

Editör / Editor**Dr. Dilek Ural****Önceki Editörler / Former Editors****Dr. Vedat Sansoy, Dr. Altan Onat****Editör Yardımcıları / Associate Editors****Dr. K. Emre Aslanger****Dr. Ozan Onur Balkanay****Dr. Selman Gökcalp****Dr. Sabahattin Gündüz****Dr. Mustafa Ozan Gürsoy****Dr. Burak Hünük****Dr. Bilgehan Karadağ****Dr. Meral Kayıkçıoğlu****Dr. Muhammed Keskin****Dr. Sanem Nalbantgil****Dr. Kaan Okyay****Dr. Bahar Pirat****Dr. Özlem Yıldırım Türk****Web Editörü / Web Editor****Dr. Göksel Çinier****İstatistik Danışmanları****Statistical Consultants****Salih Ergöçen****Aysen Kandemir****Karikatür ve Çizimler****Cartoon and Illustrations****Dr. Serdar Payzın****Dr. Özge Özden Tok****Sahibi**

Türk Kardiyoloji Derneği adına

Owner on behalf of the Turkish Society of
Cardiology**Dr. Mustafa Kemal Erol****Yazı İşleri Müdürü / Publishing Manager****Dr. Dilek Ural**

Türk Kardiyoloji Derneği'nin yayın organıdır.

Issued by the Turkish Society of Cardiology.

Ticari faaliyeti TKD İktisadi İşletmesi'nce
yürütülmektedir.

Yılda sekiz sayı yayınlanır.

Published eight issues a year.

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Yönetim Yeri Adresi / Corresponding Address

Türk Kardiyoloji Derneği

Nish İstanbul A Blok Kat: 8 No: 47-48, Çobançeşme

Sanayi Cad. 11, Yenibosna, Bahçelievler, İstanbul

Tel: +90 212 221 17 30 - 221 17 38 Faks: +90 212 221 17 54

e-posta: tkd@tkd.org.tr URL: http://www.tkd.org.tr

Yayıncı / Publisher

KARE YAYINCILIK www.karepb.com

Basım tarihi: Aralık 2020

Ulusal Bilimsel Danışma Kurulu / National Editorial BoardAdnan Abacı, *Ankara*Deniz Ağırbaşı, *İstanbul*Nihal Akar Bayram, *Ankara*Ramazan Akdemir, *Sakarya*Dursun Alehan, *Ankara*Tijen Alkan Bozkaya, *İstanbul*Hakan Altay, *İstanbul*Dursun Aras, *Ankara*Alev Arat Özkan, *İstanbul*Nurcan Arat, *İstanbul*Şakir Arslan, *Antalya*Özgür Aslan, *İzmir*Enver Atalar, *Ankara*İlyas Atar, *Ankara*Sinan Aydoğdu, *Ankara*Saide Aytekin, *İstanbul*Vedat Aytekin, *İstanbul*Cem Barçın, *Ankara*Osman Başpınar, *Gaziantep*Engin Bozkurt, *Ankara*Zehra Buğra, *İstanbul*İlknur Can, *Konya*Ceyhan Ceyhan, *Aydın*Yüksel Çavuşoğlu, *Eskişehir*Atiye Çengel, *Ankara*Mesut Demir, *Adana*Recep Demirbağ, *Şanlıurfa*Sabri Demircan, *İstanbul*Erdem Diker, *Ankara*İrem Dinçer, *Ankara*Ayşe Güler Eroğlu, *İstanbul*Mustafa Kemal Erol, *İstanbul*Ömer Göktekin, *İstanbul*Zehra Gölbashi, *Ankara*Bülent Görenek, *Eskişehir*Sümeyye Güllülü, *Bursa*Nazmi Gültekin, *İstanbul*Ümit Güray, *Ankara*Cemil Gürgün, *İzmir*Yekta Gürlertop, *Edirne*Can Hasdemir, *İzmir*Atilla İyisoy, *Ankara*Mehmet Kanadaşı, *Adana*Şule Karakelleoğlu, *Erzurum*Ergün Barış Kaya, *Ankara*Teoman Kılıç, *Kocaeli*Fethi Kılıçarslan, *İstanbul*Mustafa Kılıçkap, *Ankara*Serdar Kula, *Ankara*Merih Kutlu, *Trabzon*Haldun Müderrisoğlu, *Ankara*Abdurrahman Oğuzhan, *Kayseri*Necla Özer, *Ankara*Mehmet Özkan, *İstanbul*Seçkin Pehlivanoglu, *İstanbul*Leyla Elif Sade, *Ankara*Hatice Selçuk, *Ankara*Murat Sezer, *İstanbul*Mahmut Şahin, *Samsun*Asife Şahinarslan, *Ankara*Gülten Taçoy, *Ankara*Yelda Tayyareci, *İstanbul*Ahmet Temizhan, *Ankara*Kürşat Tokel, *İstanbul*Lale Tokgözoğlu, *Ankara*Serkan Topaloğlu, *Ankara*Ercan Tutar, *Ankara*Omaç Tüfekçioğlu, *Ankara*Ertan Ural, *Kocaeli*Mehmet Uzun, *İstanbul*Oğuz Yavuzgil, *İzmir*Dilek Yeşilbursa, *Bursa*Ertan Yetkin, *Mersin*Aylin Yıldırım, *Ankara*Mustafa Yıldız, *İstanbul*Mehmet Birhan Yılmaz, *Sivas*Selen Yurdakul, *İstanbul***Uluslararası Bilimsel Danışma Kurulu / International Editorial Board**Begenc Annayev, *Ashgabat, TM*Mohamad Samir Arnaout, *Beirut, LB*Talentbek Batyraliyev, *KG*George A. Beller, *Charlottesville, USA*Walid Bsata, *Aleppo, SY*Elie Chammas, *Beirut, LB*İrfan Daullxhiu, *Prishtina, XK*Mirza Dilic, *Sarajevo, BA*Roberto Ferrari, *Ferrara, IT*Hasan Garan, *New York, USA*Firdowsi Ibrahimli, *Baku, AZ*Huseyin Ince, *Rostock, DE*Sasko Kedev, *Skopje, MK*Basil S. Lewis, *Haifa, IL*Robert W. Mahley, *S. Francisco, USA*Mehman Mamedov, *Baku, AZ*Franz H. Messerli, *New York, USA*Davor Milicic, *Zagreb, HR*Georgios Parcharides, *Thessaloniki, GR*Fausto J. Pinto, *Lisbon, PT*Bogdan Popescu, *Bucharest, RO*Zeljko Reiner, *Zagreb, HR*Patrick W.J. Serruys, *Rotterdam, NL*Mohamed A. Sobhy, *Cairo, EG*Zeynep Özlem Soran, *Pittsburgh, USA*Murat Tuzcu, *Cleveland, USA*

Index Medicus, Web of Science, Emerging Sources Citation Index (ESCI), SCOPUS, EMBASE (Excerpta Medica), Index Copernicus, EBSCO, DOAJ, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve Türkiye Atıf Dizini'nde yer almaktadır.

Included in Index Medicus, Web of Science, Emerging Sources Citation Index (ESCI), SCOPUS, EMBASE (the Excerpta Medica database), Index Copernicus, EBSCO, DOAJ, Turkish Medical Index, and Türkiye Citation Index.



Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Permanence of Paper)

National Library of Medicine biyomedikal yayın organlarında asitsiz kağıt (acid-free paper / alkalin kağıt) kullanılması önermektedir.

Bu eser bilime katkı amacı ile Sanofi'nin koşulsuz desteği ile hazırlanmıştır. İçerisindeki tüm görüş ve iddialar editörlerin ve yazarların kendilerine ait olup, Sanofi ile ilişkilendirilemez.

iii	Editörden Dr. Yüksel Çavuşoğlu Dr. Ebru Özpelit	EKG Biyobelirteçler Holter
iv	Kısaltmalar	17 Kardiyak Fabry'de yardımcı görüntüleme yöntemleri Dr. Omac Tüfekçioğlu EKO Kardiyak MR Kardiyak görüntüleme ile hasta tanı ve takibi
1	Kardiyolojide Fabry hastalığı: Tanı ve tedavi yaklaşımları Dr. Yüksel Çavuşoğlu	
2	Giriş Dr. Yüksel Çavuşoğlu	
2	Epidemiyoloji ve prognoz Dr. Barış Ökçün Epidemiyoloji Prognoz	22 Kardiyak Fabry için taranması gereken yüksek riskli hastalar
5	Patofizyoloji ve kalıtım Dr. Nur Arslan Klasik Fabry patofizyolojisi Kardiyak Fabry patofizyolojisi Kalıtım	22 Genetik analiz Dr. Hüseyin Onay
9	Klinik tipler Dr. Yüksel Çavuşoğlu	25 Kardiyoloji penceresinden Fabry hastalığında ayırıcı tanı Dr. Gonca Kılıç Yıldırım
9	Klinik belirti ve bulgular Dr. Yüksel Çavuşoğlu Klasik (erken başlangıçlı) Fabry öykü, semptom ve bulguları Kardiyak (geç başlangıçlı) Fabry öykü, semptom ve bulguları Kardiyoloji klinik pratiğinde Fabry hastalığını düşündüren hasta özellikleri	28 Fabry genel tedavi yaklaşımı Bradi ve Taşiaritmilerin tedavisi: Pacemaker-ICD Dr. Mesut Demir Kalp yetersizliği ve hipertrofisi tedavisi Dr. Gökhan Kahveci Eşlik eden diğer durum ve organ tutulumlarının tedavisi Dr. Gökhan Kahveci
12	Kardiyak Fabry'de tanısal yaklaşım ve temel yardımcı tanı yöntemleri Dr. Selcen Yakar Tülüce Genel tanısal yaklaşım	33 Fabry hastalığının spesifik tedavisi Dr. Ebru Özpelit Enzim replasman tedavisi Şaperon tedavisi Substrat azaltıcı tedaviler Gen tedavisi ve mRNA temelli tedaviler
		36 Kaynaklar

Değerli meslektaşlarım,

Günlük klinik uygulamada hafif veya orta derecede ventrikül hipertrofileri genellikle hipertansiyon veya aort darlığı gibi geleneksel etyolojik nedenlere, daha ciddi ventrikül hipertrofileri ise klasik (sarkomerik) hipertrofik kardiyomiyopatiye bağlanmakta, hastalık yönetim ve tedavileri de buna göre yapılmaktadır. Ancak son yıllarda tanı ve tedavideki önemli gelişmeler hipertrofik kalplere ve altta yatan etyolojilerine olan ilgiyi arttırmıştır. Sıklıkla göz ardı edilen kardiyak amiloidoz ve Fabry hastalığı gibi nadir ventriküler hipertrofi nedenleri daha fazla tanınır hale gelmiştir. Her ne kadar Fabry toplumda çok nadir görülen bir hastalık olsa da açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi olan olgularda ki rastlanma oranının %3–4'lere kadar çıkması, Fabry hastalığını hipertrofik kalplerde araştırılması gereken etyolojik nedenler arasına sokmaktadır. Kardiyak Fabry, erken yaşlarda görülen klasik Fabry hastalığının bir parçası olmasının ötesinde özellikle 30'lu 40'lu yaşlarda klinik olarak aşikar hale gelen Fabry'nin kardiyak varyant tipi kardiyolojinin ilgi alanına giren klinik tipini oluşturur. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, aritmiler ve ani ölüm Fabry hastalığının en önemli klinik sonuçları olarak karşımıza çıkar. Kardiyak tutulum Fabry hastalığında prognozu belirleyen faktördür. Ancak erken tanı ve tedavi ile hastalığı durdurmak, ilerlemesini geciktirmek veya geri çevirmek mümkündür. Bu nedenle hipertrofik kalplerde altta yatan Fabry hastalığının ortaya konması büyük önem taşımaktadır.

Bu rehberde, kardiyak Fabry hastalığının epidemiyolojisi, patofizyolojisi, klinik tipleri, şüphe uyandıran klinik bulguları, tanı ve tedavi yaklaşımları mevcut literatür bilgilerine dayanarak uzman görüşü şeklinde ele alınmıştır.

Güncel klinik uygulamada Fabry hastalığının yönetimi konusunda yardımcı bir rehber olmasını ümid ediyoruz

Prof. Dr. Yüksel Çavuşoğlu (Fellow of the HFA)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Doç. Dr. Ebru Özpelit (TKD Kardiyak Görüntüleme Çalışma Grubu Başkanı)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

**TKD****TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİ ARŞİVİ**
ARCHIVES OF THE TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY**KISALTMALAR / ABBREVIATIONS****Aralık / December 2020**

AKÖ	Ani kardiyak ölüm
AV	Atriyoventriküler
CIED	Kardiyovasküler implante edilebilir elektronik cihaz
DEF-KY	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
EKG	Elektrokardiyogram
ERT	Enzim replasman tedavisi
Gb3	Globotriasil seramid
GFR	Glomerular filtrasyon hızı
GLA	Galaktosidaz A
HKMP	Hipertrofik kardiyomiyopati
hs-cTnT	Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin
ICD	İmplant edilebilir defibrilatör
KA	Kardiyak amiloidoz
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KEF-KY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KMP	Kardiyomiyopati
KV	Kardiyovasküler
LGE	Geç gadolinyum tutulumu
Lyso-Gb3	Deasetile globotriasil seramid
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NSVT	Sürekli ventriküler taşikardi
PM	Pacemaker
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
TIA	Geçici iskemik atak
VT	Ventriküler taşikardi
YNDA	Yeni nesil dizi analizi
WPW	Wolff-Parkinson-White

Kardiyolojide Fabry hastalığı: Tanı ve tedavi yaklaşımları

Fabry disease in cardiology: Diagnosis and therapeutic approaches

Dr. Yüksel Çavuşoğlu,¹ Dr. Ebru Özpelit,² Dr. Nur Arslan,³ Dr. Mesut Demir,⁴ Dr. Gökhan Kahveci,⁵
Dr. Hüseyin Onay,⁶ Dr. Barış Ökçün,⁷ Dr. Omaç Tüfekçioğlu,⁸
Dr. Selcen Yakar Tülüce,⁹ Dr. Gonca Kılıç Yıldırım¹⁰

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁶Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

⁷İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara

⁹Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

¹⁰Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Fabry hastalığı, lizozomal alfa galaktosidaz-A enzim aktivitesinin düşüklüğü veya tam eksikliğine bağlı ortaya çıkan ve X'e bağlı geçiş gösteren, ilerleyici ve nadir görülen bir depo hastalığıdır. Alfa galaktosidaz-A enzim aktivitesinin düşüklüğü globotriasileramidin miyokard, böbrek ve sinir sistemini de içeren değişik doku ve organlarda ilerleyici birikimine neden olur. Hastalık özellikle erkekleri etkiler, ancak heterozigot kadınlar da daha hafif seyirli bir klinik tablo ile etkilenirler. Klasik Fabry, çoklu organ tutulumu nedeniyle genellikle erken çocukluk çağında tanınır. Kardiyak ve renal varyant Fabry tiplerinde diğer organ tutulumları nadirdir ve genelde 30–50'li yaşlarda klinik olarak aşikar hale gelmesiyle tanı konur. Her ne kadar Fabry çok nadir görülen bir hastalık olarak bilinse de, ventriküler hipertrofi, kronik böbrek yetersizliği ve kriptomjenik inme geçiren hastalarda prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Kardiyoloji penceresinden bakıldığında Fabry için en tipik bulgu, nedeni açıklanamayan ventrikül hipertrofisidir. Ancak klinik uygulamada, hipertansiyon veya aort darlığı yoksa ventriküler hipertrofi genelde hipertrofik kardiyomyopatiye bağlanır ve Fabry sıklıkla göz ardı edilir veya tanınmaz. Erken tanı ve enzim replasman tedavisinin prognozu anlamlı düzelttiği gösterilmiş olduğu için kardiyoloji uzmanları arasında farkındalığı artırmak önemlidir. Bu rehberin amacı, kardiyak varyant Fabry'nin epidemiyoloji, prognoz, klinik bulguları, tanı ve tedavi yaklaşımlarını mevcut literatür verilerine dayanarak ele almaktır.

Anahtar sözcükler: Fabry kardiyomyopati; tanı; tedavi.

ABSTRACT

Fabry disease is a rare, progressive, X-linked inherited storage disorder due to absent or deficient of lysosomal alfa galactosidase A activity. Deficient activity of alfa-galactosidase A results in progressive accumulation of globotriaosylceramide in a variety of tissues and organs including myocardium, kidney and nerve system. This disorder predominantly affects males; however, female heterozygotes may also be affected with a less severe clinical picture. Classic Fabry disease is usually diagnosed in early age of childhood because of multiorgan involvement whereas cardiac and renal variants of Fabry are manifested in 30–50 years of age because of late onset of clinical picture in which other organs involvement are uncommon. Although Fabry is known as a very rare disease, its prevalence is reported to be higher in patients with ventricular hypertrophy, chronic kidney disease and cryptogenic stroke. From the cardiology point of view, the most important key finding of the disease is unexplained ventricular hypertrophy. However, in clinical practice, ventricular hypertrophy is usually thought to be due to hypertrophic cardiomyopathy in the absence of hypertension or aortic stenosis and Fabry disease is often undiagnosed or overlooked. Early diagnosis and enzyme replacement therapy have been shown to significantly improve prognosis. The aim of this paper is to provide a comprehensive review including epidemiology, prognosis, clinical presentation, diagnosis and therapeutic approaches of cardiac variant of Fabry based on the available data in the literature.

Keywords: Fabry cardiomyopathy; diagnosis; therapy.

Correspondence: Dr. Yüksel Çavuşoğlu. Department of Cardiology, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, 26480 Eskişehir, Turkey.

Tel: +90 222 - 239 29 79 e-mail: yukselc@ogu.edu.tr

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



1.0 GİRİŞ – Yüksel Çavuşoğlu

Fabry hastalığı, alfa galaktosidaz-A gen (GLA) mutasyonu sonucu hücre içi lizozomal alfa galaktosidaz A enziminin tam eksikliği veya enzim aktivitesinin düşüklüğü sonucu hücrelerde globotriasil seramid (Gb3) birikimi ile ortaya çıkan ve nadir görülen bir depo hastalığıdır.^[1] X'e bağlı geçiş gösteren hastalık tipik olarak tam enzim eksikliği ile erkekleri etkiler. Heterozigot kadınlar, mutasyonun tipine göre değişik düzeylerde enzim aktivitesi nedeniyle daha hafif klinik sergiler. Klasik Fabry formunda çoklu organ tutulumu nedeniyle hastalık genelde çocukluk çağında erkenden ortaya çıkar ve klinik şiddetli ve hızlı seyir gösterir.^[2] Rezidüel enzim aktivitesinin söz konusu olduğu Kardiyak Varyant Fabry ve Renal Varyant Fabry formunda klinik tablo 30–50'lili yaşlarda tanınır hale gelir ve klasik forma göre diğer organ tutulumları görülmez veya daha hafif bir klinik seyir gözlenir.^[2]

Fabry hastalığı, her ne kadar nadir görülen bir hastalık olarak bilinse de, nedeni açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi (SVH), erken yaşta kronik böbrek hastalığı (KBH) ve erken yaşta inme öyküsü bulunan hasta gruplarında genel popülasyona göre çok daha sık görülmektedir.^[3,4] Hipertrofik kalplerde Fabry hastalığı prevalansı %3'lere kadar çıkmaktadır. Kardiyoloji penceresinden bakıldığında Fabry hastalığı şüphesi için en tipik bulgu “konsantrik” SVH'dir. Genelde klinik uygulamada saptanan SVH, hipertansiyon veya aort darlığı yoksa hipertrofik kardiyomiopatiye (HKMP) bağlanmakta, Fabry hastalığı ve kardiyak amiloidoz gibi nispeten nadir görülen durumlar göz ardı edilmekte veya atlanmaktadır. Bu rehberde kardiyoloji klinik uygulamasında Fabry hastalığından şüphelenilmesi gereken durumlar ile tanı ve tedavi yaklaşımları ele alınmaktadır.

2.0 EPİDEMİYOLOJİ VE PROGNOZ

Barış Ökçün

2.1 Epidemiyoloji

Fabry hastalığının genel popülasyondaki prevalansının 0.02–0.09/10.000 olduğu tahmin edilmektedir.^[5] Erkeklerde bu oran 1:8,454–1:117,000 arasında bildirilse de, kadınlardaki prevalansı tam olarak bilinmemektedir.^[5,6] Sadece Polonya verilerinde kadınlarda 0.85/100.000 olarak bildirilmiştir.^[5-7] Erkeklerde alfa-GLA aktivitesinin hiç saptanmadığı klasik olgularda Fabry prevalansı 1/20.000–45.000 iken, klasik olma-

yan geç başlangıçlı olgularda bu oran 10 kat daha fazladır.^[7]

İtalya'da yapılan bir yenidoğan tarama çalışmasında erkeklerde Fabry hastalığı oranı ~1:3,100 olarak belirlenmiş; klasik fenotip ~1:37,000 oranında, klasik olmayan (geç başlangıçlı) fenotip yaklaşık 10 kat daha fazla, ~1:3,100–4,600 oranında bulunmuştur.^[8] Tayvan'da yapılan başka bir yenidoğan taramasında ise Fabry hastalığı insidansı erkeklerde 1:1,250 oranında saptanmıştır.^[9] Bu oran İtalya'ya göre yaklaşık 2.5 kat daha fazladır. Tayvan'da yapılan çalışmada klasik fenotip 1:22,570 oranında bulunurken klasik olmayan (geç başlangıçlı) fenotip yaklaşık 20 kat daha fazla; 1:1,390 oranında bulunmuştur. Kadınlarda ise oran Tayvan'da yapılan çalışmada 1:40,840'dır.

Bu iki yenidoğan çalışmasının sonuçları bize özellikle klasik olmayan Fabry hastalığının genel popülasyondaki prevalansının tahmin edildiğinden daha fazla olması gerektiğini göstermektedir.^[8,9] Belirtilen sıklıklarda tanı konulamamasının nedenleri ise, mutasyonların birçoğunun ya Fabry hastalığına neden olmaması, ya da klasik olmayan Fabry'e neden olmasından dolayı hastaların hayat boyu tanı almamaları ya da semptomların tam bilinmemesi nedeniyle Fabry hastalığı tanısının atlanmasındandır.

Fabry hastalığının X'e bağlı geçmesinden dolayı kadınlarda sıklığı daha azdır. Ayrıca kadınlar genellikle heterozigot oldukları için hastalığı daha hafif, geç başlangıçlı ve tek organ sistemine sınırlı geçirirler.^[10,11] Hastalık semptom ve bulgularına dayanarak tanı alanlar genelde erkeklerdir. Bu nedenle, kadınlardaki prevalans tam olarak bilinmemektedir.

KBH ve diyalize giren hastalar, açıklanamayan SVH olanlar ve genç yaşta inme geçiren hastalarda Fabry hastalığı mutlaka düşünülmelidir.^[3,12-26]

Hemodiyaliz tedavisi alan son dönem KBH hastalarında Fabry %0–1.2 oranında bildirilmiştir.^[3,12-15] Japonya'da yapılan bir çalışmada 514 diyaliz gören erkek hastada Fabry %1.2 oranında saptanmıştır.^[3] Avusturya'da yapılmış olan başka bir çalışmada ise 1,516'sı erkek toplam 2,480 diyaliz hastasında Fabry oranı %0.16 bulunmuştur.^[12]

Japonya'da yapılan J-FAST (Japan Fabry disease screening study) çalışmasında 5,408'i erkek toplam 8,547 diyaliz gören hastada Fabry hastalığı oranı %0.02 bulunmuştur.^[13] Arjantin'de yapılan çalışma

diyalize giren hastalarda Fabry hastalığı oranını araştıran en büyük çalışmadır ve toplam 9,604 diyaliz gören erkek hastada oran %0.23 olarak bildirilmiştir.^[14]

Avusturalya'da yapılan FoWARD (Fabry testing in Western Australian Renal Dialysis) çalışmasında; 325'i erkek toplam 526 diyaliz gören hastada

α -GAL-A aktivitesi 29 hastada düşük saptansa da, testin tekrarlanması ve GLA genotiplenmesi ile hiç Fabry olgusu gösterilememiştir.^[15] Araştırmacılar yanlış pozitif oranlarının nedenlerini; kötü örnekleme, diyaliz hastaları arasında yaygın görülen yetersiz beslenme ve kronik enflamasyona bağlı bozulmuş protein sentezi ile ilişkilendirmiştir.

Çalışmalarda bulunan oranların farklılıklarının nedenlerinin; hasta sayılarına, bazı çalışmalarda primer tarama yöntemi olarak genetik testinin kullanılmamasına ve böylece kadın heterozigot Fabry hastalarının teşhis edilmemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir.^[14,15]

Açıklanamayan belirgin SVH tespit edilen hastalarda Fabry hastalığı prevalansı %0–12 arasında bildirilmiştir (Tablo 1).^[16-22] Konu ile ilgili ilk çalışmada, Nakao ve ark. açıklanamayan SVH'sı olan orta yaşta erkeklerde Fabry oranını %3 saptamışlardır.^[16] İkinci retrospektif analizi Sachdev ve ark.'na ait olup, açıklanamayan SVH'sı olan erkek hastalarda 40 yaşın üzerinde (geç başlangıçlı) Fabry hastalığı %6.3, 40 yaşın altında %1.4 oranında bildirilmiştir.^[17] Chimenti ve ark. ise endomiyokardiyal biyopsi yapılan HKMP'li kadın hastalarda 40 yaşın üzerinde (geç başlangıçlı) %12 oranında Fabry hastalığı saptamışlardır.^[18] Bu çalışmada hem oranın yüksekliği, hem de kadınlarda yüksek olması şaşırtıcıdır. Buna karşılık, Ommen ve ark.^[19] asimetrik septal hipertrofi ve ciddi gradyanı mevcut olup septal ablasyon yaptıkları 100 HKMP hastasının hiçbirinde Fabry hastalığı saptamamışlardır. Hiçbir hastada Fabry hastalığına rastlanmamasının nedeni, Fabry hastalığında hipertrofinin genel olarak konsantrik olması ve gradyan oluşturmaması olarak açıklanmıştır.

Tablo 1. Açıklanamayan belirgin sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarında Fabry prevalansı

Yazar	Yıl	Taranan popülasyon	Taranan metod	Prevalans
Nakao ve ark. ^[16]	1995	SVH mevcut olan (septum ya da posteriyor duvar ≥ 13 mm) 230 E hasta	Plazma alfa-GLA A aktivitesi	%3
Sachdev ve ark. ^[17]	2002	Açıklanamayan SVH (maksimum duvar kalınlığı ≥ 13 mm) olan ve ilk tanısı ≥ 40 yaş konmuş 79 E hasta ile < 40 yaş konmuş 74 E hasta	Plazma alfa-GLA A aktivitesi	%6.3 ≥ 40 yaş, %1.4 < 40 yaş
Ommen ve ark. ^[19]	2003	Septal miyektomi yapılan 100 HKM (44 E) hastası	Elektron mikroskobu ile miyektomi dokusunun incelenmesi	%0
Chimenti ve ark. ^[18]	2004	Açıklanamayan SVH (maksimum duvar kalınlığı ≥ 13 mm) olan 34 kadın hasta	Her iki ventrikülden alınan endomiyokardiyal biyopsi ve lökosit GLA A aktivitesi	%12
Monserat ve ark. ^[20]	2007	WHO/ESC kriterlerine göre HKM tanısı konan 180'i kadın 508 hasta	Plazma alfa-GLA A aktivitesi	%1
Hagege ve ark. ^[21]	2011	Açıklanamayan SVH (maksimum duvar kalınlığı ≥ 15 mm) olan 278'i erkek 392 hasta	Kuru kanda alfa-GLA A aktivitesi	%1
Elliott ve ark. ^[22]	2011	Açıklanamayan SVH (maksimum duvar kalınlığı ≥ 15 mm) olan 885'i erkek 1389 hasta	Genetik analiz	%0.5

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi; HKM: Hipertrofik kardiyomiyopati.

