

Fabry Kardiyomiyopatisi

Anderson-Fabry hastalığı (AFH), alfa-galaktosidaz enziminin eksik aktivitesinden kaynaklanan X'e bağlı bir lizozomal depolama bozukluğudur. AFH ilerleyici bir çoklu sistem bozukluğu olarak kabul edilirken, bir dizi kardiyovasküler belirtiyeye neden olan infiltratif kardiyomiyopati bu hastalığın önemli ve en sık komplikasyonu olarak görülmektedir. Hastalığın nadir görülmesi, çoklu organ tutulumu ve farkındalığın az olması nedeniyle ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre ortalama 15 yıldır.

Kardiyak tutulum hipertrofi, ileti defektleri, aritmiler ve kalp yetmezliği gibi farklı manifestasyonlar gösterebilir. Klinik pratikte hastaların tanısında kardiyak manyetik rezonans ve T1 haritalama yöntemlerinin önemi artmaktadır. Takipte hs-Troponin ve B-tipi natriüretik peptid gibi biyobelirteçler hastalığın progresif gidişini yansıtmaya açısından önem taşır.

Enzim replasman tedavisi, şu anda onaylanmış iki formülasyon ile hastalık modifiye edici tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. Buna ek olarak, oral şaperon tedavisi ve substrat azaltma tedavileri gibi yeni tedavi seçenekleri mevcuttur. Gen spesifik tedavi araştırmaları da devam etmektedir. Bu tedavilerin mevcudiyeti, AFH hastalarında sağkalımı önemli ölçüde artırmıştır. Erken tanı tedavi yanıtını artırmak için gereklidir.

Bu derlemede hastalığın erken tanısı, kardiyovasküler risk faktörleri ve AFH komplikasyonları yönetmeye yönelik klinik, görüntüleme ve laboratuvar biyobelirteçlerini kullanarak hastalığın izlenmesi ve güncel tedavi yaklaşımları özetlenmeye çalışıldı.

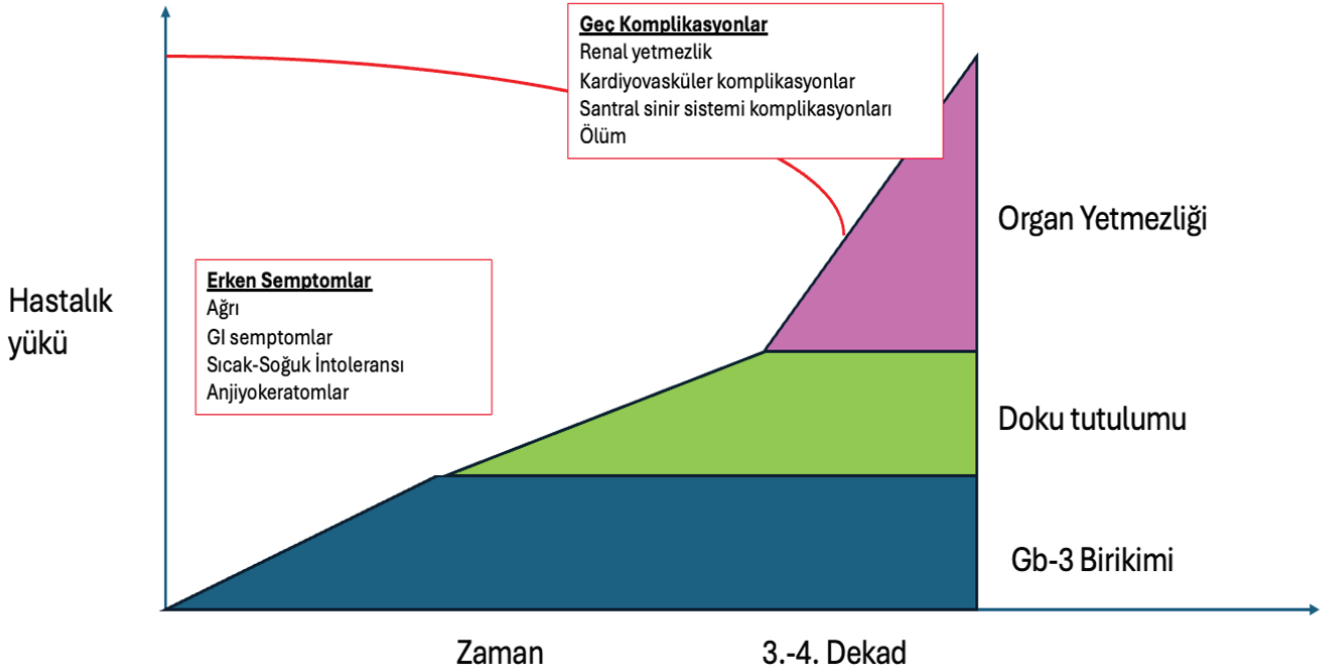
Patofizyoloji ve Epidemiyoloji

Anderson-Fabry hastalığı (AFH), farkındalığın az olduğu sıklıkla atlanan X'e bağlı geçiş gösteren nadir bir glikojen depolama bozukluğudur. GLA gen mutasyonu sonucu lizozomal bir enzim olan alfa-galaktosidaz eksikliği meydana gelir. Bu enzim eksikliği sonucunda globotriaosilseraamid (GL-3) ve deasile formu olan globotriaosilsfingozinin (lyso-GL-3) progresif bir şekilde hücreler içerisinde birikir. GL-3 birikimi proinflamatuar özelliği ile, oksidatif strese ve endotel hasarına yol açar. Son aşamada ise doku iskemisi ve fibrozis gelişir. GL-3 ve lyso-GL-3 birikimi sonucunda kalp, böbrek ve sinir sistemi başta olmak üzere birçok organ sisteminde Fabry hastalığının klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (Şekil 72).³⁹⁷

Dünya genelinde insidansı 1/40.000-1/170.000 arasında bildirilmiştir.³⁹⁸ Klasik olmayan AFH ilişkili mutasyonlar klasik AFH'ye neden olan mutasyonlardan daha yaygın olmakla birlikte; klasik AFH, tanı almış hasta kohortlarında daha yaygındır. Bu da klasik olmayan AFH'nin önemli ölçüde az tanındığını düşündürmektedir. Özellikle seçilmiş klinik popülasyonlarda AFH prevalansı, AFH belirtileri ile birlikte oldukça yüksektir. Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar arasında, yakın zamanda yapılan iki kohort çalışmasında AFH prevalansı %0,9 ve %0,3 olarak bulunmuştur.³⁹⁹

Genetik

X kromozomunda Xq22'deki GLA gen mutasyonu sonucu hastalık gelişir. Bugüne kadar, GLA geninin AFH gelişimi ile ilişkili 1.100'den fazla mutasyonu tanımlanmıştır.⁴⁰⁰ Ancak her mutasyon hastalığa neden olmamaktadır. Farklı mutasyonlar, epigenetik ve çevresel faktörlerle etkileşerek farklı



Şekil 72. Fabry Hastalığının Yaşa Göre Klinik Bulguları.

klirik prezentasyonlara yol açmaktadır. AFH'den şüphelenilen her hastada genetik analiz yapılması genotip-fenotip korelasyonunun sağlanması amacı ile önerilmektedir. Belirli bir mutasyon için spesifik organ tutulumuna yönelik eşleşme henüz geliştirilmemiştir.⁴⁰¹

X kromozomuna bağlı geçiş kadın ve erkeklerde tanı ve seyri farklı kılar. Kadınlarda X kromozomunun rastgele gelişen inaktivasyonu sonucu bazı hücrelerde sağlıklı gen ekspresyonu bulunabilir.⁴⁰² Bu nedenle doku düzeyinde hastalık mevcut olsa da plazmada ölçülen enzim düzeyi normal saptanabilir.⁴⁰³ Genellikle kadınlarda hastalık daha hafif seyretmekte ve geç dönemde klinik bulgu vermektedir ancak aksi olgular da bildirilmiştir.

