoisista ja myös vakavista Fabryn taudin oireista. Elinvaurioiden riski on olemassa etenkin keski-ikäisyydestä alkaen myös naispotilailla, vaikkakin tämä on yleisempää nuoremmilla miespotilailla. Munuaisiin liittyvät vakavat haitat vaikuttavat olevan harvinaisempia naisilla verrattuna miehiin, mutta näitäkin esiintyy osalla naispotilaista. Lisäksi sydämeen ja aivoihin liittyvät vakavat haitat ovat naisilla melko yleisiä. Yleensä naiset saavatkin diagnoosin Fabryn taudista joko miessukulaisen diagnoosin jälkeen tai

jonkun vakavan elimellisen haittatapahtuman seurauksena. Lievääkin Fabryn tautia sairastavan naisen elämänlaatu voi tutkimusten mukaan olla heikentynyt sairauden aiheuttaman neuropaattisen kivun ja väsymyksen sekä gastrointestinaalisten oireiden seurauksena. Tällä hetkellä Suomessa lääkitys aloitetaan naisilla yleensä vasta, kun jossakin elimessä voidaan todeta sairauden aiheuttamia haittoja, mutta tulevaisuudessa tutkimuksen avulla voisi selvittää mahdollista lääkehoidon aloitusta jo aiemmin. Voitaisiinko tällä tavalla mahdollisesti ehkäistä sairauden aiheuttamia elinvaurioita naisilla?

X-kromosomin inaktivaatio vaikuttaa Fabryn tautia sairastavilla naisilla olevan suurimmilta osin satunnaista, vaikkakin vääristyneeksi mutatoitunutta X-kromosomia suosivaksi inaktivaation suhteeksi oli käyttämässäni tutkimuksissa yleisimmin määritetty 75:25. Tämä luku on mielestäni melko korkea ja herätti ajattelemaan, olisiko kuitenkin jo pienempi suhde vaikuttanut siihen, että nainen ilmentää Fabryn tautia (esim. 60:40). Toisaalta yhdessäkään käyttämässäni tutkimuksessa ei havaittu korrelaatiota X-kromosomin inaktivaation ja sairauden fenotyypin tai oireiden vakavuuden välillä. Tästä syystä voi sanoa, että on edelleen epäselvää, miksi Fabryn tautia sairastavat naiset saavat lievästä vakavaan vaihtelevia oireita, kun useat X-kromosomaalisesti periytyvät sairaudet eivät ilmene lainkaan naisilla. Tulevaisuuden tutkimuksissa tämä voisi olla mielenkiintoinen asia selvittää. Ehkä X-kromosomin inaktivaatio vaikuttaa tähän, mutta jollakin muulla tavalla, kuin sillä, kuinka suuressa osassa soluista on aktiivisena mutatoitunut tai terve X-kromosomi.

Kaiken kaikkiaan Fabryn tauti on vakava sairaus niin nais- kuin miespotilaille. Sen oireet vaikuttavat suuresti potilaiden elämänlaatuun ja sen tunnistaminen vaatii potilaan oireiden ja historian tarkkaa selvittämistä sekä taitoa. Sairauden tutkimus voi tulevaisuudessa tuoda lisää tietoa X-kromosomaalisesti periytyvistä sairauksista ja niiden erojen syistä miesten ja naisten välillä.

## 7 LÄHTEET

- Anania, M., Pieruzzi, F., Giacalone, I., Trezzi, B., Marsana, E. M., Roggero, L., Francofonte, D., Stefanoni, M., Vinci, M., Zizzo, C., Zora, M., Di Chiara, T., Duro, G., Duro, G., & Colomba, P. (2025). Identification of Four New Mutations in the GLA Gene Associated with Anderson–Fabry Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/ijms26020473>
- Aratani, S., Yamakawa, H., Suzuki, S., Otsuka, T., Sakai, Y., Shimizu, A., & Tsuruoka, S. (2019). A case of female Fabry disease revealed by renal biopsy. *CEN Case Reports*, *9*(1), 24. <https://doi.org/10.1007/s13730-019-00420-5>
- Arends, M., Biegstraaten, M., Wanner, C., Sirrs, S., Mehta, A., Elliott, P. M., Oder, D., Watkinson, O. T., Bichet, D. G., Khan, A., Iwanochko, M., Vaz, F. M., van Kuilenburg, A. B. P., West, M. L., Hughes, D. A., & Hollak, C. E. M. (2018). Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: An international cohort study. *Journal of Medical Genetics*, *55*(5), 351–358. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104863>
- Auray-Blais, C., Lavoie, P., Abaoui, M., Côté, A.-M., Boutin, M., Akbari, A., Levin, A., Mac-Way, F., & TR Clarke, J. (2020). High-risk screening for Fabry disease in a Canadian cohort of chronic kidney disease patients. *Clinica Chimica Acta*, *501*, 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.045>
- Balendran, S., Oliva, P., Sansen, S., Mechtler, T. P., Streubel, B., Cobos, P. N., Lukacs, Z., & Kasper, D. C. (2020). Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease. *Clinical Genetics*, *97*(4), 655–660. <https://doi.org/10.1111/cge.13694>
- Cleghorn, E. (2022). *Unwell Women: A journey through medicine and myth in a man-made world*. Orion Publishing Co.
- Di Toro, A., Favalli, V., & Arbustini, E. (2018). Anderson–Fabry disease. *Journal of Cardiovascular Medicine*, *19*, e1. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000637>