Monserrat ve ark.,^[20] 508 HKMP hastasında Fabry hastalığı prevalansını tüm grupta %1, erkeklerde %0.9, kadınlarda %1.1 olarak bildirmiştir. FOCUS (Fabry Or Cardiomyopathy: Use of a systematic Screening) çalışmasında, 392 HKMP tanısı almış hasta incelenmiş, Fabry hastalığı sıklığı erkeklerde %1.5, kadınlarda %0 bulunmuştur.^[21] Kadınlarda hastalık saptanmaması tanıda sadece enzim bakılmasına bağlanmıştır.

Açıklanamayan SVH'sı olan (≥ 1.5 cm) hastalarda genetik analiz kullanarak gerçekleştirilen en geniş çalışma Avrupa Anderson-Fabry hastalığı araştırması olup, 13 merkezden alınan 1,386 hastada Fabry hastalığı prevalansı %0.5 bulunmuştur.^[22] Bu araştırma ayı açısından en büyük araştırma olsa da, SVH kriteri olarak ≥ 1.5 cm alınması prevalansı olduğundan daha düşük göstermiş olabilir.

Fabry prevalansının açıklanamayan belirgin SVH'sı olan hastalarda bu kadar farklı (%0–12) bildirilmesinin nedeni; seçilen popülasyona, merkezlerin farklılığına, sayının azlığına ve tanıda kullanılan yöntemlere bağlanmaktadır.^[15-22]

Fabry hastaları, sadece HKMP tanısı alırlarsa hem enzim replasman tedavi şansını kaçıır, hem de Fabry'de uygulanmaması gereken bazı tedavilere (beta-bloker, kalsiyum kanal blokeri, disopiramid, nadiren septal ablasyon gibi) maruz kalırlar. Bu nedenle, HKMP tanısı alan hastalarda Fabry hastalığı olasılığı mutlaka akılda tutulmalıdır.

İnme geçiren genç hastalarda, Fabry hastalığı oranı %0–4 arasında bildirilmiştir.^[23-27] Konuyla ilgili ilk çalışma Almanya'da yapılmıştır. Rolfs ve ark. 18–55 yaş arasında 432'si erkek toplam 721 kriptojenik inme hastasında hem enzim aktivitesi ölçmüş hem de genetik analiz yapmış ve Fabry hastalığını erkeklerde %4.9, kadınlarda %2.4 hastada saptamıştır.^[23] Bu yaş grubunda tüm inmelerin %27'sinin sebebi bilinmediğinden, bu yaş grubundaki tüm inmelerin %1.2'sinde inme nedeninin Fabry hastalığı olabileceği hesaplanmıştır.

Belçika'da yapılan MiFaS (Middelheim Fabry Study) çalışmasında, 16–60 yaş arasında kriptojenik inme, TIA ya da hemorajik inme geçiren 64'ü erkek 103 hastanın hiçbirisinde Fabry hastalığı saptanmamıştır.^[24] Bunun nedeni hasta sayısının az olması dışında kadın hastalarda tanıda ilk test olarak genetik testin kullanılmaması gösterilmektedir.

Portekiz'de yapılan PORTYSTROKE (PORTuguese Young STROKE Patients) çalışmasında, 18–55 yaş aralığında inme geçiren (iskemik, hemorajik, geçici iskemik atak [TIA], serebral venöz tromboz, beyaz cevher lezyonu) 300'ü erkek toplam 493 hastada Fabry hastalığı oranını genetik analiz ile araştırmış, tüm inme gruplarında %2.4 (erkeklerde %2.3, kadınlarda %2.6), kriptojenik inmelerde ise %3.8 olarak belirlemiştir.^[25]

Kanada'da 16–55 yaş arası kriptojenik inme geçiren 55'i erkek toplam 100 hastada Fabry hastalığına sadece 1 erkek hastada (%1) rastlanmıştır.^[26]

Lee ve ark.; 18–55 yaş arasında 760'ı erkek 1000 inme geçiren (661'i iskemik inme, 339'u hipertansif serebral kanama) hastada Fabry hastalığı için belirlenmiş 26 geni analiz etmiş, iskemik inme geçiren 2 erkek hastada mutasyon tespit etmiştir.^[27] Bu oran; bütün inmeler arasında %0.2, iskemik inme geçirenler arasında %0.3, hemorajik inme geçirenler arasında %0'a denk gelmektedir. Bahsedilen çalışmanın tek kısıtlılığı sadece 26 genin çalışılmasıdır.

Asya toplumunda inme geçiren 1,902'si erkek, 2,420 (2081'i iskemik inme, 339'u hipertansif serebral kanama) hastada yapılan bir derlemede Fabry %0.62 oranında saptanmıştır.^[27] Bu hastaların %0.63'ü erkek, %0.58'i kadındır. İskemik inme geçirenlerde Fabry %0.72 oranında saptanırken, hemorajik inme geçiren hiçbir hastada tespit edilmemiştir. Yine aynı derlemede Asyalı olmayan 6,512'si erkek 10,405 (9431'i iskemik inme, 1586'sı kriptojenik inme, 571'i hemorajik inme, 403'ü diğer nedenlere bağlı) hastada Fabry oranı %0.88 bulunmuştur.^[27] Bu hastaların %0.88'i erkek, %1.08'i kadındır. İskemik inme geçirenlerin %0.83'de, kriptojenik inme geçirenlerin %2.27'de ve hemorajik inme geçirenlerin %1.4'de Fabry hastalığı tespit edilmiştir.

Bütün bu verilere bakıldığında; inme geçiren genç hastalarda Fabry tanısında değişik yöntemlerin kullanılması, inme gruplarının (iskemik, kriptojenik, hemorajik gibi) farklı olması ve hasta sayılarının değişkenliğinden dolayı daha düşük ve yüksek oranlar bildirilse de Fabry hastalığı oranının ortalama %1–2 arasında olduğu düşünülebilir. Ayrıca, genç yaşta geçirilen kriptojenik inmeler dahil tüm inmelerde Fabry hastalığı akla gelmelidir.

Özetle; KBH olan, diyalize giren, açıklanamayan SVH'ı olan ve genç yaşta inme geçiren hastalarda Fabry hastalığının genel popülasyona göre çok daha fazla gözlemlendiği akılda tutulmalıdır.

2.2 Prognoz

Fabry hastalığında sağ kalım önemli ölçüde azdır.^[28,29] Diyaliz ve böbrek nakli öncesi dönemlerde Fabry hastalarında ortalama ölüm yaşı 41 iken, diyalizin yaygınlaşmasıyla birlikte bu hastaların yaşam süresi uzamıştır.^[30] Küçük çaplı 5 çalışmanın sonucunda, bu sürenin erkeklerde 50–57, kadınlarda ise 64–72 yaşa yükseldiği gösterilmiştir.^[30] Buna rağmen genel popülasyona göre erkekler 20 yıl, kadınlar ise 15 yıl önce ölmektedir.^[31]

Ölümlerin çoğu miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardan, inme ve KBH'dan kaynaklanmaktadır.^[30,31] Sepsis ve intihar gibi nedenler de bildirilmiştir.^[28,29]

Fabry hastalığının doğal seyrini araştıran Fabry Outcome Survey (FOS) çalışmasında 699 erkek toplam 1,453 hasta incelenmiştir.^[31] 2001 yılından önce ölümlerin en büyük nedeni erkeklerde %42'i ile KBH, kadınlarda %25 ile serebrovasküler nedenler iken, böbrek replasman tedavilerinin (diyaliz, transplantasyon) yaygınlaşması ile, 2001–2007 yıllarında kardiyovasküler nedenler erkeklerde %34 kadınlarda ise %57 ölüm nedeni olmuştur.

Fabry hastalığı veritabanında; 1,422'si erkek toplam 2,848 hasta takip edilmiş, erkeklerde ortalama yaşam süresi 54 yıl, kadınlarda 62 yıl olarak tespit edilmiştir.^[30] Her iki cinsiyette de başlıca ölüm nedeni kardiyovasküler olaylardır. Hastaların yaklaşık %40'ı kardiyovasküler nedenler, %10'a yakını inme ya da KBH ile kaybedilmektedir. Kardiyovasküler nedenlerle kaybedilen hastaların büyük çoğunluğunun öncesinde renal replasman tedavisi alması önemli bir saptamadır. Fabry hastalığı veritabanında %20 hastada ölüm nedeni tespit edilememiş ya da bildirilmemiş, %20 hastada ise diğer nedenler (enfeksiyon, kanser, solunum yolları, intihar gibi) saptanmıştır.

Yine Fabry veritabanında gelişen kardiyovasküler olaylar (miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği, ani kardiyak ölüm) incelendiğinde, erkeklerin %5.8'inde ortalama 45 yaşında, kadınların ise %3.7'sinde ortalama 54 yaşında bir kardiyovasküler olay geliştiği tespit edilmiştir.^[32] Bu hastalarda en sık kalp yetersizliği gözlenirken, en önemli risk faktörü hipertansiyon ve SVH'dır.

2017 yılında yayınlanan bir bildirimde 261 Fabry hastasında 21 ölüm gerçekleşmiş ve 12'si kardiyak nedenlere bağlı gelişmiştir (6'sı ani kardiyak ölüm).

Ayrıca 11 tanesi primer koruma amaçlı olmak üzere, toplam 19 hastaya (%7) ICD takılmıştır.^[33]

Baig ve ark.nın^[34] 13 çalışmayı inceledikleri sistematik derlemede; toplam 4,185 Fabry hastasında 1.2-10 yıllık takipte %8.3 oranında ölüm gerçekleşmiş, bu ölümlerin %75'i kardiyovasküler nedenlere bağlanmıştır. Başlıca ölüm nedeni (%62) ani kardiyak ölümdür. Bu meta-analizde VT prevalansı %15.3 bulunurken; yaş, erkek cinsiyet, SVH, geç gadolinyum tutulumu ve süresiz VT ani ölümler ile ilişkili bulunmuştur. HKMP'de ani ölümü ve dolayısıyla ICD endikasyonunu belirleyen risk hesaplama yönteminin zaman içerisinde bu hastalarda da geliştirilmesi prognoza önemli katkı sağlayacaktır.

Kalp dışı nedenler içinde en önemli ölüm nedenleri KBH ve inmedir.^[35] Böbrek hasarının ciddiyeti enzim aktivitesine bağlıdır. Enzim aktivitesi %1'in altında ise, KBH ortalama 22 yaşında, enzim aktivitesi %1–10 arasında ise 47 yaşında ortaya çıkmaktadır.

Birçok çalışma Fabry'de iskemik veya hemorajik inme ve TIA oranının genel popülasyona göre yaklaşık 20 kat daha fazla olduğunu göstermiştir.^[36] Bu oran erkeklerde %6.9, kadınlarda ise %4.3'tür. Her iki cinsiyette inme çoğunlukla hastalığın ilk belirtisi olarak çıkmakta ve genellikle böbrek ya da kardiyak tutulumdan önce gözlenmektedir. İnme bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi belirgin artırmaktadır.

Erken başlanan (renal glomerüloskleroz ve kardiyak fibrozis gelişmeden) enzim replasman tedavisinin (ERT) böbrek işlev bozukluğu, kardiyomiyopatiye gidiş ve inmeyi engellendiğine dair veriler bulunmaktadır.^[32, 37-40] Talbot ve ark.^[38] evre 5 KBH gelişmeden önce ERT'ye başlanırsa böbrek ve kalp fonksiyonlarındaki kötüleşmenin azaldığını göstermişlerdir. Fabry veritabanında da <40 yaşında başlanan ERT tedavisinin klinik olay (böbrek yetersizliği, kardiyak olay inme, ölüm) gelişmesini azalttığı gösterilmiştir.^[39] Toplam 7,513 Fabry hastasını içeren bir meta-analizde, ERT alan hastalarda (n=1471) inme riskinin azaldığı tespit edilmiştir.^[40] Bu nedenle Fabry hastalığında erken tanı ve tedavi, prognozu belirlemede çok önemli rol oynamaktadır.

3.0. PATOFİZYOLOJİ VE KALITIM

Nur Arslan

Fabry hastalığı X kromozomunda bulunan (Xq22.1) GLA geni tarafından kodlanan ve lizozomal

bir enzim olan alfa galaktosidaz A enzim aktivitesinin eksikliği sonucu ortaya çıkar. Lizozomdaki farklı glukokonjugatların terminal uçlarındaki alfa-1,3 ve alfa-1,4 bağlı galaktosil rezidüleri, alfa-galaktosidaz A enzimi tarafından hidroliz yoluyla koparılır. Alfa-galaktosidaz A enziminin en önemli substratı globotriasil seramid (Gb3)'tir. Bunun yanında deasetile Gb3 (lyso-Gb3) de minör substratlardan biridir. Alfa-galaktosidaz A enziminin eksikliğinde substratlar parçalanamadıklarından vücutta birikmeye başlarlar. Lyso-Gb3, rutin pratikte Fabry hastalığının tanı ve tedavisinin takibinde biyobelirteç olarak da kullanılmaktadır.

Substrat birikimi, sadece lizozomda değil hücrenin diğer komponentlerinde de hasar yapmaktadır. Ancak bu birikimin hangi mekanizmalarla hücre hasarı yaptığı henüz net olarak bilinmemektedir. Fibrozis, enflamasyon, reaktif oksijen ürünlerinin artışı, otofaji, apoptozis gibi pek çok yolak patogeneze rol oynamaktadır.

3.1. Klasik Fabry patofizyolojisi

Morfolojik etkiler

Fabry hastalığı patogenezinde ana komponent hücrelerde Gb3 birikimidir. Birikim en fazla vasküler endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde gerçekleşir; vasküler tıkanma ve iskemiye yol açar. Substrat ayrıca, otonom ganglionlar, renal doku, kalp kası, cilt ve korneal endotel hücrelerde de birikir. Erken çocukluk döneminde bile glomeruler hücreler (podosit, mesangial hücreler ve endotel hücreleri), tubuler epitel hücreleri (özellikle distal nefron), arteriel ve arteriolar endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve interstisyel hücrelerde substrat depolanmasının olduğu, glomeruler skleroz ve interstisyel fibrozis gibi hasarların gelişmeye başladığı gösterilmiştir.^[41] Benzer şekilde substrat birikimi kardiyomyositlerde (2) ve damar düz kas hücrelerinde gerçekleşir;^[42,43] sırasıyla, kardiyak hipertrofi ve intima media kalınlaşmasına neden olur. Hayvan çalışmalarında, Gb3'ün gastrointestinal mukoza ve muskuler tabakada, ayrıca submukozal ve miyenterik pleksuslarda biriktiği saptanmış ve gastrointestinal bulguların bu birikim sonucu tetiklenen mekanizmalarla ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür.^[44] *In vitro* olarak GLA geninin susturulmasının, mezencefal kök hücrelerde apoptozu ve hücre yaşlanmasını hızlandırdığı, bu nedenle de kemik iliğinde Gb3 birikiminin hematopoez ve hücre yenilenmesinin devamını etkilediği düşünülmektedir.^[45]

Organel düzeyinde etkiler

Enzim eksikliği nedeniyle biriken substratlar hücrenin membranları da dâhil olmak üzere tüm organellerinde yapı ve fonksiyon bozukluğuna yol açar (Tablo 2). *In vitro* çalışmalarda, alfa galaktosidaz enzim eksikliğinde hücre membranında Gb3 birikiminin olduğu ve bu birikimin hücre zarı fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir.^[46] Diğer bir mekanizma hücrede otofajinin yeterli düzeyde gerçekleşmemesidir. Otofaji için membrandan zengin otofagozomlar ile lizozomların füzyon yapması gereklidir. Substrat birikimine bağlı olarak membran yapılarında değişiklikler olması bu füzyonun gerçekleşmemesi ile sonuçlanır. Fabry hastalarının fibroblast örneklerinde mitokondriyal elektron transfer zincirinde aktivite azlığı olduğu saptanmıştır.^[47] Bu durumda, diğer bir patogenetik mekanizma mitokondriyal disfonksiyondur. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, substrat Gb3'ün mitokondriyal membranda birikmesiyle direkt olarak ortaya çıkabileceği gibi, mitofajinin engellenmesi ile indirekt olarak da patogeneze yer alıyor olabilir.^[48] Tüm bunların yanı sıra, Fabry hastalarında protein katlanmasında sorunlar olduğu gösterilmiştir;^[49] bu da endoplazmik retikulum disfonksiyonunun patogeneze rolü olabileceğini düşündürmektedir. Golgi cisimlerinin membranlarında substrat birikimine bağlı olarak Golgi fonksiyonlarının bozulduğu ve bu nedenle N-glikan sürecinde de bozukluklar olduğu saptanmıştır.^[50]

Enflamasyon, oksidatif stres, apoptozis

Substrat birikimi ve organel hasarı oksidatif stres, enflamasyon ve apoptozise neden olur. Fabry hastalarında Gb3 birikiminin enflamatuvar sitokinler olan

Tablo 2. Fabry hastalığı patogenezinde hücrel mekanizmalar

Organel	Mekanizma
Plazma membranı	Reseptör/iyon kanalı disfonksiyonu Lipid-aracılı sinyal iletiminin bozulması
Lizozom	Disfonksiyonel otofaji
Mitokondri	Elektron transfer zincir bozukluğu Oksidatif hasar Mitofaji defekti
Golgi	N-glikozilasyon sürecinde bozukluklar
Endoplazmik retikulum	Protein katlanmasında defektler

interlökin-1beta (IL-1 β), IL-6 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)'nın plazma düzeyleri ile korele olduğu,^[51] özellikle de TNF- α ile ağırlı ekstremite krizleri arasında pozitif ilişki bulunduğu gösterilmiştir.^[52] Artan proenflamatuvar sitokinler, von Willebrand faktör gibi protrombotik proteinlerin salınımını ve endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak tromboz için de yatkınlık oluştururlar.^[53,54] Fabry hastalarının böbrek biyopsilerinde ana profibrotik sitokin olan TGF-beta ekspresyonunda artış saptanmıştır ve bunun böbreklerdeki fibroze katkıda bulunduğu düşünülmektedir.^[55] Gb3 birikimi hücre ölüm yollarını da uyarmaktadır. Özellikle rejenerasyon yeteneği sınırlı olan podosit gibi hücrelerde apoptotik yolların stimülasyonu, podosit kaybına neden olmakta ve Fabry hastalığındaki böbrek hasarının ana mekanizmalarından birini oluşturmaktadır.

Substrat Gb3'ün asit seramidaz ile deasetile edilmesi sonucu ortaya çıkan bir metabolit olan lyso-Gb3 de tıpkı ana substrat Gb3 gibi patogeneze rol oynamaktadır. Lyso-Gb3, diyabetik nefropatiye benzer bir mekanizma ile podositlerde enflamasyon yollarını aktive eder, ekstrasellüler matriks protein (tip IV kolagen ve fibronektin) üretimini artırır ve glomerüler hasara katkıda bulunur.^[56] Bunun yanı sıra, nosiseptörleri sensitize ederek nöropatik ağrılara da yol açar. Hayvan modellerinde Gb3, lyso-Gb3 ve galabiosilseramid gibi alfa galaktozil sfingolipidlerin serum ve dokularda biriktiği ve nöropatik ağrı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[50] Farelerle yapılan çalışmalarda Gb3'ün duysal nöron hücrelerinde birikerek hücre membranlarındaki iyon kanallarının fonksiyonlarını değiştirdiği saptanmıştır.^[57] Özellikle sıcak hissi ve ağrı duyularının algılanmasında ana reseptörlerden birisi olan TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) kanallarının ekspresyonlarında artış olduğu ve hastalarda ortaya çıkan sıcak-soğuk hassasiyetindeki değişimlerin ve ağrılarının ortaya çıkmasında bu mekanizmanın da rol oynadığı düşünülmektedir.^[57]

3.2. Kardiyak Fabry patofizyolojisi

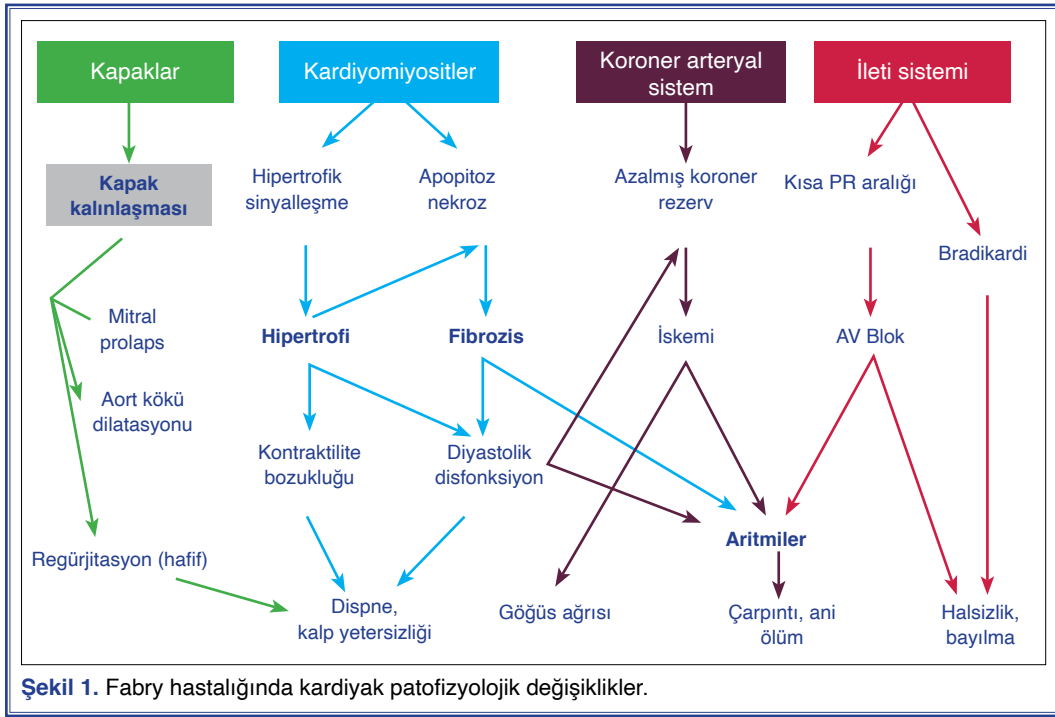
Fabry hastalarında ortaya çıkan endotel hasarı, proliferasyon ve kardiyak yeniden yapılanmanın (remodeling) mekanizmaları net değildir. Hücre ve dokulardaki Gb3 birikiminin morfolojik etkilerinin yanı sıra, özellikle oksidatif hasar ve enflamasyon üzerinde durulmaktadır. Fabry hastalarının kan mononükleer hücrelerinde (PBMCs) oksidatif yolak aktivasyonunun bir göstergesi olarak p22phox proteininin ekspresyonunun

da artış olduğu, Rho kinaz yolağının aktive olduğunu gösteren miyozin fosfataz target protein-1 (MYPT-1) fosforilasyonunun arttığı, hücrelerin antioksidan kapasitesini değerlendirmek için bakılan hem oksijenaz-1 (HO-1)'in azaldığı, lipid peroksidasyonunu gösteren malondialdehit miktarının arttığı gösterilmiştir.^[58] Endotelde Gb3 birikiminin endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinde bozulmaya yol açtığı ve bu durumun membrandaki kaveolar stabiliteyi ve sinyal iletimini bozduğu, ayrıca NO üretiminin azalarak reaktif oksijen üretiminin artışına neden olduğu belirlenmiştir.^[59] Benzer bir şekilde, endotel hücrelerinde artan 3-nitrotirozin hücre içi proteinlerin post-translasyonel modifikasyonlarında bozulmaya neden olur ve endotel hasarına yol açar. Tüm bu oksidan moleküllerin üretiminin artması ve antioksidan savunmanın azalması, endotel hücresinin membranının lipid yapısını ve lipid-aracılı sinyal iletimini etkiler.^[58] Lipit yıkımı ve tamir mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması ise enflamasyon, apoptozis ve aterosklerozis gelişmesine neden olur. Fabry hastalarının yarısından fazlasının endomiyokardiyal biyopsilerinde, otoimmün miyokarditi destekler biçimde antimiyozin antikörleri saptanmıştır.^[60] Bu durum da Fabry hastalarında ortaya çıkan kardiyak hasarda substrat birikiminin yanı sıra otoimmün mekanizmaların da rol aldığını desteklemektedir. Fabry hastalığındaki kardiyak patofizyolojik değişiklikler Şekil 1'de gösterilmiştir.

3.3. Kalıtım

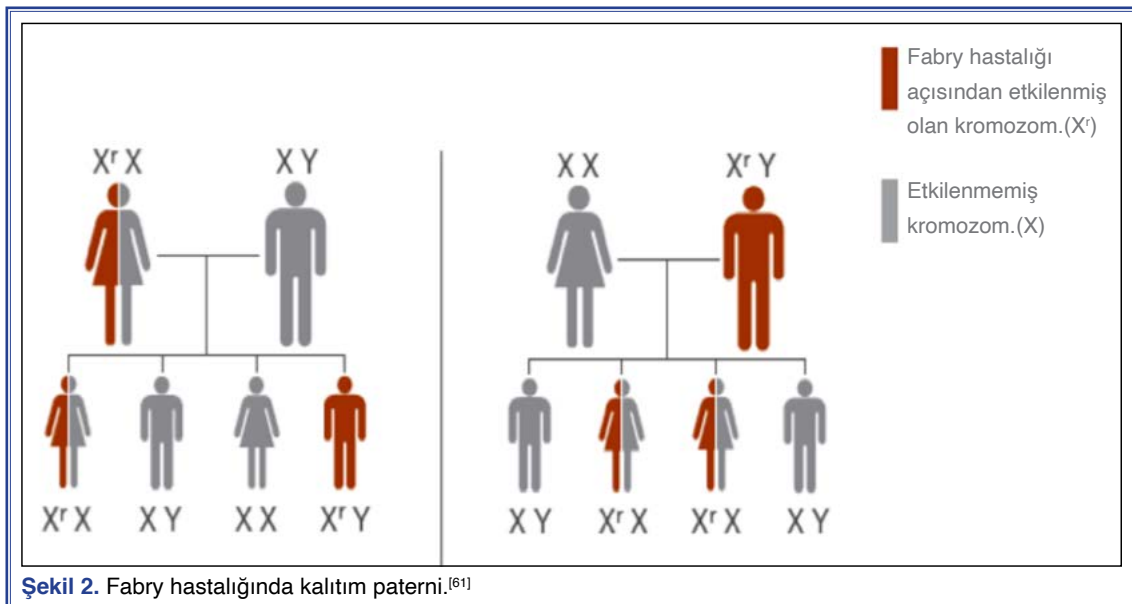
Fabry hastalığı X'e bağlı olarak kalıttır. GLA geni 12 kb uzunluğundadır, 7 ekzon bölgesinden oluşmaktadır ve bu gende günümüze kadar 900'ün üzerinde farklı mutasyon saptanmıştır. "Human Gene Mutation Database" (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GLA>) veritabanına göre bu mutasyonlar missense (%61), frameshift (%25.5), nonsense (%8.5), splicing (%4.9) mutasyonlar şeklinde sıralanmaktadır. Saptanan genetik değişimin patojenik olup olmadığı fenotipin belirlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Ancak, genotip-fenotip korelasyonu, aynı mutasyonun farklı fenotipik bulgular da gösterebilmesi nedeniyle kompleks bir örüntü içindedir. Fenotiplerdeki farklılıkların diğer genetik düzenleyiciler, çevresel faktörler ve epigenetik faktörler nedenleriyle oluştuğu öne sürülmektedir.

Fabry hastalığı, X kromozomuna bağlı bir hastalık olduğundan, hasta erkekler hastalığı sadece kız çocuklarına aktarır (Şekil 2).^[61] Heterozigot kadın



taşıyıcılar ise Fabry gen mutasyonunu kızlarına veya erkek çocuklarına eşit oranda olasılıkla aktarabilir (Şekil 2). Erkeklerde tek X kromozomu olduğundan, patojenik mutasyonu hemizigot olarak taşıyan bir erkekte daima klinik bulgular ortaya çıkar. Enzim düzeyinin neredeyse hiç olmadığı erkeklerde bulguların ortaya çıkması kronolojik bir sıra izler ve klasik Fabry fenotipi görülür. X kromozomunda patojenik mutasyon taşıyan kadınlarda ise hayat boyu asemptomatik olmaktan klasik Fabry fenotipine kadar geniş bir

spektrumda görülebilen klinik bulgular ortaya çıkabilir. Başka bir deyişle, kadınlar sadece taşıyıcı değildir, aynı zamanda hastalık fenotipi gösterebilirler. Kadınlarda Fabry hastalığının ortaya çıkması; embriyonik gelişim sırasında X kromozomunun kromozomal inaktivasyonunda kayma, her iki X kromozomunda da mutasyon olması (homozigot kadınlar) ve bir X kromozomu taşıyan Turner sendromlu kadınlarda bu X kromozomunda mutasyon olması şeklinde 3 mekanizma ile açıklanmaktadır.