GLA enziminin tamamen eksik olduğu (< %1) erken çocukluk döneminde tanı alan hasta grubu klasik Fabry tablosunu oluşturur. Bazı mutasyonlarda ise rezidü enzim aktivitesi sonucu klasik olmayan geç ortaya çıkışlı erişkin tip kardiyak varyant gibi çeşitli şekillerde tanımlanan Fabry hastalığına yol açar. Bu formdan sorumlu ana mutasyonlar N215S ve R112H mutasyonlarıdır. Klasik olmayan Fabry hastaları erişkin dönemde tanı alır ve %68 oranında kardiyak tutulum ile kalp en sık tutulan organdır.⁴⁰⁰

Klinik Prezentasyonlar ve Hastalığın Seyri

AFH klasik olarak sol ventrikül hipertrofisi, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, kapak hastalığı ve küçük damar iskemisi dahil olmak üzere belirgin kardiyak tutulumu olan multisistem bir hastalıktır. Kadın ve erkek hastalar benzer semptomlar ve organ tutulumu ile başvurabilir de etkilenme oranı ve her bir belirtinin gelişme yaşı farklılık gösterir. AFH'nin en büyük kohort çalışmasında,

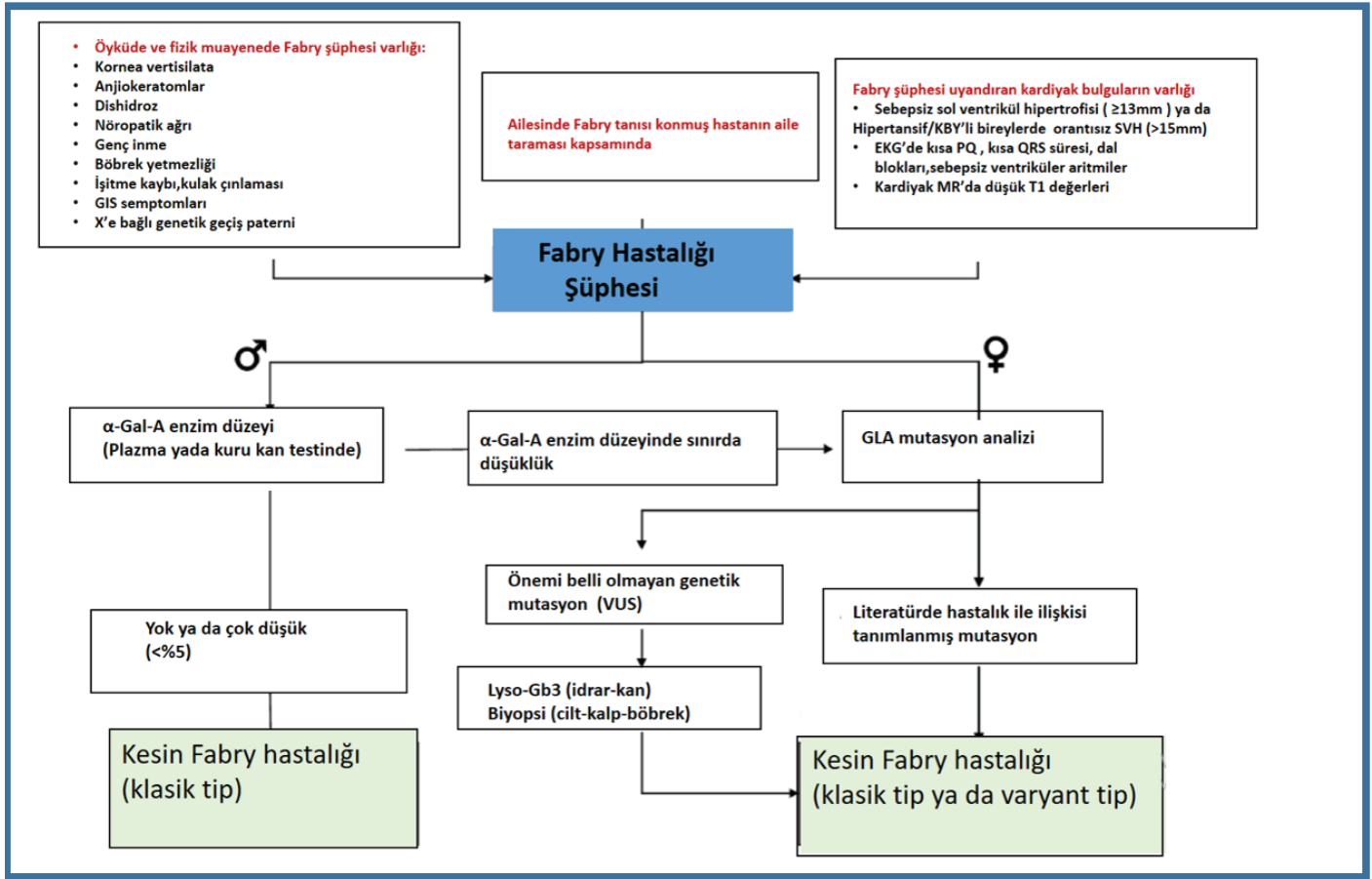
ortalama semptom başlangıç yaşı erkek hastalar için dokuz ve kadın hastalar için 13 iken, ortalama tanı yaşı sırasıyla 23 ve 32 olarak tespit edilmiştir. Fabry hastalığı ortalama yaşam beklentisini de azaltmaktadır. Kayıt çalışmalarında, ortalama ölüm yaşı erkek hastalar için 51,8 ile 54,3 yıl ve kadın hastalar için 62,0 ile 64,4 yıl arasında değişmektedir ve ölümlerin %36 ila %53'ü kardiyak hastalıktan kaynaklanmaktadır.⁴⁰⁴ Bu çalışmalarda kısa yaşam beklentisi tanı ve tedavideki gecikmeleri yansıtmaktadır. Erken enzim replasman tedavisi (ERT) alan çağdaş hastaların yaşam beklentisi henüz belirlenmemekle birlikte, muhtemelen çok daha yüksektir.

