



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Metabolizma Bölümü

19.12.2023- Salı

Arş.Gör.Dr. Gül ÜLKER
Prof.Dr.Özlem ÜNAL UZUN



Olgu

- 14 yaş kızı hasta
- **şikayet:** Gözde kuruma, batma ve ağrı
- **Hikaye:** 6 ay önce gözde kuruma, batma ve ağrı şikayeti başlayan hastanın 1 hafta önce yapılan göz muayenesinde bilateral korneada lipid birikimi saptanması nedeniyle metabolik hastalık açısından çocuk metabolizma polikliniğine göz hastalıkları tarafından yönlendirilmiş

Özgeçmiş-Soygeçmiş

- 35. gh, 1750gr C/S ile doğum, 10 gün ydybü yatışı olmuş.
- Anne 46 yaşında , sağ sağlıklı.
- Baba 52 yaşında işitme kaybı, böbrek yetmezliği, raynaud fenomeni, ağız ve göz kuruluğu nedeni ile romatolojiden takipli iken 3 ay önce kolesistektomi ameliyatı öncesi yapılan tetkiklerde kalp yetmezliği tanısı konmuş.
- İkiz eşi, ikizi kız sağ-sağlıklı.
- Anne baba akraba değil.

Fizik Bakı

- Ateş: 36,5
- KTA: 80 vuru/dk
- Solunum sayısı : 20
- Kan Basıncı: 100/60 mm/hg
- Spo2: 99
- VA: 53kg(48p)
- BOY: 155cm(18p)

Fizik Muayene

- Genel durumu iyi
- Deri: Cilt turgor tonusu doğal. Döküntü, renk değişikliği yok.
- Baş boyun muayenesi: LAP yok orofarenks doğal.
- Solunum Sistemi Muayenesi: Ral ronkus yok .
- Batın muayenesi: Defans rebound yok. Hassasiyet yok, HSM yok.
- KVS: S1+ S2+ Ek ses yok. Üfürüm yok .
- Ektremite : Eklem hareket açıklığı normal. Artrit yok .

ÖN TANILAR ?



LABORATUVAR

- WBC (Lökosit) - $7,21 \times 10^3/\mu\text{L}$
- HGB (Hemoglobin) - 12,80 g/dL
- PLT (Trombosit) - $321 \times 10^3/\mu\text{L}$
- pH - 7,334 (+)
- PCO₂ - 46,8 mmHg
- Laktat - 11 mg/dL
- cHCO₃(st - 23,2 mmol/L
- Açlık Kan Şekeri (AKŞ) - 87,4 mg/dL
- Albumin - 49,2 g/L
- AST (SGOT) - 16,4 U/L
- ALT (SGPT) - 12,1 U/L
- BUN (Kan üre azotu) - 7,38 mg/dL
- CPK - 74 U/L
- Kreatinin - 0,72 mg/dL
- Ürea - 15,8 mg/dL
- Ürik asit - 4,4 mg/dL

Görüntüleme

Abdomen USG:

Karaciğer boyutları 140 mm ölçülmüş olup yaşa göre hafif artmıştır, Parankim ekosu homojen izlenmektedir. Dalak boyutları normaldir (90mm), konturları düzenlidir. Parankim ekosu homojendir, solid kitle lezyon izlenmedi.

Bilateral böbrek boyutları normaldir (bilateral böbrek 97 mm), konturları düzenlidir. Bilateral parankim eko ve kalınlıkları normaldir. Bilateral böbreklerde taş, hidronefroz izlenmemektedir. Sağ böbrek pelvikaliksiyel sistem hafif belirgin izlenmiş olup renal pelvis AP çapı 5 mm ölçülmüştür.

EKOKARDİYOGRAFI: Sol pulmoner darlık

Beyin MR: Normal

Tanı

- ALFA GALAKTOZİDAZ: 25 nmol/mg/saat R: >23,1
- LYSO-GB3: 6,99 ng/ml R: <1

- **GLA geninde c.1025G>A p. R342Q heterozigot-patojenik**

Tedavi

- Hastaya enzim replasman tedavisine başlandı.