4.0 KLİNİK TIPLER – Yüksel Çavuşoğlu

GLA genindeki farklı mutasyonlar, epigenetik ve çevresel faktörlerle etkileşerek farklı klinik tablolarla seyreden Fabry hastalığına neden olur. GLA genindeki mutasyonun tipine göre GLA enziminin tam eksikliği veya değişik düzeylerde rezidüel enzim aktivitesi söz konusu olabilir. GLA enziminin tamamen eksik olduğu olgularda, erken çocukluktan itibaren Fabry'nin klasik semptom ve bulgularının ortaya çıktığı klinik tablo "Klasik Fabry" hastalığı olarak tanımlanır.^[1,2] Erken başlangıçlı Klasik Fabry hastalığında çoklu organ tutulumu daha fazla, semptom ve bulgular daha ciddi, klinik seyir daha hızlı ve prognoz daha kötüdür. Rezidüel enzim aktivitesinin olduğu "Non-Klasik Fabry" hastalığında semptom ve bulguların ortaya çıkması erişkin döneme kalır. Bu olgularda klinik tablo genelde 30–50 yaş aralığında tanınır hale gelir.^[1,2] Geç başlangıçlı Non-Klasik Fabry; "Kardiyak Varyant" veya "Renal Varyant" şeklinde görülür.^[3,4] Geç başlangıçlı Kardiyak veya Renal Varyant Fabry'de diğer organ tutulumları görülmez veya hafif etkilenir. Bu nedenle "Kardiyak Varyant" Fabry'de, "Klasik Fabry" klinik bulguları beklenmez. Ancak bazı "Kardiyak Varyant" Fabry olgularında proteinüri bulunabilir. Klasik, Kardiyak ve Renal Fabry klinik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Klinik tip ne olursa olsun Fabry'nin temel tedavisini enzim replasman tedavisi oluşturur.

5.0 KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Yüksel Çavuşoğlu

5.1 Klasik (erken başlangıçlı) Fabry öykü, semptom ve bulguları

Klasik Fabry hastalığının yaygın klinik bulguları nedeniyle daha çok erken yaşlarda tanı alması beklenir. Ancak genelde ilk semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre Fabry hastalığında 15 yıl olarak bildirilmektedir. Kardiyak tutulum, Kardiyak Varyant Fabry'nin temel kliniğini oluştursa da Klasik Fabry hastalığının bir komponenti olarak da klinik tabloya eşlik eder.^[29,62] Kalp, Klasik Fabry hastalığında en sık tutulan organ ve en sık ölüm nedenidir.^[34] Hastaların >%60'ında kardiyak tutulum bulunur.^[63] Kalp tutulumunun ardından periferik sinir tutulumu ve renal tutulum gelir.

Klasik Fabry'de, el ve ayaklarda başlayıp yukarı yayılım gösteren nöropatik ağrılar (akroparestezi) çocukluk çağıında başlayan ilk semptom ve bulgular arasında yer alır (Tablo 4). Periferik nöropatiye bağlı olan bu ağrılar kronik veya episodik ağrılar şeklindedir.^[64] Bazen dayanılmaz ağrı olarak tariflenir ve Fabry krizi olarak adlandırılır. Ortalama 10–20 yaş civarında başlar. Narkotik analjeziklere cevap vermez. İşitme kaybı, tinnitus ve vertigo nörolojik tutulumun semptom ve bulguları arasında yer alır. Hipohidroz, anhidroz, nadiren hiperhidroz, sıcak-soğuk entoleransı bulunabilir.

Tablo 3. Klasik, Renal ve Kardiyak Fabry hastalığına ilişkin klinik özellikler

	Klasik	Renal Varyant	Kardiyak Varyant
Başlangıç yaşı	2–8	>25	>40
Ölüm yaşı (ort)	41	>60	>60
Anjiokeratom	++	–	–
Akroparestezi	++	-/+	–
Hipo/anhidrozis	++	-/+	–
Korneal opasite	+	–	–
Kalp	SVH/İskemi	SVH	SVH/KEFKY/Aritmi/İskemi
Beyin	TIA/inme	–	–
Böbrek	Proteinüri, KBH	Proteinüri, KBH	Proteinüri
Rezidüel GLA aktivitesi	<1%	>1% (2–30)	>1% (2–30)

KBH: Kronik böbrek hastalığı; KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; SVH: Sol ventrikül hipertrofisi; TIA: Geçici iskemik atak.

Tablo 4. Klasik ve Kardiyak Varyant Fabry’de belirti ve bulgular

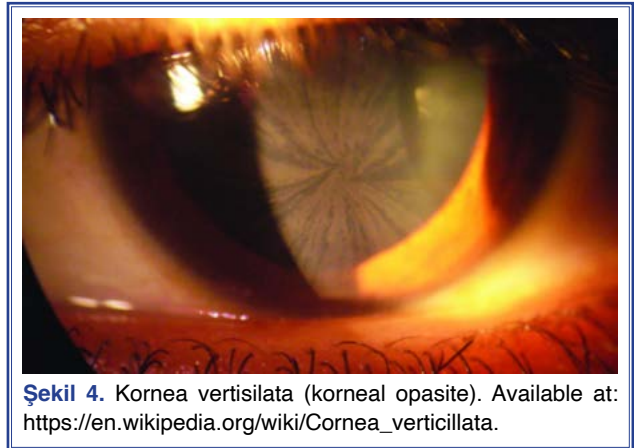
Klasik Fabr	Belirti ve bulgular
Sinir sistemi	Akroparestezi Sıcak/soğuk entoleransı İşitme kaybı, tinnitus
Göz	Kornea vertisilata Subkapsüler katarakt Skleral/retinal vasküler kıvrımlanma
Deri	Anjiyokeratom Dudak/yüz/boyunda telenjiyektazi Anhidroz/hipohidroz
GIS	Bulanti, kusma, erken doyma Diyare, konstipasyon, karın ağrısı
Serebrovasküler	Kriptojenik inme/TİA Baş ağrısı, vertigo Vertebrobasiler delikoektazi
Renal	Mikroalbuminüri, proteinüri GFR’de azalma, KBH
Kardiyak Varyant Fabr	Dispne, çarpıntı, angina, senkop Sol ventrikül hipertrofisi KEF-KY kliniği Kısa PR, aritmiler, ileri AV bloklar Kapaklarda kalınlaşma/yetersizlik Aort kökünde dilatasyon Kardiyak arrest

Sıklıkla karın, kalça ve bacaklarda, 1–5 mm çapında, kırmızı/koyu-mor renkte deri lezyonları olarak görülen anjiyokeratom Klasik Fabry’nin majör bulgularından biridir (Şekil 3).^[65] Üzerine basmakla solmaz. Erkeklerin %66 ve kadınların %36’sında görülür.^[65] 5–10 yaşta görülmeye başlar. İkinci sıklıkta gözlenen deri lezyonları olan telenjiyektazilere, dudaklar, yüz, oral mukoza ve boyunda rastlanabilir.

Korneal opasite (kornea vertisilata), klasik Fabry’nin bir diğer majör bulgusudur (Şekil 4). Hem erkek hem de kadınların yaklaşık %70’inde görülür.^[66] Görmeyi etkilemez. Yaşla birlikte korneada birikim artar. Fabry’den şüphelenilen olgularda özel biyomikroskop olan yarı lamba ile tespit edilebilir. Amiodaron kullanımının da benzer bulguya neden olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca Fabry’e özel subkapsüler katarakt daha nadir görülse de (%30) Fabry’e özgü bulgulardan biri olarak kabul edilir. Sklera, konjonktiva ve retinal damarlarda ortaya çı-



Şekil 3. Sıklıkla karın, kalça ve bacak cildinde görülen anjiyokeratoma. Available at: <https://en.wikipedia.org/wiki/Anjiyokeratoma>.



Şekil 4. Kornea vertisilata (korneal opasite). Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Cornea_verticillata.

kan kıvrımlanma ve dilatasyon Fabry’nin diğer göz bulguları arasında yer alır.

Çocukluk ve adolesan dönemde başlayan gastrointestinal yakınmalar görülebilir.^[28] Olguların %50’inde başlangıçtan itibaren episodik karın ağrısı, ishal ve kabızlık atakları, çabuk doyma ve kilo kaybı bulunabilir.

Serebrovasküler küçük damarların tutulumuna bağlı, baş ağrısı, geçici iskemik atak, inme, vertigo görülebilir.^[28] Fabry’li olgularda vertebro-basiller arterde delikoektazi, beyaz cevherde mikro kanama

odakları ve kistik lezyonlara rastlanmaktadır. Kriptojenik inmeli olguların %4'ünde Fabry hastalığı bulunmaktadır. Bu nedenle nedeni açıklanamayan inmeli olguların etyolojisinde mutlaka Fabry akla gelmelidir.

Renal tutulum sık ölüm nedenlerinden biridir. Yaşla birlikte renal tutulum artar.^[28] Klasik Fabry'de 10 yaşından sonra renal tutulum görülmeye başlar. GFR yaşla birlikte giderek azalır. Kardiyak Varyant Fabry'de GFR'deki azalma daha yavaştır. 2.-3. dekatta albuminüri ve proteinüri, ilerleyen yıllarda KBH ve 4.-5. dekatta diyaliz gerektiren son dönem KBH gelişir. Tutulumun ciddiyeti ve klinik seyri mutasyonun tipine göre değişebilir. Genç ve orta yaşlarda nedeni açıklanamayan kronik böbrek hastalığı Fabry hastalığını akla getirmelidir

Klasik Fabry'de tüm bunlara ek olarak tutulan diğer organlara ilişkin belirti ve bulgulara rastlanabilir. Karotis ve aortada intima media kalınlaşması, aort genişliği ve sertliğinde artış, osteopeni ve osteoforoz, anemi, akciğer hava yolu obstrüksiyonu, lenfödem, fasiyal dismorfizm, depresyon diğer nadir rastlanan bulgular arasında yer alır.^[28]

5.2 Kardiyak (geç başlangıçlı) Fabry öykü, belirti ve bulguları

Geç başlangıçlı Kardiyak Varyant Fabry'li olgularda belirti ve bulgular genelde erkeklerde 30 yaş ve kadınlarda 40 yaşlarında görülmeye başlar.^[1,2] Klasik Fabry'de görülen akroparestezi, anjiyokeratom, korneal opasite, hipohidroz/anhidroz gibi diğer organ tutulumu semptom ve bulguları görülmez ya da nadiren görülür.^[1,2] Bazen böbrek tutulumuna ilişkin proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma tabloya eşlik edebilir.

Kardiyak Varyant Fabry kliniğinde, "Fabry kardiomyopatisi" olarak adlandırılan kardiyak tutulum bulguları tabloya hakimdir. Bu olgularda konstantrik SVH, miyokardiyal fibroz, kapaklarda kalınlaşma ve mikrovasküler koroner tutulum semptom ve bulguların temelini oluşturur.^[4,28] En sık rastlanan klinik bulgular, kalp yetersizliği, aritmi ve iskemiye bağlı semptom ve bulgulardır (Tablo 4).^[4]

SVH hemen daima tüm olgularda mevcuttur.^[28] Genelde sağ ventrikül hipertrofisi de SVH'ya eşlik eder. Nedeni açıklanamayan tüm ventrikül hipertrofi-leri Fabry araştırmasını gerekli kılar. Genelde global konstantrik hipertrofi vardır ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu oluşturmaz. Ancak olguların %5'inde sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu bulunur ve bu

olgularda sistolik ejeksiyon üfürümü olabileceği unutulmamalıdır.

Kalın miyokarda bağlı gelişen diyastolik disfonksiyon sonucu korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) semptom ve bulguları sergilenen olabilir.^[4,28,62] Bu durumda dispne, efor intoleransı, çabuk yorulma, periferik ödem görülebilir. Olguların %6'luk bölümünde düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY), %10'unda ileri evre kalp yetersizliği bildirilmiştir.

SVH ve ileri evre olgularda gelişmiş miyokardiyal fibröz sonucu ortaya çıkan atriyal ve ventriküler erken vurular, atriyal fibrilasyon ve süresiz ventriküler taşikardi atakları çarpıntıya, bradikardi ve ileri AV bloklar baş dönmesi, presenkop veya senkop'a yol açabilir.^[4,28] Malign aritmiler ani ölüm nedenidir. Kardiyak arrest yaşamış olgularda Fabry hastalığı araştırılması gereken etyolojiler arasında yer almalıdır.

Mitral kapak başta olmak üzere (%57 olguda) kapaklarda kalınlaşmanın getirdiği kapak yetmezlikleri fizik incelemede üfürüm nedeni olabilir.^[1,28] Koroner mikrovasküler tutulumla bağlı miyokardiyal iskemi ve efor anginası (%23 olguda) görülebilir.^[1,4,28] Fabry hastalığının nadiren de olsa miyokart enfarktüsüne (%2) neden olabileceği bildirilmiştir.

5.3 Kardiyoloji klinik uygulamasında Fabry hastalığını düşündüren hasta özellikleri

Kardiyoloji penceresinden Fabry hastalığını düşündüren en önemli klinik bulgu, nedeni açıklanamayan SVH'dır.^[1,4,28] Nedeni açıklanamayan hipertrofik ventriküle sahip olgular ile idiyopatik HKMP'li olguların %0.5-3'ünde Fabry hastalığı bulunduğu bildirilmiştir.^[16,22] Özellikle 30-50 yaşlarında bir olguda konstantrik, sağ ventrikülü de tutan, kapaklarda kalınlaşmanın eşlik ettiği ventrikül hipertrofisi Fabry hastalığı açısından dikkat çekicidir. Klinik uygulamada genelde SVH; hipertansiyon, HKMP veya kapak hastalığına bağlanmakta, Fabry hastalığı ya da kardiyak amiloidoz gibi nedenler üzerinde durulmamaktadır. Hipertansiyon klinik uygulamada sık rastlanan fakat aynı zamanda Fabry hastalarının da önemli bir bölümüne (%35) eşlik eden bir durumdur. Bu olgularda 13-15 mm duvar kalınlığı hipertansif SVH'a bağlanabilir. Ancak >15 mm duvar kalınlığı olan hipertansif olgular ile Fabry hastalığının diğer önemli klinik bulgularından bir ya da birkaçına sahip 13-15 mm duvar kalınlığı bulunan hipertansif olgularda Fabry hastalığı akla gelmelidir (Tablo 5).

Tablo 5. Kardiyak varyant ve klasik Fabry'yi düşündürülen işaretler ve uyarılar

Fabry hastalığından şüphelenmek tanısız süreçte ilk önemli belirleyicidir
Aile üyeleri ve yakın akrabalarda Fabry, erken yaşta KBH veya inme/TİA öyküsü
Açıklanamayan SVH (Duvar kalınlığı HT olmayanlarda 13–15 mm, HT olanlarda >15 mm)
Hipertrofik kardiyomyopati tanılı olgular
Kriptojenik inme/TİA öyküsü
İdiyopatik ilerleyici proteinüri/KBH/diyaliz
EKG'de yüksek voltaj, kısa PR, T dalga inversiyonu, QRS'de genişleme
Nedeni açıklanamayan aort kök dilatasyonu
Nedeni açıklanamayan SVH ile birlikte olan KEF-KY
Nedeni açıklanamayan ciddi ventriküler aritmiler, AV bloklar ile birlikte SVH
Klasik Fabry bulgularının varlığı: Anjiyokeratom, kornea vertisilata, subkapsüler katarakt, akroparestezi, anhidroz/hipohidroz, sıcak soğuk intoleransı, vertigo, işitme kaybı vb.

Nedeni açıklanamayan inme veya geçici iskemik atak geçirmiş olgular Fabry hastalığı olasılığı yüksek bir başka olgu grubunu oluşturur. Kardiyoloji klinik pratiğinde kriptojenik inme olgularında genelde atriyal septal defekt, patent foramen ovale veya atriyal fibrilasyon üzerine yoğunlaşmaktadır. Mevcut çalışmalar, bu olgu grubunda Fabry hastalığı tanı oranının %4'lere kadar çıktığına işaret etmektedir.^[15] Bu nedenle kriptojenik inme geçiren olgularda Fabry'nin de araştırılması gereken etyolojik tanılar arasında yer alması gerekmektedir.

Fabry hastalığı düşünülmesi gereken bir başka olgu grubu nedeni açıklanamayan ilerleyici KBH bulunan olgulardır. Diyalize giren olgularda yapılan çalışmalarda Fabry hastalığı saptama oranı %0.3–0.5 civarındadır.^[67] Bu olgulara genelde ventriküler hipertrofi de eşlik etmektedir. Özellikle genç-orta yaş idiyopatik KBH olan olgular ile diyalize giren olgular Fabry hastalığı açısından değerlendirilmesi gereken olgulardır.

Nedeni açıklanamayan SVH'nin eşlik ettiği KEF-KY ile ciddi ventriküler aritmisi veya AV bloğu saptanan veya senkop yakınması bulunan 30–50 yaş arası olgularda Fabry hastalığı akla gelmelidir. Özellikle ekokardiyografi veya Holter bulguları da destekliyor ise, bu olgularda Fabry hastalığı taraması yapılmalıdır. Aort kökü genişlemesi Fabry olgularının %25'inde görülmektedir.^[61] Bu nedenle açıklanamayan aort kök dilatasyonu olan olgularda da Fabry hastalığı düşünülmelidir.

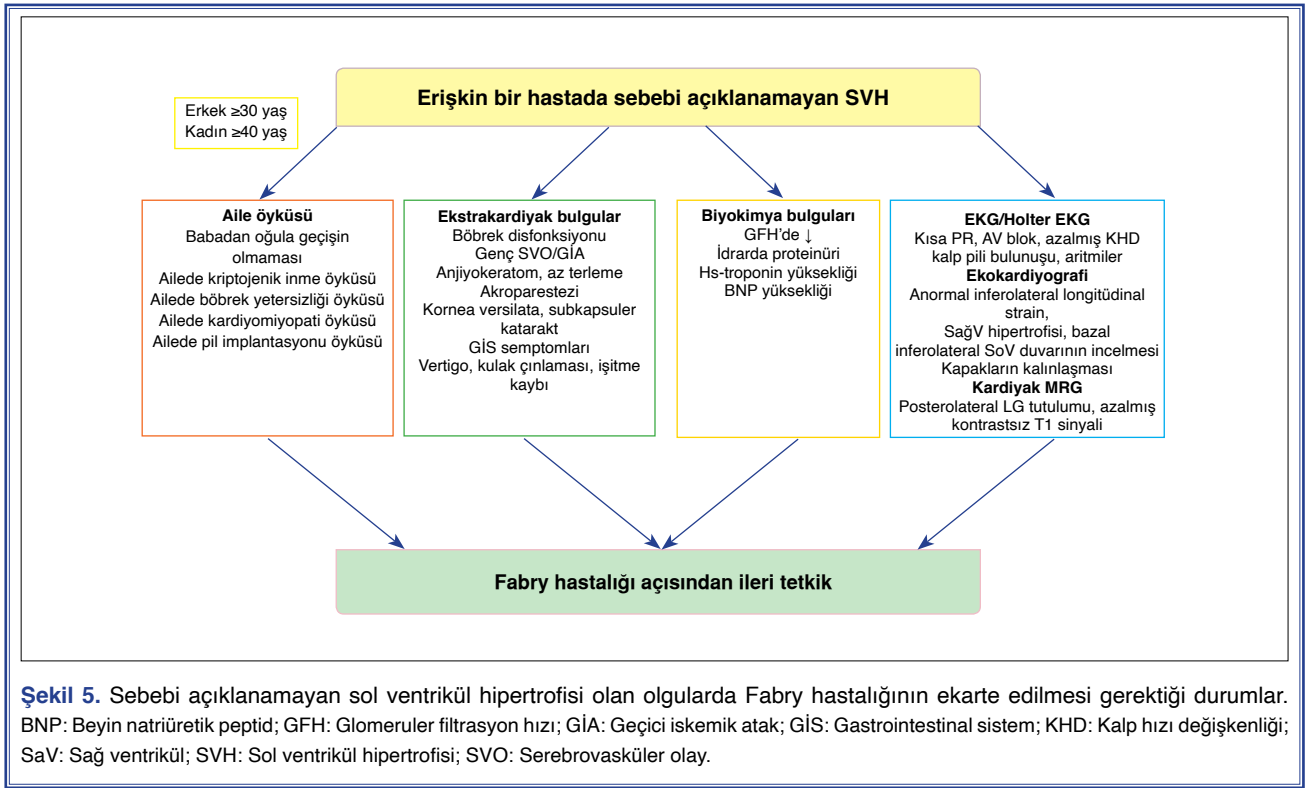
Klasik Fabry'nin majör bulguları olan anjiyokeratom, kornea vertisilata, akroparestezi, anhidroz/hipohidroz, sıcak soğuk intoleransı gibi bulguların eşlik

ettiği SVH, hem Kardiyak Varyant Fabry hem de Klasik Fabry'nin kardiyak tutulumunu destekler. Ailede üyelerinde Fabry öyküsü durumunda Fabry taraması veya Fabry tanısı alan olgularda yakın akrabaların taraması mutlak gerekliliği oluşturur. Aile bireylerinde erken yaşlarda nedensiz KBH/diyaliz öyküsü ile erken yaşlarda kriptojenik inme öyküsü Fabry araştırmasını gerekli kılar.

6.0 KARDİYAK FABRY'DE TANISAL YAKLAŞIM VE TEMEL YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ – Selcen Yakar Tülüce

6.1 Genel tanısız yaklaşım

Fabry hastalığı tanısında görüntüleme yöntemleri yardımcı olsa da, tanı için en önemli ipucu hastanın klinik bulgularıdır. Özellikle erkek hastalarda sistemik tutulum daha belirgindir ve bu nedenle ekstrakardiyak semptomlar açısından olgular mutlaka sorgulanmalı ve fizik muayene esnasında ekstrakardiyak bulguların saptanması açısından klinisyenler uyanık olmalıdır.^[68] Kutanöz bulgular (anjiyokeratom), kulak çınlaması, işitme kaybı, hipohidroz, periferik nöropati (parmak uçlarında ağrı ile birlikte), mikroalbuminüri veya proteinüri, böbrek yetersizliği, SVH, görme kaybı klasik Fabry hastalığında rastlanan bulgulardır. Ailede kardiyak hastalık, açıklanamayan ani kardiyak ölüm, kronik böbrek yetersizliği olan ve özellikle babadan oğula hastalığın geçmemiş olduğu (X'e bağlı kalıtım nedeniyle) hasta gruplarında kardiyologlar Fabry tanısını akıllarına getirmelidir (Şekil 5).^[68] Erkek hastalarda tanı için ilk adım α -galaktozidaz düzeyinin ölçülmesidir. Enzimatik aktivite plazmada,



fibroblastlarda, lökositlerde veya kuru kan örneğinde ölçülebilir.^[61,69] Laboratuvar yöntemleri ile enzimatik aktivitenin değerlendirilmesinde lökositlerde α -galaktozidaz düzeyinin bakılması altın standart olsa da en sık kullanılan yöntem kuru kan örneğinde enzim aktivitesinin ölçülmesidir.^[69] Kuru kan örneği hastanın sıklıkla parmak ucundan alınır. Genellikle işaret parmağı veya orta parmak izopropil alkol ile temizlendikten sonra parmağın tamamen kuruması beklenir. İnsizyon aletiyle (iğne ucu gibi) parmak delinir ve steril bir kuru gazlı bez veya pamuk kullanarak ilk kan damlası silindikten sonra parmak sıkılarak oluşan kan damlaları filtre kağıdının bir tarafına hafifçe değiştirilerek kanın, önceden basılmış daireyi tamamen doldurması sağlanır. Kan damlalarının testteki dairelerin ön ve arka tarafını tamamen doldurmuş ve kan dairelere eşit şekilde nüfuz etmiş olmalıdır. Klasik Fabry hastalığı olan erkeklerde ya enzim düzeyi saptanamaz ya da normalin <1'idir. Erkek hastada bir sonraki basamak, GLA mutasyonunun ve patojenesinin belirlenmesi için genetik test yapılmasıdır.^[69]

Klasik Fabry hastalığına sahip bir erkek hastada tanı koyarken diğer sistemlerin tutulumu bize ip uçları sağlasa da; bir grup hasta daha ziyade SVH veya hipertrofik kardiyomyopati (HKMP) bulguları ile başvurur. Hastalığın bu ortaya çıkış şekline 'kardiyak varyant'

Fabry denir. Bu olgularda rezidüel α -galaktozidaz aktivitesi bulunması nedeniyle hastalık daha yavaş ilerler.^[70] Bu erkek hastalarda kuru kan örneğinde rezidüel α -galaktozidaz aktivitesi saptanabilse de düzey normal değerlerin altındadır.^[1] Fabry hastalığında kardiyovasküler bulgular genellikle 3. dekat ve sonrasında geliştiğinden, çocuklarda veya genç erişkinlerde saptanmış olan SVH nedeninin Fabry hastalığı olma ihtimali oldukça düşüktür.^[1,70] Üçüncü dekat erkek veya 4. dekat kadın hastalardaki SVH varlığında Fabry hastalığı akılda tutulmalıdır (Şekil 5).