Klasik AFH'de nöropatik ve epizodik ağrı krizleri 4-8 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır. Sıcak-soğuk intoleransı, hipohidroz, tekrarlayan ateş atakları, iştih kaybı ve tipik asemptomatik kornea opasitesi erken çocukluk dönemindeki bulgulardandır. Gastrointestinal bozukluklar (ishal, karın ağrısı, şişkinlik), anjiyokeratomlar, proteinüri ve adölesan çağda efor intoleransı görülebilir. Erişkin dönemde, sıklıkla 40 yaş sonrası kardiyak disfonksiyon başta olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğu ve nörolojik bulgular görülmeye başlar. Kadınlarda organ disfonksiyonu 50 yaş sonrasında yaklaşık 10 yıl daha geç izlenir (Tablo 25, Şekil 72).^{405,406}

Erişkin dönemde tanı alan hastalar sıklıkla klasik olmayan Fabry grubunda yer alsalar da ne yazık ki bu dönemde tanı alan klasik Fabry olguları da mevcuttur. İlk semptomdan tanıya kadar geçen süre ortalama 15 yıl olarak bildirilmiştir.⁴⁰⁷ Erişkin dönemde her iki formda da en sık tutulan organın kalp olması nedeniyle kardiyologların farkındalıklarının yüksek olması önemlidir. Hastalığın klinik bulgularının sorgulanması ve aile öyküsünün derinleştirilmesi gereklidir. AFH şüphelenilen hastalarda inspeksiyon ile

Tablo 25. Fabry Hastalığında Klinik Manifestasyonlar, İlgili Klinik Bulgular ve Patolojiler

Organ sistemi	Klinik manifestasyon	Sorumlu patoloji ve bulgular
Periferik sinir sistemi	Nöropatik ağrı (eski adıyla "akroparestezi"), ağrı krizleri, atipik (ağrı özellikleri ve lokalizasyonu için) kronik veya epizodik ağrı; ısı ve/veya soğuk intoleransı; terleyememe (hipohidroz)	Küçük lif nöropatisi, küçük miyelinli ve miyelinsiz liflerin kaybı, dorsal kök ganglionlarında GL-3 birikimi, potansiyel olarak Na ⁺ kanalları (Nav1.8) ve TRPV1'in yukarı regülasyonundan kaynaklanan ektopik deşarjlar ⁴²⁷ , masif mikrovasküler endotelial GL-3 birikimine sekonder iskemi kaynaklı akson dejenerasyonu; hipohidroz ayrıca ter bezlerinde GL-3 birikiminden de kaynaklanabilir
	İşitme kaybı, tinnitus; baş dönmesi, vertigo	Potansiyel olarak koklear ve vestibüler damarların daralması, spiral ganglionlarda ve vestibüler strüktürlerde GL-3 birikimi; iskemik işitsel nöropati kaynaklı
Dermatolojik	Anjiyokeratom	Mikrovasküler endotelial GL-3 birikimi kaynaklı kapiller duvar zayıflaması ve dermiste ektazi
Gastrointestinal	Bulantı, kusma, aralıklı diyare ve konstipasyon; karın ağrısı ve/veya şişkinlik; çocukluk çağında kilo almada güçlük	Mikrovasküler endotelial GL-3 birikimi kaynaklı mezenterik kan damarı daralması; mezenterik ve alt mukozal plexus tutulumu; otonom bağırsak ganglionlarında GL-3 birikimi; otonom nöropati
Oftalmolojik	Kornea vertisillata; konjonktiva ve retina vaskülopatisi, katarakt, santral retina arteri oklüzyonu (nadir), düşük göz yaşı sekresyonu	Kornea epitelinde çizikler, vaskülopati
Renal	Patolojik albuminüri/proteinüri	Podositlerde ve birden çok böbrek hücresi tipinde GL-3 birikimi; podosit hasarı (pedisel efasmanı patolojik albüminüriden önce gelmektedir)
	Böbrek yetmezliğine progresyon gösteren düşük glomerüler filtrasyon hızı	Podosit kaybına sekonder glomerüler skleroz, tübüler atrofi, interstisyel fibroz, mikrovasküler endotelial GL-3 birikimi ve arteriolar hasar
Kardiyak	Kardiyomiyopati (özellikle konsantrik hipertrofi ve minimal/hiç dışarı akış obstrüksiyonuyla hipertrofik kardiyomiyopati); düşük egzersiz toleransı; senkop; kardiyak fibroz; kalp yetmezliği (çoğunlukla prezerve ejeksiyon fraksiyonu). Bradikardi - kronotropi inkompetans; atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi; ani kardiyak ölüm	EKG anomalileri (yalnızca erken evrelerde kısa PR aralığı, T dalgası inversiyonu), hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olan LVH (eko ve kardiyak MRG) ve miyokardiyal fibroz (kardiyak MRG'de posterior inferobazal duvarın geç iyileşmesi)
Vasküler	Aort sertleşmesi	İntima media kalınlaşması
Serebrovasküler	TIA; iskemik inme ve (daha nadiren) hemorajik inme; serebral venöz tromboz; servikal karotid diseksiyonu	Küçük damar oklüzyonu, dolikoektazi (özellikle baziler arter), kronik beyaz cevher hiper yoğunlukları, TIA'lar ve kardiyak aritmi kaynaklı inmeler
Nöropsikolojik	Yaygın: Depresyon, anksiyete, panik atak, sosyal adaptif fonksiyon güçlükleri. Nadir: Bilişte azalma ve demans	Potansiyel olarak kronik hastalıkla yaşamakla ilişkilidir, ayrıca nöropatik ağrı ve küçük damar oklüzyonlarının yanı sıra hipokampus hacminde azalma, çoklu infarktlar ve küçük damar oklüzyonları; beyaz cevher lezyonları
Pulmoner	Dispne, hırıltı; kuru öksürük; uykuda solunum bozukluğu	Obstrüktif hava yolu kısıtlılığı (restriktif kısıtlamalı veya restriktif kısıtlamasız), spirometrik parametrelerde azalma; ilerlemiş olması durumunda göğüs Röntgen/CT taraması anomalileri (pulmoner infiltrasyonlar, fibroz, hava hapsi); küçük-orta boy hava yolu hücrelerinde glikolipid birikimi
Lenfatik	Uzgun tamamında veya bir kısmında lenfödem (ayrıca gözlerin altında), gode bırakan ödem	Lenf damarlarında glikolipid birikimi; mikrolenfatik ağ parçalanması
İskeletle ilgili	Osteopeni, osteoporoz	Lomber omurga ve femur boynu kemik mineral yoğunluğunda azalma
Diğer	Hafif fasyal dismorfizm	Potansiyel olarak büyüyen fasyal kemiklerde sürekli GL-3 birikimi ve fasyal bağ dokularının gelişmesi kaynaklı



Şekil 73. Fabry Tanı Algoritması.

anjyokeratom başta olmak üzere cilt bulgularının taranması sık rastlanmasa da akılda tutulmalıdır.

