

FABRY HASTALIĞI VE KARDİYOLOJİ

İpek BÜBER¹

GİRİŞ

Fabry- Anderson hastalığı (FAH) α -galaktosidaz A (GLA) enzim eksikliğine bağlı tüm dokularda ve özellikle damar endotelinde glikosfingolipidlerin birikimiyle ilerleyici hasarlanmaya yol açan 30 yaş üstü erkeklerde 40 yaş üstü kadınlarda geç başlangıçlı veya kardiyak tipinin hipertrofik kardiyomyopati (HKM) ile karıştığı genellikle konsantrik ve non obstrüktif sol ventrikül hipertrofisine (LVH) neden olan lizozomal bir depo hastalığıdır⁽¹⁾.

FAH 'nin dünya çapındaki insidansının 40.000-117.000 'de 1 arasında olduğu bildirilmektedir, ancak bu, semptomların yetersiz tanınması ve gecikmiş veya kaçırılmış tanılar göz önüne alındığında yetersiz bir tahmin olabilir. FAH hastaları çoğunlukla anormal kardiyak yüklenme koşulları (hipertansiyon veya aort darlığı gibi) ile açıklanamayan LVH, bazen baskın veya izole bir özellik olarak karşımıza FAH'nin "kardiyak varyantı" olarak karşımıza çıkabilir. Bu nedenle kardiyologlar bu durumun farkında olmalıdırlar.

Erişkin dönem sarkomerik gen hastalıklarından HKM %60 vakayı açıklamaya yetmektedir ancak %10-15 vaka HKM'yi taklit eden genetik⁽²⁾ metabolik/depo⁽³⁾ ve nörolojik⁽⁴⁾ ve mitokondriyal hastalıklardan kaynaklanmaktadır. FAH non sar-

komerik HKM hastalarının %0,5-%2'sini oluşturur ve kardiyak anormallikler sıklıkla 4.ü dekatta bulgu vermektedir⁽⁵⁾. Elektrokardiyogram (EKG) ve görüntüleme bulgularının yanı sıra kapsamlı aile ve kişisel öykü dahil klinik değerlendirme bu fenotipleri sarkomerik HCM'den ayırt eder⁽⁶⁾.

KARDİOVASKÜLER TUTULUM

Fizyopatoloji

Tüm kardiyak doku hücreleri, kardiyomyositler, valvüler fibroblastlar, kalp iletim sistemi ve endotel hücrelerde glikosfingolipid 3 (GL-3) birikimi, klinik sonuçlara yol açar. Kardiyomyosit hipertrofisi, artan lizo-GL-3 konsantrasyonları ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonundan kaynaklanırken, artan ventriküler kütlede sadece GL-3 birikimi artmış katkıda bulunur gibi görünmektedir^(7,8). Kardiyomyosit ve endotel disfonksiyonları klinik belirtilerin başlamasından önce ortaya çıkar, bu nedenle hastalığa özgü tedaviler, hastalığın erken evrelerinde doku fibrozu gerçekleşmeden önce verilmesi daha etkilidir.

Semptom ve Bulgular

Yetişkinlerde, FAH'nin klinik bulguları renal, nörolojik veya kardiyak disfonksiyonların değişken bir kombinasyonunu içerir. Hastalığın nadir

¹ Dr. Öğr. Üyesi İpek Büber, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, dr.ipekbuber@gmail.com ORCID iD: 0000-0003-2457-313X

- Kardiyak ritm ve ileti anormallikleri (ilaç etkisi olmaksızın) : av blok ,kısa PR,LBBB,atrial ve ventriküler taşiaritmiler,sinüzal bradikardi
- NT-proBNP'de artma