Hastalığın X kromozomu ile aktarılması ve kadınlarda iki adet X kromozomu bulunması nedeniyle kadın hastalarda hem klasik hem de varyant tipler için tanı koymak erkek hastalara göre biraz daha zordur. Hem rastgele olan X kromozom inaktivasyonu nedeniyle hem de GLA geninde olan patojenik mutasyonun tipi nedeniyle heterozigot kadınlarda klinik tablo değişkendir.^[71-73] Örneğin daha çok mutant olan X geninin inaktive olduğu kadın olguda, semptom gelişse bile anlamlı olarak tutulum daha az oranda olacaktır; oysa ki X kromozomu inaktivasyonu daha çok sağlam X geninde olan kadın olgu ise erkek hastaya benzer ağırlıkta bir hastalıkla karşımıza gelecektir.^[71-73] Dolayısıyla herhangi bir dokuda sağlam olan X kromozomlarının ne kadarının inaktive olduğuna göre kadın

kısaldığına dair de spekülasyonlar yapılmıştır. Kalp hızının değişimi ile P dalga morfolojisinin etkilenmesi, Bachmann demetine daha yakın çıkan sinoatriyal nodun atriyumları daha senkronize olarak uyarması, intrakardiyak Gb3 birikiminin homojen bir hipertrofiye yol açmadan önce perinodal dokudan başlaması veya Gb3 ün hücre zarı ve aksiyon potansiyelinin yayılımında rolü olan iyon kanalları ile ilişkisi nedeniyle iletimi hızlandırması öne sürülen hipotezler arasındadır.^[75-78]

Elektrokardiyografik parametreler miyokarttaki makroskopik değişikliklerden etkilenir. Örneğin SVH ile birlikte diastolik disfonksiyonu olan bir hastada sol atriyumun genişlemesine bağlı olarak PR intervali uzamaya başlayacaktır. Dolayısıyla sarkomerik HKMP'den ayırt etme açısından yönlendirici olabilen kısa PR intervali, bu bulguların gözlemlendiği bir hastada saptanmayacaktır.^[77] Sol atriyumunu genişlemiş olan Fabry hastalarında EKG'deki DII derivasyonundaki PQ intervalinden P dalga süresinin çıkartılmasının bu hasta grubunda tanısal doğruluğu arttırdığı öne sürülmüştür. Namdar ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada SVH olan bir hastada düzeltilmiş QT süresinin <440 ms olması ile birlikte DII derivasyonundaki [PQ intervali- P dalga süresi] <40 ms olması Fabry hastalığı tanısını koydurmuştur.^[76]

Ventriküloventriküler artmış ileti nedeniyle başlangıçta QRS süresi de Fabry hastalarında kısalmış saptanabilir.^[75] AV blok, sinüs nod disfonksiyonu, intraventriküler ileti defekti, sağ veya sol dal bloğu, atriyal genişlemeye bağlı bulgular, SVH bulguları ve repolarizasyon anormallikleri Fabry hastalığı olan olguların EKG'lerinde saptanabilen diğer bulgulardır.^[76-80] Atriyoventriküler veya ventrikülo-ventriküler intervallerdeki uzama genellikle yaşa bağlı dejenerasyona ve hastalığın daha ileri bir evreye geçtiğine işaret ediyor olabilir.^[81] Bu bakımdan Fabry hastalarının kardiyak şikayetleri olmasa da yıllık EKG takibi mutlak gereklidir.^[70] QRS süresinin genişlemesi ve PR intervalinin uzaması ileride pil implantasyonu gereksinimi olacağına bağımsız öngördürücüsü olarak saptanmıştır.^[81] Elektrokardiyogramda saptanan düşük voltaj bulguları ise (DI, DII ve DIII'teki total QRS amplitüdünün <1.5mV olması) ise Fabry hastalığı tanısından uzaklaşmayı düşündürecek bir bulgudur.^[82]

Elektrokardiyografi, Fabry tanısı almış hastaların ailelerinin taranması esnasında da önemli bir yere

sahiptir. Özellikle kardiyoloji hekimleri SVH veya diğer kardiyak bulgular henüz gelişmemiş olgularda bile ventriküler repolarizasyon ve ileti anormalliklerinin gelişebileceğini akılda tutmalı ve aile taramaları esnasında EKG değerlendirilmesini de rutin klinik pratiklerinin bir parçası haline getirmelidirler.^[83]

Elektrokardiyografinin bir diğer klinik önemi de hastalığın evresi ya da progresyonu konusunda bilgi verebilmesidir. ST-T dalga değişikliklerinin gelişmesi miyokardiyal fibrozis gelişimi konusunda ip ucu verebilir. Ancak fibrozis olmadan da hastalarda bu bulguların saptanabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle V5 ve V6 derivasyonlarında gelişen ST-T dalga değişikliklerinin kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bölgesel geç gadolinyum tutulumu ile ilişkili olabileceği saptanmıştır.^[78] Her ne kadar tek bir EKG parametresine bakılarak miyokardiyal fibrozis olup olmadığını söylemek zor olsa da; EKG'sinde ST-T değişikliklerinin izlenmediği bir hastada yer değiştirme fibrozisi olma olasılığı oldukça düşüktür.^[84] Dolayısıyla elektrokardiyografik olarak negatif diye adlandırabileceğimiz bu hastalarda kardiyak MRG yapılması hem maliyet hem de verilen emek göze alındığı gerekli olmayabilir.^[78,84]

EKG takibi yapılmasının bir diğer önemi de enzim replasman tedavisine yanıtın izlenmesidir. QT intervali, PR aralığı ve P dalga süreleri enzim replasman tedavisi ile normale dönebilmektedir.^[85] Her ne kadar EKG bulgularının düzelmemesi enzim replasman tedavisinin sonlandırılması için bir kriter olmasa da^[86] EKG bulgularının normale döndüğü hastalarda tedaviye daha iyi bir yanıt olduğunu söylemek mümkün gibi gözükmektedir.

6.3 Biyobelirteçler

Glikosfingolipidlerin sentezi veya parçalanması ardışık olarak bileşiklere monosakkarid eklenmesi veya çıkarılması ile olduğundan Fabry hastalığında ucunda α -galaktozil kalıntıları olan glikosfingolipidler çeşitli organ ve dokularda birikir.^[48] Gb3 (aynı zamanda Gb3Ce, GL3 olarak da bilinir) α -galaktozidazın substratı olduğundan enzimin eksikliğinde biriken ana bileşiktir. Daha az biriken bileşikler ise 'lyso-Gb3' olarak adlandırılan Gb-3'ün deasilasyona uğramış şekli olan globotriaosfingozin, digalaktosilseramid (Gal2Cer), kan grubu B ve P1 glikosfingolipidlerdir.^[69]

Gb3 plazma ve idrar gibi çeşitli vücut sıvılarında saptanabilse de genelde Gb3'ün plazmadan ziyade

idrarda, lyso-Gb3'ün ise plazma düzeylerine bakılır.^[69,87] İdrar Gb3 düzeyi, klasik Fabry hastalığı olan erkeklerde yüksek saptanırken; kadınlarda düzeyi yüksek veya normal olabilir.^[69] Tübüler epitelyal hücrelerden salınan idrar Gb3 düzeyi renal tutulumun ya da renal varyantın olduğu olgularda yüksek saptanır.^[88] Gb3 inklüzyonları doku ve organ biyopsilerinde (konjunktiva, deri, böbrek, kalp vs.) elektron mikroskopisi ile veya immünohistokimyasal yöntemlerle de saptanabilir.^[69] Plazma ve idrar Gb3 düzeyleri kardiyak varyantlı olgularda normal olabilir.^[89,90]

Plazma lysoGb3, biriken Gb3'ün yıkımı sonucu oluşan bir biyobelirteçtir. Tüm klasik Fabry'li olgularda düzeyleri ciddi olarak yüksek saptanırken geç bulgu veren Fabry hastalığı alt tiplerinde de düzeyleri çoğunlukla yüksek bulunmuştur.^[4,43] Daha önce hastalık yaptığı gösterilmemiş bir GLA mutasyonu saptandığında lysoGb3 düzeyinin saptanan mutasyonun patojenliği konusunda yol gösterici olabilir.^[91] Özellikle atipik geç başlangıçlı alt tiplerin saptanmasında veya α -galaktozidaz düzeyleri normale yakın olan kadın olgularda plazma 'lyso-Gb3' düzeylerine bakılması tanı konulurken yön gösterici olabilir.^[8,91] (Şekil 7). Yakınlarda yayınlanan bir yayında genetik olarak önemi bilinmeyen bir varyasyona sahip olan bireylerde tanı konulması, diğer bireylerde ise hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesi için plazma lyso-Gb3 düzeylerine bakılması önerilmiştir.^[74]

C-reaktif protein ve interlökin 6 gibi plazma inflamatuvar biyobelirteçleri, Fabry hastalığı olan olgularda yüksektir ve semptomların ciddiyeti ve hastalık tutulumunun fazla olması ile ilişkili saptanmıştır.^[92]

Kardiyak tutulumu olan hastalarda plazma NT-proBNP düzeyleri yüksektir ve düzeyleri; hastanın semptomatik sınıfı, ekokardiyografik değerlendirmedeki artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı göstergeleri (sol atriyum çapı, E/e') ve SV kitlesi ile ilişkilidir.^[93] Ekokardiyografik olarak SVH saptanmamış olgularda bile NT-proBNP/BNP düzeyleri artmış olabilir.^[74,93] SVH, diyastolik disfonksiyonu, kardiyak MRG'de azalmış T1 relaksasyon süresi ve miyokartta fibrozisi olan hastalarda NT-proBNP düzeyleri daha da yüksektir.^[94] 2018 yılında yayınlanan bir uzlaşma raporuna göre bradikardisi olan ya da kardiyomiyopatisi olan olgularda BNP düzeyleri yıllık olarak takip edilmesi gereken parametrelerdendir.^[70]

Hastalarda saptanan yüksek duyarlıklı kardiyak troponin (hs-cTnT) hastalığın ilerlemiş olduğunu ve

prognozunu daha kötü olacağını gösterir.^[95] Kardiyak tutulumun olduğu hastalarda troponin düzeylerinin yükseldiği veya kalıcı olarak yüksek kalabildiğine dair bulgular bildirilmiştir.^[96,97]

Renal tutulumun değerlendirilmesi açısından mikroalbuminüri ve proteinüri hem tanı amaçlı hem de hastanın izleminde bakılması gereken parametrelerdendir.^[70]

6.4 Ambulatuvar EKG Monitorizasyonu

Supraventriküler ve ventriküler aritmiler Fabry hastalarında siktir. Bu aritmiler hastalığın ilk bulgusu olarak, SVH'nın veya diğer klinik bulguların henüz gelişmediği evrede bile görülebilir.^[61] Erişkin Fabry hastalarında sinüs bradikardisi ve ektoptik ritm sık rastlanan aritmilerdendir.^[77] Yaş ilerledikçe sinüs ve atriyoventriküler nod hastalığı ilerleyebilir. Bu sebeple pil implantasyonu gereksinimi açısından hastalar ambulatuvar EKG monitorizasyonu ile izlenmelidir.^[1,70,74] Avrupa Fabry Çalışma Grubu uzlaşma raporuna göre bir hastada sinüs bradikardisi, repolarizasyon anormallikleri, atriyal fibrilasyon gibi aritmilerin saptanması enzim replasman tedavisine başlanması için bir endikasyon oluşturduğundan asemptomatik olgularda dahi aritmi açısından tarama yapmak önemlidir.^[86] Tıpkı HKMP'li olgularda olduğu gibi Fabry hastalarında da 6-12 aylık sürelerle 24-48 saat Holter EKG monitörizasyonu yapılması önerilmektedir.^[68,70,74] Bazı çalışmalarda subkutanöz Holter sistemleri kullanılarak yapılan daha uzun süreli ritm monitörizasyonları; SVH, miyokardiyal fibrozis gibi kardiyak tutulum bulguları olan ancak 24 saatlik Holter EKG bulguları normal olan hastaların neredeyse yarısında hastaların yönetimini etkileyebilecek (örn. pil veya ICD takılması, antikoagülan tedavi ihtiyacı vs) bulguların saptanabildiğini ortaya koymuştur.^[98]

Atriyal aritmiler de Fabry'li olgularda çarpıntı şikayetinin altında yatabilen nedenlerdir. Atriyal flutter ve fibrilasyon Fabry hastalarındaki artmış serebrovasküler olay insidansına katkıda bulunabildiğinden EKG monitörizasyonu yapılarak erken saptanmaları olayların önlenmesi açısından önem arz eder.^[36]

Ani kardiyak ölüm, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon genellikle miyokardiyal fibrozis ve/veya SVH olan bireylerde göreceli olarak daha sık saptansa da^[99] bazen diğer kardiyak bulgular olmaksızın hastalığın ilk bulgusu olarak da karşımıza çıkabilir.^[100]

7.0 KARDİYAK FABRY'DE YARDIMCI GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Omaç Tüfekçioğlu

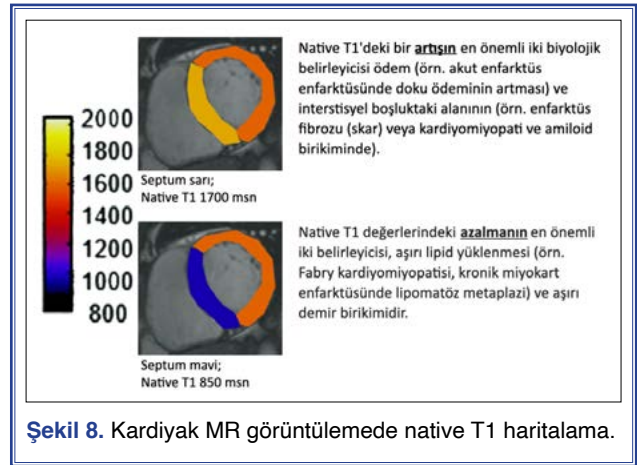
Fabry; nöropatik ağrı, anjiyokeratomlar, genç yaşta inme ve renal tutulumu içeren karmaşık çoklu sistemik bir hastalıktır. Çoğu hastada HKMP'yi taklit eden SVH gelişir ve nispeten büyük bir hasta grubu izole kalp tutulumu ile başvurur. Gb3 ve lyso-Gb3 kardiyak miyositlerde, valvüler fibroblastlarda, ileti sisteminde, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde birikerek kardiyovasküler bulgular ortaya çıkar.^[1,61,78,101-104] Kalp kasında birikimin görüntülenmesi tanı için önemlidir. Hastalığın progresyonunda birikimin görüntüleme açısından üç evresi vardır (Tablo 6);^[101]

1. Akümülyasyon evresi

Kalp kasında ilk Gb3 birikiminin başladığı evredir. Fabry hastalığında biriken Gb3 ve türevleri lipit özelliğinde yapıya sahiptir. Dolayısıyla miyositlerde Gb3 birikimi, hücre içi lipit yükünü artırır. Hücre içi lipit yükü en iyi MRG'de opaksız native T1 haritalama yöntemi ile değerlendirilir (Şekil 8). Çok erken dönemde, birikim az olduğu için T1 değeri normal olur ve sol ventrikül (SV) duvar kalınlaşması izlenmez, ilerleyen dönemde lipit yükünün artması ile T1 değeri düşmeye başlar ancak yine de SV hipertrofisi görülmez; bu evre pre-hipertrofik evre olarak tanımlanır. Bu evrede EKG'de PR mesafesi normal veya uzun olabilir.

2. İnflamasyon ve hipertrofi evresi

Hücre içinde Gb3 birikimi belirli bir doygunluğa gelince miyokardiyal inflamasyon başlar ve buna sekonder ödem ve fibrozis oluşur. Bu evrede lipit birikimi/ödem-fibroz oranı halen lipit birikimi lehine olduğu için T1 değeri düşük kalır, ancak miyokart



Şekil 8. Kardiyak MR görüntüleme native T1 haritalama.

hipertrofisi ve fibrozis (geç gadolinyum tutulumu, LGE) aşikâr hale gelir. Ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon ve SV longitüdüal strain değerinde bozulma başlar. Bu evrede EKG'de yüksek voltaj ve hücre hasarının başlamasına bağlı Troponin yüksekliği izlenir. Rezidüel enzim aktivitesi cinsiyet ve mutasyon özelliğine göre farklılık gösterdiği için, evre kendi içinde iki farklı fenotip gösterir;

- Daha sık kadınlarda görülen ve erkeklerdeki bazı mutasyonlarda da görülebilen native T1 süresi düşük, segmenter LGE ve SV duvar kalınlığı normal olan fenotip,
- Erkeklerde daha sık gördüğümüz native T1 düşük, LGE ve SVH olan fenotip.

3. İleri fibrozis ve kalp yetersizliği evresi

Bu evrede lizozomal birikim en yüksek seviyeye ulaşır, fibrozis yaygınlaşır ve interstisyel alan genişler. Native T1 normalleşir veya artar, yaygın LGE izlenir, sol ventrikül duvarları belirgin kalınlaşır ve SV fonksiyonu bozulur. Bu evrede atriyo-ventrikül

Tablo 6. Görüntüleme kardiyak Fabry evrelendirme

	Akümülyasyon	İnflamasyon & Hipertrofi	Fibrozis & Yetmezlik
EKG	PQ normal veya kısa	Yüksek voltaj	İlerleyici AV bloklar
Biomarker	Lyso GLS ↑	+ Hs-Trop I ↑	+ NT pro-BNP ↑
EKO	Normal	SVH +/-, SV GLS anomalileri	İnferolateral bazalinde incelleme ve ağır segmenter strain bozukluğu
Görüntüleme Fenotipi	T1 normal, SVH yok T1 düşük, SVH yok	T1 düşük, LGE +, SVH yok (♀>♂) T1 düşük, LGE +, SVH var (♂>♀)	T1 normal, LGE yaygın, SVH +

Nordin S et al. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:1673–83 ve Weidemann F et al. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12:1684–5 kaynaklarından modifiye edilmiştir. EKG: Elektrokardiyogram; EKO: Ekokardiyografi; SVH: Sol ventrikül hipertrofisi; SV: Sol ventrikül; LGE: Geç gadolinyum tutulumu.

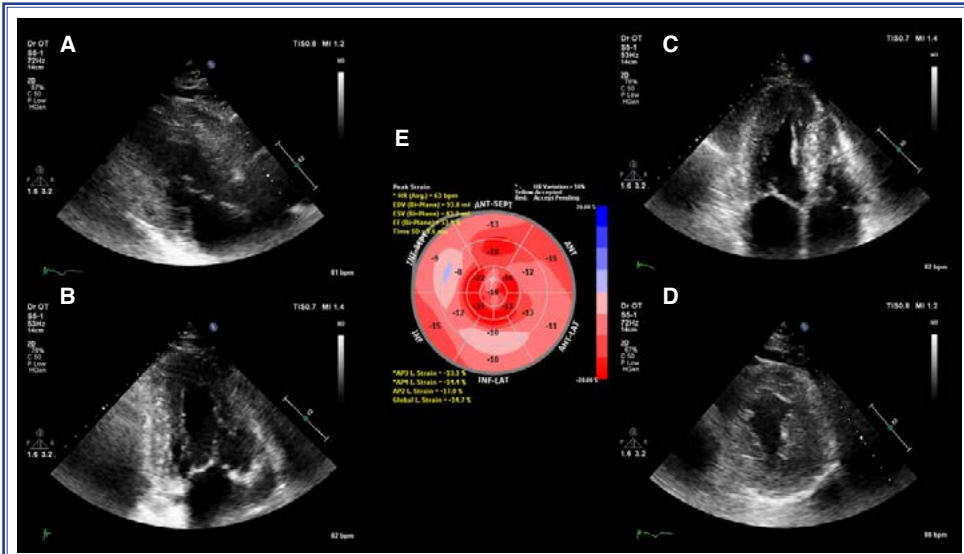
ler iletilen ilerleyici bloklar gelişir, hücre hasarının ilerlemesine bağlı Troponin yüksek kalır ve SV yetmezliğinin ortaya çıkmasına bağlı BNP değeri yükselir.^[78,101-104]

7.1 Ekokardiyografik değerlendirme

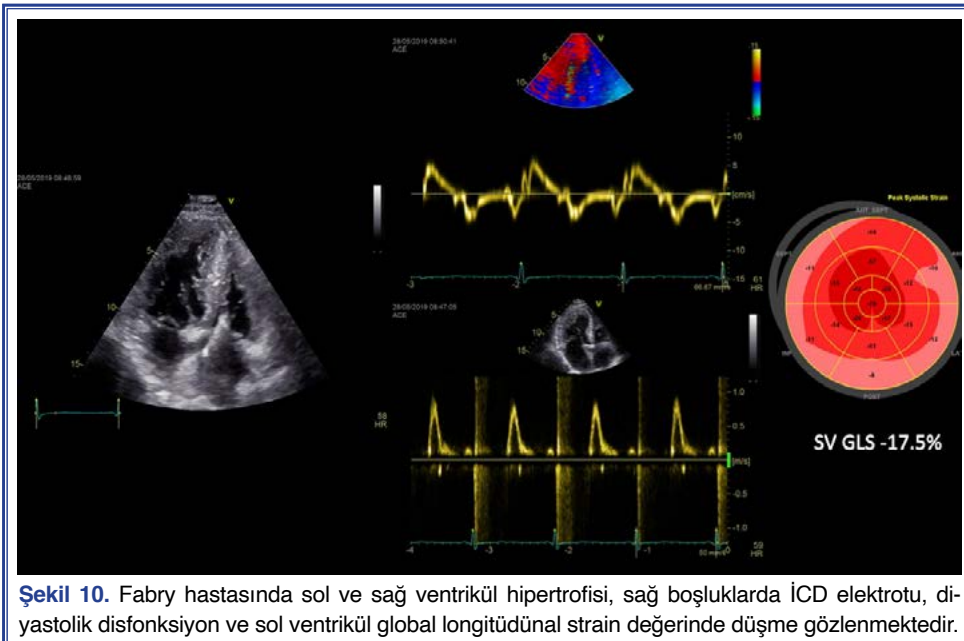
Fabry hastalarında nedensiz SVH ekokardiyografide en sık gözlenen bulgudur. Kardiyak tutulumun ilk belirtisi %60–70 hastada uygunsuz art yük olmaksızın (aort darlığı ve hipertansiyon) SV çıkış yolunda dinamik obstrüksiyon oluşturmayan, normal sistolik

fonksiyonlu konsantrik tip hipertrofi ile karakterizedir. Ancak, asimetrik veya segmenter hipertrofi görülen vakalar da vardır. Erkeklerde üçüncü dekattan sonra dörtte üçünde, kadınlarda ise dördüncü dekat sonrası üçte birinde SVH görülür. Bazen SV apeksinde az miktarda trabekülasyon artışı izlenebilir (Şekil 9–12).^[61,71,74,105]

Endokardiyal yüzeylerin hiperekojenik, subendokardiyal bölgenin hipoekojenik olarak belirginleşmesine “Binary Sign” denir; endokardiyal Gb3 birikimi-



Şekil 9. Konsantrik simetrik hipertrofi (A-D); sol ventrikül global longitudinal strain değeri düşmüş (E); sol ventrikülden “Binary Sign” (C).

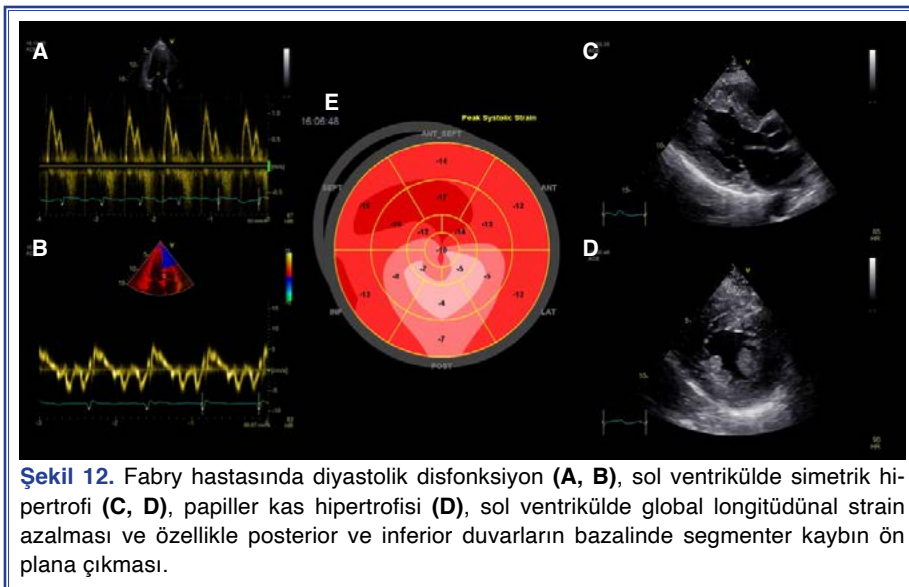
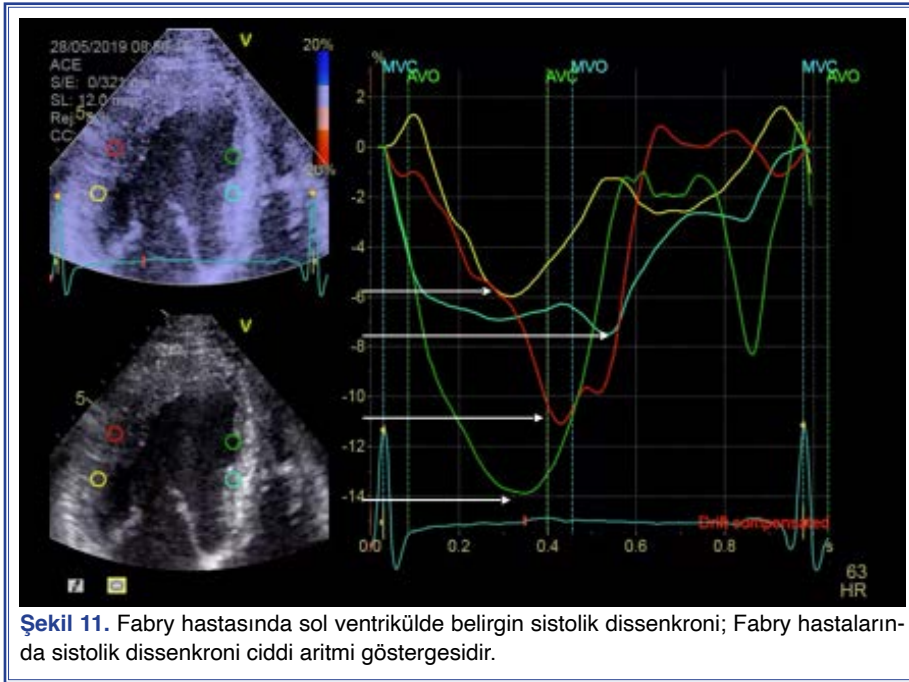


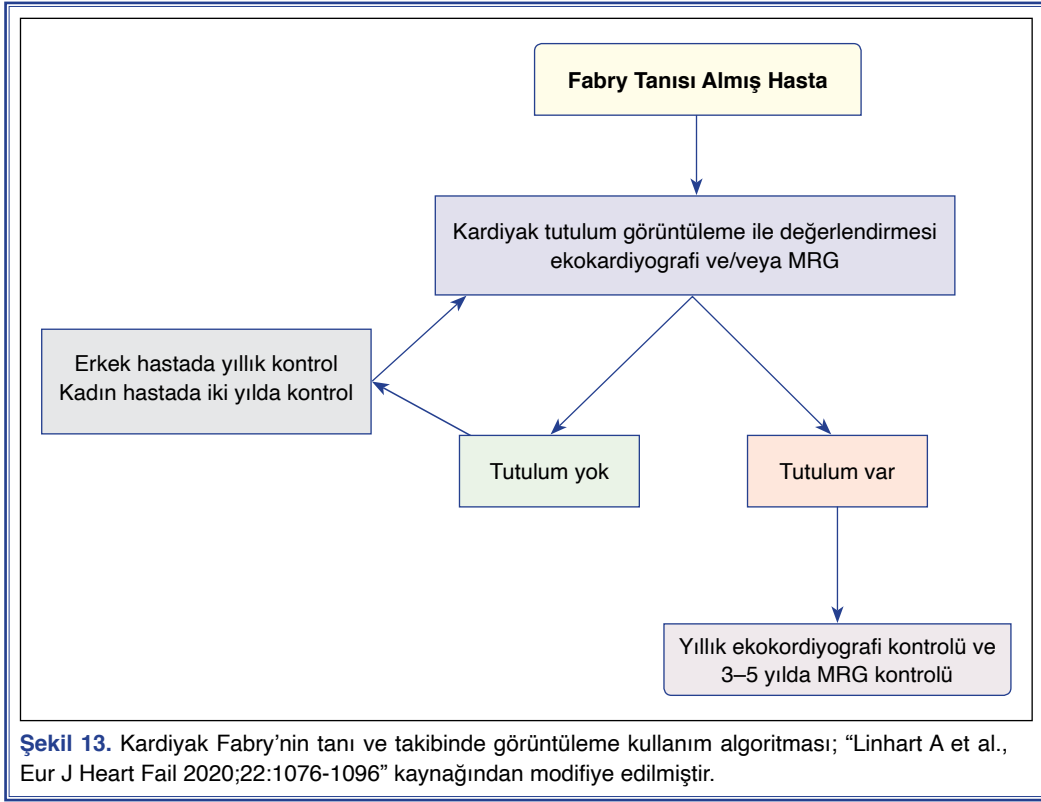
Şekil 10. Fabry hastasında sol ve sağ ventrikül hipertrofisi, sağ boşluklarda İCD elektrotu, diastolik disfonksiyon ve sol ventrikül global longitudinal strain değerinde düşme gözlenmektedir.

nin bir göstergesi olarak kabul edilir (Şekil 9), ancak Fabry için spesifik değildir. Gb3 birikiminin erken döneminde papiller kas hipertrofisi SVH'den önce ortaya çıkabilir; sarkomerik HKMP'de görülen papiller adale anomalileri Fabry de görülmez.