Tanı

Fabry hastalığında klinik şüphe duyulan olgularla alfa-galak-tosidaz enzim düzeyinin gösterilmesi ve/veya genetik analiz ile sorumlu patolojik mutasyonun gösterilmesi ile tanı doğrulanır. Erkek hastalarda ilk adım; tanısız olabilen ve lökositlerde, plazmada veya kuru kan lekisinde ölçülebilen alfa-galak-tosidaz aktivitesini ölçmektir. GLA gen analizi hastalığın fenotipinin belirlenmesi ve düşük enzim düzeyine yol açan benign polimorfizmlerin dışlanması amacı hem erkek hem de kadın hastalar için gereklidir.^{408,409} Kadın hastalarda GLA analizi tipik olarak AFH tanısının konulmasında ilk adımdır; çünkü lökosit enzim aktivitesi düşük olsa da plazma enzim aktivitesi genelde normal aralıkta olduğundan mutasyonun gösterilmesi şarttır.

AFH'nin biyokimyasal ve genetik tanısındaki gelişmeler ışığında, endomiyokardiyal biyopsi genellikle gerekli değildir, ancak GLA önemli bilinmeyen varyant veya geç başlangıçlı fenotipi olan kadın hastalarda olduğu gibi tanısız belirsizlik durumlarında yapılabilir.⁴¹⁰ ERT başlanmasında belirsizlik olduğunda veya GLA mutasyonun yorumlanmasının güç olduğu durumlarda da invaziv renal ya da kardiyak biyopsilerde lizozomal GL-3 birikiminin gösterilmesi gerekebilir (Şekil 73).⁴¹¹

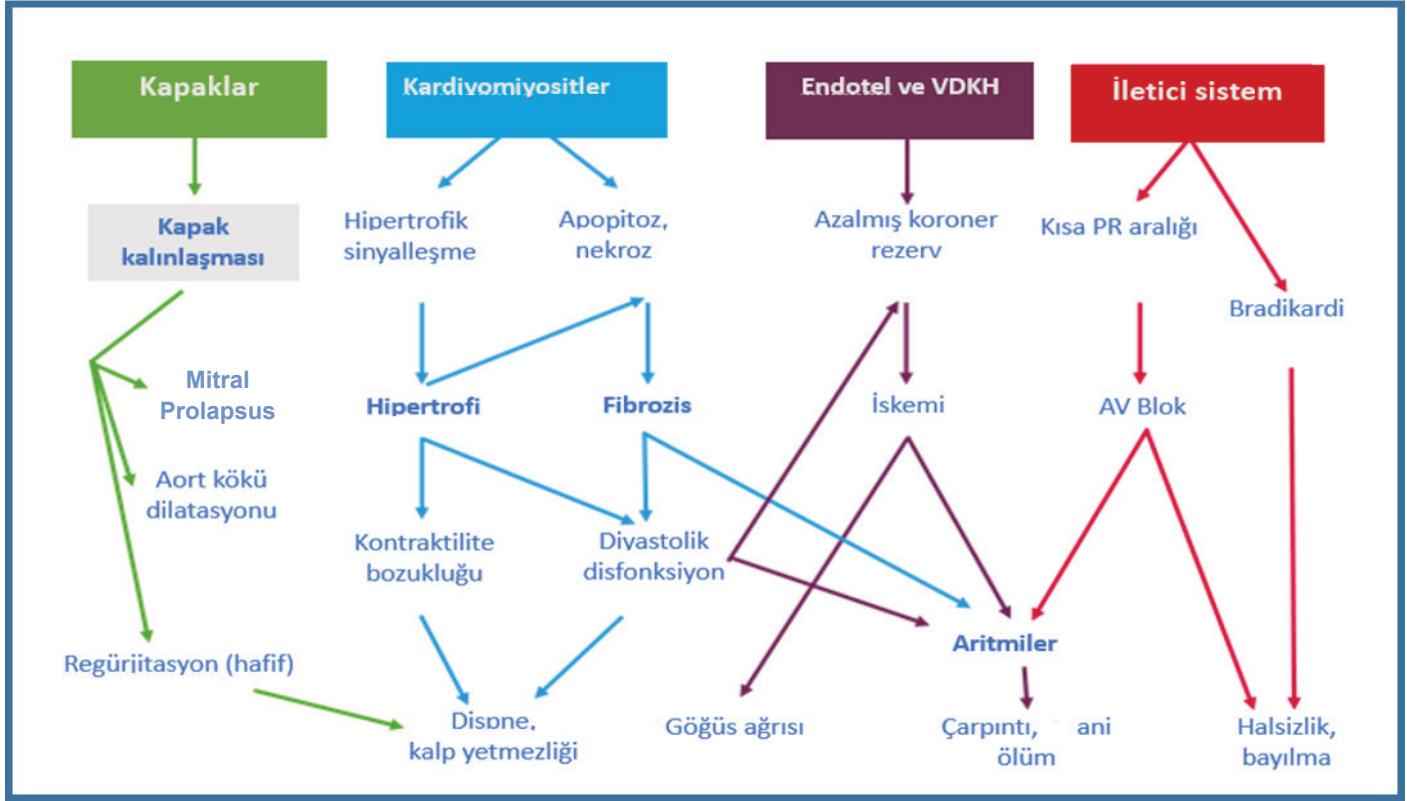
Kardiyak Tutulum

Kalp %68 tutulum ile en sık tutulan organdır. Periferik sinirler (%45) ve böbrek tutulumu (%45) kardiyak tutulumu takip eder. Ölümünün de en sık nedeni %75 oranında kardiyovasküler kaynaklıdır ve büyük kısmını ani kardiyak ölümler oluşturmaktadır (%62). Erken ölümlerin önlenmesi için erken tanı büyük önem taşımaktadır.⁴¹²

