

Erişkin kalp hastalarında atlanan bir tanı: Fabry hastalığı

Fabry disease: An overlooked diagnosis in adult cardiac patients

Dr. Meral Kayıkçıoğlu,¹ Dr. Evrim Şimşek,¹ Dr. Sema Kalkan Uçar,² Dr. Selen Bayraktaroğlu,³
Dr. Hüseyin Onay,⁴ Dr. Eser Sözmen,⁵ Dr. Mahmut Çoker²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

Özet– Fabry hastalığı X’kromozomuna bağlı geçiş gösteren nadir bir glikosfingolipid birikim hastalığıdır. α -galaktosidaz enzim eksikliği sonucu sinir, böbrek, kalp ve cilt gibi birçok farklı dokuda globotriozilseramid birikimi ile sonuçlanan çoklu sistem hastalığıdır. Erkekler daha sık ve daha ciddi etkilense de heterozigot kadınlar da etkilenebilmekte, ancak bulgular daha geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Kalp tutulumu, sol ventrikül hipertrofisi, ileti sistemi bozuklukları, aritmiler, kapak bozuklukları ve kalp yetersizliği ile seyredebilmektedir. Hastalığın bir türü ise sadece kalp dokusunu tutmakta ve genellikle açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi ile ortaya çıkmaktadır. Fabry hastalığı olan iki olgu üzerinden hastalığın kalp tutulumu bulguları, semptomları ve geri dönüşümsüz doku hasarı gelişmeden enzim replasman tedavisine başlamak için erken tanının önemi tartışılacaktır.

İlk kez 1898 yılında tanımlanan Fabry-Anderson hastalığı α -galaktosidaz A (α -GLA) enziminin eksikliğine bağlı olarak tüm dokularda ve özellikle damar endotelinde biriken glikosfingolipidlerin (globotriozilseramid vb) ilerleyici hasarlanmaya yol açması ile karakterize lizozomal bir depo hastalığıdır.^[1] Tablo 1’de Fabry hastalığında görülen organ tutulumları ve klinik bulgular özetlenmiştir. Kardiyovasküler bulguların ön planda olması ve mortalitenin önemli bir belirleyicisi olması nedeniyle Fabry hastalığının kardiyologlar tarafından tanınması gerekmektedir. Ülkemizden Fabry hastalığı ile ilgili veriler nefrolojik, oftalmolojik ve dermatolojik tutulumları ile

Summary– Fabry disease is a rare, X-linked, lysosomal glycosphingolipid storage disorder. A deficiency of the enzyme alpha-galactosidase results in intracellular accumulation of globotriaosylceramide in multiple cell types, such as those of the nerves, kidneys, cardiac, and cutaneous tissues, leading to a multisystem disease. Male patients are more severely affected; however, heterozygous female patients may also be afflicted, though often the symptoms develop later. Cardiac involvement can include left ventricular hypertrophy, conduction abnormalities, arrhythmias, valvular abnormalities, and heart failure. A variant of the disease affects only cardiac tissue and mostly manifests as unexplained ventricular hypertrophy. Presently described are 2 cases of Fabry disease and the signs and symptoms of cardiac involvement, as well as the importance of early diagnosis to start enzyme replacement therapy before the development of irreversible tissue damage.

tanı konmuş az sayıda olgu sunumu ve hemodiyaliz hastalarında yapılan küçük tarama çalışmaları ile sınırlıdır.^[2,3] Bugüne dek Fabry hastalığının doğrudan kalp tutulumu hakkında ülkemizde bir yayın yapılmamıştır. Bu yazıda iki erişkin Fabry hastası sunularak hastalığın kalp tutulumuna dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Kısaltmalar:

α -GLA	α -galaktosidaz
EKG	Elektrokardiyografi
ERT	Enzim replasman tedavisi
IKD	İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör
İVS	İnterventriküler septum
KAG	Koroner anjiyografi
MKG	Manyetik rezonans görüntüleme
OMI	1. obtus marjinal
SağV	Sağ ventrikül
SolVH	Sol ventrikül hipertrofisi
VT	Ventriküler taşikardi

Geliş tarihi: 08.09.2016 Kabul tarihi: 09.02.2017

Yazışma adresi: Dr. Meral Kayıkçıoğlu. Gediz Caddesi, 11/2, Bornova, 35040 İzmir.