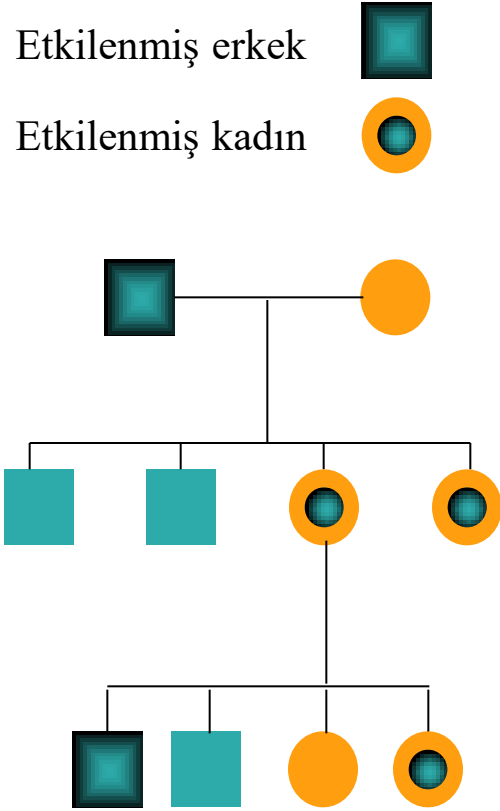
FABRY HASTALIĞI

Fabry Hastalığı

- İlerleyici X'e bağlı kalıtılan bir lizozomal depo hastalığıdır.
- Xq22 kromozom bölgesinde lokalize olan GLA genindeki mutasyonlar sonucu, bu gen tarafından kodlanan lizozomal α -galactosidase enziminin total ya da parsiyel eksikliği hastalıktan sorumludur.

Fabry Hastalığı

Kalıtım ve Epidemiyoloji



X'e bağlı kalıtım

- Tüm dünyadaki tahmini insidansı 0.02–0.09/10.000
- Daha sık olduğu etnik grup yoktur.
- 600'ün üzerinde mutasyon bildirilmiştir.
- X'e bağlı geçmesinden dolayı kadınlarda sıklığı daha azdır.
- Hastalık semptom ve bulgularına dayanarak tanı alanlar genelde erkeklerdir. Bu nedenle, kadınlardaki prevalans tam olarak bilinmemektedir.
- X kromozomunda patojenik mutasyon taşıyan kadınlar sadece taşıyıcı değildir, asemptomatik olabileceği gibi aynı zamanda hastalık fenotipi de gösterebilirler.

Patofizyoloji

α -galaktozidaz A (α -Gal A) enzimini kodlayan gende defekt



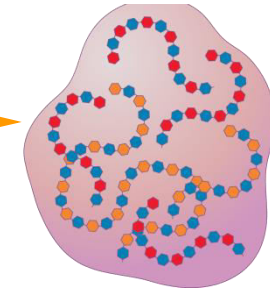
α -Gal A aktivitesinde eksiklik/aktivitenin hiç olmaması: Fabry hastalığı
(erkeklerde sıklıkla enzim aktivitesi $<1\%$ 'dir)



GL-3'ün ilerleyici olarak bir çok sistemde lizozomlarda depolanması



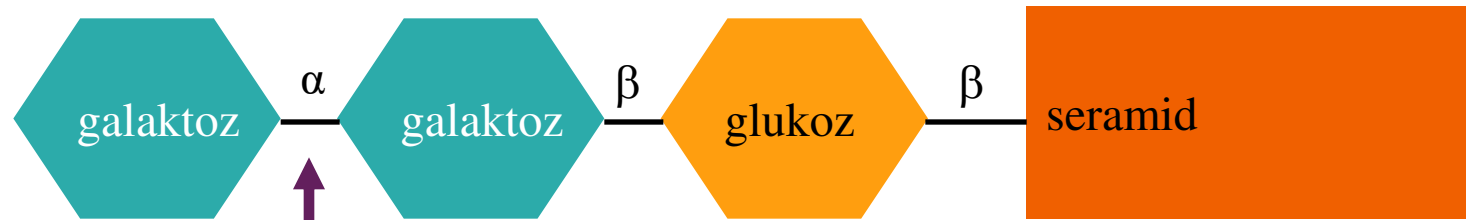
Normal lizozom



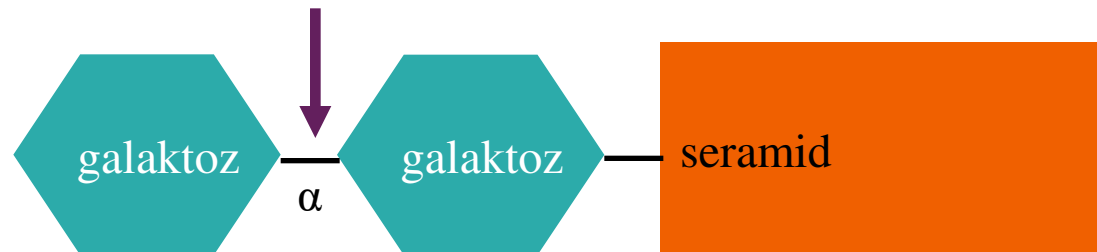
GL-3 biriken lizozom

Patofizyoloji

Globotriaosilseramid (GL-3)