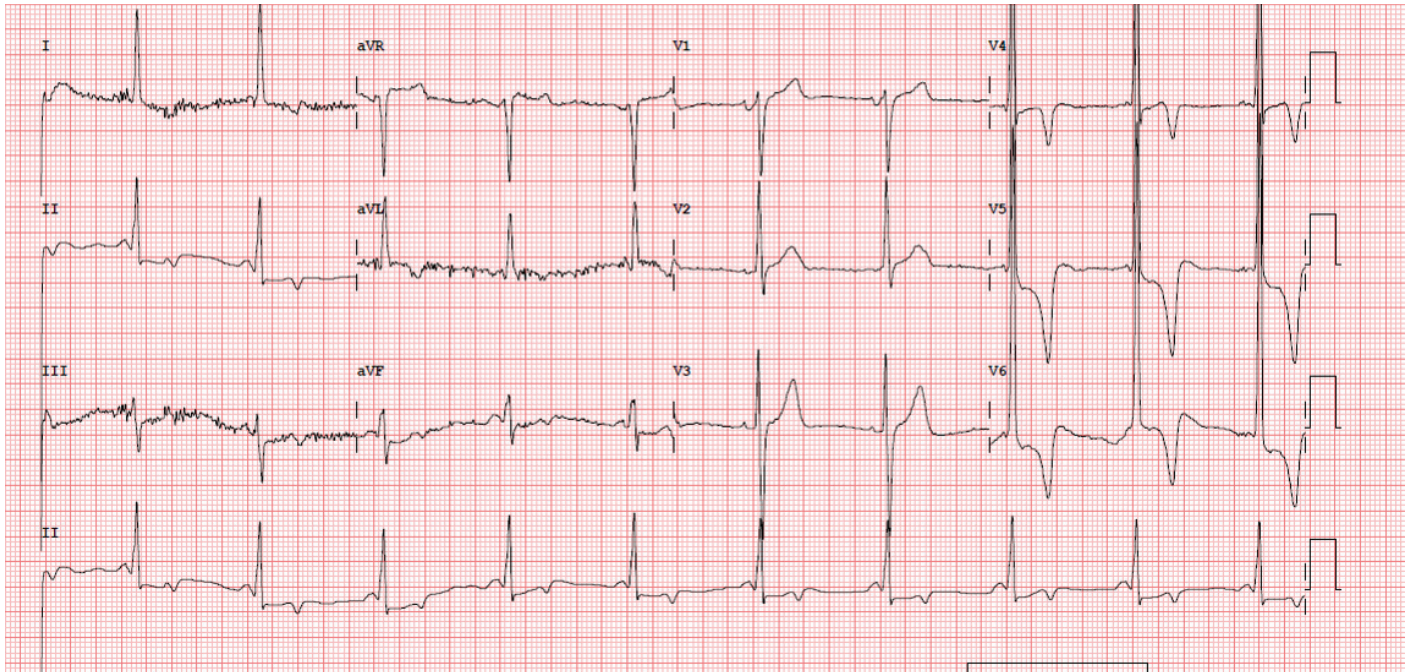
Kardiyak tutulum, miyozitler, vasküler endotel hücreleri, valvüler fibroblastlar ve ileti sisteminde GL-3 birikimi sonucu gelişir. Erişkin dönemde hastaların %60'ında kardiyak semptomlar mevcuttur. Kalp yetmezliği semptomları (%23), çarpıntı (%27), anjina (%23) ve senkop (%4) bildirilmiştir. Bulgular arasında ise en sık sol ventrikül hipertrofisi (%70), aort kökünde genişleme (%30), kısa PR (%14), atriyal fibrilasyon (%17), devamlı olmayan ventriküler taşikardi (%8-15), bradikardi kronotropik yetersizlik-atrivoventriküler blok (%7-30) bildirilmiştir. Kalp yetmezliği gelişen hastalarda büyük oranda diyastolik kalp yetmezliği izlenmektedir, ileri evre kalp yetmezliği ise hastaların %10'unda bildirilmiştir (Şekil 74).⁴¹³

Elektrokardiyografi (EKG)

Fabry kardiyomiyopatisi (FKM) olan hastalarda EKG'nin normal saptanması çok nadirdir. Sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi bulguları izlenir. Kısa PR ve sol ventrikül hipertrofisi birlikteliği Fabry'yi



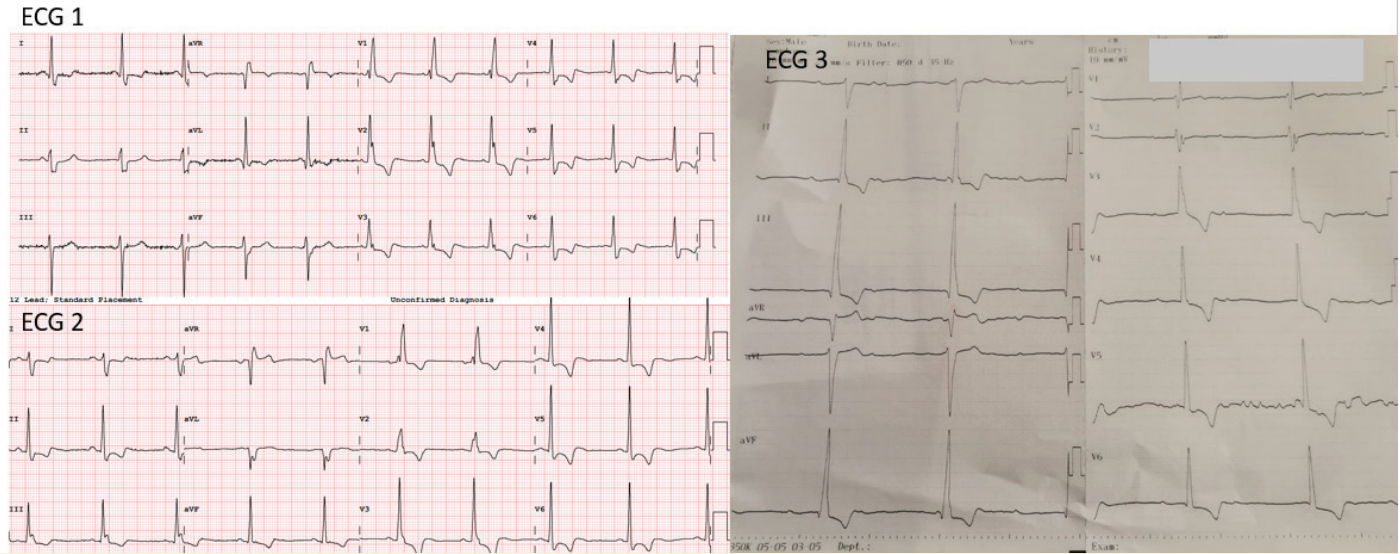
Şekil 74. Fabry Kardiyomyopatisi - Kardiyak Tutulum.



Şekil 75. Fabry Hastalığında EKG bulguları: Kısa PQ intervali dar QRS kompleksleri ve sol ventrüler hipertrofi.

mutlaka düşündürmelidir. Özellikle sol atriyal dilatasyon p dalga süresinin uzamasına ve PR intervalinin gerçekte olduğundan daha uzun değerlendirilmesine yol açabilir. İntraatriyal iletiyi daha doğru göstermesi nedeniyle PQ (P dalgasının bitiminden

Q dalgasının başlamasına kadar geçen süre) aralığının Fabry hastalarında daha güvenilir bir parametredir. PendQ (PQ-P dalgasının süresi < 40 msn) kısalması ise AFH'de daha yaygındır (Şekil 75).



Şekil 76. Fabry Kardiyomiopatili bir hastanın EKG Takibi.
EKG 1: RBBB, EKG 2: RBBB ve LPHB, EKG 3: Total AV Blok

Glikosfingolipitlerin kalbin iletken liflerinde birikmesi iletim sistemi hastalığına ve disritmilere yol açabilir. AFH hastalarından alınan iletim dokusunun elektrofizyolojik çalışmalarında daha kısa iletim ve uzamış refrakter dönem izlenmiştir; ayrıca, iletim dokusu infiltrasyonunun yükü, iletim hastalığı ve aritmi yükü ile korelasyon göstermiştir. Erken dönemde dar QRS dalgaları, ileri evrede dal blokları, atriyoventriküler blok, atriyal ve ventriküler aritmiler görülebilir. AFH'li hastalar hem sol atriyal dilatasyon hem de disfonksiyon nedeniyle özellikle atriyal fibrilasyon riski altındadır.^{414,415}

Fabry hastalığından şüphelenilen veya Fabry tanısı almış tüm hastalarda aritmilerin yakalanması amacıyla 24 saat holter EKG tetkiki mutlaka yapılmalıdır. Kronotropik rezervin değerlendirilmesi amacıyla da egzersiz EKG testi önerilir. Özellikle FKM ile takip edilen hastalarda izleyen takiplerde EKG'lerin bir önceki EKG'ler ile yan yana konularak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması faydalı olabilir. İzlemede QRS'de genişleme ileti sistemindeki progresif hasarın göstergesi olabilir. Bu hastaların takipte total atriyoventriküler blok nedeniyle kalıcı kalp pili ihtiyacı gelişebilir (Şekil 76).