Tel: +90 232 - 374 62 78 e-posta: meral.kayikcioglu@gmail.com

© 2017 Türk Kardiyoloji Derneği



OLGU SUNUMU

Olgu 1- Altmış dokuz yaşında erkek hasta son iki aydır giderek artan efor anjinası ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden kalple ilgili yakınmalarla sık sık çeşitli sağlık kurumlarına başvurduğu, birkaç yıl ara ile üç kez koroner anjiyografi (KAG) yapıp tıbbi tedavi önerildiği öğrenildi. En son olarak iki yıl önce karın ağrısı ile başvurduğu bir merkezde akut koroner sendrom tanısı ile KAG yapılmış, 1. obtus marjinal (OM1) %100 tıkalı bulunup tıbbi tedavisi düzenlenmişti. Hasta kliniğimize başvurduğunda asetil salisilik asit, nitrat ve statin almaktaydı. Hastanın soy geçmişinde erkek kardeşinin hemodiyaliz hastası olduğu ve hemodiyaliz hastalarına yönelik bir kan taramasında hem ağabeyi hem de onun erkek torununa genetik bir hastalık tanısı (Fabry hastalığı) konduğu ama ailece tedaviyi reddettikleri öğrenildi.

Hasta, ilerleyici anjinal yakınmaları nedeniyle kararsız anjina pectoris ön tanısı ile koroner yoğun bakıma yatırıldı. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 2’de özetlenmiştir. Elektrokardiyografide (EKG) sinüs ritmi, uzamış PR intervali (300 ms), sol ön hemiblok ve sol ventrikül hipertrofisi (SolVH) (Skolow- Lyon indeksine göre V2 S dalgası ile V5 R dalgası toplamı 45 mm) V2-V4 derivasyonlarında R dalgası progresyon kaybı mevcuttu. KAG’de sirkümler arter proksimalinde %30 darlık, OM1’de %100 tıkanma, sol ana koroner arter, sol ön inen arter ve sağ koroner arterde plak saptandı. Ekokardiyografide biventriküler hipertrofi, sol ventrikül (SolV) diyastolik işlev bozukluğu ve ikinci derece mitral yetersizliği mevcuttu (Şekil 1a). Ejeksiyon fraksiyonu ve sistolik pulmoner arter basıncı normal olan olguda, doku Doppler incelemesinde inferiyor septum ve lateral duvar bazal bölümlerinde sistolik ve diyastolik hızlarda düşüş saptandı (Şekil 1b-c). Septum ve lateral duvar için yapılan deformasyon analizlerinde bazal bölgelerde daha belirgin olmak üzere orta bölgelerde de strain değerlerinin düşük olduğu görüldü (Şekil 1d). Hastada parasternal uzun aks kesitlerinde septumda “binary sign” olarak adlandırılan ve Fabry hastalığına özgü olabileceği belirtilen hiperekojen endokart ve miyokart ile endokart arasında hipoekojen ince sınırı olduğu görüntü mevcuttu (Şekil 1a).

Ekokardiyografide görülen tipik SolVH bulgusu ve aile öyküsü birleştirildiğinde hastaya Fabry hastalığı ön tanısı ise enzim düzeyi bakılması önerildi,

Tablo 1. Fabry hastalığında sistemik bulgular

Kardiyovasküler tutulum
Sol ventrikül hipertrofisi
Sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu
Atriyoventriküler iletim bozuklukları
Atriyal ve ventriküler aritmiler, ani kardiyak ölüm
Kalp kapaklarında yetersizlik
Aort dilatasyonu
Hipertansiyon
Cilt tutulumu
Anjiokeratom
Telenjektaziler
Hipohidroz
Reyno fenomeni
Nörolojik tutulum
Ağrı krizleri
Akroparestezi
Geçici iskemik atak-inme
Depresyon
Otonomik disfonksiyon (sıcak- soğuk intoleransı, ateş)
Renal tutulum
Mikroalbuminüri, proteinüri
Hematüri
Kronik böbrek yetersizliği
Odiyovestibüler
Sensorinöral işitme kaybı
Tinnitus
Vertigo
Oftalmik tutulum
Korneal opasiteler-kornea verticillata
İskemik optik nöropati
Pulmoner tutulum
Öksürük
Hava yolu obstrüksiyonu
Diffüzyon kapasitesinde azalma
Gastrointestinal sistem
Karın ağrısı
Dispepsi
Bulantı- kusma
Diyare
Diğer
Büyüme-gelişme geriliği
Kısa boy
Lenfadenopati
Anemi
Osteopeni-osteoporoz
Kemik avasküler nekrozu
Hipotiroidi

ancak hastaya daha önceden Fabry tanısı konduğu öğrenildi. Bunun üzerine yapılan kalbin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), interventriküler septum (İVS) kalınlığı 1.6 cm, inferior duvar 1.3 cm iken yan ve ön duvarlar kalınlıkları 0.9 cm ölçüldü. İnterventriküler septumda fokal perfüzyon defektleri saptandı. Geç kontrast incelemede apekse doğru aza-