α -galaktozidaz

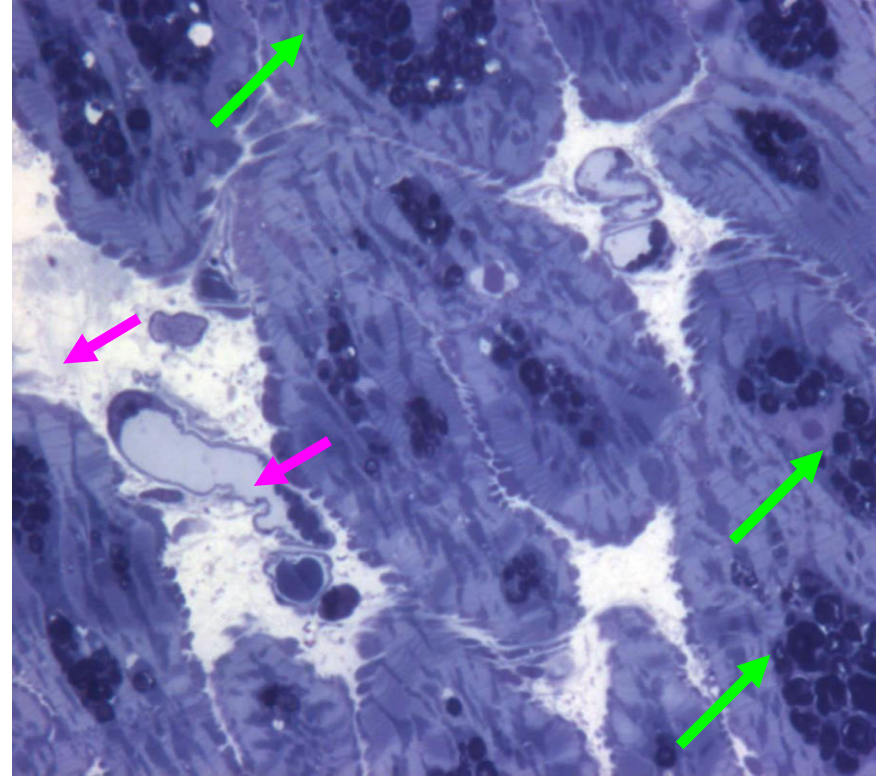


Glaboasilseramid

Patofizyoloji

GL-3 Birikiminden Etkilenmiş Hücreler

- Vasküler endotelyal ve düz kas hücreleri
- Podositler dahil birçok böbrek hücresi
- Kalp kası hücreleri
- İletim sistemi hücreleri
- Sinir sistemi hücreleri
- Birçok başka hücre tipleri
- *Damar yapısı ve lümen içi basınç değişiklikleri, dilatasyon, anjioektazi ve dolikoektaziye neden olur.*

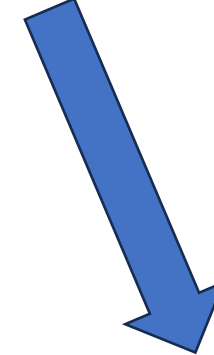
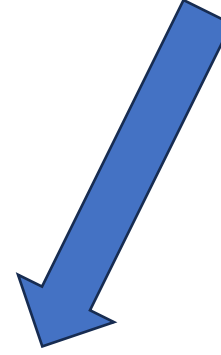