- Duro, G., Anania, M., Zizzo, C., Francofonte, D., Giacalone, I., D'Errico, A., Marsana, E. M., & Colomba, P. (2024). Diagnosis of Fabry Disease Using Alpha-Galactosidase A Activity or LysoGb3 in Blood Fails to Identify Up to Two Thirds of Female Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5158. <https://doi.org/10.3390/ijms25105158>
- El Sayed, M., Hirsch, A., Boekholdt, M., van Dussen, L., Datema, M., Hollak, C., & Langeveld, M. (2021). Influence of sex and phenotype on cardiac outcomes in patients with Fabry disease. *Heart*, 107(23), 1889–1897. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317922>
- Elstein, D., Schachamov, E., Beer, R., & Altarescu, G. (2012). X-inactivation in Fabry disease. *Gene*, 505(2), 266–268. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.06.013>
- Fabry Disease—Symptoms, Causes, Treatment | NORD*. (ei pvm.). Noudettu 25. tammikuuta 2025, osoitteesta <https://rarediseases.org/rare-diseases/fabry-disease/>
- Faye, F., Crocione, C., Anido de Peña, R., Bellagambi, S., Escati Peñaloza, L., Hunter, A., Jensen, L., Oosterwijk, C., Schoeters, E., de Vicente, D., Faivre, L., Wilbur, M., Le Cam, Y., & Dubief, J. (2024). Time to diagnosis and determinants of diagnostic delays of people living with a rare disease: Results of a Rare Barometer retrospective patient survey. *European Journal of Human Genetics*, 32(9), 1116–1126. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01604-z>
- Germain, D. P., Benistan, K., & Angelova, L. (2010). X-linked inheritance and its implication in the diagnosis and management of female patients in Fabry disease. *La Revue de Médecine Interne*, 31, S209–S213. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(10\)70013-8](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(10)70013-8)
- Germain, D. P., Hughes, D. A., Nicholls, K., Bichet, D. G., Giugliani, R., Wilcox, W. R., Feliciani, C., Shankar, S. P., Ezgu, F., Amartino, H., Bratkovic, D., Feldt-Rasmussen, U., Nedd, K., Din, U. S. E., Lourenco, C. M., Banikazemi, M., Charrow, J., Dasouki, M., Finegold, D., ... Schiffmann, R. (2016). Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *New England Journal of Medicine*, 375(6), 545–555. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal510198>