Tablo 2. Fabry olgularının klinik özellikleri

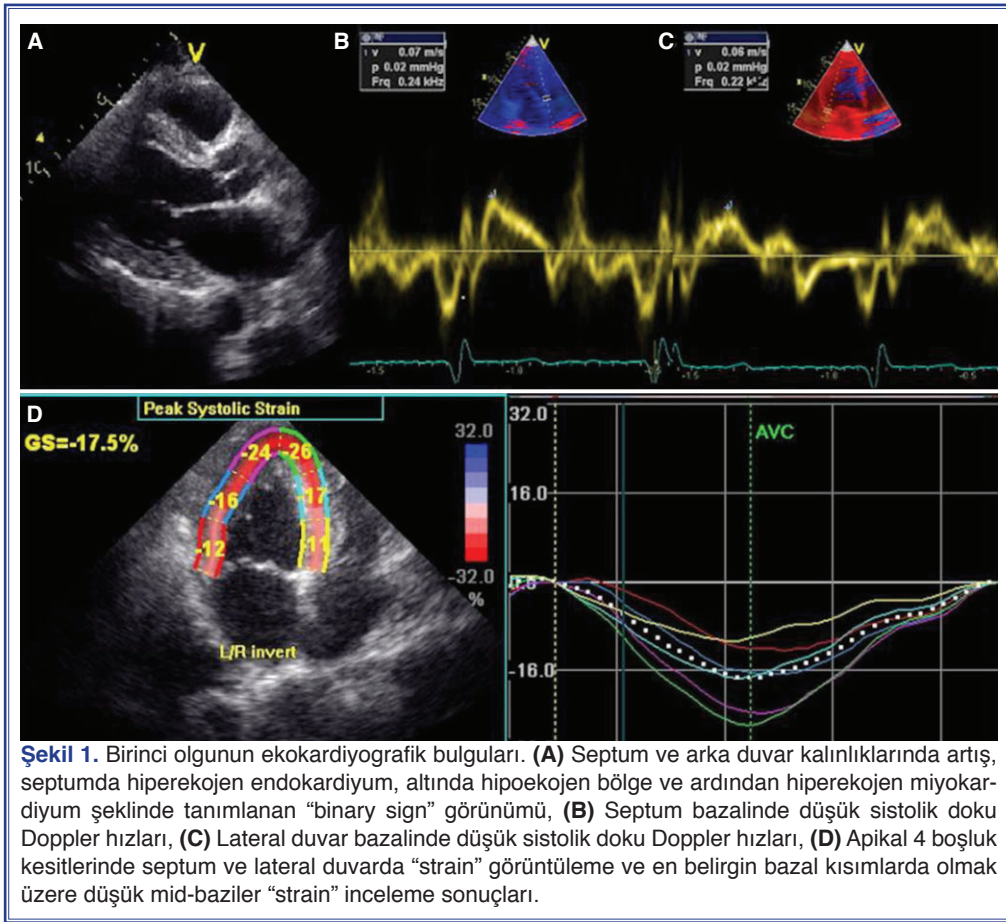
	Olgu 1	Olgu 2
Cinsiyet / yaş	Erkek / 69	Erkek / 45
Başvuru nedeni	Kararsız anjina pektoris	Akut anteroseptal ME
Öykü	3 kez anjina nedeniyle koroner anjiyografi yapılmış. OM1'de %100 tıkanma, diğer koroner arterlerde aterosklerotik plak saptanarak medikal takip edilmiş	Bilinen kardiyovasküler sistem patolojisi yok
Aile öyküsü	Hipertansiyon	3 yıldır hemodiyaliz hastası
Tanı	Ağabey ve onun torunu Fabry	Dayı ve yeğen Fabry
Kardiyovasküler sistem dışı bulgular	Hasta kardeşin yakınlarının taranması ile Proteinüri Boy kısalığı Sensorinöral işitme kaybı Kraniyal MRG'de periventriküler alanda kronik iskemik gliozis ve laküner infarkt alanları	Kronik böbrek yetersizliği Boy kısalığı Sensorinöral işitme kaybı Anjiyokeratom, hipohidroza Kraniyal MRG'de periventriküler alanda kronik iske mi ve bazal gangliyonlarda laküner infarkt alanları
Kardiyovasküler sistem bulguları		
• EKG	Sol V Hipertrofisi bulguları Uzun PR aralığı	Sol V Hipertrofisi bulguları
• Ekokardiyografi	IVS: 1.6 cm Arka duvar: 1.2 cm SağV: 0.9 cm SolV diyastolik işlev bozukluğu, SolV ejeksiyon fraksiyonu: %60 MY: 2° Septal Sm: 7 cm/sn Lateral Sm: 6 cm/sn	IVS: 1.6 cm Arka duvar: 1.3 cm SağV: 0.7 cm SolV diyastolik işlev bozukluğu SolV ejeksiyon fraksiyonu: %50 MY: 3° Septal Sm: 7 cm/sn Lateral Sm: 6 cm/sn
• Kardiyak MRG	Her iki ventrikül bazal ve mid seviyede geç kontrast tutulumu	IVS mid ventriküler seviyeden apekse doğru belirginleşen geç kontrast tutulumu
Enzim düzeyi	0.21 nmol/ml/saat	0.03 nmol/ml/saat
(Referans aralık: 21.8±10.29 nmol/ml/saat)		
Genetik analiz	Hemizigot p.R112L	Hemizigot c.963_964delinsCA