Klinik ve gözlemsel kanıtlar, ERT'nin hafif ile orta derecede LVH'yi iyileştirebileceğini ve şiddetli LVH'yi stabilize edebildiğini gösterirken, hafif veya şiddetli fibrozlu hastalarda LVH'de küçük bir azalma meydana gelirken miyokard fonksiyonunda veya egzersiz kapasitesinde iyileşme görülmemektedir⁽⁵²⁾. ERT yanıtı her zaman optimal değildir ve yaş, hastalık başlangıcından bu yana geçen süre ve ilaç başlangıcından önce hastalık şiddetinden etkilenebilir. Ayrıca, ERT ileri kardiyomiyopati hastalarda fibroz gelişimini engelleyemeyebilir ve ERT daha erken bir aşamada başlatıldığında bile fibroz tamamen durmayabilir ve bazen ilerleyebilir. LVH'in ERT'ye yanıtı çalışmalarda tutarlı saptanmamıştır ve ERT 'ye yanıtı belirleyen faktörler tam olarak anlaşılammıştır.

Şaperon tedavisi

ERT intravenöz infüzyonları, hasta için yaşam boyu bir yüküdür ve infüzyon reaksiyonlarına neden olabilir. Farmakolojik şaperonlar, yanlış katlanmış veya kararsız enzimlere yol açan GLA mutasyonları olan hastalar için umut vericidir. Bunlar, oral yoldan uygulanabilen ve yanlış katlanmış enzime geri dönüşümlü olarak bağlanan, enzimin lizozoma doğru katlanmasını ve verilmesini teşvik eden küçük moleküler ligandlardır. Migalastat, uygun kayıp mutasyonları olan hastalarda subinhibitör konsantrasyonlarında, a-Gal A'nın aktif bölgesini geri dönüşümlü bir şekilde bağlayan, birkaç aGal A uygun mutantının aktivitesini arttıran ve lizo-GL-3'ün plazma konsantrasyonlarını azaltan aGal A'nın bir inhibitörüdür⁽⁵³⁾.

KAYNAKLAR

1. Anderson W. A case of "Angeio-Keratoma." British Journal of Dermatology 1898;10:113-7
2. Kaski JP, Syrris P, Shaw A, Alapi KZ, Cordeddu V, Esteban MT, et al. Prevalence of sequence variants in the RAS-mitogen activated protein kinase signaling pathway in pre-adolescent children with hypertrophic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet 2012;5:317-26.
3. Linhart A, Elliott PM. The heart in anderson-fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart 2007;93:528-35.
4. Limongelli G, D'Alessandro R, Maddaloni V, Rea A, Sarcozy A, McKenna WJ, et al. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2013;14:837-61.
5. O'Mahony C, Elliott P. Anderson-fabry disease and the heart. Prog Cardiovasc Dis 2010;52:326-35
6. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: Bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J 2013;34:1448-58.
7. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30.
8. Albert Hagège et al Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.01.002>
9. Hart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the internationalFabry outcome survey. Eur Heart J 2007;28:1228-35.
10. 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.
11. Talbot AS, Lewis NT, Nicholls KM. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. Heart 2015;101:287-93.
12. Baig S, Edward NC, Kotecha D, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. Europace 2017.
13. The Human Gene Mutation Database. <http://www.hgmd.cf.ac.uk.1-6-2013>. RefType: Internet Communication
14. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the internationalFabry outcome survey. Eur Heart J 2007;28:1228-35
15. Germain DP, Brand E, Burlina A, 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
16. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab 2018;123:416-27.
17. Zamorano J, Serra V, Perez de Isla L, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. Eur J Echocardiogr 2011;12:671-7.
18. Pompen AW, Ruiter M, Wyers HJ. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. Acta Med Scand 1947;128:234-55.
19. Karr WJ Jr. Fabry's disease (angiokeratoma corporis diffusum universale). An unusual syndrome with multisystem involvement and unique skin manifestations. Am J Med 1959;27:829-35.
20. Bass JL, Shrivastava S, Grabowski GA, Desnick RJ, Moller JH. The M mode echocardiogram in Fabry's disease. Am Heart J 1980;100:807-12.