- ➡ Vasküler endotelyal hücreler ve
- ➡ kalp kası hücrelerinde GL-3 birikimi

Fabry Hastalığı Alt Tipleri

Klasik Tip

Non-Klasik Tip



Renal Varyant

Kardiyak Varyant

Fabry Hastalığı Alt Tipleri ve Klinik Özellikleri

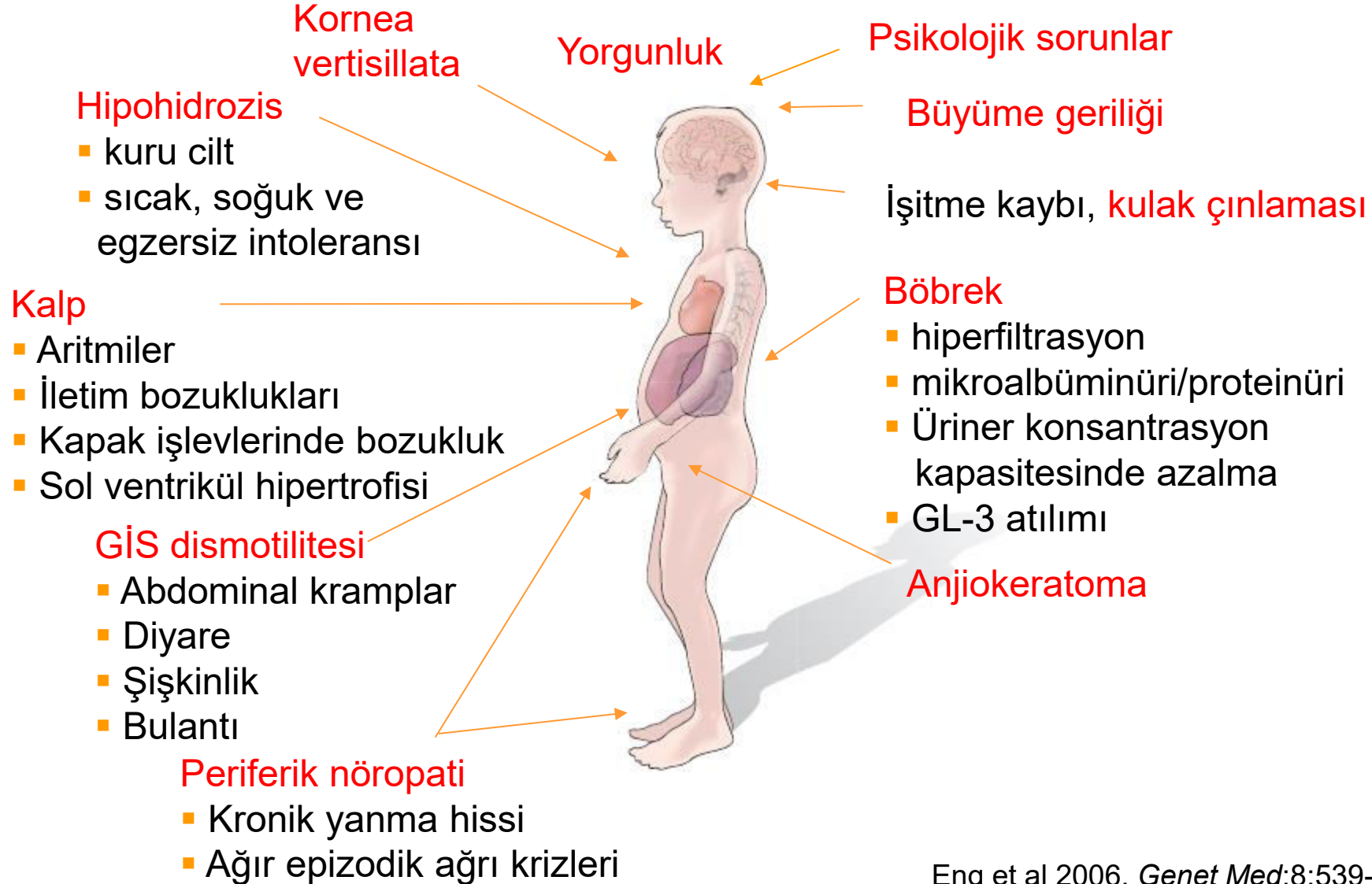
	Klasik	Renal Varyant	Kardiyak Varyant
Başlangıç yaşı	2–8	>25	>40
Ölüm yaşı (ort)	41	>60	>60
Anjiokeratom	++	–	–
Akroparestezi	++	-/+	–
Hipo/anhidrozis	++	-/+	–
Korneal opasite	+	–	–
Kalp	SVH/İskemi	SVH	SVH/KEFKY/Aritmi/İskemi
Beyin	TİA/inme	–	–
Böbrek	Proteinüri, KBH	Proteinüri, KBH	Proteinüri
Rezidüel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

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

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA FABRY HASTALIĞI

- Erkeklerde ve kız çocuklarda semptomların ortaya çıkma yaşı sırasıyla, ortalama 6 ve 9 yaş
- Erken dönemde hastalık bulguları ortaya çıktığında gastrointestinal şikayetler ve nöropatik ağrı yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en sık semptomlardır.
- Nöropatik ağrı, çocuklarda eklem ağrısı ile çok karışabilmektedir.
- Çocukluk ya da ergenlik çağındaki çocukların yaklaşık üçte birinde öyküde romatoloji poliklinik başvurusu vardır.

ERKEK VE KIZLARDA ÇOKLU SİSTEM TUTULUMU



Klasik Fabry Hastalığında en sık sırayla:
-Kalp (>%60)
-Periferik Sinir
-Renal doku

Sinir Sistemi Bulguları

- Nöropatik ağrı

- Kronik yanıcı, rahatsız edici tipte ağrı
 - Avuç içleri ve ayak tabanlarında

Tekrarlayan ataklar halinde gelen şiddetli ağrı

- Sıklıkla el ve ayaklarda başlayıp proksimale yayılır
- Ateş, stres, fiziksel aktivite gibi durumlar ile tetiklenebilir.
- Açıklanamayan ateş eşlik edebilir.
Paresteziler (ağrısız karıncalanma hissi) daha nadirdir.

- İşitme kaybı

- Tinnitus

- Fabry küçük lif nöropatisi

Fabry Küçük Lif Nöropatisi

Otonom sinir sisteminin işlev bozukluğu

- Gastrointestinal dismotilite
 - En sık postprandiyal abdominal kramplar ve diyare
- Hipohidrozis
 - GL-3 depolanmasına bağlı ter bezlerindeki fonksiyon bozukluğunun sonucu olabilir
- Azalmış tükürük ve göz yaşı
- Serebrovasküler dolaşımda değişiklikler

Göz Bulguları

- Kornea vertisilata (Korneal Opasite)
 - KFH' nın bir diđer majör bulgusudur .
 - Hem erkek hem de kadınların yaklaşık %70'inde görülür.
 - Görmeyi etkilemez.
 - Yaşla birlikte korneada birikim artar.
 - Fabry'den şüphelenilen olgularda özel biyomikroskop olan yarık lamba ile tespit edilebilir.
 - Amiodaron kullanımının da benzer bulguya neden olabileceği akılda bulundurulmalıdır.