- Germain, D. P., Levade, T., Hachulla, E., Knebelmann, B., Lacombe, D., Seguin, V. L., Nguyen, K., Noël, E., & Rabès, J. (2022). Challenging the traditional approach for interpreting genetic variants: Lessons from Fabry disease. *Clinical Genetics*, *101*(4), 390–402.  
<https://doi.org/10.1111/cge.14102>
- Gibas, A. L., Klatt, R., Johnson, J., Clarke, J. T. R., & Katz, J. (2008). Disease Rarity, Carrier Status, and Gender: A Triple Disadvantage for Women with Fabry Disease. *Journal of Genetic Counseling*, *17*(6), 528–537. <https://doi.org/10.1007/s10897-008-9179-7>
- Guo, W., Xie, Y., Ji, P., Li, S., Cai, G., & Chen, X. (2023). The evolution of the initial manifestations and renal involvement of chinese patients with classical and late-onset Fabry disease at different sexes and ages. *BMC Nephrology*, *24*, 90.  
<https://doi.org/10.1186/s12882-023-03138-w>
- Gupta, A., Luthra, S. R., & Luthra, S. (ei pvm.). Fabry Disease in a Female: A Unique Case Highlighting the Variability in Clinical Presentation. *Cureus*, *16*(9), e70406.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.70406>
- Holdcroft, A. (2007). Gender bias in research: How does it affect evidence based medicine? *Journal of the Royal Society of Medicine*, *100*(1), 2–3.
- Hopkin, R. J., Cabrera, G. H., Jefferies, J. L., Yang, M., Ponce, E., Brand, E., Feldt-Rasmussen, U., Germain, D. P., Guffon, N., Jovanovic, A., Kantola, I., Karaa, A., Martins, A. M., Tøndel, C., Wilcox, W. R., Yoo, H.-W., Burlina, A. P., & Mauer, M. (2023). Clinical outcomes among young patients with Fabry disease who initiated agalsidase beta treatment before 30 years of age: An analysis from the Fabry Registry. *Molecular Genetics and Metabolism*, *138*(2), 106967. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.106967>
- Hughes, D. A., Nicholls, K., Shankar, S. P., Sunder-Plassmann, G., Koeller, D., Nedd, K., Vockley, G., Hamazaki, T., Lachmann, R., Ohashi, T., Olivotto, I., Sakai, N., Deegan, P., Dimmock, D., Eyskens, F., Germain, D. P., Goker-Alpan, O., Hachulla, E., Jovanovic, A., ... Feldt-Rasmussen, U. (2017). Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme

replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *Journal of Medical Genetics*, 54(4), 288–296.

<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104178>

Juchniewicz, P., Kloska, A., Tylki-Szymańska, A., Jakóbkiewicz-Banecka, J., Węgrzyn, G., Moskot, M., Gabig-Cimińska, M., & Piotrowska, E. (2018). Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. *Gene*, 641, 259–264.

<https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.064>

Jurickova, K., Jungova, P., Petrovic, R., Mattosova, S., Hlavata, T., Kostalova, L., & Hlavata, A. (2022). Fabry Disease in Slovakia: How the Situation Has Changed over 20 Years of Treatment. *Journal of Personalized Medicine*, 12(6), Article 6.

<https://doi.org/10.3390/jpm12060922>

Körver, S., Longo, M. G. F., Lima, M. R., Hollak, C. E. M., Sayed, M. E., Schaik, I. N. van, Vedolin, L., Dijkgraaf, M. G. W., & Langeveld, M. (2020). Determinants of cerebral radiological progression in Fabry disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(7), 756–763. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322268>

Laaksonen, S. M., Röyttä, M., Jääskeläinen, S. K., Kantola, I., Penttinen, M., & Falck, B. (2008). Neuropathic symptoms and findings in women with Fabry disease. *Clinical Neurophysiology*, 119(6), 1365–1372. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.02.004>

Lidove, O., Ramaswami, U., Jaussaud, R., Barbey, F., Maisonobe, T., Caillaud, C., Beck, M., Sunder-Plassmann, G., Linhart, A., Mehta, A., & Investigators, T. F. E. (2006). Hyperhidrosis: A new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *International Journal of Clinical Practice*, 60(9), 1053–1059. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01061.x>

Mehta, A., & Hughes, D. A. (1993). Fabry Disease. Teoksessa M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, & A. Amemiya (Toim.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>

- Mehta, A., Ricci, R., Widmer, U., Dehout, F., Garcia de Lorenzo, A., Kampmann, C., Linhart, A., Sunder-Plassmann, G., Ries, M., & Beck, M. (2004). Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation*, 34(3), 236–242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x>
- Mehta, A., West, M. L., Pintos-Morell, G., Reisin, R., Nicholls, K., Figuera, L. E., Parini, R., Carvalho, L. R., Kampmann, C., Pastores, G. M., & Lidove, O. (2010). Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genetics in Medicine*, 12(11), 713–720. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181f6e676>
- Merone, L., Tsey, K., Russell, D., & Nagle, C. (2022). Sex Inequalities in Medical Research: A Systematic Scoping Review of the Literature. *Women's Health Reports*, 3(1), 49–59. <https://doi.org/10.1089/whr.2021.0083>
- Mursă, A., Militaru, S., Rusu, E., Onciul, S., Neculae, G., Adam, R., Ciobotaru, L., Ștefănescu, V., Dulămea, A., Rădoi, V., Popescu, B. A., Ismail, G., & Jurcuț, R. (2024). Sciendo. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 62(4), 414–429. <https://doi.org/10.2478/rjim-2024-0027>
- Nowak, A., Mechtler, T. P., Hornemann, T., Gawinecka, J., Theswet, E., Hilz, M. J., & Kasper, D. C. (2018). Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 123(2), 148–153. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.002>
- Orphanet: Fabry disease.* (ei pvm.). Noudettu 19. marraskuuta 2024, osoitteesta <https://www.orpha.net/en/disease/detail/324>
- Ortiz, A., Germain, D. P., Desnick, R. J., Politei, J., Mauer, M., Burlina, A., Eng, C., Hopkin, R. J., Laney, D., Linhart, A., Waldek, S., Wallace, E., Weidemann, F., & Wilcox, W. R. (2018). Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 123(4), 416–427. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>