Hastaların erken yaşta kaybıyla sonuçlanan ani kardiyak ölüm için ise tanımlanan risk faktörleri arasında; erkek cinsiyet, ileri yaş, sol ventrikül hipertrofisi, devamlı olmayan ventriküler taşikardi ve kardiyak manyetik rezonans (KMR) geç gadolinyum artışı yer almaktadır.⁴¹²

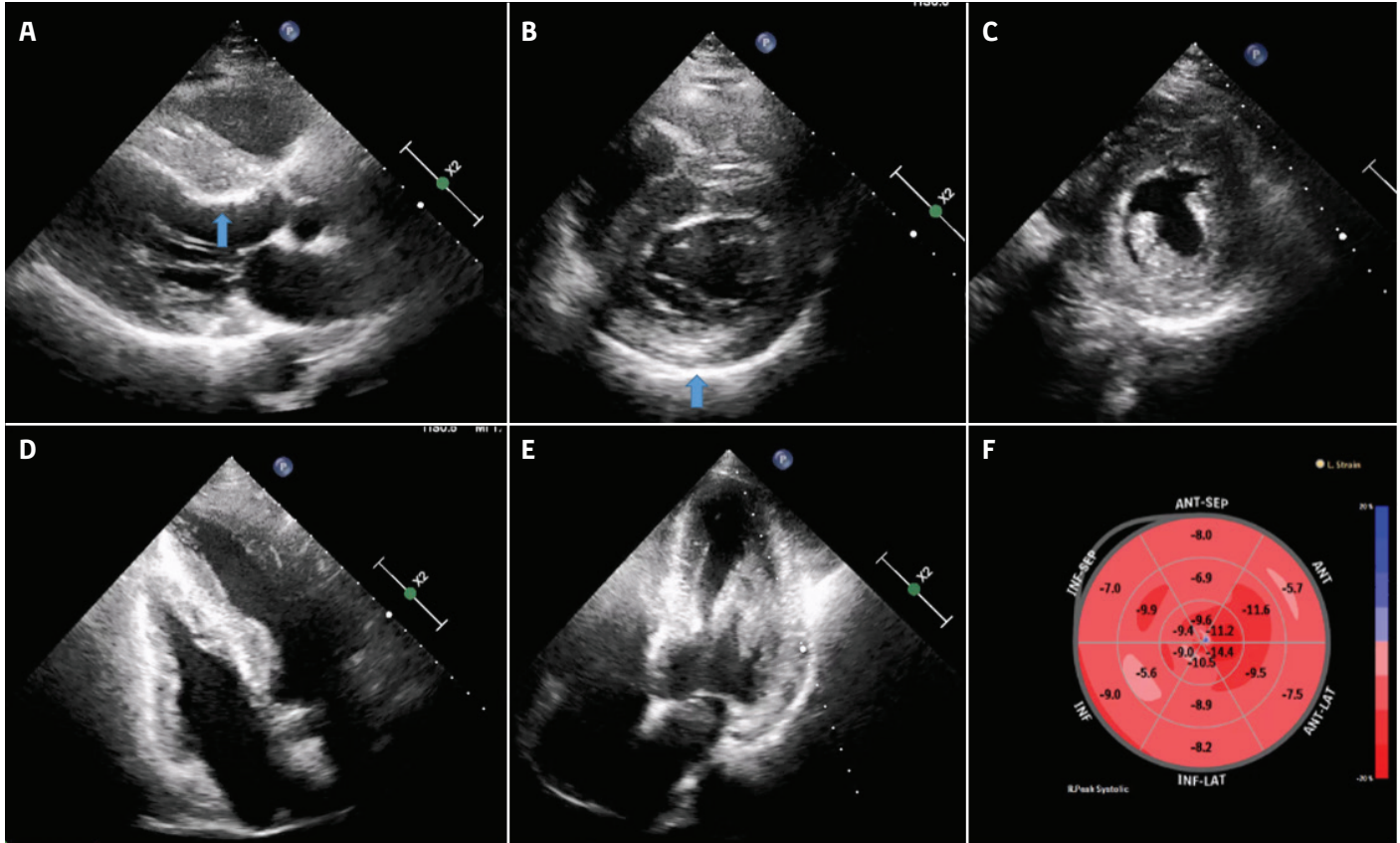
Ekokardiyografi

Ekokardiyografide de en sık sol ventrikül hipertrofisi (%70) izlenir. Sol ventrikül hipertrofisi farklı formlarda görülebilse de en sık konsantrik (%30,9) ve 13-22 mm kalınlıklarda gözlenmektedir. GL-3 birikiminden ziyade birikimin tetiklediği inflamasyon ve vasküler düz kas hücre hipertrofisi kardiyak hipertrofinin ana nedenidir.⁴¹⁶ Bu inflamasyon hastalığın ilerleyen döneminde fibrozis ile sonuçlanır. Tedaviye yanıt alınması için hastaların fibrozis gelişmeden önce erken dönemde tanı almaları önemlidir.

Yaşa göre sol ventrikül hipertrofisi nedenlerine bakıldığında 20 yaş altı hastalarda FKM beklenmemektedir. Nadir olarak sol ventrikül obstrüksiyonu ve apikal anevrizma eşlik edebilir. Sol ventrikül bazal inferolateral duvarda hiperekojenite 2 boyutlu ekokardiyografide az sayıda olguda direkt olarak görülebilir. Sol ve sağ ventrikül hipertrofi birlikteliği destekleyici bulgulardandır. Papiller adele hipertrofisi Fabry hastalığında diğer hipertrofik kardiyomiopati (HKM) tiplerine göre daha sık ve belirgin izlenir. Parasternal kısa aks görüntüsünde papiller kas seviyesinde toplam papiller adele alanının $> 3,6 \text{ cm}^2$ olması veya sol ventrikül kavite alanına oranının $> 0,18$ olması FKM için dikkat çekici bir bulgudur. Bir diğer şüphe uyandırıcı bulgu "binary sign" endokardiyal sınırda GL-3 birikimi ile hiperekojen görünüm olarak tanımlanmıştır. Ancak özgülük ve duyarlılığının düşük olduğu unutulmamalıdır.⁴¹⁷

Kapaklarda hafif kalınlaşma, hafif-orta dereceli kapak yetmezlikleri, aort kökünde genişleme, diyastolik disfonksiyon ve longitudinal strainde düşüklük diğer ekokardiyografik bulgulardandır. Sarkomerik HKM'ye göre daha FKM'de hafif sol atriyum dilatasyonu ve diyastolik disfonksiyon görülür. FKM'de ise global longitudinal strain ve sağ ventriküler serbest duvar gerilimi sarkomerik HKM'ye göre daha fazla bozulmaktadır (Şekil 77).⁴¹⁸