Göz Bulguları

- Subkapsüler katarakt
 - daha nadir görülse de (%30) özgü bulgulardan biri
- Sklera/konjunktiva/retinanın vasküler yapılarında kıvrımlanma ve dilatasyon

Deri Bulguları

- Anjiyokeratom



- Kırmızı-mor, basmakla solmayan vasküler cilt lezyonları
 - En sık göbek ve uyluk arasındaki bölgede yerleşir; sıklıkla müköz membranlarda da olur.
- Dudak/yüz/boyunda telenjiektazi
 - Anhidroz/hipohidroz

Böbrek Bulguları

Proteinüri

- Genellikle, mikro-albüminüri yaşamın ikinci 10 yılında gelişir.
- Makro-albüminüri yaşamın üçüncü 10 yılında gelişir.
- Erken bulgudur, ancak olmaması Fabry hastalığını dışlamaz.
Birinci evre kronik böbrek hastalığı olanlarda da saptanır, (eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73m²), bu, erkeklerde (%43) kadınlardan (%26) daha sıktır.

Böbrek Komplikasyonları

Progresif glomerülosklerozis
Tübüler atrofi
Böbrek dokusunda fibrozis



(Belirgin) Proteinüri
GFR'de giderek ilerleyen
düşüş
Hipertansiyon
Son dönem böbrek yetmezliği

Kalp Bulguları

- Hastalık ilerledikçe, hastaların çoğunda kalpte etkilenme görülür.
- GL-3 ile myokard infiltrasyonu oldukça erken başlamakla birlikte, kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonlar geç başlar.
- Erkek hastalarda ortalama başlangıç yaşı 32, kadınlarda 40 yaştır.
- Semptomların insidansı her iki cinsten benzerdir.
- Dispne, anjina, çarpıntı, senkop atakları

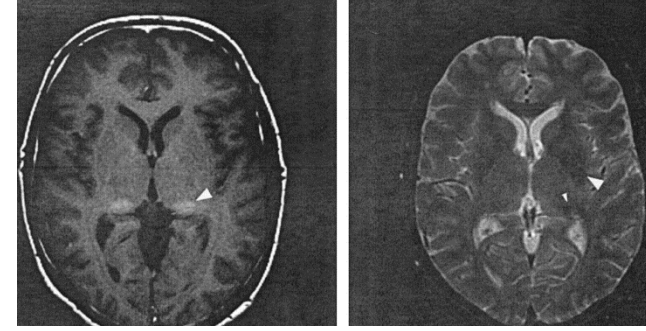
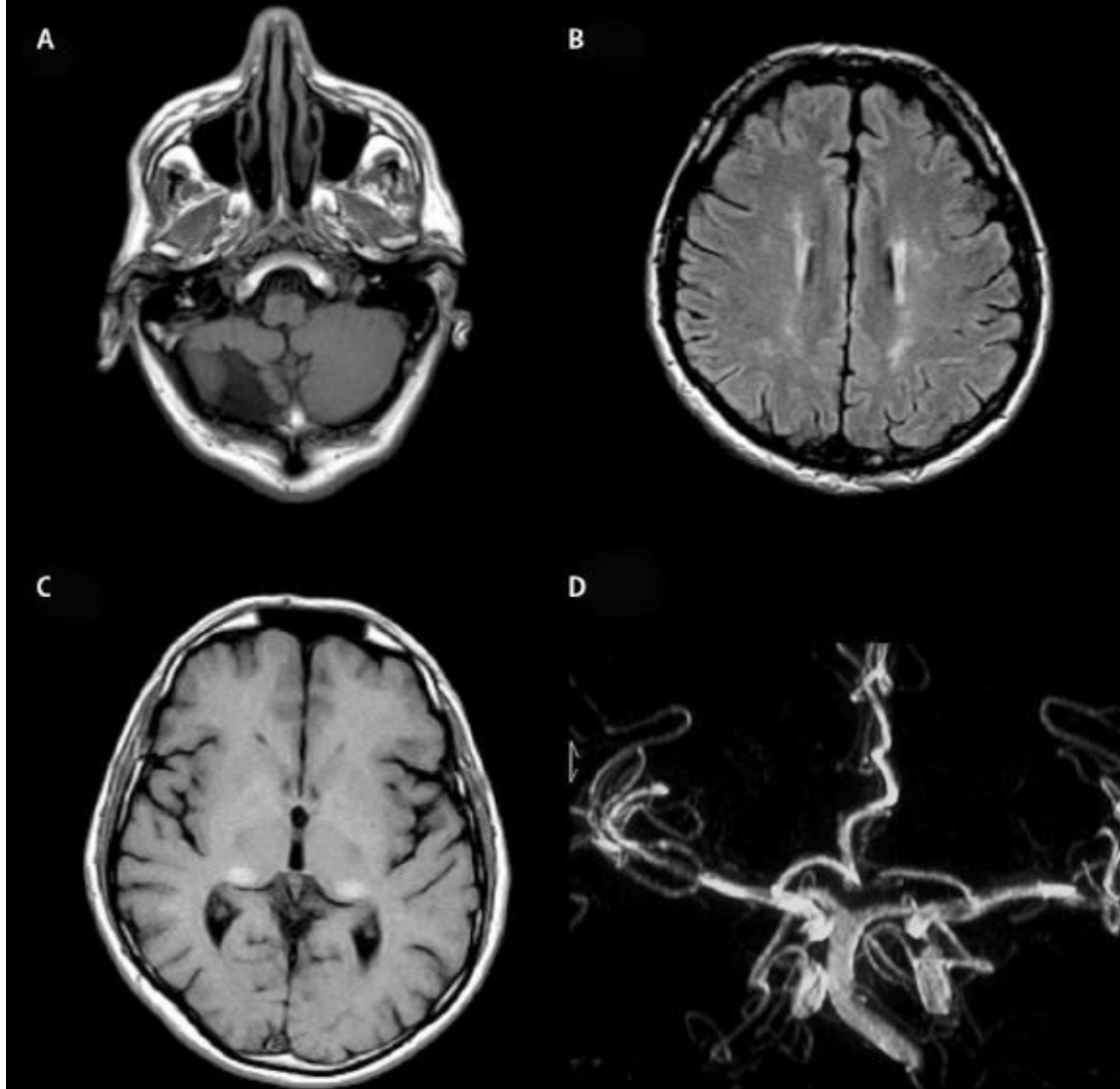
Kalp Bulguları