- Rost, N. S., Cloonan, L., Kanakis, A. S., Fitzpatrick, K. M., Azzariti, D. R., Clarke, V., Lourenco, C. M., Germain, D. P., Politei, J. M., Homola, G. A., Sommer, C., Üçeyler, N., & Sims, K. B. (2016). Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease. *Neurology*, *86*(20), 1880–1886. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002673>
- Sims, K., Politei, J., Banikazemi, M., & Lee, P. (2009). Stroke in Fabry Disease Frequently Occurs Before Diagnosis and in the Absence of Other Clinical Events. *Stroke*, *40*(3), 788–794. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526293>
- Sodré, L. S. de S., Huaira, R. M. N. H., Bastos, M. G., Colugnati, F. A. B., Coutinho, M. P., & Fernandes, N. M. da S. (2017). Screening for Fabry Disease in Kidney Disease: A Cross-Sectional Study in Males and Females. *Kidney and Blood Pressure Research*, *42*(6), 1258–1265. <https://doi.org/10.1159/000485929>
- Stiles, A. R., Zhang, H., Dai, J., McCaw, P., Beasley, J., Rehder, C., Koeberl, D. D., McDonald, M., Bali, D. S., & Young, S. P. (2020). A comprehensive testing algorithm for the diagnosis of Fabry disease in males and females. *Molecular Genetics and Metabolism*, *130*(3), 209–214. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.04.006>
- Veloso, V. S. P., Ataide, T. L., Canziani, M. E. F., Veloso, M. P., da Silva, N. A., Barreto, D. V., Pereira, E. R. S., de Moura, L. A. R., & Barreto, F. C. (2017). A Novel Missense GLA Mutation (p.G35V) Detected in Hemodialysis Screening Leads to Severe Systemic Manifestations of Fabry Disease in Men and Women. *Nephron*, *138*(2), 147–156. <https://doi.org/10.1159/000479895>
- Wagenhäuser, L., Rickert, V., Sommer, C., Wanner, C., Nordbeck, P., Rost, S., & Üçeyler, N. (2022). X-chromosomal inactivation patterns in women with Fabry disease. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *10*(9), e2029. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2029>
- Walkowiak, D., & Domaradzki, J. (2021). Are rare diseases overlooked by medical education? Awareness of rare diseases among physicians in Poland: an explanatory study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *16*, 400. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02023-9>

- Wanner, C., Feldt-Rasmussen, U., Jovanovic, A., Linhart, A., Yang, M., Ponce, E., Brand, E., Germain, D. P., Hughes, D. A., Jefferies, J. L., Martins, A. M., Nowak, A., Vujkovic, B., Weidemann, F., West, M. L., & Ortiz, A. (2020). Cardiomyopathy and kidney function in agalsidase beta-treated female Fabry patients: A pre-treatment vs. post-treatment analysis. *ESC Heart Failure*, 7(3), 825–834. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12647>
- Wilcox, W. R., Oliveira, J. P., Hopkin, R. J., Ortiz, A., Banikazemi, M., Feldt-Rasmussen, U., Sims, K., Waldek, S., Pastores, G. M., Lee, P., Eng, C. M., Marodi, L., Stanford, K. E., Breunig, F., Wanner, C., Warnock, D. G., Lemay, R. M., & Germain, D. P. (2008). Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Molecular Genetics and Metabolism*, 93(2), 112–128. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.013>
- Zenone, T., & Chan, V. (2011). Young woman with recurrent ischemic strokes diagnosed as Fabry disease: Lessons learned from a case report. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113(7), 586–588. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.02.012>