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı aşikar sistolik disfonksiyon nadirdir (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $< \%55$ prevalansı %6,8).⁴¹⁹ Sistolik fonksiyonun daha hassas bir belirteci olan global longitudinal strain, sıklıkla anormaldir. Global longitudinal strain, aşikar sol ventrikül hipertrofisi başlamadan hastalığın erken tanımlanmasını sağlayabilir. Diyastolik disfonksiyon ise AFH'de daha yaygın görülmektedir (%43,8). Diyastolik disfonksiyon sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte veya sol ventrikül hipertrofisi olmadan gelişebilir ve sol atriyal genişleme ve atriyal fibrilasyon gelişiminde önemli rol oynar. B-tipi natriüretik peptid (BNP) yüksekliği diyastolik disfonksiyon ile korelasyon göstermektedir.^{420,421}



Şekil 77. Fabry Kardiyomyopatisi Varyant tip Fabry Kardiyomyopatisi bir erkek hastada tipik ekokardiyografik bulgular (A) Konsantrik simetrik hipertrofi ve ikili işaret (ok) (C ve E) belirgin papiller kaslar (D) Sağ ventrikül hipertrofi (F) Sol ventrikülün global uzunlamasına gerilimi.

FKM'de, kalp kapak hastalığı genellikle nadir görülmesine rağmen kapak darlığı ve yetersizliği gelişimi ile ilişkilidir. Bu durum kapak yaprakçıkları ve subvalvüler aparat içinde glikosfingolipit birikimi ile ilişkilendirilmiştir.⁴²²

Aort kökü dilatasyonu ise tipik olarak valsava veya çıkan aort seviyesinde izlenir. AFH'de aort anevrizmalarına müdahale etmek için en uygun eşik değer belirlenmemiştir.^{422,423}

Kardiyak Manyetik Rezonans (KMR)

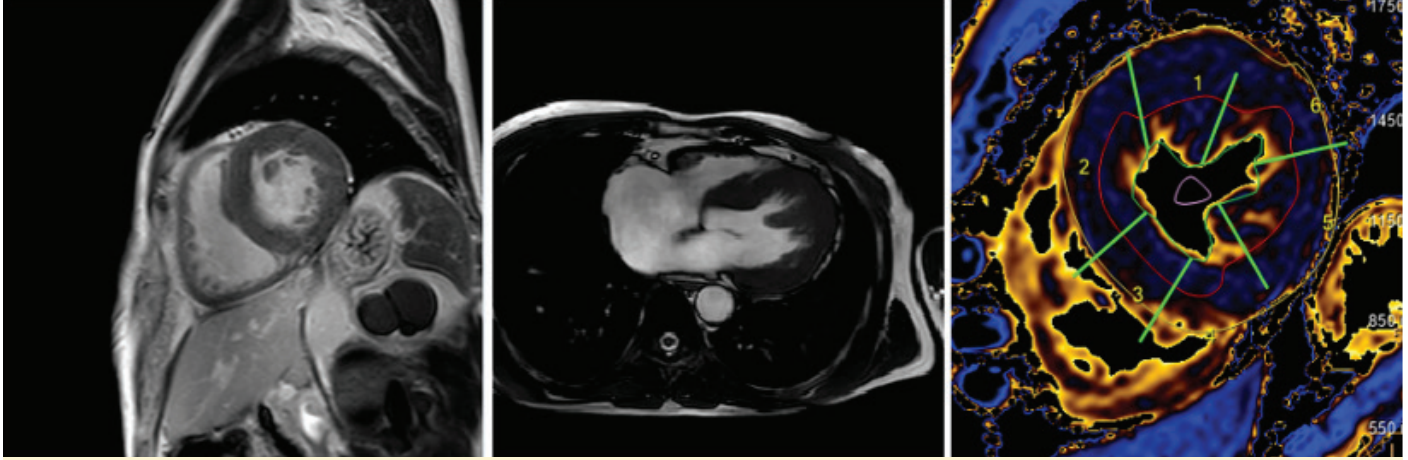
KMR doku tiplendirmesi ile hastalığın tanı ve evrelemesinde önemlidir. KMR hastalığın üç ana evresi olan infiltrasyon, inflamasyon ve fibrozisi T1 ve T2 haritalaması ile ayırt edebilir. Tarama testi olarak kontrastsız T1 haritalama erken dönemde hastalığın tanınmasında kullanılabilir. İlerleyen dönemde ise GL-3 birikimi ile gelişen inflamasyon ve miyokardiyal ödem T2 değerlerinin artmasına yol açar. Geç dönemde fibrozis gelişimi ise T1 değerlerinde artış ve geç fazda kontrast tutulumuna (LGE) neden olur. Fibrozisin yamasal olması nedeniyle bir segmentte lipit birikimine bağlı azalmış T1, başka bir segmentte fibrozise bağlı yüksek T1 ve toplamda normal bir T1 değerine sebep olabilir. Segment spesifik T1 haritalama yapılması bu durumun önlenmesi için gereklidir.⁴¹⁵ AFH'deki LGE paterni genellikle spesifik değildir ancak en yaygın bazal arka duvarda izlenir. LGE > %15 olan hastalarda kardiyak olay riski en yüksektir ve kronik troponin yüksekliği ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 78).^{423,424}

KMR kardiyak tutulumun erken evrede belirlenmesi ve tedaviden en fazla fayda görecektir grubun tespiti açısından umut vadedicidir.

Tedavi

Fabry hastalığının spesifik tedavisi doku hasarının progresyonunun önlenmesi için ERT ve adjuvan tedavileri içerir. Güncel kılavuzlar geri dönüşü olmayan organ hasarı öncesi ERT'nin başlanmasını önermektedir. Mevcut uzman önerilerine göre klinik belirtilerden bağımsız olarak tüm erkek hastalarda tedavi düşünülmeli, kadın hastalarda ise organ tutulumu tespit edilirse etiyolojik tedavi başlanmalıdır. Son evre böbrek hastalığı olan hastalar, ileri kalp yetmezliği olan hastalar, önemli miyokardiyal fibrozisi olan hastalar ve tedaviden klinik veya yaşam kalitesine fayda sağlanması beklenmeyen, yaşam beklentisi 1 yıldan az olan hastalarda ise tedavi önerilmemektedir.⁴²⁵

ERT 2000'li yıllardan itibaren tedavinin temel taşı oluşturulmaktadır. Şu aşamada iki formülasyon mevcuttur; agalsidaz alfa (Repagal Shire HGT Inc., Cambridge, MA, ABD) ve agalsidaz beta (Fabrazyme, Sanofi Genzyme, Cambridge, MA, ABD). Agalsidaz alfa haftada bir intravenöz (IV) infüzyon ile 0,2 mg/kg, agalsidaz beta ise iki haftada bir IV infüzyon olarak 1,0 mg/kg dozajı ile uygulanmaktadır. Hastalık ilerledikçe ERT etkinliği azalır.^{426,427} Dezavantajları arasında, iki haftada bir IV uygulanması, yüksek maliyeti, alerjik reaksiyon riski ve antikor gelişimine bağlı biyoyararlanımda azalma yer almaktadır. İkinci nesil



Şekil 78. Fabry Kardiyomiopatisi: CMR Bulguları: Varyant tip Fabry kardiyomiopatiili bir erkek hastada yaygın miyokardiyal hipertrofi ve düşük T1 haritalama seviyeleri.