- Hipertrofik kalplerde Fabry hastalığı prevalansı %3'lere kadar çıkmaktadır.
- Kardiyoloji penceresinden bakıldığında Fabry hastalığı şüphesi için en tipik bulgu “konsantrik” SVH'dır.
- Klinik uygulamada, hipertansiyon veya aort darlığı yoksa ventriküler hipertrofi genelde hipertrofik kardiyomiyopatiye 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.

Serebrovasküler Sistem Bulguları

- Kriptojenik inme/TIA
- Baş ağrısı
- Vertigo
- Vertebrobasilerarterde genişleme

MRG'de beyin anormallikleri

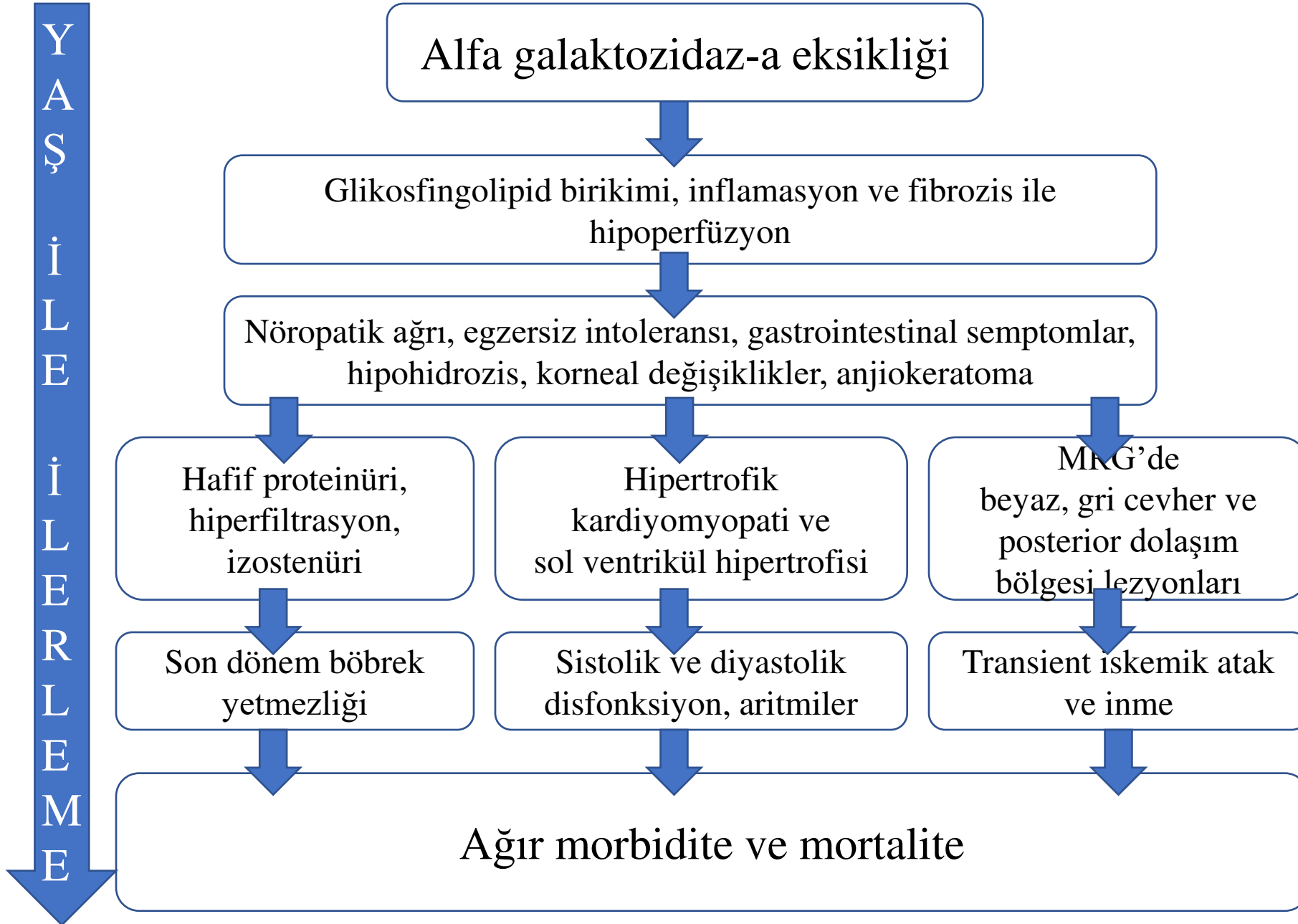


A: Serebellar infarkt

B: Beyaz/gri cevher
lezyonları

C: "Pulvinar belirtisi"
(artmış serebral
kan akımına
ikincil)

D: Kıvrımlanmış/
genişlemiş
damarlar



Prognoz

- Genel popölasyona göre erkekler 20 yıl, kadınlar ise 15 yıl önce ölmektedir.
- Ölümlerin çoğu miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardan, inme ve KBH'dan kaynaklanmaktadır.

TANI

α -Gal A Enzim Analizi, Genotip Tayini

- Lökositlerde α -Gal A enzim aktivitesinin ölçülmesi, erkeklerde Fabry hastalığı tanısı için altın standarttır.
- Kadınlarda, α -Gal A enzim aktivitesi normal sınırlarda olabilir ve şüpheli vakalarda, tanıyı doğrulamak için moleküler genetik analiz yapılmalıdır.