Hastalığın seyri sırasında uzun süre SV sistolik ve diyastolik fonksiyonu normal kalır. Zamanla restriktif tip diyastolik disfonksiyonun eklenmesi SV sistolik fonksiyonu da bozar. Fabry kalbinin fenotipik benzeri olan amiloid kalbinde hipertrofi

belirgin ve hastalığın çok erken döneminde restriktif tip ciddi diyastolik disfonksiyon ile seyreder. Amiloid kalbinde erken dönemde restriktif dolum bozukluğunun ortaya çıkışı Fabry kalbi ayrımı için patognomoniktir. Amiloid birikimi interstisyumdadır ve miyosit içinde değildir, Fabry de Gb3 birikimi miyosit içinde olup interstisyumda birikmez. [106] Erken dönemde SVH belirginleşmeden mitral anüler doku Doppler değerleri düşebilir, ancak SVH ilerledikçe, mitral anüler doku Doppler değerlerinde





belirgin düşüş gözlenir. SV longitudinal inferolateral bazal segmenter strain değerleri düşer, apeks ile bazal segmentler arasında belirgin gradient ortaya çıkar. Bull's Eye haritalamada inferolateral bazal segmentlerinde spesifik "Soğuk Lezyon" izlenir (Şekil 12). Hastalığın ilerleyen döneminde bu bölgede gittikçe miyokardiyal dokunun da incelendiği ve fibrozis ile MRG'de LGE ortaya çıkar.^[106,107] Fabry kalbinde hem hipertrofi öncesi hem de hipertrofik dönemde sirküferensiyel strain, longitudinal strain gibi apikal-bazal gradient oluşturmaz. Ancak sarkomerik HKMP'de belirgin gradient olduğu görülür. Bu fark her iki fenotipik kopyanın birbirinin ayırıcı tanısında kullanılır.^[108] Fabry kardiyomiyopatisinde fibrozis mid-miyokardiyal bölgede ağırlıklı olur^[109] ve mid-miyokardiyal fibrozis de sirküferensiyel strain azalır.^[110] Apikalden bazala kadar sirküferensiyel strain azalacağı için Fabry'de apikal-bazal gradient oluşmaz. Doku Doppleri ve strain çalışmaları Fabry kardiyomiyopatisinin hem tanısında hem de kötüleşmesinin takibinde kullanılabilir. Radyal strain azalır ve enzim replasman tedavisi (ERT) ile düzelir; erken ve geç diyastolik doku Doppleri hızları düşer; miyokardiyal performans indeksi bozulur, izovolemik relaksasyon ve kontraksiyon süresi

kısalır, izovolemik relaksasyon strain rate azalır.^[106] Sağ ventrikül hipertrofisi, SVH ve hastanın yaşı ile orantılı olarak artar, sağ ventrikül fonksiyonu hastalık süresince genellikle hep normal olarak kalır.^[111]

Sol atriyum (SA) duvarının ince olması nedeniyle Gb3 birikimi SA duvarının kalınlaşması görülmez, bunun yerine SA miyopatisi şeklinde olur. SA strain çalışmalarında erken dönemde miyopatinin başladığı ancak ERT ile geciktirildiği gösterilmiştir.^[106] SVH'nın gelişmesi doğal olarak diyastolik disfonksiyona ve buna bağlı SA fonksiyonun bozulmasına neden olur. Yapılan çalışmalar SA miyopatisinin Gb3 birikimine sekonder olduğu ve bunun SVH ve diyastolik disfonksiyondan bağımsız olduğunu desteklemektedir.^[112]

Basit kapak yetmezlikleri neredeyse hastaların %60'ında görülmektedir.^[106] Kapak fibroblastlarında Gb3 birikimi kapağın ana yapısının kalınlaşması ve gevşek hal almasına neden olmakta ve daha sık mitral kapakta olmak üzere kapak yetersizliğine neden olmaktadır. Kapaklarda kalınlaşma ve prolaps izlenirken kalsifikasyon izlenmez; kapak tutulumunda kalsifikasyonun olmaması Kardiyak Fabry için patognomiktir.^[71,102]

Endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde Gb3 bi-

rikimi karotis ve koroner (santral) arterlerde duvar kalınlığını artırırken lümen çapında değişikliğe neden olmaz; ancak radyal arter gibi distal arterlerde duvar kalınlaşması lümen daralma ile birlikte ve arteriyel vazoelastisite bozulmaktadır.^[103,104] Bu mekanizmalar ile Fabry hastalarında normal topluma göre daha yüksek oranda sistemik hipertansiyon görülmektedir (erkeklerde %57, kadınlarda %44) ve bu bulgu kreatinin klerensinden bağımsızdır.^[113] Ayrıca koroner arterlerde belirgin stenoz görülmeden mikrovasküler ağır iskemi oluşmaktadır.^[102,114] Çalışmalarda Fabry hastalığında torakal aortada genişleme izlenmektedir ancak abdominal aortada normal topluma göre genişleme görülmemektedir.^[115,116] Normal popülasyon ile karşılaştırıldığında erkeklerde daha sık (%50), kadınlarda daha az (%20) ve kadınlarda erkeklere göre bir dekat daha geç ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda sinüs valsava ve assendan aorta benzer şekilde dilatasyon gösterirken erkeklerde daha çok assendan aortada genişleme gözlenmektedir. Heterozigot kadınlarda dilatasyon daha az görülürken, erkek hastalarda ERT'ye rağmen dilatasyon devam etmektedir.^[115,116]

7.2 Kardiyak MR görüntüleme

Sine MR görüntüleri, uzaysal rezolusyonu çok yüksek klasik ekokardiyografi bulgularından daha güvenilir SV duvar kalınlığı değerlendirmesi yapılmasını sağlar. Gadolinium enjeksiyonu sonrasında, Fabry için tipik olan inferolateral duvarın bazal segmentlerinde mid-wall LGE görülür. Inferolateralin bazali Fabry kardiyomyopatisinde spesifik olarak ince olur.^[117] Fabry hastalarında SVH öncesi LGE'nin gösterilmesi, ilgili miyokart segmentlerinde fibrozisin erken gelişeceğini ve dolayısıyla prognozun kötü olacağını göstermektedir.^[119,120] Opaksız alınan görüntülerden hesaplanan "Native T1" değerinin düşüklüğü Fabry tutulumu lehine değerlendirilir. Bu bulgu amiloid, sarkomerik HKMP ve hipertansiyona sekonder SVH'den Fabry'nin ayırt edilmesini sağlar. SVH gelişmeden "native T1" düşük ölçülmesi pre-hipertrofik dönemde tanı konulmasını sağlar. SVH gelişmiş Fabry hastalarının >%90'unda "native T1" düşüktür.^[120] Ayırıcı tanıda hemokromatozis önemlidir, "native T1" bu klinik durumda da düşüktür ancak T2* Fabry de yüksek, hemokromatoziste düşüktür.^[121]

"Native T1" gadolinium kullanılmadan kaydedilen MR görüntülerinde matematiksel algoritma

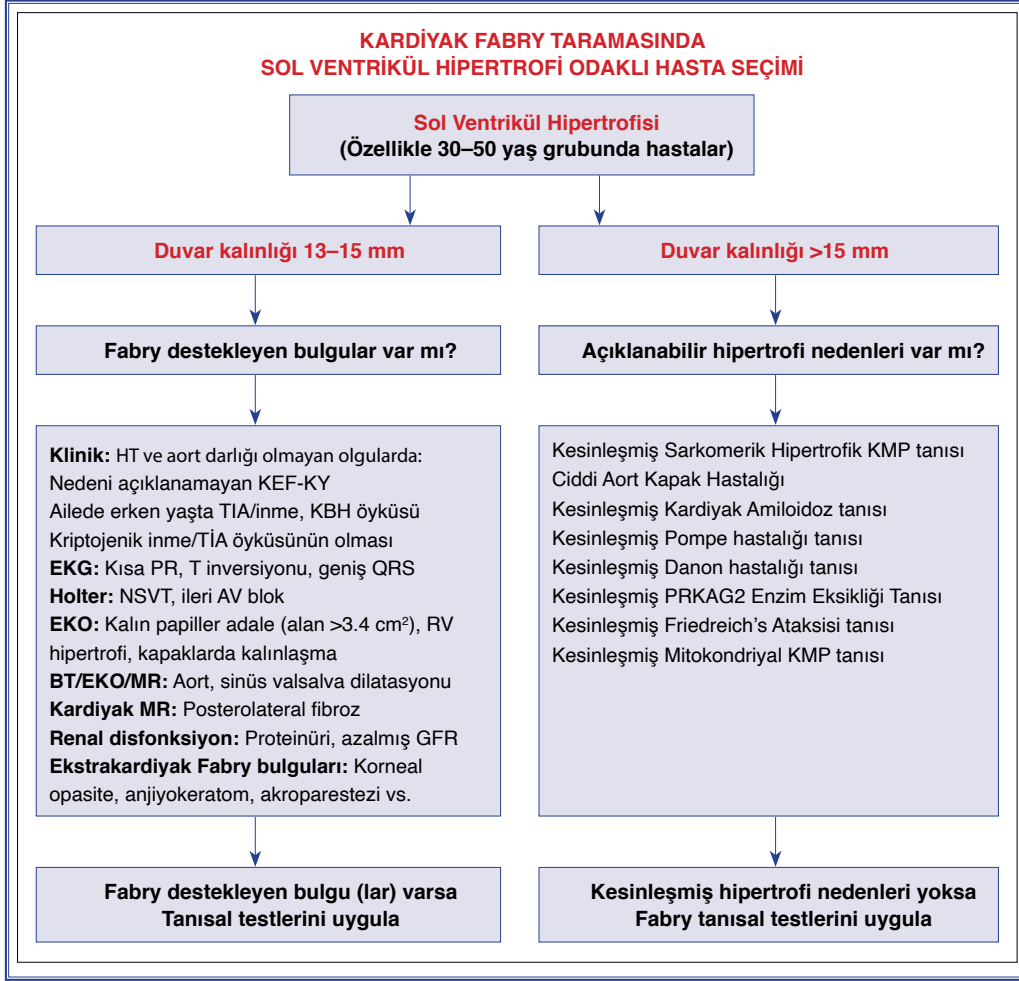
kullanarak, miyokart üzerine işaretlenen bölgeden doku kompozisyonu hakkında kantitatif bilgi veren bir araçtır. Renkli Doppler hız skalası gibi azalan ve artan zaman birimlerine farklı renk kodu verir; sonrasında işaretli bölgenin ortalama değeri hesaplanır ve milisaniye birimi olarak raporlanır (Şekil 8).^[122] Her laboratuvarın kendi alt sınır değerini belirlemesi gerekir. MR cihazının teknik özelliği ve cinsiyete göre T1 ortalama değerinin alt sınırı farklılıklar gösterir; 1.5 Tesla ile 950 ms civarındadır, 3.0 Tesla ile 100-200 ms süre uzar, kadın hastalarda normal değer az miktarda daha yüksektir.^[123]

Kardiyak görüntüleme ile hasta tanı ve takibi

Kardiyak görüntüleme takip algoritması Şekil 13'de özetlenmiştir. Fabry hastalığının kardiyovasküler manifestasyonlarının yönetimi konusunda uzman uzlaşılı belgesinde, kardiyak görüntülemenin tanı ve takibinde önerileri özetle şu şekildedir:^[74]

1. Yetişkinlerde nedensiz SVH'de Fabry hastalığının araştırılması IIa/C ile önerilmektedir.
2. İki boyutlu ve Doppler Ekokardiyografi tüm hastalara ilk klinik ziyarette, yeni semptomların gelişmesiyle birlikte ve her 12 ila 24 ayda bir önerilir (I/B).
3. SVH olan semptomatik hastalarda, egzersiz sırasında ayakta, otururken veya yarı sırtüstü pozisyonda Doppler ekokardiyografi, provokasyonlu SV çıkışı obstrüksiyonunu ve egzersize bağlı mitral yetersizliğini saptamak için önerilir (I/C).
4. Kontrendikasyonların yokluğunda, ilk değerlendirmede kardiyak anatomiye, ventriküler fonksiyonu ve miyokardiyal fibroz varlığını değerlendirmek için tüm yetişkin hastalarda kontrastlı kardiyak MRG düşünülmelidir (IIa/C).
5. Kontrendikasyon yokluğunda, yetişkin hastalarda, hastalığın ciddiyetine ve kardiyak MRG mevcudiyetine bağlı olarak fibrozun ilerlemesini ve LV fonksiyonun durumunu değerlendirmek için her 5 yılda bir kontrastlı kardiyak MRG düşünülebilir (IIb/C).
6. Kontrastsız T1 haritalama, yetişkin Fabry hastalarında erken kardiyak tutulumu saptamak veya diğer SVH nedenlerinden ayırıcı tanısını yapmak için düşünülebilir (IIb/C).

8.0 KARDİYAK VARYANT FABRY İÇİN TARANMASI GEREKEN YÜKSEK RİSKLİ HASTALAR



9.0 GENETİK ANALİZ – Hüseyin Onay

Fabry Hastalığı (OMIM #301500) pan-etnik, ilerleyici X'e bağlı kalıtılan bir lizozomal depo hastalığıdır. Fabry Hastalığı'ndan, Xq22 kromozom bölgesinde lokalize olan GLA genindeki mutasyonlar sonucu, bu gen tarafından kodlanan lizozomal α -galactosidase (AGAL Uniprot: AGAL_HUMAN P06280; EC: 3.2.1.22) enziminin total ya da parsiyel eksikliği sorumludur.^[124] HGMD veritabanında (Human Gene Mutation Database (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)) GLA geninde bugüne kadar hastalıkla ilişkili 1030'dan fazla mutasyon tanımlandığı rapor edilmiştir. GLA genindeki mutasyonlar genellikle o aileye özgü olarak ortaya çıkmaktadır ve gende mutasyon sıcak bölgeleri bulunmamaktadır. Çerçeve kayması (frameshift) ve anlamsız (nonsense) mutasyonlar genellikle erkek olgularda klasik Fabry fenotipine neden olurken, yanlış anlamlı (missense) mutasyonlar hem

klasik hem de atipik Fabry fenotipine neden olabilmektedir.^[125]

Fabry Hastalığı'nda genetik analiz, tanı sürecinin en önemli adımlarından bir tanesidir. Erkek olgularda enzim düşüklüğü tanısal değerlere erişebilse de, taşıyıcı olup klinik bulgular gösteren kadınlarda enzim analizi tanısal olarak kullanılamamaktadır ve bu olgularda birinci basamak tanı testi genetik analizdir. Günümüzde genetik test maliyetlerinin giderek ucuzlaması sebebiyle Fabry tanısında birinci basamak test olarak genetik analiz uygulayan merkezlerin sayısı giderek artmaktadır.

Fabry genetik analizi iki basamaktan oluşmaktadır:

1. DNA dizi analizi
 - a. GLA geni analizi
 - i. Sanger dizi analizi
 - ii. Yeni Nesil Dizi Analizi (YNDA-NGS)

b. Fabry Panel Analizi

i. Yeni Nesil Dizi Analizi (YNDA-NGS)

2. MLPA (Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification)

DNA dizi analizi

İster Sanger metoduyla ister YNDA ile yapılınsın, dizi analizi yönteminde amaç GLA genindeki toplam 7 ekzonun ve ekzon-intron bileşkelerinin dizisinin tam olarak ortaya çıkartılarak mutasyon olup olmadığının araştırılmasıdır. Sanger dizi analizi yöntemi yaklaşık 30 yıllık bir teknoloji olması nedeniyle daha yavaş ve maliyeti yüksek bir analiz türüdür. YNDA yöntemi ise çok fazla sayıda hastanın hızlı, ucuz ve tek seferde analiz edilmesine olanak veren bir yöntemdir (Şekil 14). Bu açılardan bakıldığında YNDA yöntemi her geçen gün daha fazla laboratuvar tarafından kullanılmaktadır.

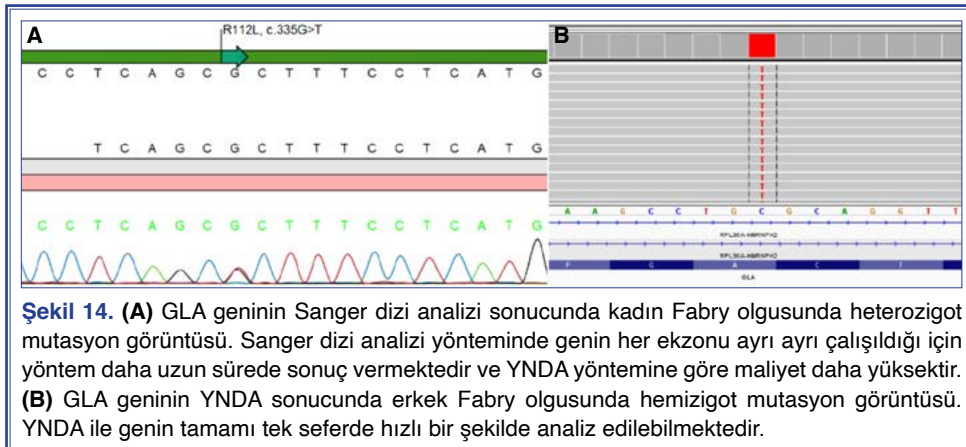
Fabry Hastalığı ön tanısı düşünülen tüm olgularda birinci basamak genetik analiz yöntemi, DNA dizi analizidir. Dizi analizi yönteminde, yaygın olan uygulama sadece GLA geninin analiz edilmesidir. Bunun dışında YNDA yönteminin genetik bilimene kattığı bilimsel avantajlar ile “Fabry Panel Analizi” de gerçekleştirilebilmektedir. Yaygın kullanılan ismiyle “NGS Panel Analizi” birden fazla genin aynı anda analiz edilebildiği bir genetik tanı yöntemidir. Fabry hastalığı gibi multisistemik hastalıklarda ayırıcı tanı oldukça önemli bir konudur. Nadir hastalıkların genel olarak hekimler tarafından çok fazla bilinmediği göz önünde bulundurulduğunda ayırıcı tanı daha da zorlaşmaktadır. Örneğin kardiyak varyant Fabry olgularında tekil olarak GLA genini analiz etmek yerine, kardiyomyopatiye sebep olan diğer genlerle birlikte GLA geninin analiz edilmesi tanı başarısını arttırmaktadır. Bu kapsamda geliştirilmiş olan “Fabry Gen

Panelleri” hipertrofik kardiyomyopatiye sebep olan 10-20 arasında genin aynı anda analizine izin verir. Bu tür gen panellerinde genel olarak Tablo 6’da yer alan genler bulunmaktadır. Bu şekilde yapılan bir panel çalışması Fabry Hastalığı ve benzer klinik tablo oluşturan diğer genlerin ayırıcı tanısını çok hızlı bir şekilde yapabilmektedir.^[1]

MLPA (Multiple ligation-dependent probe amplification)

Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) analizi DNA kopya sayısı değişikliklerini (delesyon/duplikasyon) saptamada kullanılan hızlı, ucuz ve güvenilir bir yöntemdir. Bu yöntem, nokta mutasyonlarından ziyade delesyon/duplikasyon tipi mutasyonların sıklıkla gözlemlendiği hastalıklarda (KAH, alfa talasemi vb.) kullanılmaktadır. Burada araştırılan delesyon/duplikasyon tipi mutasyonların büyüklüğü en az bir ekzonun tamamını içerecek kadardır. Genellikle araştırılacak genin tüm ekzonları birer prob ile kapsanır. Burada iki parçalı özel bir prob dizaynı tercih edilir. Bu dizayn sayesinde 45 farklı bölgenin aynı anda analiz edilmesi mümkündür.

MLPA yöntemi Fabry Hastalığı tanısında ikinci basamak genetik analiz yöntemi olarak kullanılmaktadır. DNA dizi analizi yöntemi, metodolojisi gereği DNA dizisinde, nükleotid boyutundaki değişiklikleri saptayabilmektedir. Genin bir bölümünün ortadan kalktığı büyük delesyonları ya da genin bir bölümünün kendini çokladığı duplikasyonları tanıyamamaktadır. MLPA yöntemi burada devreye girerek ekzon ya da gen düzeyindeki büyük delesyon ve duplikasyonları tek bir basamakta tanıyabilmektedir (Şekil 15). Klinik bulguların Fabry Hastalığı düşündürdüğü kadın olgularda, dizi analizi yöntemi ile mutasyon

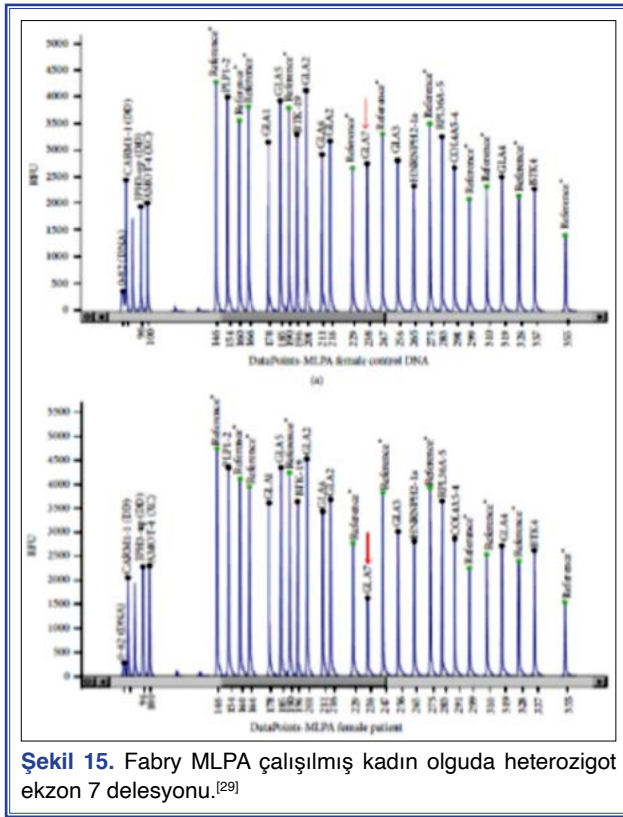


Tablo 6. "Fabry Gen Paneli"nde yer alan genler ve ilişkili olduğu hastalıklar

Gen	Hastalık	OMIM No	Kalıtım
ACTC1	Atrial septal defekt 5	612794	Otozomal Dominant
	Dilate kardiyomyopati, 1R	613424	Otozomal Dominant
	Hipertrofik kardiyomyopati, 11	612098	Otozomal Dominant
	Sol ventriküler noncompaction 4	613424	Otozomal Dominant
DES	Dilate kardiyomyopati, 1I	604765	Otozomal Dominant
	Myopati, myofibrillar, 1	601419	Otozomal Dominant, Otozomal Resesif
	Skapuloperoneal sendrom, nörojenik, Kaeser tipi	181400	Otozomal Dominant
FLNC	Kardiyomyopati, ailesel hipertrofik, 26		
	Kardiyomyopati, ailesel restriktif 5	617047	Otozomal Dominant
	Myopati, distal, 4	614065	Otozomal Dominant
	Myopati, myofibrillar, 5	609524	Otozomal Dominant
GLA	Fabry hastalığı	301500	X'e bağlı
	Fabry hastalığı, kardiyak varyant	301500	X'e bağlı
LAMP2	Danon hastalığı	300257	X'e bağlı Dominant
MYBPC3	Dilate kardiyomyopati, 1MM	615396	Otozomal Dominant
	Hipertrofik kardiyomyopati, 4	115197	Otozomal Dominant Otozomal Resesif
MYH7	Sol ventriküler noncompaction 10	615396	Otozomal Dominant
	Dilate kardiyomyopati, 1S	613426	Otozomal Dominant
	Hipertrofik kardiyomyopati, 1	192600	Otozomal Dominant
	Laing distal Myopati	160500	Otozomal Dominant
	Sol ventriküler noncompaction 5	613426	Otozomal Dominant
	Myopati, myosin depolayan tip, otozomal resesif	608358	Otozomal Resesif
	Myopati, myosin depolayan tip, otozomal dominant	255160	Otozomal Resesif
Skapuloperoneal sendrom, myopatik tip	181430	Otozomal Dominant	
MYL2	Hipertrofik kardiyomyopati, 10	608758	Otozomal Dominant
MYL3	Hipertrofik kardiyomyopati, 8	608751	Otozomal Dominant Otozomal Resesif
PLN	Dilate kardiyomyopati, 1P	609909	Otozomal Dominant
	Hipertrofik kardiyomyopati, 18	613874	
PRKAG2	Hipertrofik kardiyomyopati 6	600858	Otozomal Dominant
	Kalpde glikojen depo hastalığı, letal konjenital	261740	Otozomal Dominant
	Wolff-Parkinson-White sendromu	194200	Otozomal Dominant
PTPN11	LEOPARD sendromu 1	151100	Otozomal Dominant
	Metakondromatozis	156250	Otozomal Dominant
	Noonan sendromu 1	163950	Otozomal Dominant
TNNC1	Dilate kardiyomyopati, 1Z	611879	
	Hipertrofik kardiyomyopati, 13	613243	Otozomal Dominant
TNNI3	Dilate kardiyomyopati, 2A	611880	Otozomal Resesif
	Dilate kardiyomyopati, 1FF	613286	
	Kardiyomyopati, ailesel restriktif, 1	115210	Otozomal Dominant
	Hipertrofik kardiyomyopati, 7	613690	Otozomal Dominant
TNNT2	Dilate kardiyomyopati, 1D	601494	Otozomal Dominant
	Kardiyomyopati, ailesel restriktif, 3	612422	Otozomal Dominant
	Hipertrofik kardiyomyopati, 2	115195	Otozomal Dominant
TPM1	Sol ventriküler noncompaction 6	601494	Otozomal Dominant
	Dilate kardiyomyopati, 1Y	611878	Otozomal Dominant
	Hipertrofik kardiyomyopati, 3	115196	Otozomal Dominant
	Sol ventriküler noncompaction 9	611878	Otozomal Dominant

saptanmadığı durumlarda mutlaka MLPA yöntemi ile delesyon/duplikasyon araştırılmalıdır.^[126]

Fabry Hastalığı'nda mutasyon saptama yöntemleri kadar önemli olan bir konu da genetik olarak saptama-



Şekil 15. Fabry MLPA çalışılmış kadın olguda heterozigot ekzon 7 delesyonu.^[29]

nan mutasyonun yorumlanmasıdır. Belirli mutasyonlar (p.R227X, p.R342X vb.) klasik Fabry fenotipine neden olurken, bazı mutasyonlar (p.N215S vb.) özellikle kardiyak varyant Fabry ile ilişkilendirilmişlerdir. Bazı varyantlar ise hastalığa sebep olmayan benign polimorfizmler (p.D313Y, p.E66Q vb.) olarak değerlendirilmektedir.^[29] p.N215S mutasyonu özellikle kardiyak varyant Fabry ile ilişkilendirilmiş bir mutasyon olup özellikle kalp bulgularının baskın olduğu bir kliniğe sebep olmaktadır. Özellikle bu mutasyonu taşıyan erkek olgulardaki kardiyak bulgular, klasik Fabry olgularındakiler kadar ağır olmaktadır.^[127] Özetle Fabry Hastalığı genetik analizi sonucunda, olguların konunun uzmanı olan bir tıbbi genetik uzmanı tarafından genetik danışmanlık alması, hastalığın düzgün yönetimi ve aile taraması yapılabilmesi açısından son derece önemlidir.