İVS: İnterventriküler septum; ME: Miyokart enfarktüsü; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, SağV: Sağ ventrikül; SolV: Sol ventrikül; OM: Obtus marjinalis.

arak tüm SolV duvarlarında yer alan İVS'de daha çok fokal, yan duvarda ise çizgisel, genel olarak sub endokardiyumun korunduğu, KAG'de saptanan OM1 dalının tıkanması ile açıklanamayan, koroner iske mi ile uyumsuz gadolinyum tutulumu gözlemlendi (Şekil 2). Sağ ventrikülde (SağV) ise serbest duvar kalınlığında artışın (0.9 cm) yanında bazalde geç gadolinyum tutulumu saptandı. Bu bulgulara ek olarak hastanın 24 saatlik idrar incelemesinde proteinüri ve kraniyal MRG incelemesinde sağ bazal ganglionlarda kronik laküner infarkt sekelleri ve periventriküler beyaz cevherde kronik iske mi ile uyumlu hiperdansiteler saptandı. Tüm bu incelemeler kalp, böbrek ve merkezi sinir sisteminin tutulduğu Fabry hastalığı ile uyumluydu. Hastada ayrıca kısa boy ve işitme azlığı da mevcuttu. Bu bulgular ışığında yapılan genetik incelemede,

olguda GLA geninde hemizigot p.R112L mutasyonu saptandı. Hastaya enzim replasman tedavisi (ERT) yeniden önerildi.

Olgu 2– Kırk beş yaşındaki erkek hasta, kliniğimize hiperakut anteroseptal miyokart enfarktüsü tanısı ile yatırıldı. Koroner anjiyografide sağ koroner arterin proksimalinde %30 ve sol ön inen arterin orta segmentinde %90 darlık görüldü. Ön inen artere ilaç salınımlı stent yerleştirildi. Üç yıldır kronik hemodiyaliz tedavisi altında olan olgunun, dayısının ve onun erkek çocuğunun yurt dışında Fabry hastalığı tanısı ile tedavi gördüğü ve yapılan aile taramasında bizim hastamıza da α-GA düzeyi düşüklüğü ve genetik test sonucunda da aynı tanının konduğu öğrenildi. Tablo 2'de olgunun klinik ve laboratuvar bulguları özetlenmiştir. Revaskularizasyon sonrası çekilen EKG'sinde SolVH



Şekil 1. Birinci olgunun ekokardiyografik bulguları. **(A)** Septum ve arka duvar kalınlıklarında artış, septumda hiperekojen endokardiyum, altında hipoekojen bölge ve ardından hiperekojen miyokardiyum şeklinde tanımlanan “binary sign” görünümü, **(B)** Septum bazalinde düşük sistolik doku Doppler hızları, **(C)** Lateral duvar bazalinde düşük sistolik doku Doppler hızları, **(D)** Apikal 4 boşluk kesitlerinde septum ve lateral duvarda “strain” görüntüleme ve en belirgin bazal kısımlarda olmak üzere düşük mid-baziler “strain” inceleme sonuçları.