- Bir yeni indeks vakanın saptanması, o ailede ortalama beş yeni vakanın saptanacağına işaret eder.

Klasik Fabry Hastalığı Tanısı

Fabry Hastalığı Kesin Tanısı	
Erkekler	Kadınlar
GLA Mutasyonu	GLA Mutasyonu
+	+
AGAL-A eksikliği (<%5)	AGAL-A normal veya düşük
+	+
A veya B veya C	A veya B veya C

A ≥ 1 karakteristik Fabry bulgusu (Fabry nöropatik ağrısı, cornea verticillata, kümelenmiş anjiokeratom)

B Artmış LysoGb3 düzeyi

C Aynı mutasyona sahip Fabry Hastalığı kesin tanısı almış aile bireyi

Önemi Bilinmeyen Mutasyona Sahip Hastalarda Tanı

Fabry Hastalığı Kesin Tanısı	
Erkekler	Kadınlar
GLA Mutasyonu	GLA Mutasyonu
+	+
AGAL-A eksikliği (<%5)	AGAL-A normal veya düşük
+	+
A veya B veya C	A veya B veya C

A ≥ 1 karakteristik Fabry bulgusu (Fabry nöropatik ağrısı, cornea verticillata, kümelenmiş anjiokeratom)

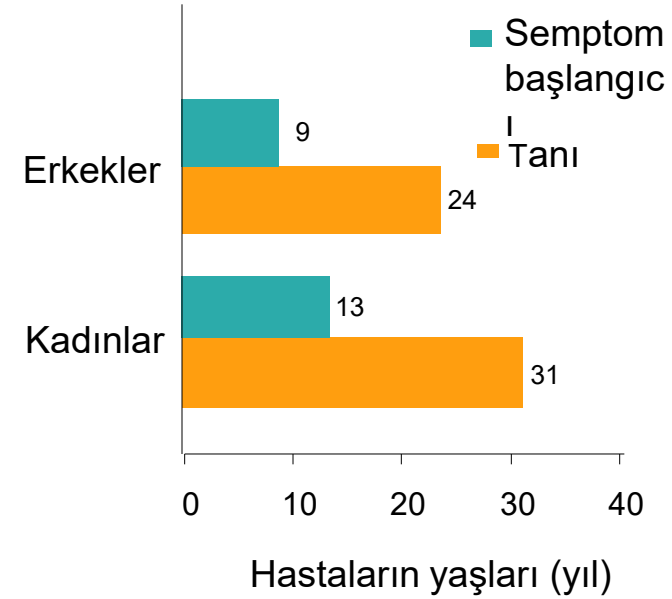
B Artmış LysoGb3 düzeyi

C Aynı mutasyona sahip Fabry Hastalığı kesin tanısı almış aile bireyi

TANI

- Hastalar tipik olarak kesin tanıdan önce birçok uzmana yönlendirilirler.
- Yanlış tanı ve tanıda gecikmeler sıklıkla, bunlar, ilerleyici, geri dönüşümsüz doku hasarına yol açar.