10.0 KARDİYOLOJİ PENCERESİNDEN FABRY HASTALIĞINDA AYIRICI TANI

Gonca Kılıç Yıldırım

Fabry hastalığının klinik bulgularının heterojen ve nonspesifik olması hastaların geç tanı almasına ya da yanlış tanı ile izlenmesi sonucu tedavide gecikmelere yol açmaktadır. Fabry registry verilerine göre 1765

hastada semptomların başlamasından kesin tanıya kadar geçen ortalama gecikme erkeklerde 13.7 yıl ve kadınlarda 16.3 yıl olarak bildirilmiştir.^[128] Hastalığın klinik seyrinin değişkenliği sebebiyle olası ayırıcı tanılarının kapsamı oldukça geniştir ve birçok tıp uzmanlığını ilgilendiren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Fabry hastalığında kardiyak tutulum önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir Kardiyak tutulumun da en tipik bulgusu ilerleyici SVH'dır.^[61,129-131] Erkeklerde daha yaygın ve daha şiddetlidir.^[17,62] Bazı çocuklarda SVH saptanmış olmasına rağmen, kardiyovasküler belirti ve semptomlar genellikle erkeklerde yaşamın üçüncü veya dördüncü dekadında, kadınlarda ise erkeklerden ortalama 10 yıl sonra görülür. Hastalıktan etkilenen erkeklerin yaklaşık %50'sinde ve kadınların ise %33'ünde görülür.^[132] SVH nedeniyle Fabry ayırıcı tanısında HKMP mutlaka düşünülmelidir.^[19,133,134]

Genel olarak SVH, hemodinamik aşırı yüklenmenin bir sonucu veya kardiyomiyositlerin farklı yapısal ve fonksiyonel proteinleri etkileyen çeşitli hastalıkları sonucu gelişir. Bunlar arasında en sık neden sarkomerik HKMP'dir. Ayrıca, hücre içi depolama (glikojen depo hastalıkları ve lizozomal hastalıklar), hücre dışı birikim (amiloidoz) veya anormal enerji metabolizması (mitokondriyal hastalıklar) ile ilişkili hastalıklarda da SVH görülür. Bu nedenle Fabry şüphesi durumunda SVH yapan diğer nedenlerin ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

Hipertrofik kardiyomiyopati

Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetmezliği Birliği durum raporuna göre HKMP'li olguların %60'ında otozomal dominant geçişli sarkomerik protein gen mutasyonları görülürken, olguların %30'unda hiçbir nedenin saptanamadığı belirtilmiştir. Kalıtsal sendromlar, nöromusküler bozukluklar ve hücre içi anormal substrat birikimi ile karakterize olan depo hastalıkları gibi diğer etiyolojiler (örn. Anderson – Fabry, Pompe veya Danon hastalığı, vb.) ise HKMP sebebi olarak ise olguların %5-10'unda görülmektedir.^[12/135] Depo hastalıklarının neden olduğu ventriküler hipertrofi hastalarda, sıklıkla sol ventrikül duvar kalınlığında yaygın ve konsantrik artışa bağlı KEF-KY görülür. Asimetrik SVH nadirdir (<%5). Hastaların %25'inde biventriküler hipertrofi görülebilir.^[133] Nadiren sol ventrikülün çıkış yolu tıkanıklığı saptanabilir. Danon hastalığında sıklıkla sistolik disfonksiyona

bağlı düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) ortaya çıkar. Tipik olarak, sarkomerik gen mutasyonların neden olduğu HKMP ergenlik döneminde veya erken yetişkinlikte gelişirken, kalıtsal depo hastalıklarında, enzim eksikliğinin ciddiyetine bağlı olarak, ventriküler hipertrofiye bağlı kalp yetersizliği çocukluktan erişkin yaşa kadar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir.

Kardiyak amiloidozis

Kardiyak amiloidoz (KA), hipertrofik ya da restriktif kardiyomyopati nedenlerinden biridir. Katlanması bozulan endojen proteinlerin amiloid fibrilleri şeklinde kalpte ve çoğunlukla beraberinde böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem ve yumuşak dokuda birikmesi sonucu ortaya çıkar. Kalbi infiltre eden en yaygın formları; immunglobulin hafif zincir (AL) ve transtretin (TTR) amiloidozudur. Restriktif kardiyomyopati'nin yanı sıra iletim bozukluklarına, iskemik kalp hastalığına ve KEF-KY'ye sebep olabilir. Amiloid birikimi tuttuğu organla ilişkili genelde spesifik olmayan bulgulara yol açsa da kardiyak tutulum daha karakteristiktir. EKG'deki düşük voltaj KA'nın önemli fakat duyarlılığı düşük bulgularından biridir. Kalp yetersizliği kliniğinden, hatta EKO'da bariz SVH'nin saptanmasından da önce oluşur.^[136] Sol ventrikül duvar kalınlığı ile orantısız QRS voltajı, KA için daha duyarlı ve spesifik bir bulgudur. P dalgası genellikle normal voltajdadır. İletin yavaşlaması ve atriyal ileti süresinin uzamasına bağlı olarak P dalga süresinde uzama; ilerlemiş vakalarda ise atriyal fibrilasyon, dal blokları ve AV bloklar görülebilir.^[136,137]

Ekokardiyografide longitudinal strain bazal segmentlerde azalmış ancak apikal bölge korunmuştur. Bazal ve apikal bölgelerin longitudinal strain oranının >2.1 olması amiloidozu, Fabry hastalığı dahil olmak üzere diğer SVH nedenlerinden ayıran en önemli ipucudur.^[138] Fabry hastalığı ve amiloidozisin tanısal ayrımı ile ilgili bilgiler Tablo 7'de özetlenmiştir.

Kas glikojenozları

Glikojen, kasların kasılması için gerekli ATP oluşumuna kaynak sağlar. Bu nedenle bu grup hastalıklarda başlıca bulgular kas krampları, egzersiz intoleransı, çabuk yorulma ve ilerleyici güçsüzlüktür. Bir grup kas glikojenozları HKMP, ilerleyici kas güçsüzlüğü, kas atrofisi veya her ikisini birlikte gösterir. Bunlar: Pompe ve Danon hastalığı ve PRKAG2 eksiklikleridir.

Pompe Hastalığı (Glikojen Depo Hastalığı Tip II):

Lizozomlarda glikojenin yıkımından sorumlu olan lizozomal asit α -1,4-glukosidaz enziminin eksikliği sonucu gelişen otozomal resesif kalıtmı bir lizozomal depo hastalığıdır. Diğer glikojenozlardan farklı olarak glikojen birikiminin sitoplazmada değil, çeşitli doku ve hücrelerde lizozom içinde olması karakteristiktir.^[139] En sık etkilenen kalp, iskelet ve düz kas hücreleridir. Başlangıç yaşı, organ tutulumu ve hastalığın şiddetine göre farklı fenotipleri vardır. Klasik infantil tipte sıklıkla hayatın ilk aylarında belirgin aksiyal hipotoni, kardiyomegali ve HKMP gelişir. Ekokardiyografide her iki ventrikül ya da intraventriküler septumda kalınlaşma ya da ventrikül çıkışında obstrüksiyon saptanabilir. Tekrarlayan solunum yolu

Tablo 7. Fabry hastalığı ve kardiyak amiloidozis ayrımında yardımcı klinik özellikler

Özellik	Fabry hastalığı	Amiloidozis
EKG QRS voltajı	Yüksek voltaj	Azalmış veya orantısız voltaj
Papiller adele tutulumu	Çok belirgin, >3.4 cm ² ise Fabry	Duvar tutulumu ön planda
EKO'da duvar görünümü	Binary sing	Sparkling paterni
GLS- korunmuş apeks	Beklenmez	Tipik bulgudur
Kısa PR	Fabry'de erken dönem bulgusu	Beklenmez
Kardiyak MRG-LGE	Başta posterolateral fibrozis	Yaygın subendokardiyal
Kardiyak MRG-native T1 haritalama	Native T1 değerinde azalma	Native T1 değerinde artma
Cilt bulgusu	Anjiokeratom	Periorbital ekimoz
Kornea vertisillata	Fabry için patognomonik	Beklenmez
Malign aritmiler	Fabry'de ölüm nedeni	Elektromekanik dissosiasyon
Kemik sintigrafisi	Kardiyak tutulum yok	TTRA'de grade II-III tutulum

GLS: Global longitudinal strain; LGE: Late gadolinium enhancement; TTRA: Transtretin amiloidoz.

enfeksiyonları nedeni ile sıklıkla bir yaşından önce kaybedilirler. Geç başlangıçlı tipte (juvenil ve erişkin tip) ağır kardiyak tutulum yoktur. Juvenil tipte motor ve solunumsal problemler ile birlikte ağırlıklı olarak iskelet kası disfonksiyonu görülür. Kas tutulumu giderek ağırlaşır ve hastalar genellikle 20–30 yaşlarında solunum yetersizliğinden kaybedilir. Erişkin tipte bulgular 3. ya da 4. dekada başlar. Gövde ve proksimal ekstremite kasları etkilenir.^[140] İnfantil tipin aksine kalp genellikle etkilenmez. Rekombinan insan asit α -glukosidaz enzim replasmanı tedavisi ile kardiyomiyopatide gerileme ve motor beceri kazanımı sağlanmıştır.^[141] Pompe hastalığında kardiyomiyopati genellikle hipertrofik tiptedir ve septumda ciddi bir kalınlaşma (asimetrik hipertrofi) veya sıklıkla hem septum hem de sol ve sağ kalbin serbest duvarlarında (konsantrik hipertrofi) ciddi bir kalınlaşma saptanır. Elektrokardiyografide kısa PR aralığı ve dev QRS kompleks görünümü tipiktir. Laboratuvarında belirgin olarak yükselmiş alanin aminotransferaz (ALT) ve kreatin kinaz (CPK) saptanır. Fabry hastalığının aksine hayatın ilk aylarından itibaren ortaya çıkan ağır kardiyak tutulum mevcuttur.

Danon hastalığı (LAMP2 eksikliği-Glikojen Depo Hastalığı Tip IIb): Danon hastalığı lizozom ile ilişkili membran protein 2 (LAMP2) eksikliği sonucu görülen X'e bağlı dominant kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. Erkek hastalarda kalp yetersizliği ile birlikte HKMP, iskelet kasında miyopati ve zihinsel gerilik görülürken, kadınlarda sadece kardiyomiyopati saptanır.^[142] Göğüs ağrısı, çarpıntı, senkop ve kalp durması gibi semptomların başlangıcı birinci dekattan sonradır. Göz fundus muayenesinde retinopati veya makülopati, HKMP'li hastalarda Danon hastalığı için önemli ipuçları olabilir. HKMP, erkek hastalarda baskın olurken, kadın hastalarda HKMP ve dilate kardiyomiyopati prevalansı benzerdir. Erişkinlerde Fabry hastalığına göre erken yaşlarda ilerleyici son evre kalp yetersizliği gelişir. EKG tüm hastalarda anormaldir; en sık Wolff-Parkinson-White sendromu (WPW) saptanırken Fabry hastalığında ise birkaç vaka bildirilmiştir. Ayrıca kısa PR aralığı, prekordiyal derivasyonlarda yüksek voltaj, negatif dev T dalgaları, AV blok, atriyal flutter, atriyal fibrilasyon, bradikardi, anormal Q dalgaları ve komplet sol dal dal bloğu EKG'de saptanan diğer bulgulardır. Ekokardiyogramda çoğu hastada sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile birlikte Fabry hastalığına benzer şekilde konsantrik HKMP saptanır. HKMP ve WPW sendromu birlikteliğinde Danon hastalığı düşü-

nülmelidir. Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Hızlı ilerlemesi nedeniyle kalp transplantasyonu mümkün olduğunca erken planlanmalıdır. Kardiyomiyopati genellikle erkeklerde 20 yaşından önce ve kadınlarda erişkin dönemde gelişir. Laboratuvarında orta derecede yükselmiş ALT ve CPK saptanır. Tanımlanmamış HKMP vakalarında bilişsel gerilik ve kas güçsüzlüğü de eşlik ettiğinde akılda tutulması gerekir.

PRKAG2 eksikliği: Kardiyak hipertrofi, ventriküler preeksitasyon ve iletim sistemi anormallikleri ile artmış ani ölüm riski ile karakterize nadir görülen otozomal dominant geçişli kalıtsal bir metabolik hastalıktır. PRKAG2 geninin kodladığı adenosin monofosfat-aktif protein kinazın (AMPK) gama 2 subunitindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar.^[143] Belirtiler tipik olarak geç ergenlik döneminde WPW sendromu ile başlar. Vakaların %70'inde EKG'de kısa PR aralığı, sağ dal bloğu, AV veya sinoatriyal bloklar saptanır. Genellikle WPW sendromlu ailesel HKMP olarak tanımlanır.^[144] Glikojen depolanması tipik olarak sadece kalbi etkilese de, bazı hastalarda iskelet kası tutulumuna bağlı kas güçsüzlüğü meydana gelebilir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve ciddi AV bloğu olan hastalar pacemaker implantasyonuna ve aritmilerin kontrolüne gereksinim duyarlar. SVH ve ventriküler preeksitasyon sendromlarının birlikte görüldüğü olgularda daha çok LAMP2 (Danon) ve PRKAG2 eksiklikleri akla gelmelidir.

Mitokondriyal hastalıklar

Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon bozukluklarında iskelet kası, beyin, kalp gibi yüksek enerji ihtiyacı olan dokuların sıklıkla etkilenmesi sonucu miyopati, ensefalomiyopati ve kardiyomiyopati en yaygın görülen bulgulardır. Mitokondriyal sendromlardan MERFF (düzensiz kırmızı lifli miyoklonik epilepsi), MELAS (laktik asidoz ve felç benzeri ataklarla birlikte mitokondriyal ensefalomiyopati) ve Kearns-Sayre sendromu (ilerleyici eksternal oftalmopleji ve retinal dejenerasyon), çoklu mitokondriyal proteinlerin ve solunum zinciri komplekslerinin sentezini etkiler ve kardiyomiyopatiye sebep olurlar. Mitokondriyal bozukluklarda kardiyak aritmiler de sıktır. MELAS sendromu ve Leigh hastalığında WPW sendromunda artış saptanmıştır.^[145] Ensefalomiyopatinin varlığı, hipogliseminin eşlik ettiği ya da etmediği metabolik asidoz, laktat ve laktat/piruvat oranındaki artış (normal=<15:1; anormal=25:1) saptanan durumlarda mitokondriyal kardiyomiyopatiler akla gelmelidir. Sengers sendromunda

HKMP, temel klinik özellik ve ölümün başlıca nedenidir. Yenidoğan başlangıç formunda infantil ölümler görülürken, geç başlangıç formu beşinci veya dördüncü dekadlara kadar yaşayabilir.^[146] Diğer HKMP nedenleri saptanamayan hastalarda konjenital katarakt öyküsü, iskelet miyopatisi, egzersiz intoleransı ve laktik asidoz eşlik ettiğinde düşünülmelidir. Karnitin döngüsü ve yağ asidi beta oksidasyonu defektlerinde bozulmuş enerji üretimi sonucu neonatal ve çocukluk döneminde kardiyak tutulum görülebilir. Enerji eksikliği ve keton oluşumunun aksaması sonucu hipoketotik/non-ketotik hipoglisemi, ensefalopati, yaşamı tehdit eden kardiyomiyopati ve aritmiler başlıca klinik bulgulardır.^[147] Friedreich's ataksi kardiyomiyopati ile ilişkili en yaygın kalıtsal nöromusküler bozukluktur. Ekstremitelerde ve gövdede ataksi, dizartri, diyabet ve kalp tutulumu ile seyredir. Konsantrik ya da asimmetrik ventrikül hipertrofisi ve/veya dilate kardiyomiyopati görülebilir. Hastalarda konsantrik/asimmetrik hipertrofi daha az yaygındır. Aritmi ile birlikte dilate KMP, HKMP'ye kıyasla daha sık mortalite ile ilişkilidir. Ekokardiyografide, perikardiyal efüzyon veya biatriyal genişleme olmasa da, amiloidozda görülene benzer granüler benek benzeri bir görünüm saptanabilir.^[148] EKG'de supraventriküler taşikardi ve T dalgası inversiyonunu içeren anormallikler gözlenir.

Tablo 8'de HKMP görülen metabolik hastalıklarda spesifik belirti ve bulgular özetlenmiştir.^[149]

Sonuç olarak, açıklanamayan HKMP ve ritim bo-

zukluklarında altta yatan metabolik hastalıklar açısından şüpheli olunmalıdır. Bu kapsamda geliştirilmiş olan "Fabry Gen Panelleri" hipertrofik kardiyomiyopatiye sebep olan 10–20 arasında genin aynı anda analizine izin veren panel çalışmaları Fabry Hastalığı ve benzer klinik tablo oluşturan diğer genlerin ayırıcı tanısını çok hızlı bir şekilde yapabilmektedir. Ventriküler hipertrofinin nedenini saptamak, altta yatan hastalığın tedavisi ile aile taraması ve risk değerlendirmesi açısından oldukça kıymetlidir.

11.0 FABRY GENEL TEDAVİ YAKLAŞIMI

11.1 Bradi ve taşiaritmilerin tedavisi: Pacemaker-ICD – Mesut Demir

Fabry hastalığında ölümler sıklıkla kalp yetersizliği ve aritmi gibi kardiyovasküler (KV) nedenlerle (%75) ve çoğunlukla da ani kardiyak ölüm (AKÖ) şeklinde karşımıza çıkar.^[134] Fabry'de tanımlanmış olan enzim eksikliği nedeniyle sfingolipidlerin iletim sistemi de dahil olmak üzere tüm kardiyak hücre tiplerinde birikmesi lokal doku hasarlanması ve apoptoz ile proenflamatuvar bir mikroçevreye yol açan bir dizi hücrel reaksiyonu tetikler.^[150] Özellikle iletim sisteminde ortaya çıkan hasar, miyokardiyal hücre hipertrofisi, iskemi ve fibrozisin yol açtığı risklere ek olarak elektriksel bozulmaya ve daha sonra aritmi gelişimine katkıda bulunur. Atriyal ve ventriküler aritmiler prognozun kötüleşmesinde önemli ölçüde etkilidir. Buna rağmen hangi hastalar için kardiyovasküler implante

Tablo 8. Spesifik tanıları düşündürülen belirti ve semptom örnekleri

Semptom/bulgu	Tanı
Öğrenme güçlüğü, zeka geriliği	Mitokondriyal hastalıklar Danon hastalığı
Sensörinöral sağırılık	Mitokondriyal hastalıklar Fabry hastalığı
Görme bozukluğu	Mitokondriyal hastalıklar (retina hastalığı, optik sinir atrofisi) Danon hastalığı (retinitis pigmentosa) Fabry hastalığı (katarakt, kornea vertisillata)
Yürüme bozukluğu	Friedreich ataksisi
Parestezi / duyuusal anormallikler / nöropatik ağrı	Fabry hastalığı
Kas güçsüzlüğü	Mitokondriyal hastalıklar Glikojen depo hastalıkları Friedreich ataksisi
Palpebral pitozis	Mitokondriyal hastalıklar
Anjiyokeratomata, hipohidroz	Fabry hastalığı

edilebilir elektronik cihazlara (CIED) ihtiyaç duyulduğu net olarak bilinmemektedir. Fabry’de aritmi riski ve AKÖ tahmini için açık modeller mevcut değildir. HKMP’de kullanılan aritmik risk hesaplayıcıları Fabry için kullanılamaz.^[151] Fabry randomize kontrollü çalışmaların yapılmasını zorlaştıran düşük prevalans ve insidansa sahip bir hastalık olduğu için aritmi ile ilişkili potansiyel risk değişkenleri yüksek yanlılık riski olan retrospektif kohort çalışmalarına dayanır.

Mevcut sınırlı sayıdaki veriye dayanarak Fabry’de bazı potansiyel aritmik risk faktörleri tanımlanmıştır: Erkek cinsiyet, yaş (erkeklerde >40 yaş), artmış sol ventrikül kitlesi, kardiyak MRG’de geç gadolinyum tutulumu (LGE), dokümente süresiz ventriküler taşikardi (NSVT), sol atriyal genişleme, QRS süresinin 120 ms’den uzun olması ve Mainz Severity Score Indexi’nin (MSSI) 20’nin üzerinde olması bunlar arasında sayılabilir.^[34] Klinik olarak açıklanamayan senkop, AKÖ’den dönüş öyküsü ve ailede malign aritmi gibi diğer KMP’lerde önemli olduğu bilinen prognostik özellikler de ventriküler aritmi ve AKÖ açısından göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca EKG anormallikleri (PR aralığında ve QRS süresinde uzama) Fabry’de pacemaker (PM) implantasyonunun bağımsız öngördürücüleri olarak tanımlanmıştır.^[81] Ancak bu faktörler, CIED olan Fabry hastalarında yaygın olduğu kadar CIED bulunmayan Fabry hastalarının büyük bir çoğunluğunda da bulunur. Bahsi geçen bu klinik ve görüntüleme risk faktörlerinin önemine dair kanıtlar sınırlı olduğu için bu faktörlerin her birinin nisbi öneminin belirlenmesi, HKMP için mevcut olana benzer bir risk hesaplayıcısının geliştirilmesi ve Fabry’de CIED implantasyonu için kanıta dayalı kılavuzların hazırlanabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Fabry hastalığında patofizyolojiye bağlı olarak ritim ve iletim anormallikleri yaygın olarak görülebilmektedir. Çarpıntı ve senkop gibi semptomlar 1/3 hastada görülse de, gerçek aritmi sıklığı hakkında çok az şey bilinmektedir. Kayıt çalışmaları verileri ve küçük tek merkezli çalışmalar atriyal fibrilasyon gibi atriyal aritmi oranlarının %13 gibi yüksek olabileceğini, ventriküler aritmi insidansının ise yaş ilerledikçe progresif bir artışla %5–30 arasında değişebileceğini göstermektedir.^[152,153] 78 hastalık bir olgu serisinde atriyal fibrilasyon %17 ve NSVT %8 oranında bildirilmiş ve bu yüksek ventriküler aritmi oranları nedeniyle AKÖ’yü önleme açısından ICD implantasyonu uygulanmıştır.^[154] NSVT, AKÖ için bir öngördürücü olarak yaygın şekilde kullanılmakla birlikte ICD için

hasta seçmedeki kullanışlılığı daha az tanımlanmıştır ve araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Her ne kadar primer son nokta olarak AKÖ’yü değerlendiren çalışma yoksa da özellikle genç popülasyon üzerine yoğunlaşmış az sayıdaki tek merkezli verilerden AKÖ insidansının HKMP’ye benzer şekilde yıllık %0.34 ile 1.4 arasında olduğu belirtilmektedir.^[155] Tüm rapor edilen ölümlerin %62’si AKÖ şeklinde bildirilmiştir.^[34]

İletim sistemi tutulumuna bağlı olarak EKG’de erken dönemde görülen PR veya PQ aralığının kısalması hem elektrofizyolojik hem de patolojik olarak kanıtlanmıştır.^[150,152] Uzun dönemde QRS süresinin uzaması AKÖ ve ventriküler aritmi için bir risk faktörü olarak yaygın olarak kabul edilse ve cihaz tedavisi için hasta seçiminde anahtar bir unsur olsa da, özellikle iskemik olmayan KMP’de ICD’lerin etkinliği ile ilgili ortaya çıkan sorular göz önüne alındığında Fabry için yeterli kanıt yoktur.

İletim sistemi infiltrasyonunun Fabry’de taşikardi kadar bradikardi, sinüs düğümü disfonksiyonu, AV blok ve dal bloklarına da yol açtığı gösterilmiştir.^[156] Ciddi bradikardi kötüleşen hastalığın bir işareti olabilir. Yayımlanan vaka serilerinde bildirilen AKÖ’lerin bir kısmının bradikardik arreste bağlı olması mümkündür. Yapılan bir çalışmada, uzun süreli takipte hastaların %5–10’unda PM implantasyonu gerektiren semptomatik bradikardi gözlenmiştir.^[81] Bunun ötesinde primer kardiyak olay nedeniyle ölen Fabry hastalarında bradikardi ve PM kullanımının %40’lara kadar artabildiğini gösteren otopsi çalışmaları mevcuttur.^[157] Semptomatik bradikardi veya önemli iletim anormallikleri için PM ve malign ventriküler aritmiler için ICD implantasyonu yapılabilmesine karşın hasta sayısının azlığı, hastalığın değişken fenotipik ekspresyonu, ventriküler aritmi insidansı ve AKÖ ile ilgili yetersiz veriler göz önüne alındığında ICD kullanımı için standart kılavuzlar yoktur. Bununla birlikte CIED implantasyonu her zaman güncel kılavuzlara uymamakla birlikte Fabry’de değişen oranlarda yapılmaktadır. Bu klinik aritmi şüphesine dayanarak yerleştirilmiş birçok cihazla birlikte özellikle ICD’ler için geçerlidir. Bu durumda, ICD açısından karar vermede yukarıda da bahsedilen ve diğer KMP’lerde önemli olduğu bilinen prognostik özellikler kullanılabilir. Fabry tanısı doğrulanmadan önce yaklaşık üçte bir hastaya CIED implante edilmesi büyük bir endişe kaynağıdır ve Fabry teşhisinde gecikmenin klinik uygulamada sorun olmaya devam ettiğini göstermekte-

dir.^[158] Fabry hastalarında HKMP'ye benzer şekilde CIED implantasyonu sonrası antikoagülasyon gerektiren asemptomatik atriyal fibrilasyon oranları ve ICD bazlı cihaz tedavisine ihtiyaç duyan ventriküler aritmi oranları yüksektir.^[158] Bu durum CIED implantasyonu için Fabry'ye özel bir kılavuz oluşturulması için prospektif çalışma ihtiyacını desteklemektedir.

Fabry KMP'si erken miyokardiyal depolanmadan son dönem kalp yetersizliğine doğru ilerleyici bir seyre sahip olduğu için yaşla birlikte AKÖ riski artar.^[4] Bu ilişki HKMP'de ve de kadınlarda bu ölçüde net değildir. Patofizyoloji kadınlarda erkeklere göre farklılık gösterebilir. Erkeklerde genellikle skar oluşumu ve kontraktıl fonksiyon kaybı olmadan önce hipertrofi olabilirken kadınlarda kardiyak MRG'de LGE ile gösterilen miyokardiyal fonksiyon kaybı ve fibrozis gelişimi miyokardiyal hipertrofi olmadan da görülebilir.^[119] Hastalığın X'e bağlı kalıtımı ve çalışmalardaki muhtemel cinsiyet yanlılığı nedeniyle Fabry'li kadınlarda ventriküler aritmi ve AKÖ'nün nadir olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Bunun aksine Uluslararası Fabry kayıt çalışmasında tedavi almayan 1448 hastayı içeren bir araştırmada ise etkilenen erkeklerin %14'ünde kadınların ise %20'sinde ventriküler aritmi bildirilmiştir.^[159] Ancak Fabry ve komplikasyonlarını yönetmeye ve yaşam beklentisini arttırmaya dair yeni tedavi modaliteleri ortaya çıktıkça bu oranlar değişebilir.

Birçok KV hastalıkta kardiyak MRG'de LGE olması AKÖ ve ventriküler riskini artırır. Fabry'de tutulum ağırlıklı olarak intramural ya da subepikardiyal olup karakteristik olarak sol ventrikülde bazal inferolateral bölgede görülür^[157,160] ve hastalık ilerledikçe bu bölgelerde histolojik olarak belirgin fibrozis oluşumu gözlenir. Yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda LGE olan bölgenin ventriküler aritmi kaynağı olabileceğini düşündüren kanıtlar elde edilmiştir. Bu konuda yayınlanan bir olgu sunumunda monomorfik VT nedeniyle yapılan elektrofizyolojik çalışmada substrat haritalamasında ventriküler aritminin lateral epikardiyal alandan kaynaklandığı gösterilmiş ve hasta radyofrekans ablasyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.^[161] İskemik KMP'den farklı olarak, Fabry'deki ventriküler aritmi diğer iskemik olmayan KMP'lerde görüldüğü gibi intramural veya epikardiyal bölgelerden de gelişebilir. HKMP'de olduğu gibi sol ventrikül kitle miktarı risk artışına neden olur. Ancak Fabry'deki hipertrofi sadece sfingolipid birikiminin nicel, orantılı bir sonucu değildir. Yapılan çalış-

malarda ICD'ye ihtiyaç duyan hastaların sol ventrikül kitlesinin cihazsız hastalara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Fabry kayıt çalışması analizlerine göre SVH, KV olaylar için 4.77 kat risk artışına neden olan güçlü bir KV olay öngördürücüsüdür.^[151] Bu nedenle, hipertrofi derecesi, Fabry KMP'sinde genel KV olayların yanı sıra aritmik olaylar için bir belirleyici olabilir. Ayrıca SVH, ICD implante edilen hastalarda yüksek defibrilasyon eşiğine (defibrilasyon eşiği ile cihazın maksimum enerji çıkışı arasında 10-J'dan daha az güvenlik marjının olması) neden olabilir. Cihaz ayarları ve dual-koil (çift sarmallı) lead kullanarak yeterli defibrilasyon güvenlik marjı sağlanabilir. Sağ taraflı ICD implantasyonu uygulanan hastalarda sol taraflı implantlara göre defibrilasyon eşiği daha yüksektir.^[162] Ayrıca aritmik riski tahminde yararı net olmamakla birlikte miyosit hasarı ve sonrasında da fibrozisi gösterebilen hs-cTnT gibi bir biyobelirteç^[95] ya da çok parametrelili kardiyak MRG'de LGE olması hipertrofik yanıt ve tutulumu açıklamada gelecekte yararlı olabilir. Özellikle kardiyak MRG'de Fabry'li bazı hastalarda sadece son döneme ait fibrozis bulguları değil aynı zamanda akut iltihaplanma ve ödemi yansıtan orantısız yüksek T2 değerleri de görülebilir.^[160]

ERT konusunda; Agalsidaz alfa ve beta ile yapılan çalışmalarda kalp te dahil tüm dokularda Gb3 birikiminin azaldığı ve tedaviyle birlikte QRS süresinin daraldığı, sistolik ve diyastolik fonksiyonların iyileştiği, sol ventrikül kitlesi ile duvar kalınlığının azaldığı ve aritmi insidansının azaldığına dair veriler mevcuttur.^[163-165] ERT ventriküler aritmi yükünü azaltabilir, ancak klinik çalışmalarda sınırlı sayıda hasta ve kısa takip süreleri göz önüne alındığında, bunun henüz kanıtlanmadığı söylenebilir.