21. Yeung et al, Echocardiographic Assessment of Patients with Fabry Disease *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:639-49.
22. Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic value of endocardial border binary appearance. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009;29:177-80.
23. 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.
24. Koskenvuo JW, Engblom E, Kantola IM, Hartiala JJ, Saraste A, Kiviniemi TO, et al. Echocardiography in Fabry disease: diagnostic
25. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000;139:1101-8.
26. Hoigne P, Attenhofer Jost CH, Duru F, Oechslin EN, Seifert B, Widmer U, et al. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2006;111:413-22.
27. Graziani F, Laurito M, Pieroni M, Pennestri 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;30:282-91.
28. Morris DA, Blaschke D, Canaan-Kuhl S, Krebs A, Knobloch G, Walter TC, et al. Global cardiac alterations detected by speckle tracking echocardiography in Fabry disease: left ventricular, right ventricular, and left atrial dysfunction are common and linked to worse symptomatic status. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:301-13.
29. Senechal M, Germain DP. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. *Clin Genet* 2003;63:46-52.
30. Boyd AC, Lo Q, Devine K, Tchan MC, Sillence DO, Sadick N, et al. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1415-23.
31. Pichette M, Serri K, Page 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;30:1709.e2.
32. F. Barbey, S.D. Qanadli, C. Juli, N. Brakch, T. Palacek, E. Rizzo, X. Jeanrenaud, B. Eckhardt, A. Linhart, Aortic remodelling in Fabry disease, *Eur. Heart J.* 31 (2010) 347-353.
33. Kawano M, Takenaka T, Otsuji Y, Teraguchi H, Yoshifuku S, Yuasa T, et al. Significance of asymmetric basal posterior wall thinning in patients with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 2007;99:261-3.
34. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-84.
35. 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.
36. Sadick N, Thomas L. Cardiovascular manifestations in Fabry disease: a clinical and echocardiographic study. *Heart Lung Circ* 2007;16:2006.
37. Toro R, Perez-Isla L, Doxastaquis G, Barba MA, Gallego AR, Pintos G, et al. Clinical usefulness of tissue Doppler imaging in predicting preclinical Fabry cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2009;132:38-44.
38. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005;26:1221-7.
39. 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.
40. Kovacevic-Preradovic T, Zuber M, Attenhofer Jost CH, Widmer U, Seifert B, Schulthess G, et al. Anderson-Fabry disease: long-term echocardiographic follow-up under enzyme replacement therapy. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:729-35.
41. 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.
42. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, 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 (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.
43. Thompson RB, Chow K, Khan A, et al. T(1) mapping with cardiovascular MRI is highly sensitive for Fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:637-45.
44. Deva DP, Hanneman K, Li Q, 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.
45. Favalli V, Disabella E, Molinaro M, et al. Genetic Screening of Anderson-Fabry Disease in Proband's Referred From Multispecialty Clinics. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1037-50.
46. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1093-9.
47. Acharya D, Doppalapudi H, Tallaj JA. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:283-91.
48. Weidemann F, Niemann M, Stork S, et al. Long-term outcome of enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013;274:331-41.
49. Magage S, Linhart A, Bultas J, et al. Fabry disease: percutaneous transluminal septal myocardial ablation markedly improved symptomatic left ventricular hypert-

-
- rophy and outflow tract obstruction in a classically affected male. *Echo-cardiography* 2005;22:333—9.
50. R. Schiffmann, J.B. Kopp, H.A. Austin, S. Sabnis, D.F. Moore, T. Weibel, J.E. Balow, R.O. Brady, Enzyme replacement therapy in Fabry disease, *JAMA* 285 (2001) 2743–2749.
 51. Sirrs S, Bichet D, Iwanochko M, Khan A, Moore D, Oudit G, et al. Canadian Fabry disease treatment guidelines. Available at: <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guidelines-2016.pdf>;2016.
 52. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, 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.
 53. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545—55.