Belirtilerin başlangıcı ile tanı arasındaki aralık



En Sık Yanlış Tanılar

- FMF
- Romatoid veya juvenil artrit
- Romatizmal ateş
- Fibromyalji/ kronik yorgunluk sendromu
- Multipl sklerozis
- Kronik intermittan demyelinizan polinöropati
- Nevroz/ simülasyon
- Raynaud sendromu
- Kardit
- Otoimmün hastalık
- Bağ dokusu hastalığı
- Peteşi
- Vaskülit
- Büyüme ağrıları
- Vs.

Fabry Hastalığında Erken Tanının Önemi

- Erken tanı, çok önemlidir ve hastalığın progresyonunu yavaşlatabilir
- Tedavi uygulanmamasının klinik sonuçları açıktır
 - Son organ hastalığı
 - Hem erkek hem de kadın hastalarda erken mortalite
 - Fabry hastalığı progresif ve sonuçta yaşamı tehdit edicidir; bu nedenle erken tanı önemlidir

Yüksek Riskli Popülasyonların Taraması

Fabry Hastalığının major belirti/bulgularını taşıyan birçok hasta tarama ile tanınabilir.

Yüksek riskli popülasyonlarda tarama çalışmaları

Popülasyon	Fabry Hastalığı Prevalansı	
	Erkek	Kadın
Diyaliz	%0,33	%0,10
Böbrek transplantasyonu	%0,38	%0
Sol ventrikül hipertrofisi	%0,9-3.9	%1,1-11,8
Erken yaşta inme	%4,2	%2,1

Fabry hastalığı, nedeni açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi , erken yaşta kronik böbrek hastalığı ve erken yaşta inme öyküsü bulunan hasta gruplarında genel popülasyona göre çok daha sık görülmektedir.

KBH ve diyalize giren hastalar, açıklanamayan SVH olanlar ve genç, yaşta inme geçiren hastalarda Fabry hastalığı mutlaka düşünülmelidir.

Fabry Hastalığı için Tedavi Seçenekleri

Semptoma Yönelik- Girişimler

(Ağrı tedavisi, ACEİ/ARBs, diyaliz, börek transplantı, kalp pili, anti-depresanlar, işitme cihazları)

Hastalığa Özgül Tedavi

Enzyme replasman tedavisi
(ERT)

En ideal tedavi, hastalığa özgül ve semptomatik tedaviyi birlikte içeren, Fabry hastalığı konusunda deneyimli multidisipliner bir ekibin yönetiminde düzenli izlemlerle gerçekleştirilen tedavidir.

TEDAVİYE BAŞLAMA

- ERT ile erken tedavinin hedefi, erken hastalığın ağırlığını azaltmak, yaşam kalitesini yükseltmek ve Fabry hastalığı olan yetişkinlerde görülen böbrek yetmezliği, inme, kardiyomyopati gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonların başlangıcını geciktirmek ve/veya ilerlemesini önlemektir.
- Oluşmuş organ hasarı ERT ile geri döndürülemez.

TEDAVİ ENDİKASYONLARI

- Klasik FH erkek hastalarda ERT önerisi:
 - Böbrek, kalp veya beyin tutulumunun erken klinik bulguları gözlenir gözlenmez tedavi başlanmalı
 - ≥ 16 yaş hastalarda organ tutulumunun klinik bulgu ve semptomları olmadığında tedavi başlanması göz önünde bulundurulabilir.
- Klasik olmayan FH sahip erkek hastalar klasik şekilde etkilenmiş kadın veya klasik tip olmayan kadınlar:
 - Böbrek, kalp veya beyin tutulumunun erken klinik bulguları gözlenir gözlenmez tedavi başlanmalı
 - Fabry hastalığı olan yetişkin kadınlarda, ilerleyici organ tutulumuna ait kesin kanıt olmadan ERT başlanmaması uygun yaklaşımdır
 - Klasik tip olmayan kadın hastalarda erken klinik semptomlar Fabry ile ilişkilendiriliyorsa tedavi düşünülebilir.

TEDAVİDE İZLEM

- ERT başlandıktan sonra 6 ayda bir düzenli izlem ve organ tutulumuna ait değerlendirmelerin yapılması gerekir.
- Antikor gelişimi açısından yılda bir değerlendirme gereklidir.

Teşekkürler