bulguları (Skolow- Lyon indeksine göre V2 S dalgası ile V5 R dalgası toplamı: 36 mm) inkomplet sağ dal bloğu, V2-V6, DI, aVL derivasyonlarında simetrik derin T dalgası negatifliği gözlemlendi. Ekokardiyografide belirgin SolVH saptandı, ejeksiyon fraksiyonu %50 idi. İnterventriküler septum ve SolV lateral duvarında doku Doppler ile hesaplanan hızlar ve strain değerleri düşük saptandı (Tablo 1). Kalp MRG’sinde SolV’de global konsantrik hipertrofi (septum kalınlığı 1.7 cm) ve kontrast sonrası değerlendirmede interventriküler septumun orta segmentinden apikaline doğru dağınık alanlar şeklinde, diğer bölgelerde ise orta miyokart bölgelerinde çizgisel bir hat olarak geç gadolinyum tutulumu gözlemlendi. Kronik böbrek yetersizliğine ek olarak hastada sensorinöral işitme kaybı, hipohidrozu ve anjiyokeratomlar saptandı. Kranial MRG’de ilk olgu ile benzer şekilde periventriküler alanda kronik iskemik değişiklikler ve laküner infarkt alanları görüldü. Kesin tanı için alınan kuru-kan örneğinde enzim aktivitesi çok düşüktü (0.03 mmol/L/saat). Olguda yapılan GLA mutasyon analizinde hemizigot c.963_964delinsCA mutasyonu saptandı. Tanının kesin-

leşmesi üzerine hastaya ERT başlandı. Olgu tedavisinin üçüncü yılında stabil seyretmektedir.

TARTIŞMA

Fabry hastalığının gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte günlük kardiyoloji pratiğinde karşımıza çıkan hasta gruplarında genel prevalansın üstünde bir sıklıkta görmekteyiz. Açıklanamayan SolVH olan hastalarda %0.5-%4 ve kardiyemboli şüphesiyle kardiyoloji polikliniklerine yönlendirilen kriptojenik inme geçirmiş hastaların %3-4’ünde Fabry hastalığı saptanmaktadır.^[4,5]

Fabry hastalığı, birden çok sistemi tutmakta bu nedenle de birçok farklı uzmanlık alanının ekip çalışmasını gerektirmektedir. Kardiyologların bu ekip içinde iki temel görevi vardır. Bunlar: SolVH saptanan ve nedeni bulunamadığı için hipertrofik kardiyomyopati tanısı konulan hasta grubunda Fabry hastalığını ayırıcı tanıda düşünmek ve Fabry tanısı konulan hastalarda kardiyovasküler tutulumu izlemektir.

α -GLA enziminin yokluğu ya da azlığına bağlı olarak birçok farklı dokuda glikosfingolipidlerin birikmesi ile gelişen doku ve organ işlev bozukluğuna paralel olarak klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Birikim süreci genellikle yavaştır. İlk bulgular, çocukluk çağında ellerde ayaklarda gelişen hissizlik (akroparestezi), bulantı kusma ve karın ağrısı atakları olmaktadır. Diğer karakteristik bulgular terlemede azalma, anjiyokeratoma korporis olarak adlandırılan periumblikal, inguinal ve kalçada ortaya çıkan vasküler papüllerdir. Daha sonraki süreçte büyüme gelişme geriliği, kornea opasiteleri ve işitme bozuklukları da izlenebilmektedir (Tablo 1, Şekil 3).^[6] Yaş ilerledikçe renal, serebral ve kardiyovasküler sistem işlev bozukluklarına bağlı bulgular ortaya çıkmaktadır. Genel olarak proteinüri 2. dekatta, kronik böbrek yetersizliği, serebral ve kardiyak semptomlar 3. dekatta ortaya çıkmaktadır. X kromozomuna bağlı resesif olarak geçiş gösteren bu hastalık, erkeklerde daha ağır ve erken yaşlarda ortaya çıksa da kadınlar da etkilenmektedir. Hastalığın başka hiçbir sistemik etkilenme olmadan sadece kalp tutulumu ile seyreden nadir bir “kardiyak varyant” tipi de vardır.^[7] Sunulan olgulardan birincisi, diğer sistemik tutulum bulguları daha hafifken öne çıkan kardiyovasküler sistem bulguları ile kardiyak varyant tipe yakınken; ikinci olgu, kronik böbrek yetersizliği, serebrokardiyovasküler, cilt bulguları, işitme azlığı, gelişme geriliği gibi yaygın, belirgin sistemik tutulumları ile klasik tip Fabry hastalığı olarak değerlendirilebilir.