ERT'ler Pegunigalsidas-alfa ve Moss-GalA ise immüjenitenden kaçış ve uzun plazma yarı ömürleri ile çalışmaları devam yeni moleküllerdir.^{428,429}

Kardiyak açıdan ERT sol ventrikül hipertrofinin ilerlemesini azaltır, fonksiyonel kapasiteyi artırır ve kalp yetmezliğine gidişi azaltır, fibrozis gelişmeden başlanırsa surviyi uzatabilir ve aritmik olayları azaltabilir.⁴³⁰

Migelastat ise IV ERT'ye alternatif olarak geliştirilen etkinliği kanıtlanmış oral farmakolojik bir şaperondur. Rezidü enzim etkinliğini artırmak tasarlanmıştır. Ancak ERT ile birlikte kullanımı ve ciddi renal yetmezliği (GFR < 30 mL/dakika) olan hastalarda kullanımı uygun değildir.⁴³¹

Enzim eksikliği ile parçalanamayan metabolitlerin birikmesinin önlenmesini sağlayan substrat azalma tedavisi çalışmaları eliglustat, venglustat ve lucerastat molekülleri ile devam etmektedir. Rekombinant alfa-galaktosidaz kodlayan mRNA terapisi, otojen hematopoietik kök/hücrelerin infüzyonu ve aşılması ve CRISPR/Cas sistemleri ile gen düzenlemesi gibi gen spesifik tedavi araştırmaları devam eden çalışmalar arasında yer almaktadır.^{432,433}

Kardiyovasküler tutulumu yönelik spesifik bir tedavi yoktur. KMR'de LGE tutulumu olan hastaların ERT ile sol ventrikül hipertrofisi gerileme olasılığı düşüktür. Kardiyovasküler ölümlerin çoğu ani kardiyak ölüm şeklinde gerçekleştiği için bu durumun önlenmesi önemlidir. FKM genellikle HKM'ler arasında gruplandırılrsa da klasik sarkomerik HKM'de kullanılan ani kardiyak ölüm risk skorlamaları bu hasta grubunda geçerli değildir. Hastalara implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör sekonder profilaksi amacıyla takılmaktadır ancak bu endikasyonlar yeterli koruma sağlayamaz. Bu nedenle Fabry hastalarında görüntüleme bulguları, aile öyküsü, genetik analiz gibi diğer parametreler ile ani kardiyak ölüm riski arasındaki ilişkiye yönelik bir risk skoru geliştirilmesi gereklidir.

İleri yaş Fabry hastalarında atriyal fibrilasyon sıklıkla eşlik etmez. Bu hastalarda CHA₂DS₂-VASc skorunun antikoagülasyonun değerlendirilmesinde geçerli olmadığı unutulma-

malıdır. Kontrendikasyonu olmayan Fabry hastalarında atriyal fibrilasyon mevcut ise antikoagüle edilmesi önerilmektedir. ERT alan hastalarda aritmi tedavisinde enzim emilimini bozması ve kornea vertisilata benzeri yan etkisi nedeniyle hastalık tutulumu ile karışabilmesi nedeniyle amiodaron kullanımından kaçınılmalıdır. Kalp yetmezliği hastalarında bradikardi nedeniyle beta bloker kullanımında dikkatli olunmalıdır. Endotel tabakasında sfingolipit birikimi majör epikardiyal arter tıkanıklığı olmaksızın hastalarda anjinal yakınmalara neden olabilir. Bu hastalar antianjinal tedaviden fayda görebilir. Ayrıca endotel disfonksiyonunun getirdiği ateroskleroza yatkınlık nedeniyle erken dönemde koruyucu tedavi sıkı bir şekilde sağlanmalıdır.

Takip

AFH tanısı alan hastalar periyodik olarak takip edilmelidir. Takip sıklıkları arasında net bir görüş birlikteliği olmamakla birlikte 3-6 ayda bir temel ekokardiyografi, hs-Troponin, BNP/NT-pro BNP ve EKG tetkikleri ve diğer sistem tutulumlarını sorgulayan klinik değerlendirme, 6-12 ayda bir holter EKG ve strain ekokardiyografi, 2-3 yılda bir T1 haritalamalı KMR tetkiklerinin tekrarlanması önerilebilir.

Hastalığın tanı ve prognostik takibinde hs-Troponin ve BNP/NT-pro BNP değerleri önemlidir ve takipte rutin olarak ölçülmesi gerekir. Troponin kronik olarak inflamasyon evresi sonrası yüksek seyredebilmektedir. Bu kronik yükseklik ilerleyici hastalık ve fibroze gidişin göstergesidir. BNP yüksekliği böbrek yetmezliği gelişen veya ileri evre hastalarda görülebilir. KMR'de LGE tutulumu ile BNP yüksekliği korelasyon gösterir.^{421,434}

Açıklanamayan çarpıntısı veya sol atriyal büyümesi olan hastalarda 24 saatlik holter EKG kaydı düşünülmelidir. Açıklanamayan senkop varlığında, daha uzun süreli bir izleme için implante edilebilir döngü kaydedici düşünülmelidir. Hastaların her başvuruındaki EKG'leri önceki EKG'leri ile karşılaştırılmalıdır. EKG takiplerinde PR mesafesi, QRS sürelerinde genişleme, yeni gelişen dal blokları ileti sistemindeki ilerleyici hasarın göstergesi olabilir.

Sonuç

AFH, GLA mutasyonu sonucunda alfa-galaktosidaz eksikliği ve glisfosfingolipit birikimine yol açan X bağlantılı, kalıtsal bir hastalıktır. AFH'ye özgü tek bir karakteristik mutasyon yoktur; çeşitli fenotiplerle tanımlanmış birçok mutasyon bulunmaktadır. Hastalar klasik hastalıkla, erken başlangıçlı periferik nöropati, sol ventrikül hipertrofisi ve proteinürik kronik böbrek hastalığı ile karakterize olabilen bir şekilde veya geç başlangıçlı, özellikle kardiyak fenotip ile ortaya çıkabilir. AFH'li hastalar, kalp yetmezliği, mikrovasküler iskemi, bradi ve taşiaritmiler, valvüler disfonksiyon ve

aort dilatasyonu da dahil olmak üzere önemli bir kardiyovasküler yük ile karşı karşıyadırlar. AFH'nin tanısı, multidisipliner yaklaşım gerektirir. Ekokardiyografi ve KMR gibi invaziv olmayan yöntemler ve hs-Troponin, BNP gibi biyobelirteçler hastalık yükünün değerlendirilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi amacıyla kullanılabilir. Günümüzde tedavinin temeli ERT'dir; şaperon terapisi, uygun mutasyonlara sahip hastalar için bir alternatif olabilir. Substrat azaltma tedavisi, mRNA terapisi ve gen terapisi ise araştırmaların devam ettiği gelecek vadeden tedavi seçenekleridir. AFH'nin çoklu organ komplikasyonları ve hastalık aktivitesinin izlenmesi için uzun vadeli, çok disiplinli bir bakım gereklidir.