Fabry KMP'sinde AKÖ için ikincil korumada ICD kullanımına ait veriler daha net olmakla birlikte birincil koruma için ICD veya PM'nin ne zaman uygulanacağına dair hangi kriterlerin kullanılması gerektiği henüz açık değildir. KV sonuçları incelemek üzere özel tasarlanmış daha büyük çapta klinik çalışmalar ve daha uzun takip süreli kayıt çalışmalarıyla Fabry KMP'sinde ERT ve cihaz bazlı tedavinin rolü daha net olarak ortaya konabilir.

İskemik inme erken ve ilerlemiş Fabry'de yaygın ve ciddi bir klinik bulgudur ve etiyolojisinde vasküler endotelde sfingolipid birikiminin baskın mekanizma olduğu düşünülmektedir.^[166] Yapılan

güncel bir araştırma, ilerlemiş Fabry KMP'si olanlarda asemptomatik paroksizmal atriyal fibrilasyon oranının yüksek olduğunu, bunun da tromboembolik iskemik inme etiyojisinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.^[4] Bu çalışmada Holter izlem oranının düşük olması daha ayrıntılı izlem ile daha büyük bir atriyal fibrilasyon yükünün tespit edilebileceğini düşündürmektedir. Hatta daha uzun süreli minimal invaziv loop kaydedicilerle yapılacak prospektif çalışmalar, gelecekte aritmilerin kaydını daha doğru yaparak risk sınıflandırmasına katkı sağlayabilir. ERT'nin inme riskini azalttığına ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Şu anda antikoagülan tedavi seçimi konusunda Fabry'ye özel bir kılavuz yoktur ve CHA₂DS₂-VASc skorlama sistemi, Fabry'de antikoagülan başlanmasını yönlendirmek için önerilmemektedir. Fabry'deki yüksek inme insidansı ve riski göz önüne alındığında, mevcut literatür atriyal fibrilasyonlu Fabry hastalarında yaşam boyu antikoagülasyon önermektedir.^[167,168]

Sonuç olarak, Fabry çok sistemli bir hastalık olmasına rağmen mortalite ağırlıklı olarak kardiyak kaynaklıdır ve rapor edilen ölümlerin çoğu AKÖ olarak karşımıza çıkar. Yapılan çalışmalarda ventriküler aritmi ve AKÖ için yaş (>40), erkek cinsiyet, SVH, kardiyak MRG'de LGE varlığı, dokümente NSVT, sol atriyal genişleme, EKG anormallikleri gibi klinik ve görüntüleme risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinden her birinin nisbi öneminin belirlenmesi, HKMP için mevcut olana benzer bir risk hesaplayıcısının geliştirilmesi, Fabry'de CIED implantasyonu için kanıta dayalı kılavuzların hazırlanabilmesi ve hasta prognozunu iyileştirmeye yönelik tedavi modalitelerinin geliştirilmesi açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

11.2 Kalp Yetersizliği ve Hipertrofisi Tedavisi

Gökhan Kahveci

a. Kalp yetersizliği tedavisi

Fabry hastalığı çalışmalarında hastaların dörtte birinde kalp yetersizliği semptomu olduğu bildirilmiştir. Hastaların çoğunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normaldir ve semptomlar daha çok artmış diyastolik basınçlardan kaynaklanan KEF-KY'ye bağlıdır. Hastaların çok az bir kısmında ciddi sistolik disfonksiyon veya önemli kapak hastalığı bulunur. Tüm semptomatik hastalarda, ayakta, oturarak veya semi-supin bisiklet ile yapılacak stres ekokardiyografi ile sol ventrikül

çıkış yolu tıkanıklığı ve/veya egzersize bağlı mitral yetersizliği araştırılmalıdır.

İleti sorunlarına bağlı sol ventrikülün asenkron kasılması da kalp yetersizliğine katkıda bulunabilir. Bazı hastalarda, otonom sinir sistemi tutulumuna bağlı kronotropik yetersizlik efor dispnesine yol açabilir. Bu yüzden, semptom sınırlı egzersiz stres testi veya kardiyopulmoner egzersiz stres testi mevcut dispnenin ayırıcı tanısında faydalı olabilir.^[74]

Fabry hastalığında kalp kapak tutulumu oldukça sıktır, ancak sanılanın aksine kalp yetersizliği semptomu oluşturabilecek, orta-ciddi derecede primer kapak hastalığına pek rastlanmaz. 111 hastalık bir seride, 57 hastada hafif mitral yetersizliği, 17 hastada hafif aort yetersizliği, 2 hastada orta mitral yetersizliği (1 tanesi mitral kapak prolapsusu), 1 hastada orta aort yetersizliği saptanmıştır. İleri derecede aort veya mitral yetersizliğine rastlanmamıştır. Sadece 2 hastada hafif aort kapak darlığı görülmüştür.^[169]

Kalp yetersizliği semptomları, mevcut ESC tavsiyelerine göre tedavi edilmelidir. Olguların büyük bölümünde KEF-KY vardır. Konjesyon varlığında diüretiklerin dikkatle kullanılması önerilir. Diyastolik disfonksiyon nedeniyle bu olgular önyük bağımlı olduklarından diüretik tedavi ile debide azalma ve hipotansiyon gelişebileceği akılda tutulmalı ve diüretik dozu tedricen artırılmalıdır. Fabry hastaları sinüs ve AV düğüm disfonksiyonuna eğilimli olduğundan, beta-blokerler ve ivabradin dikkatli kullanılmalı ve tekrarlanan ritim Holter kayıtları kullanılarak izlenmelidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) ve minerelkortikoid reseptör antagonistleri sistolik disfonksiyonu olan hastalarda endikedir. Bu ilaçları kullanırken nefropatili hastalarda hiperkalemiye ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine dikkat edilmelidir. Semptomatik KEF-KY olgularında spironolakton kullanımı düşünülebilir. Sakubitril / valsartan kullanımı ile ilgili deneyim mevcut değildir.

Kalp pili olan hastalarda, fizyolojik olmayan sağ ventriküler pacing'in uzun vadeli etkileri konusunda bir endişe vardır. Özellikle sistolik disfonksiyonu olan hastalarda resenkronizasyon tedavisi düşünülebilir.

Klasik Fabry hastalığında, kalp yetersizliğine bağlı ödemden ziyade lenfödem veya böbrek hastalığına bağlı periferik ödem olur. Bu durumlarda genellikle diüretik tedaviye yanıt vermez.^[74]

Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun neden olduğu egzersiz semptomları olan hastalar, HKMP ile ilgili ESC kılavuzlarına göre yönetilmelidir. Bununla birlikte, Fabry hastaları semptomatik bradikardi geliştirmeye yatkın olabileceği için AV düğüm iletimini etkileyen ilaçlar (beta-bloker, verapamil, dizopiramid) dikkatli kullanılmalıdır. Ek olarak, disopramid tedavisinde böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlaması gerekir. Disopramidin, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan Fabry hastalarına özel kullanımı ile ilgili bilgi mevcut değildir. Septum küçültücü tedaviler (alkol septal ablasyon ve miyektomi) tıbbi tedaviye dirençli semptomatik Fabry hastalarında başarıyla gerçekleştirilmiştir.^[170,171]

Güncel kalp nakli için listeleme tavsiyelerinde Fabry hastalığı ile ilgili doğrudan öneri mevcut değildir. Olgu bildirimleri şeklinde kalp ve/veya böbrek nakli uygulanmış Fabry hastaları mevcuttur. Vericide alfa galaktozidaz enzim aktivitesinin normal ve nakledilecek organda Gb3 birikiminin olmadığı gösterildiğinde, son dönem kalp yetersizliği hastalarında kalp nakli düşünülebilir. Enzim replasman tedavisinin, ileri derecede kalp veya böbrek yetersizliği olan hastalardaki etkisi sınırlıdır. Bu hastalarda organ nakli ömrün uzaması açısından bir şanstır. Kalp nakli sonrası Gb3 birikimini önlemek için ERT'ye devam edilmelidir. Bir hastada nakil sonrası 1. yılda yapılan miyokard biyopsisinde Gb3 birikiminin olmadığı gösterilmiştir.^[172] Kalp ve böbrek naklinin aynı anda başarıyla yapıldığı ve takip edildiği Fabry hastaları mevcuttur.^[173] Sol ventrikül destekleyici yapay kalp cihazları ile ilgili bilgi mevcut değildir. Diğer HKMP fenokopilerinde olduğu gibi, sol ventrikül kavitesi eğer küçük ise problem oluşturabilir. Genişlemiş sol ventriküllerde destekleyici yapay kalp cihazları bir seçenek olabilir.

b. Kalp hipertrofisi tedavisi

Fabry hastalığında SVH'nin temel nedeni lizozomlardaki Gb3 birikimidir. Ayrıca hipertrofi uyarıcı büyüme faktörleri ve ekstraselüler alan yeniden şekillenmesi hipertrofide etken olabilir.^[174] Dolayısıyla hipertrofinin gerilemesini sağlamak veya ilerlemesini önlemek için Gb3 birikimini önlemek gerekir. ERT'nin miyokard hipertrofisi üzerine olan etkisi ile ilgili birçok ekokardiyografi ve MRG çalışması vardır. Bu çalışmaların bir kısmında sol ventrikül kütlelerinde azalma, bir kısmında artma olurken, bazı çalışmalarda da değişiklik saptanmamıştır.^[175] Sol ventrikül kütlelerinin ve bu kütledeki değişimin kardiyak MRG ile

daha doğru tespit edildiğini biliyoruz.

ERT alan 100 hastanın ortalama 2.5 yıl takip edildiği bir çalışmada, kadın ve erkeklerde sol ventrikül kütlelerinde azalma izlenmezken, daha hafif hastalığı olan kadınlarda kütledeki artış hızının daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca natif T1 değerinde her iki cinsiyette düzelme (artış) olurken, bu artış kadınlarda daha fazla izlenmiştir.^[176] Bu bulgular ERT'ye hastalık ilerlemeden başlanması uygun olacağını düşündürmektedir.

Fabry hastalarında miyokard hipertrofisinin bir nedeni de hipertansiyondur. Aslında bu hasta grubunda hipertansiyon prevalansı oldukça yüksektir. Glomerüler filtrasyon hızı 90 mL/dk/1.73 m² nin üstünde olan (normal renal fonksiyon) Fabry hastalarının %36'sında, renal fonksiyonlara bakılmaksızın (düşük glomerüler filtrasyon hızı, diyaliz ve böbrek nakil hastaları dahil) değerlendirildiğinde %53'ünde hipertansiyon saptanmıştır. O nedenle Fabry tarama çalışmalarında hipertansiyon hastaları dışlanmamalıdır ve miyokard hipertrofisine katkıda bulunacağından antihipertansif tedavi dikkatle ayarlanmalıdır. Böbrek yetersizliği olan hastalarda kan basıncı 130/80 mmHg'nin altına çekilmelidir.^[113]

11.3 Eşlik eden diğer durum ve organ tutulumlarının tedavisi – Gökhan Kahveci

a. Nörolojik bulguların tedavisi

Kronik nöropatik ağrılar 2. dekatda başlar ve yaşam kalitesini oldukça olumsuz etkiler. Ağruların önlenmesinde gabapentin, karbamazepin ve amiltriptilin kullanılabilir. Narkotik ve nonsteroidal antiinflamatuar ajanlar Fabry hastalığında olan nöropatik ağrılara karşı etkisizdir. Özellikle nonsteroidler etkisiz olduğu gibi renal hasarlanmayı kolaylaştırır.^[177]

Fabry hastalığında serebral tutulum, esas olarak etkilenen erkeklerde ve dişi taşıyıcılarda vaskülopatiyeye (genişleyici arteriyopatiye) bağlıdır ve patoloji hemen hemen her zaman iskemik nedenlidir. İnmeden primer veya sekonder korunmada klopidogrel, aspirin veya dipiridamol tek başına kullanılabilir.^[178]

Veriler, Fabry hastalığı için ERT'nin nöropatik ağrıyı azalttığını ancak inme riskini azaltmadığını göstermektedir.^[179]

b. Renal tutulumuna ait bulguların tedavisi

Enzim replasman tedavisinin (ERT) yanı sıra, hipertansif hastalar bir ACE inhibitörü veya ARB gibi

bir renin-anjiyotensin sistemi (RAS) inhibitörü almaktadır. Ek olarak, hastalar kronik böbrek hastalığı ve gerektiğinde diyaliz ve / veya transplantasyon komplikasyonları için standart bakım almalıdır.

Hipertansiyondan bağımsız olarak Fabry hastalarında RAS inhibitörü kullanımının faydası kanıtlanmamıştır. 5 yıllık bir takipte RAS inhibitörü kullananlarda kullanmayanlara göre eGFR de düşme ve proteinüride farklılık saptanmamıştır.^[180] Öte yandan ERT, anjiyotensin dönüştürücü enzimi doğrudan inhibe ederek RAS inhibitörlerinin yararlı etkilerini azaltabilir.^[181]

Son dönem böbrek yetersizliği aşamasında diyaliz ve böbrek nakli Fabry hastaları için bir seçenektir. Ancak, 1975 ve 1993 yılları arasında renal replasman tedavisi başlanan hastaları tanımlayan Avrupa Renal Birliği-Avrupa Diyaliz ve Transplant Derneği raporunda, Fabry hastaları arasında diyalizde beş yıllık sağkalım, genel diyaliz popülasyonuna kıyasla daha düşük saptanmıştır (%41'e karşı %68).^[182]

12.0 FABRY HASTALIĞININ SPESİFİK TEDAVİSİ – Ebru Özpelit

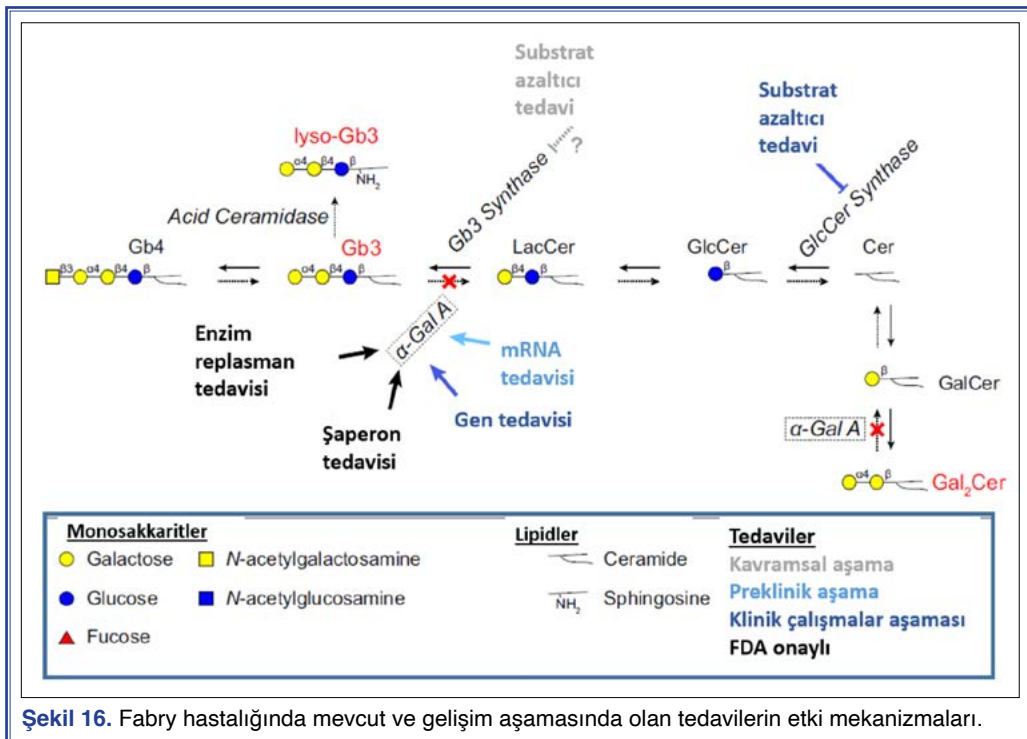
Erişkin Fabry hastalarında tedavinin başlıca amacı, geri dönüşümü olmayan doku hasarı ve organ ye-

tersizliğine progresyonu önlemektir. Bunun dışında doku hasarı kaynaklı belirtileri tedavi etmek, hastaların yaşam kalitelerini arttırmak açısından önemlidir. Günümüzde Fabry hastalığının tedavisinde kullanılan başlıca iki modalite bulunmaktadır; ERT ve şaperon tedavisi. Bunların dışında gündemde olan substrat azaltıcı tedavi, mRNA temelli tedaviler ve gen tedavileri henüz gelişim aşamasındaki tedavilerdir (Şekil 16).

12.1 Enzim replasman tedavisi

Günümüzde piyasada halihazırda agalsidaz alfa (Replagal®, Shire HGT) ve agalsidaz beta (Fabrazyme®, Sanofi Genzyme) formunda bulunmaktadır (Şekil 17). Agalsidaz alfa, iki haftada bir intravenöz (IV) infüzyonla 0.2 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verilmektedir ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından henüz onaylanmamış olsa da tüm dünyada birçok ülkede onaylıdır.^[183] Agalsidaz beta, 2 haftada bir IV infüzyon olarak 1.0 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanmaktadır^[184] ve Avrupa, ABD ve diğer birçok ülkede onaylıdır. 2014 yılında ISU Abxis (Seongnam-si, Gyeonggido, Güney Kore), ISU Global tarafından üretilen bir agalsidaz beta olan Fabagal®, yalnızca Güney Kore'de onaylanmıştır.^[185]

Enzim replasman tedavisi, özellikle erken dönemde, organ disfonksiyonu gelişmeden başlanırsa oldukça etkili bir tedavidir. Ancak 2 haftada bir IV olarak



Şekil 16. Fabry hastalığında mevcut ve gelişim aşamasında olan tedavilerin etki mekanizmaları.



verilmesi, pahalı olması, allerjik reaksiyon riski ve zamanla antikor gelişimine bağlı biyoyararlanımının düşmesi gibi nedenlerle uzun dönemde istikrarlı bir şekilde verilmesi güç bir tedavidir. Bu nedenle ERT'ye başlama kararı çok dikkatlice alınmalıdır. Özellikle doku ya da organ tutulumunun çok net olmadığı asemptomatik ya da az semptomlu bireylerde, genetik mutasyon klasik Fabry mutasyonlarından biri değilse, genel öneri ERT'ye başlanmaması şeklindedir. Avrupa Fabry çalışma grubu tarafından geliştirilen ERT'yi başlatma ve bırakma kılavuzları,^[86] ERT'nin, asemptomatik, klasik mutasyonlu erkeklerde de düşünülmesi gerektiğine işaret etmektedir. Dolayısıyla erkek bir hastada klasik mutasyon saptanırsa, semptom ve organ tutulumuna bakılmaksızın ERT'ye direkt başlanabilir.^[86] Non klasik ya da VUS mutasyonlu tüm hastalarda ve de klasik mutasyonlu kadın hastalarda ise Fabry ile ilişkili semptom ve organ tutulumunun gösterilmesi ERT'ye başlamak için mutlak şarttır. Burada kritik konu semptomların Fabry hastalığı ile ilişkilendirilmesidir. Fabry multisistem tutulumlu bir hastalık olduğu için, çok farklı ve özgül olmayan semptom ve bulgularla da seyrebilmektedir. Bu durumda ERT'ye başlamadan önce, hastanın semptomlarının gerçekten Fabry hastalığına bağlı olduğundan emin olmak gerekmektedir. Bunun için kan lyzo-Gb3 düzeylerine bakılması ve organ biyopsisi yapılması gerekli olabilir. Hastanın semptomunu açıklayacak alternatif bir tanı yoksa, yüksek lyzo-Gb3 düzeyleri ve/veya dokuda Gb-3 inklüzyon cisimciklerinin varlığı ERT için endikasyon oluşturur. Fabry hastalarında, takip eden hekimler ERT tedavisine başlamama ve tedaviye son verme endikas-

yonlarını da mutlaka bilmelidir (Tablo 9).

ERT tedavisine başlanmaması gereken durumlar 4:

1. Sadece kardiyak tutulumlu hastalarda, yaygın miyokardiyal fibrozis ile birlikte ileri evre kalp hastalığı varsa
2. Renal transplantasyonun mümkün olmadığı ciddi böbrek yetmezlikli hastada, eşlik eden ileri evre kalp yetersizliği varsa
3. Son evre Fabry hastalığına ya da komorbiditelere bağlı beklenen yaşam süresi 1 yıldan az ise.
4. Herhangi bir sebebe bağlı bilişsel fonksiyonlarda ciddi kayıp varlığı

Enzim replasman tedavisi alan bir hastada tedaviyi sonlandırma endikasyonları 4 ise, yukarıda sıralanan 4 kritere ilaveten, hastada tedaviye ciddi uyumsuzluk olması, infüzyon sırasında ciddi allerjik reaksiyonlarının olması, maksimum destek tedavisine rağmen nöropatik ağrıda gerileme olmamasıdır.

Enzim replasman tedavisinin kardiyak sonuçları üzerine uzun dönem etkilerine yönelik kısıtlı veriler mevcuttur. Bu çalışmaların genel sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

1. ERT tedavisi sol ventrikül hipertrofinin ilerlemesini azaltır.^[186]
2. ERT tedavisi, kalp yetmezliğe gidişi azaltır, fonksiyonel kapasitede artış sağlar.^[187]
3. ERT tedavisi fibrozis gelişmeden başlanırsa,

Tablo 9. Fabry hastalarında enzim replasman tedavisinin uygun kullanımına ilişkin öneriler^[86]**ERT başlama endikasyonları:**

1. Klasik mutasyonlu erkek hasta (semptomatik ya da asemptomatik)
2. Klasik mutasyonlu kadın hasta:
 - semptomatik ise
 - asemptomatik hastada Fabry ile ilişkili organ tutulumu gösterilebildiyse (Biyopsi ya da lyso-Gb3 düzeyleri ile) ve bulgulardan sorumlu alternatif bir tanı yok ise
3. Nonklasik ya da VUS mutasyonlu hastalar
4. Fabry ile ilişkili organ tutulumu gösterilebildiyse (Biyopsi ya da lyso-Gb3 düzeyleri ile) ve bulgulardan sorumlu alternatif bir tanı yok ise

ERT başlanmaması gereken durumlar:

1. Sadece kardiyak tutulumlu hastalarda, yaygın miyokardiyal fibrozis ile birlikte ileri evre kalp hastalığı varsa
2. Renal transplantasyonun mümkün olmadığı ciddi böbrek yetmezlikli hastada, eşlik eden ileri evre kalp yetmezliği varsa
3. Son evre Fabry hastalığına ya da komorbiditelerle bağlı beklenen yaşam süresi 1 yıldan az ise.
4. Herhangi bir sebebe bağlı bilişsel fonksiyonlarda ciddi kayıp varlığı

ERT alan bir hastada tedaviyi sonlandırma endikasyonları

1. Tedaviye başlanmamasını gerektiren yukarıda sıralanan 4 kritere ilaveten,
2. Tedaviye ciddi uyumsuzluk olması,
3. İnfüzyon sırasında ciddi allerjik reaksiyonların olması,
4. Maksimum destek tedavisine rağmen nöropatik ağrıda gerileme olmaması

survivi uzatabilir, aritmik olayları azaltabilir.^[34]

‘Enzim replasman tedavisi altındaki hastalar nasıl takip edilmelidir?’ sorusu, Fabry hastalığında bir diğer önemli noktadır. Hastalığın progresyonu, tedaviye yanıt, tedavi ile ilişkili komplikasyonlar ve semptomatik yanıt açısından hastalar periyodik olarak değerlendirilmelidir. Genel öneriler, hastaların her vizitte semptom, yaşam kalitesi, GIS bulguları, psikolojik durumları açısından sorgulanması, yıllık olarak da organ tutulumları açısından ilgili bölümlerce ayrıntılı değerlendirilmesi yönündedir. Dolayısıyla kardiyak yönden hastalar

asemptomatik dahi olsa, yılda bir EKG-EKO-Holter EKG, NTproBNP/BNP ve troponin, 2–3 yılda bir ise kardiyak MRG değerlendirmeleri yapılmalıdır.^[29]

Tedaviye yanıtı değerlendirmede bir diğer noktada, enzime karşı gelişen antikorlardır. Uzun süreli tedavilerde hastalarda IgG antikorunun oluşumu yaygın olarak bildirilmiştir.^[188] Her ne kadar antikor oluşumu açısından hastaların periyodik olarak taranması önerilse de, antikor testlerinin standardize olmaması, eşik değer açısından farklı çalışmalarda farklı kriterlerin kullanılması ve antikor oluşumu ile tedavi etkinliği arasındaki ilişkiye dair yetersiz veri gibi nedenlerle antikor taraması rutin uygulamada sık olarak yapılmamaktadır. Bu konuda uluslararası standardize testlere ihtiyaç vardır. Enzim preparatları arasında antikor oluşumu açısından belirgin fark yoktur. Oluşan antikorların her iki preparata da çapraz reaksiyon gösterdiği kanıtlanmıştır.^[188]

12.2 Fabry hastalığında moleküler şaperon tedavisi

Moleküler şaperonlar, Fabry hastalığının spesifik tedavisinde umut vadeden bir diğer tedavi yolağıdır. Mutasyona uğramış enzimi hücre içindeki hatalı katlanma ve bozulmaya karşı koruyarak reziduel enzim etkinliğini arttırmak için tasarlanmış moleküllerdir. Migalastat günümüzde Fabry hastalığında etkinliği kanıtlanmış ve klinik kullanımda olan tek şaperon tedavi ajanıdır. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada’da >18 yaş, diğer ülkelerde >16 yaşta Migalastat tedavisi için uygun genetik mutasyona sahip Fabry hastalarında kullanımı onaylanmıştır.^[189] Fabry hastalığından sorumlu olan yaklaşık 1000’in üzerinde GLA mutasyonunun %35–50’inin Migalastat tedavisi için uygun olduğu bildirilmiştir.^[190]

Migalastat 123 mg (Galafold™), her iki günde bir oral olarak uygulanan bir tedavidir (Tablo 10).

Tablo 10. Fabry hastalığında moleküler şaperon tedavisi Migalastat’ın kullanım ilkeleri

- Oral kullanım: 123 mg-her iki günde bir
- ERT ile beraber kullanılmaz
- Sadece Migalastat tedavisi için uygun mutasyonlu hastalarda kullanılır.
(<http://www.galafoldamenabilitytable.com>)
- İleri evre KBY ya da diyaliz hastalarında kullanımı önerilmiyor.

Yemekten en az 2 saat önce alınması önerilmektedir. Migalastat tedavisi için uygun mutasyona sahip olmayan kişilerde kullanılması önerilmemektedir. Tedavi için uygun mutasyonların listesine (<http://www.gala-foldamenabilitytable.com>) web sitesinden ulaşılabilmektedir.^[190] İleri evre böbrek yetersizliği olan (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) ya da diyalize giren hastalarda kullanılması önerilmemektedir.^[191] Bir diğer önemli nokta da, ERT ile beraber verilmemesi gerektiğidir.^[191] Dolayısıyla, Migalastat, ERT'ye alternatif bir tedavidir. Bugüne dek Migalastat'ın klinik etkinliğine yönelik iki büyük randomize kontrollü çalışma yürütülmüştür. FACET çalışmasında, hiç ERT almamış ya da son 6 ayda ERT almamış hastalar plasebo ve Migalastat koluna ayrılmış ve böbrek biyopsisinde Gb-3 inklüzyon cisimcikleri sayısı açısından karşılaştırılmıştır.^[192] Altıncı ayın sonunda her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak Migalastat için uygun mutasyona sahip hastalarda, Migalastat tedavisi ile plaseboya kıyasla Migalastat kolunda Gb-3 inklüzyon cisimciklerinde anlamlı azalma gösterilmiştir. ATTRACT çalışmasında ise, hastalara önce 12 aylık bir ERT tedavisi uygulandıktan sonra, ERT ya da Migalastat kollarına randomize olmuşlar, GFR ve ekokardiyografik bulgular yönünden karşılaştırılmışlardır. Her iki kol arasında GFR değerleri arasında fark saptanmazken, sol ventrikül kitle indeksinde Migalastat kolunda ERT'ye göre anlamlı azalma sağlanmıştır.^[193] Bu klinik çalışmalar ile Migalastat'ın kolay tolere edilen ve güvenilir bir ajan olduğu da ortaya konmuştur.