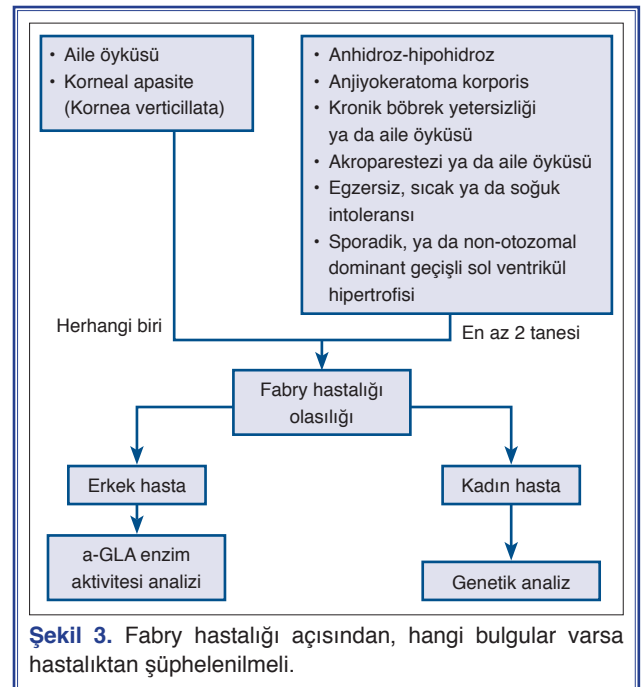
Fabry hastalığı olanlarda kardiyovasküler tutulum



Şekil 2. Birinci olguda kardiyak manyetik rezonans görüntülemesinde geç evre kontrastlı görüntüde gadolinium tutulumu. Geç evre kontrastlı 4 boşluk görüntüsünde gadolinium tutulumu septum ve lateral duvar orta ve bazalinde izlenirken (siyah ok) tipik olarak subendokardiyum tutulmamaktadır.

en önemli mortalite nedenlerindedir. Erişkin hastalarda tanı sırasında olguların %60'a yakınında kardiyak bulgular izlenmektedir. Glikosfingolipid birikimi miyokart dışında ileti sistemi, kapak dokusu, koroner arterler ve aortada da olabilmektedir. Ancak en sık bulgu SolVH'tır. SolVH sadece glikosfingolipidlerin birikimine bağlı olmayıp buna miyosit hipertrofisi de eşlik etmektedir. Bu nedenle kalp amiloidozundan farklı olarak her iki hastamızda da olduğu gibi EKG'de SolVH bulguları saptanmıştır. Hastalarda önce konsantrik yeniden şekillenme, sonra konsantrik hipertrofi ve ilerleyen dönemlerde eksantrik hipertrofi gelişmektedir. Hipertrofi genellikle simetrik, bazı hastalarda arka bazal duvarda fibrozise bağlı incelleme ve asimetrik septal hipertrofi görünümü olmaktadır. Dinamik çıkış yolu obstruksiyonu ise nadirdir.^[7] Hastalığın ilerleyen dönemlerinde SolV de geri dönüşümsüz fibrozis gelişmektedir. Fabry hastalığında Sol V tutulumu ve derecesi ile ilişkili olarak her iki olgumuz da olduğu gibi SağV tutulumu da gelişebilir.^[8]

Bazı hastalarda tanı anında ilk semptom sadece anjinaldır. Koroner anjiyografide genellikle epikardiyal koroner arterlerde patoloji görülmez. Hastalık damar endotelinde birikim, damar düz kas hücreleri proliferasyonu sonucu lümeninde daralma ile küçük damar hastalığına yol açmaktadır. Bu hastalarda birinci olgumuzda da olduğu gibi tanı konmadan önce genellikle anjinal yakınmalar nedeniyle birden fazla KAG öyküsü vardır. Fabry hastalığının kendisinin aterosklerozu



hızlandırıcı etkisi yoktur. Ancak bu hastalarda böbrek yetersizliğinin neden olduğu artmış aterosklerotik riske bağlı ya da rastlantısal eş zamanlı aterosklerotik darlıklar veya anevrizmaların da olabileceği unutulmamalıdır.^[9] Aortada da benzer şekilde birikime veya böbrek yetersizliğine bağlı anevrizmatik genişlemeler olabilmektedir. Kalp kapaklarında glikosfingolipid birikimine bağlı hafif-orta derece kapak yetersizlikleri saptansa da hastalarımızda olduğu gibi cerrahi işlem gerektirecek boyutlarda olmamaktadır.

Hastalığın erken dönemlerinde atriyoventriküler iletim hızlanırken ilerleyen dönemlerde atriyoventriküler blok ve sinus bradikardisi gelişebilir. Atrial fibrilasyon da siktir. Ventriküler fibrozis sonucu gelişen ventrikül aritmileri ise Fabry hastalığı bulunanlar için en önemli mortalite nedenlerindedir. Hipertrofik kardiyomyopati gibi ani kalp ölümü için risk ölçüm cetvelleri bulunmasa da Holter EKG'sinde sürekli-sürekli ventriküler taşikardi (VT) atakları, senkop öyküsü olan ve kalbin MRG'sinde ciddi miyokardiyal fibrozis saptanan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir ve kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (IKD) takılması önerilmektedir.^[10] Her iki olgumuzda da kalp MRG'sinde geç gadolinyum tutulumları mevcuttu ancak takiplerinde senkop ya da Holter EKG'de VT olmaması nedeniyle IKD yerleştirilmedi.

Fabry hastalığında tanı için erkek hastalardan kanda enzim düzeyi bakılması genel olarak yeterli iken kadın hastalar için genetik mutasyon araştırılması önerilmektedir. Kardiyovasküler tutulum açısından yol gösterecek tetkikler ekokardiyografi, kardiyak MRG ve EKG'dir. Ekokardiyografide açıklanamayan SolVH ayırıcı tanısında Fabry mutlaka akılda tutulmalıdır. Fabry tanısı konan bireylerin aile taraması da mutlaka yapılmalıdır. Her iki olgumuzun da tanısı aile taraması ile konmuştur.

Ekokardiyografide Fabry hastalığını diğer SolVH'lerinden ayırma papiller kas hipertrofisi ve "binary sign" yol gösterecek bulgulardır. Hipertansiyon ve amiloidozda gözlenmeyen papiller kas hipertrofisinin ekokardiyografide Fabry hastalığını %75 duyarlılık ve %86 özgüllükle ayırt edebileceği bildirilmiştir.^[11] "Binary sign" olarak adlandırılan septumda kalınlaşmış hiperekoik endokardiyum ve onun altında hipoekoik hattın görülmesi ise Fabry tanısında %15–35 duyarlılığa ve %75–80 düzeyinde özgüllüğe sahiptir.^[12] Birinci olgumuzda "Binary sign" bulunur

iken hiçbirinde papiller kas hipertrofisi saptanmadı.

Fabry hastalığında henüz SolVH gelişmeden de sistolik ve diyastolik işlevlerin bozulduğu doku Doppler ve deformasyon incelemeleri ile gösterilmiştir. SolVH'si olmayan Fabry hastalıklarında septal ve lateral Sm değerinin 10 cm/sn altında olması, kalp tutulumu açısından %100 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Deformasyon analizlerinde ise SolVH gelişmeyenlerde sadece "radyal strain" düşüşü, SolVH geliştiğinde ise hem longitudinal hem "radyal strain" düşüşü görülmektedir. Her iki olgumuzda da septum ve lateral duvarda, en belirgin bazallerde olmak üzere strain değerleri düşüktü.

Kalp MRG'sinde geç gadolinyum tutulumu infero-lateral ve posteriorda özellikle bazal bölgelerde ve kısmen orta bölgelerde gözlenmektedir. İskemiye bağlı gelişen fibrozdan ayırmada her iki olgumuzda olduğu gibi subendokardiyumun korunmuş olması önemlidir. Hastalarda fibroz genellikle SolVH zemininde gelişse de özellikle kadınlarda SolVH olmadan da fibrozis gelişebilmektedir.^[13] Fibrozis hastalık için geriye dönüşü olmayan bir basamağı temsil etmektedir ve kötücul aritmiler, ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir.^[10]