12.3 Fabry hastalığında substrat azaltıcı tedavi

Substrat azaltıcı tedaviler, Fabry hastalığında gelişim aşamasında olan bir diğer tedavi yolağıdır. Bu ajanlar glucosylceramide sentaz enzimini inhibe ederek, Gb3 sentezini azaltmayı hedefler. Günümüzde bu yolağa etkili ve klinik aşamada test edilen İbiglustat ve Lucerastat, prelinik aşamada test edilen ise Miglustat ve Eligustat molekülleri bulunmaktadır. Ancak bu ajanlar ile ilgili bir takım güvenlik sorunları mevcuttur.^[48] Glucosylceramide sentaz enziminin inhibisyonu lyso-Gb3 oluşumunu engellerken, glucosylceramide, lactosylceramide, intestinal disaccharidase gibi özellikle sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde önemli fonksiyonları olan pek çok molekülün de oluşmasını engeller. Dolayısıyla bu ajanlarla, titreme, kilo kaybı, ishal gibi çeşitli yan etkiler bildirilmiştir.^[48] Bu nedenle substrat azaltıcı tedavide spesifik olarak Gb-3 sentezini inhibe edecek ve diğer aşamalara

etki etmeyecek moleküllerin bulunması hedeflenmektedir (Şekil 16).

12.4 Fabry hastalığında gen tedavisi ve mRNA temelli tedaviler

Eksik olan enzimi genetik mühendislik ile yerini koymayı amaçlayan bu tedaviler Fabry ve benzeri hastalıklarda geleceğin tedavi modaliteleri olarak görülmektedir. Şu anda iki klinik çalışma ile Fabry hastalığında gen tedavisinin etkinliği araştırılmaktadır. Bu tedavilerde, önce hastadan CD34(+) kök hücreler toplanmakta, lentivirüs vektörleri kullanılarak bu hücrelerin α -Gal A enzimini üretmeleri sağlanmakta, daha sonra da bu hücreler hastaya otolog kök hücre transplantasyonu ile nakledilmektedir.^[48]

mRNA temelli tedaviler ise yine prelinik aşamada olan bir diğer tedavi seçeneğidir. Yakın gelecekte Fabry hastalarında birden fazla yolağı hedefleyen kombinasyon tedavilerinin kullanılması öngörülmektedir.

Kaynaklar

1. Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. Arch Cardiovasc Dis 2019;112:278-87.
2. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol 2017;28:1631-41.
3. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of underdiagnosed hemodialysis patients and identification of a renal variant phenotype. Kidney Int 2003;64:801-7.
4. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015;29:195-204.
5. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004;34:236-42.
6. Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. Rev Assoc Med Bras 2020;66(Suppl 1):S10-S16.
7. Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyzorek B, Gellert R, Imiela J, Kaźmierczak J, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: a position statement. Pol Arch Intern Med 2020;130:91-97.
8. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet 2006;79:31-40.
9. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolsky R, Huang AC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation

- c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat* 2009;30:1397-405.
- Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. *GeneReviews*. 2017; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>.
 - Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008;372:1427-35.
 - Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtländer T, Auinger M, et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1323-9.
 - Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, et al. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clin Exp Nephrol* 2016;20:284-93.
 - Frabasil J, Durand C, Sokn S, Gaggioli D, Carozza P, Carabaja R, et al. Prevalence of Fabry disease in male dialysis patients: Argentinean screening study. *JIMD Rep* 2019;48:45-52.
 - Jahan S, Sarathchandran S, Akhter S, Goldblatt J, Stark S, Crawford D, et al. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Western Australia Fabry disease screening study - the FORWARD study. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:10.
 - Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288-93.
 - Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:1407-11.
 - Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1047-53.
 - Ommen SR, Nishimura RA, Edwards WD. Fabry disease; a mimic for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Heart* 2003;89:929-30.
 - Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, Hermida-Prieto M, García-Honrubia A, Pérez I, et al. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2399-403.
 - Hagège AA, Caudron E, Damy T, Roudaut R, Millaire A, Etchecopar-Chevreuil C, et al; FOCUS study investigators. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart* 2011;97:131-6.
 - Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al; ACES study group. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart* 2011;97:1957-60.
 - Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1794-6.
 - Brouns R, Sheorajpanday R, Braxel E, Eyskens F, Baker R, Hughes D, et al. Middelheim Fabry Study (MiFaS): a retrospective Belgian study on the prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:479-84.
 - Baptista MV, Ferreira S, Pinho-E-Melo T, et al. Mutations of the GLA gene in young patients with stroke: the PORTY-STROKE study-screening genetic conditions in Portuguese young stroke patients. *Stroke* 2010;41:431-6.
 - Dubuc V, Moore DF, Gioia LC, Saposnik G, Selchen D, Lanthier S. Prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:1288-92.
 - Lee TH, Yang JT, Lee JD, Chang KC, Peng TI, Chang TY, et al. Genomic screening of Fabry disease in young stroke patients: the Taiwan experience and a review of the literature. *Eur J Neurol* 2019;26:553-5.
 - Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018;124:189-203.
 - Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018;123:416-427.
 - Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009;11:790-6.
 - Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al.; FOS Investigators. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009;46:548-52.
 - Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1093-9.
 - Oder D, Muentze J, Salinger T, Liu D, Hu K, Weidemann F, et al. Role of sudden cardiac death as end-stage complication in Fabry disease cardiomyopathy: Impact of primary and secondary prophylactic ICD therapy on long term outcome. *Eur Heart J* 2017;38:6421.
 - Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace* 2018;20:f153-f161.
 - Utsumi K, Kase R, Takata T, Sakuraba H, Matsui N, Saito H, et al. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clin Exp Nephrol* 2000;4:49-51.
 - Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry registry. *Stroke* 2009;40:788-94.
 - Kantola IM. Renal involvement in Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1435-37.
 - Talbot AS, Lewis NT, Nicholls KM. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. *Heart* 2015;101:287-93.
 - Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, Lemay R, Martins AM, Mauer M, et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2016;119:151-9.
 - Sheng S, Wu L, Nalleballe K, Sharma R, Brown A, Ranabothu S, et al. Fabry's disease and stroke: Effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) in stroke prevention, a

- review with meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2019;65:83-86.
41. Politei J, Alberton V, Amoreo O, Antongiovanni N, Aran MN, Baran M, et al. Clinical parameters, LysoGb3, podocyturia, and kidney biopsy in children with Fabry disease: is a correlation possible? *Pediatr Nephrol* 2018;33:2095-101.
 42. Hsu MJ, Chang FP, Lu YH, Hung SC, Wang YC, Yang AH, et al. Identification of lysosomal and extralysosomal globotriaosylceramide (Gb3) accumulations before the occurrence of typical pathological changes in the endomyocardial biopsies of Fabry disease patients. *Genet Med* 2019;21:224-32.
 43. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:2812-7.
 44. Masotti M, Delprete C, Dothel G, Donadio V, Rimondini R, Politei JM, et al. Altered globotriaosylceramide accumulation and mucosal neuronal fiber density in the colon of the Fabry disease mouse model. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31:e13529.
 45. Squillaro T, Antonucci I, Alessio N, Esposito A, Cipollaro M, Melone MAB, et al. Impact of lysosomal storage disorders on biology of mesenchymal stem cells: Evidences from in vitro silencing of glucocerebrosidase (GBA) and alpha-galactosidase A (GLA) enzymes. *J Cell Physiol* 2017;232:3454-67.
 46. Shou L, Shayman JA. Caveolin-associated accumulation of globotriaosylceramide in the vascular endothelium of alpha-galactosidase a null mice. *J Biol Chem* 2007;282:20960-7.
 47. Lucke T, Hoppner W, Schmidt E, Illsinger S, Das AM. Fabry Disease: Reduced activities of respiratory chain enzymes with decreased levels of energy-rich phosphates in fibroblasts. *Mol Genet Metab* 2004;82:93-7.
 48. Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2020;1864:129437.
 49. Heo SH, Kang E, Kim YM, Go H, Kim KY, Jung JY, et al. Fabry Disease: Characterization of the plasma proteome pre- and post-enzyme replacement therapy. *J Med Genet* 2017;54:771-80.
 50. Miller JJ, Aoki K, Moehring F, Murphy CA, O'Hara CL, Tiemeyer M, et al. Neuropathic pain in a Fabry disease rat model. *JCI Insight* 2018;3:e99171.
 51. Francesco PND, Mucci JM, Ceci R, Fossati CA, Rozenfeld PA. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide. *Mol Genet Metab* 2013;109:93-99.
 52. Uceyler N, Urlaub D, Mayer C, Uehlein S, Held M, Sommer C. Tumor necrosis factor- α links heat and inflammation with Fabry pain. *Mol Genet Metab* 2019;127:200-6.
 53. Kang JJ, Kaissarian NM, Desch KC, Kelly RJ, Shu L, Bodary PF, et al. Alpha-galactosidase A deficiency promotes von Willebrand factor secretion in models of Fabry disease. *Kidney Int* 2019;95:149-159.
 54. DeGraba T, Azhar S, Dignat-George F, Brown E, Boutiere B, Altarescu G, et al. Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol* 2000;47:229-33.
 55. Rozenfeld PA, Bolla MLA, Quieto P, Pisani A, Feriozzi S, Neuman P, et al. Pathogenesis of Fabry nephropathy: The pathways leading to fibrosis. *Mol Genet Metab* 2020;129:132-41.
 56. Sanchez Nino MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1797-802.
 57. Hofmann L, Hose D, Griesshammer A, Blum R, Döring F, Hajj SD, et al. Characterization of small fiber pathology in a mouse model of Fabry disease. *Elife* 2018;7:e39300.
 58. Ravarotto V, Carraro G, Pagnin E, Bertoldi G, Simioni F, Maiolino G, et al. Oxidative stress and the altered reaction to it in Fabry disease: A possible target for cardiovascular-renal remodeling? *PLoS One* 2018;13:e0204618.
 59. Shu L, Vivekanandan-Giri A, Pennathur S, Smid BE, Aerts JM, Hollak CE, et al. Establishing 3-nitrotyrosine as a biomarker for the vasculopathy of fabry disease. *Kidney Int* 2014;86:58-66.
 60. Frustaci A, Verardo R, Grande C, Galea N, Piselli P, Carbone I, et al. Immune-mediated myocarditis in Fabry Disease cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009052.
 61. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
 62. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;130:367-73.
 63. Akhtar MM, Elliott PM. Anderson-Fabry disease in heart failure. *Biophys Rev* 2018;10:1107-19.
 64. Schiffman R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:48-52.
 65. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, et al; FOS Investigators. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol* 2007;157:331-7.
 66. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations of Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979;97:671-6.
 67. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet* 2010;47:217-22.
 68. Elliott PM, Anastasakis A, Borger AM, Borggrefe M, Cecchi F, Charron F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.
 69. Gal A, Hughes AD, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis* 2011;34:509-14.
 70. Ortiz A, Germain PD, Desnick JR, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018;123:416-27.
 71. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28:1228-35.
 72. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2015;89:44-54.
 73. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygo-

- us Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007;9:34-45.
74. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, Akhtar MM, Anastasakis A, Hughes D, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1076-96.
 75. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Lüscher TF, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart* 2011;97:485-90.
 76. Namdar M, Steffel J, Jetzer S, Schmied C, Hürlimann D, Camici GG, Bayrak F, et al. Value of electrocardiogram in the differentiation of hypertensive heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, amyloidosis, and Fabry disease. *Am J Cardiol* 2012;109:587-93.
 77. Di Toro A, Favalli V, Arbustini E. Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19 Suppl 1:e1-e5.
 78. Namdar M. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. *Front Cardiovasc Med* 2016;3:7.
 79. Sheth KJ, Thomas JP Jr. Electrocardiograms in Fabry's disease. *J Electrocardiol* 1982;15:153-6.
 80. Suzuki M, Goto T, Kato R, Yamauchi K, Hayashi H. Combined atrioventricular block and sinus node dysfunction in Fabry's disease. *Am Heart J* 1990;120:438-40.
 81. O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Calcagnino M, Murphy E, et al. Incidence and predictors of anti-bradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace* 2011;13:1781-8.
 82. Smid B, Van der Tol L, Cecchi F, Elliot MP, Hughes DA, Linthorst EG, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Intern J Cardiol* 2014;177:400-8.
 83. Havranek S, Linhart A, Urbanova Z, Ramaswami U. Early cardiac changes in children with Anderson-Fabry disease. *JIMD Rep* 2013;11:53-64.
 84. Niemann M, Hartmann T, Namdar M, Breunig F, Beer M, Machann W, et al. Cross-sectional baseline analysis of electrocardiography in a large cohort of patients with untreated Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:873-9.
 85. Motwani M, Banyersad S, Woolfson P, Waldek S. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2012;107:197-202.
 86. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:36.
 87. Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, Winchester B. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:51-4.
 88. Sessa A, Meroni M, Battini G, Righetti M, Nebuloni M, Tosoni A, et al. Evolution of renal pathology in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2003;92:6-8.
 89. Kitagawa T, Ishige N, Suzuki K, Owada M, Ohashi T, Kobayashi M, et al. Non-invasive screening method for Fabry disease by measuring globotriaosylceramide in whole urine samples using tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2005;85:196-202.
 90. Chaves-Markman ÂV, Markman M, Calado EB, Pires RF, Santos-Veloso MAO, Pereira CMF, et al. GLA Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy with a New Variant Description: Is it Fabry's Disease? *Arq Bras Cardiol* 2019;113:77-84.
 91. Niemann M, Rolfs A, Störk S, Bijmens B, Breunig F, Beer M, et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:8-16.
 92. Altarescu G, Chicco G, Whybra C, Delgado-Sanchez S, Sharon N, Beck M, et al. Correlation between interleukin-6 promoter and C-reactive protein (CRP) polymorphisms and CRP levels with the Mainz Severity Score Index for Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:117-23.
 93. Coats CJ, Parisi V, Ramos M, Janagarajan K, O'Mahony C, Dawnay A, et al. Role of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement in diagnosis of cardiac involvement in patients with anderson-fabry disease. *Am J Cardiol* 2013;111:111-17.
 94. Torralba-Cabeza MÁ, Olivera S, Hughes DA, Pastores GM, Mateo RN, Pérez-Calvo JI. Cystatin C and NT-proBNP as prognostic biomarkers in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2011;104:301-7.
 95. Seydelmann N, Liu D, Krämer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002839.
 96. Tanislav C, Guenduez D, Liebetrau C, Giese AK, Eichler S, Sieweke N, et al. Cardiac Troponin I: A Valuable Biomarker Indicating the Cardiac Involvement in Fabry Disease. *PLoS ONE* 2016;11:e0157640.
 97. Tanislav C, Feustel A, Franzen W, Wüsten O, Schneider C, Reichenberger F, et al. Persistent increase in cardiac troponin I in Fabry disease: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:6.
 98. Weidemann F, Maier SK, Störk S, Brunner T, Liu D, Hu K, et al. Usefulness of an Implantable Loop Recorder to Detect Clinically Relevant Arrhythmias in Patients With Advanced Fabry Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:264-74.
 99. Krämer J, Niemann M, Störk S, Frantz S, Beer M, Ertl G, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol* 2014;114:895-90.
 100. Pavlu L, Kocourkova L, Taborsky M, Petrakova J. Ventricular tachycardia: a presentation of Fabry disease case report. *Eur Heart J Case Rep* 2019;3:1-4.
 101. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, Abdel-Gadir A, Baig S, Sado DM, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(8 Pt 2):1673-83.
 102. Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. *Cardiovasc Pathol* 2011;20:8-14.
 103. Boutouyrie P, Laurent S, Laloux B, Lidove O, Grunfeld JP, Germain DP. Arterial remodelling in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:62-6.
 104. Nicholls K. Increased arterial stiffness is associated with high cardiovascular mortality in male Fabry patients. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:885-9.
 105. Kozor R, Grieve SM, Tchan MC, Callaghan F, Hamilton-Craig C, Denaro C, et al. Cardiac involvement in genotype-posi-

- tive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR. *Heart* 2016;102:298-302.
106. Yeung DF, Sirrs S, Tsang MYC, Gin K, Luong C, Jue J, et al. Echocardiographic Assessment of Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:639-649.e2.
 107. Militaru S, Gingham C, Popescu BA, Saftoiu A, Linhart A, Jurcut R. Multimodality imaging in Fabry cardiomyopathy: from early diagnosis to therapeutic targets. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1313-22.
 108. Labombarda F, Saloux E, Milesi G, Bienvenu B. Loss of base-to-apex circumferential strain gradient: A specific pattern of Fabry cardiomyopathy?. *Echocardiography* 2017;34:504-10.
 109. De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Pieroni M, Perseghin G, Chimenti C, et al. Delayed-enhanced cardiac MRI for differentiation of Fabry's disease from symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:W97-102.
 110. Taylor RJ, Umar F, Lin EL, Ahmed A, Moody WE, Mazur W, et al. Mechanical effects of left ventricular midwall fibrosis in non-ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:1.
 111. Graziani F, Laurito M, Pieroni M, Pennestrì F, Lanza GA, Coluccia V, et al. Right Ventricular Hypertrophy, Systolic Function, and Disease Severity in Anderson-Fabry Disease: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:282-291.
 112. Pichette M, Serri K, Pagé M, Di LZ, Bichet DG, Poulin F. Impaired Left Atrial Function in Fabry Disease: A Longitudinal Speckle-Tracking Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:170-179.e2.
 113. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, et al. Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *Am J Hypertens* 2006;19:782-7.
 114. Graziani F, Lillo R, Panaioli E, Spagnoletti G, Bruno I, Leccisotti L, et al. Massive Coronary Microvascular Dysfunction in Severe Anderson-Fabry Disease Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009104.
 115. Monney P, Qanadli SD, Hajdu S, Tran C, Schwitter J, Dormond O, et al. Ascending aortic remodelling in Fabry disease after long-term enzyme replacement therapy. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14517.
 116. Barbey F, Qanadli SD, Juli C, Brakch N, Palacek T, Rizzo E, et al. Aortic remodelling in Fabry disease. *Eur Heart J* 2010;31:347-53.
 117. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM, Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:479-82.
 118. Hsu TR, Hung SC, Chang FP, Yu WC, Sung SH, Hsu CL, et al. Later Onset Fabry Disease, Cardiac Damage Progress in Silence: Experience With a Highly Prevalent Mutation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2554-63.
 119. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:592-601.
 120. Thompson RB, Chow K, Khan A, Chan A, Shanks M, Paterson I, et al. T1 mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for Fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:637-45.
 121. Deva DP, Hanneman K, Li Q, Ng MY, Wasim S, Morel C, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:14.
 122. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:89.
 123. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K. Pooled summary of native T1 value and extracellular volume with MOLLI variant sequences in normal subjects and patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020;36:325-36.
 124. Sirrs S, Hollak C, Merkel M, Sechi A, Glamuzina E, Janssen MC, et al. The Frequencies of Different Inborn Errors of Metabolism in Adult Metabolic Centres: Report from the SSIEM Adult Metabolic Physicians Group. *JIMD Rep* 2016;27:85-91.
 125. Pan X, Ouyang Y, Wang Z, Ren H, Shen P, Wang W, et al. Genotype: a crucial but not unique factor affecting the clinical phenotypes in Fabry disease. *PLoS One* 2016;11:e0161330.
 126. Georgiou T, Mavrikiou G, Alexandrou A, Spanou-Aristidou E, Savva I, Christodoulides T, et al. Novel GLA Deletion in a Cypriot Female Presenting with Cornea Verticillata. *Case Rep Genet* 2016;2016:5208312.
 127. Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6:492-503.
 128. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis* 2007;30:184-92.
 129. Beirao I, Cabrita A, Torres M, Silva F, Aguilar P, Gomes AM. Anderson-Fabry Disease: A Rare Disease That Mimics Common Cardiac, Neurological, Renal, and Other Disorders: Approach for the Differential Diagnosis and Follow-Up. *J Inborn Errors Metab Screen* 2016;4:1-11.
 130. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139:1101-8.
 131. Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, et al. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. *Eur Heart J* 2010;31:1088-97.
 132. Morita H, Larson MG, Barr SC, Vasan RS, O'Donnell CJ, Hirschhorn JN, et al. Single-gene mutations and increased left ventricular wall thickness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006;113:2697-705.
 133. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007;93:528.
 134. Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hypertrophic-cardiomyopathy-clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation> Accessed date: December 25, 2020.
 135. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB,

- Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:553-576.
136. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (LightChain) Cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1323-41.
137. Zhao L, Fang Q. Recent advances in the noninvasive strategies of cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2016;21:703-21.
138. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Störk S, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1066-72.
139. Walter J, Baumgartner MR, Saudubray JM. Chapter 5: The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. In: *Inborn metabolic disease diagnosis and treatment* 6th ed. Berlin: 2016. p. 131-2.
140. Hirschhorn R, Reuser A. Glycogen storage disease type II: Acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3389.
141. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99-109.
142. Sugie K, Komaki H, Eura N, Shiota T, Onoue K, Tsukaguchi H, et al. A nationwide survey on Danon disease in Japan. *Int J Mol Sci* 2018;19:3507.
143. Porto AG, Brun F, Severini GM, Losurdo P, Fabris E, Taylor MRG, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003121.
144. Cheung PC, Salt IP, Davies SP, Hardie DG, Carling D. Characterization of AMP-activated protein kinase gamma-subunit isoforms and their role in AMP binding. *Biochem J* 2000;346 Pt 3(Pt 3):659-69.
145. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med* 2016;3:25.
146. Sengers RC, Trijbels JM, Willems JL, Daniels O, Stadhouders AM. Congenital cataract and mitochondrial myopathy of skeletal and heart muscle associated with lactic acidosis after exercise. *J Pediatr* 1975;86:873-80.
147. Walter J, Baumgartner MR, Saudubray JM. Chapter 12: Disorders of Mitochondrial Fatty Acid Oxidation & Riboflavin Metabolism In: *Inborn metabolic disease diagnosis and treatment*. 6th ed. Berlin: 2016. p. 202-13.
148. Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, Alkubeysi M, Raizada V. Heart disease in Friedreich's ataxia. *World J Cardiol* 2019;11:1-12.
149. Sacchetto C, Sequeira V, Bertero E, Dudek J, Maack C, Calore M. Metabolic Alterations in Inherited Cardiomyopathies. *J Clin Med* 2019;8:2195.
150. Frustaci A, Morgante E, Russo MA, Scopelliti F, Grande C, Verardo R, et al. Pathology and function of conduction tissue in Fabry disease cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:799-805.
151. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace* 2015;17:1601-87.
152. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease. *Heart* 2015;101:961-6.
153. Weidemann F, Maier SK, Störk S, Brunner T, Liu D, Hu K, et al. Usefulness of an Implantable Loop Recorder to Detect Clinically Relevant Arrhythmias in Patients With Advanced Fabry Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:264-74.
154. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005;96:842-6.
155. Patel V, O'Mahony C, Hughes D, Rahman MS, Coats C, Murphy E, et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry disease. *Heart* 2015;101:961-6.
156. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992;68:323-325.
157. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol* 2008;51:50-9.
158. Vijapurapu R, Geberhiwot T, Jovanovic A, Baig S, Nordin S, Kozor R, et al. Study of indications for cardiac device implantation and utilisation in Fabry cardiomyopathy. *Heart* 2019;105:1825-31.
159. Pinderski LJ, Strotman J. Congestive heart failure in Fabry cardiomyopathy: natural history experience in an international cohort of 1,448 patients. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:S70.
160. Nordin S, Kozor R, Bulluck H, Castelletti S, Rosmini S, Abdel-Gadir A, et al. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1707-8.
161. Higashi H, Yamagata K, Noda T, Satomi K. Endocardial and epicardial substrates of ventricular tachycardia in a patient with Fabry disease. *Heart Rhythm* 2011;8:133-6.
162. Roberts PR, Allen S, Betts T, Morgan JM, Urban JF, Whitman T, et al. Increased defibrillation threshold with right-sided active pectoral can. *J Interv Card Electrophysiol* 2000;4:245-9.
163. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003;108:1299-301.
164. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008;94:153-8.
165. Pierre-Louis B, Kumar A, Frishman WH. Fabry disease: cardiac manifestations and therapeutic options. *Cardiol Rev* 2009;17:31-5.

166. Feldt-Rasmussen U. Fabry disease and early stroke. *Stroke Res Treat* 2011;2011:1-7.
167. Fernandez A, Politei J. Cardiac manifestation of Fabry disease: from hypertrophic cardiomyopathy to early diagnosis and treatment in patients without left ventricular hypertrophy. *J Inborn Err Metab* 2016;4:1-9.
168. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
169. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, et al. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:730-5.
170. Magage S, Linhart A, Bultas J, Vojacek J, Mates M, Palecek T, et al. Fabry disease: percutaneous transluminal septal myocardial ablation markedly improved symptomatic left ventricular hypertrophy and outflow tract obstruction in a classically affected male. *Echocardiography* 2005;22:333-9.
171. Blount JR, Wu JK, Martinez MW. Fabry's disease with LVOT obstruction: diagnosis and management. *J Card Surg* 2013;28:695-8.
172. Di Nora C, Livi U. Heart transplantation in cardiac storage diseases: data on Fabry disease and cardiac amyloidosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2020;25:211-7.
173. Tran Ba SN, Lidove O, Dorent R, Debauchez M, Nataf P, Delahousse M, et al. Combined heart and kidney transplantation in Fabry's disease: Long-term outcomes in two patients. *Rev Med Interne* 2017;38:137-42.
174. Barbey F, Brakch N, Linhart A, Rosenblatt-Velin N, Jeanrenaud X, Qanadli S, et al. Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:839-44.
175. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19:100454.
176. Vijapurapu R, Baig S, Nordin S, Augusto JB, Price AM, Wheelon N, et al. Longitudinal Assessment of Cardiac Involvement in Fabry Disease Using Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1850-2.
177. Schuller Y, Linthorst GE, Hollak CE, Van Schaik IN, Biestaarten M. Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease-a systematic review. *BMC Neurol* 2016;16:25.
178. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci* 2007;257:258-63.
179. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JT, Lemoine K, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab* 2014;111:499-506.
180. Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M; FOS Investigators. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:60-9.
181. Batista EC, Carvalho LR, Casarini DE, Carmona AK, dos Santos EL, da Silva ED, et al. ACE activity is modulated by the enzyme α -galactosidase A. *J Mol Med (Berl)* 2011;89:65-74.
182. Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, Briggs JD, Elinder CG, Mendel S, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 Suppl 7:4-20.
183. Replagal® Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf, (2014), Accessed date: October 19, 2017.
184. Fabrazyme® Prescribing Information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103979s51351bl.pdf, (2010), Accessed date: October 19, 2017.
185. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease (OMMBID). Available at: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62644837&jumpsectionID=62644922#1102896682>, Accessed date: October 19, 2017.
186. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al; Fabry Registry. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- β : data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013;15:958-65.
187. Lobo T, Morgan J, Bjorksten A, Nicholls K, Grigg L, Centra E, et al. Cardiovascular testing in Fabry disease: exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. *Intern Med J* 2008;38:407-14.
188. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004;66:1589-95.
189. National Institute for Health and Care Excellence. Migalastat for treating Fabry disease. 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/nc/st4>. Accessed: October 26, 2018.
190. Wu X, Katz E, Della Valle MC, Mascioli K, Flanagan JJ, Castelli JP, et al. A pharmacogenetic approach to identify mutant forms of α -galactosidase A that respond to a pharmacological chaperone for Fabry disease. *Hum Mutat* 2011;32:965-77.
191. Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med* 2017;19:430-8.
192. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545-55.
193. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54:288-296.