Günümüzde Fabry hastalığında galaktosidaz alfa ve beta olmak üzere iki haftada bir intravenöz infüzyon halinde uygulanan ERT mevcuttur. ERT'de temel hedef yeni glikosfingolipid birikimin önlenmesi ve ilerleyici organ hasarının durdurulmasıdır. ERT ile böbrek fonksiyonlarının korunabileceği gösterilmiştir. Ancak ERT'nin kardiyovasküler tutulumuna etkisini gösteren yeterli veri bulunmamaktadır.^[13] ERT'nin SolVH gelişimini önleyebileceği deformasyon parametrelerini düzelttiğini gösteren küçük çalışmalar olmakla birlikte hastalığın doğal seyrini değiştirmede başarısız olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^[14] Bugün için genel kanı, Fabry tanısı konulduktan sonra hastada kalp tutulumu bulguları saptanırsa başka tutulum olmasa bile geri dönüşümsüz olarak tanımlanan yaygın miyokardiyal fibrozis ile seyreden son dönem kalp hastalığı yoksa ERT verilmesi yönündedir.^[15]

Hastalığın takiplerinin nasıl ve ne sıklıkla yapılmasının gerektiği hastanın yaşına ve hastalığın ilerleme hızına göre değişmektedir. Aynı genetik mutasyona sahip aile bireylerinde bile hastalık farklı seyredebilmektedir. Kardiyovasküler tutulumun nadir görüldüğü çocuklarda iki-üç yıllık aralarla takip önerilirken; erkeklerde 20, kadınlarda 30 yaştan sonra yıllık takipler önerilmektedir. Bu takiplerde EKG, doku Doppler,

“strain” ve “strain rate” görüntülemeyi içeren ekokardiyografi, Holter EKG olmalıdır. Miyokardiyal fibrozisin takibi için Kalp MRG’sinin bazı merkezler her yıl çekilmesini önerirken beş yılda bir çekilmesini öneren merkezler de mevcuttur. Biz merkezimizde iki-üç yılda bir yapmaktayız.

Sonuç olarak, özellikle açıklanamayan SolVH olan erişkin her hastada, Fabry hastalığı akılda bulundurulmalıdır. Erken tanı, kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. Hastalığın karmaşık yapısı ve değişken seyri nedeniyle hastalar, tecrübeli ekiplerin olduğu merkezlerde izlenmelidir.

Bilgilendirilmiş onam (informed consent): Her iki olgudan da yazılı onam alınmıştır.

İlgi çakışması (conflict of interest): Yoktur.

KAYNAKLAR

1. Anderson W. A case of “Angeio-Keratoma.” British Journal of Dermatology 1898;10:113-7.
2. Sayilar EI, Ayar Y, Yavuz M. Prevalence of Fabry disease among Turkish dialysis patients: Data from hemodialysis centers in Bursa province. Clin Nephrol 2016;85:165-72.
3. Kalkan Ucar S, Sozmen E, Duman S, Basci A, Coker M. Alpha-galactosidase A activity levels in Turkish male hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2012;16:560-5.
4. Palecek T, Honzikova J, Poupetova H, Vlaskova H, Kuchynka P, Golan L, et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS). J Inher Metab Dis 2014;37:455-60.
5. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche 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.
6. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 2013;22:555-64.
7. Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, Escoubet B, Linhart A, Monserrat L, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. European Heart Journal 2013;34:802-8.
8. Niemann M, Breunig F, Beer M, Herrmann S, Strotmann J, Hu K, et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. Heart 2010;96:1915-9.
9. Cabrera G. Update on Coronary Involvement in Fabry Disease. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2016;4:2326409816679427.
10. Kramer J, Niemann M, Stork 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;114:895-900.

11. Niemann M, Liu D, Hu K, Herrmann S, Breunig F, Strotmann J, et al. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? Ultrasound Med Biol 2011;37:37-43.
12. Mundigler G, Gaggl M, Heinze G, Graf S, Zehetgruber M, Lajic N, et al. The endocardial binary appearance (‘binary sign’) is an unreliable marker for echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. Eur J Echocardiogr 2011;12:744-9.
13. Seydelmann N, Wanner C, Stork S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015;29:195-204.
14. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. Circulation 2009;119:524-9.
15. 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 Journal of Rare Diseases 2015;10:36.

Anahtar sözcükler: Ekokardiyografi; Fabry hastalığı; lizozomal depo hastalıkları; sol ventrikül hipertrofisi.

Keywords: Echocardiography; Fabry disease; lysosomal storage disorder; left ventricular hypertrophy.

