

Son dönem böbrek yetmezliğinin nadir bir nedeni: Fabry hastalığı**A rare cause of end stage renal disease: Fabry disease**

Bennur ESEN Ahmet Engin ATAY Emel GÖKMEN Süleyman YILDIRIM Dede ŞİT

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Fabry hastalığı, Gaucher hastalığından sonra, ikinci en sık lizozomal depo hastalığıdır. Sistemik olarak pek çok bulgu vermesine rağmen teşhisi genellikle gecikmektedir. Benzer hastalık bulguları olan aile öyküsü, tanı için önemlidir. Bu yazıda, mitral yetmezliği ve kardiyomyopati mevcut olup son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulanan ve genetik analiz sonucu Fabry hastalığı tanısı konulan 23 yaşında erkek hasta sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Fabry hastalığı, hemodiyaliz, son dönem böbrek yetmezliği.

Abstract

Fabry disease is the second most common lysosomal storage disease after Gaucher disease. Although there are many systemic symptoms, generally diagnosis of Fabry disease is delayed. Having a family history of Fabry disease with symptoms is important for diagnosis. In this report, a 23-year-old male patient diagnosed as Farby disease by genetic analysis is presented who had mitral insufficiency, cardiomyopathy and end stage renal failure requiring hemodialysis.

Keywords: Fabry disease, hemodialysis, end stage renal failure.

Giriş

Fabry hastalığı, Gaucher Hastalığından sonraki ikinci en sık izlenen lizozomal depo hastalığıdır. Glikosfingolipid metabolik yolakta X'e bağımlı doğuştan bir hata mevcuttur. Bunun sonucunda; alfa-galaktozidaz A eksikliği sonucu glikosfingolipit *globotriaosylceramide* (Gb3) adı verilen lipid, çeşitli organ ve dokularda birikerek yetmezlik oluşturmaktadır (1). Hücrelerdeki ilerleyici Gb3 birikimi inflamasyon ve fibrozisi tetiklemekte, organ fonksiyonlarını bozmakta, renal, kardiyak, gastrointestinal sistem, nöral ve cilt semptomları ortaya çıkmaktadır. Hastalığın erken klinik belirtileri arasında aritmi, hipohidrozis, gastro intestinal sistem semptomları, vasküler deri lezyonları (anjiokeratomlar), distal eklem ağrıları ve tinnitus sayılabilir. Erişkin dönemde ise renal yetmezlik, sol ventrikül hipertrofisi veya serebral inme ile klinik bulgular daha belirginleşir. Böbrek tutulumu, etkilenen hastaların yaklaşık olarak %50'sinde 35 yaşına kadar ortaya çıkar ve artan yaşla birlikte insidansı artar. Bu nedenle erken tanı yaşamsal önem kazanır.

Sistemik olarak pek çok bulgu vermesine rağmen Fabry hastalığının teşhisi genellikle gecikmektedir. Benzer hastalık bulguları olan aile öyküsü tanı için çok faydalıdır (2). Bu olguda kronik böbrek yetmezliği kliniği ile gelen ve genetik analiz sonucu Fabry hastalığı tanısı alan bir hasta sunuldu.

Olgu Sunumu

Yirmi üç yaş erkek hasta nefes darlığı, burun kanaması, bulantı şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Hastanın kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Sistem sorgulamasında idrar renginde koyulaşma tarif ediyordu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde soluk görünümü olduğu izlendi. Tansiyonu 200/110 mmHg olup solunum sesleri bazallerde duyulmuyordu. Kalp sesleri derinden geliyordu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemelerinde; lökosit: 7000/mm³, hemoglobin 5.6 g/dL, hematokrit 16.6 RU, trombosit 62000 mm³, eritrosit 14.3 RU, kan gazında pH 7.21, bikarbonat 12.9 mmol/L, glukoz 137 mg/dL, üre 331 mg/dL, kreatinin 16.6 mg/dL, ürik asit 11.5 mg/dL, AST 51U/L, ALT 84U/L, GGT 83U/L, LDH 563U/L, kalsiyum 5.8 mg/dL, fosfor 6.5mg/dL, CK 1152U/L, CK-MB 42.9U/L, total protein 5.7 g/dL, albümin 3.7 g/dL, D-dimer 1746 ug/L, ferritin 527 ng/mL, folik asit 4.8 ng/mL, parathormon 443 pg/mL, tam idrar tetkikinde; dansite 1011, pH 5.5, protein (+++), büyük büyütmte alanında 5

Yazışma Adresi: Bennur ESEN

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 09.02.2014 Kabul Tarihi: 04.03.2014

lökosit ve 6 eritrosit, spot idrarda protein / kreatinin 4678.1 mg/gün, CRP 3.63 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 24 mm/saat saptandı. Diğer laboratuvar parametreleri normal sınırlarda saptandı. Üremik semptomlarının olması nedeniyle, hemodiyaliz kateteri takılarak hemodiyaliz ve ultrafiltrasyon uygulandı. Amlodipin 10 mg olacak şekilde antihipertansif tedavisi düzenlendi. Anemisi nedeniyle yapılan periferik yaymada, eritrositler hipokrom, mikrositik, lökosit sayı ve morfolojisi normal, trombosit sayısı azalmış olarak saptandı. Postero-anterior akciğer grafisinde bilateral alt zonlarda plevral effüzyon izlendi. Batın ultrasonografisinde bilateral renal boyut ve lokalizasyonu normal, parankim ekosunda grade 3 artış, her iki plevral sinüste bilateral 4-5 cm'lik plevral effüzyon, pelviste 7.5 cm'lik serbest mayii (asit) mevcuttu. Ekokardiyografisinde, ejeksiyon fraksiyonu %40, sol kalp boşluklarında genişleme, orta derecede mitral yetmezlik, miyokardiyal ekojenite artışı, özellikle interventriküler septumda kalınlaşma ve perikardiyal mayi izlendi. Bu bulgularla ön planda miyokardit veya infiltratif kardiyomyopati düşünüldü. Bisitopeni nedeni ile kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda myeloid seride hiperplazi ve promiyelositlerde artış saptandı.

Hastanın anemisi, parathormon yetmezliği ve ultrasonografi bulguları nedeniyle kronik böbrek yetmezliği düşünüldü. Etiyolojide amiloidozu dışlamak amacıyla rektal biyopsi yapıldı, kronik inflamasyon ile uyumlu bulundu. Göz dibi incelemesinde, her iki gözde santral ven tıkanıklığı, papil ödem kistoid makula ödemi izlendi. Kranial MR ile bilateral frontoparietal periventriküler derin ak maddede nonspesifik iskemik-gliotik odaklara ait olabilecek milimetrik sinyal değişiklikleri saptandı.

Hastada Fabry hastalığından şüphelenildi ve genetik analiz için örnek gönderilerek ileri inceleme yapıldı. Hastanın takiplerinde genetik analizi sonucu c.-30G>A: hemizigot Fabry Hastalığı olduğu tespit edildi. Hasta 3/7 rutin hemodiyaliz programına alındı. Hemodiyaliz sonrasında hastanın volüm durumunun düzelmesi ile maküladaki ödem geriledi.

Tartışma

Anderson-Fabry hastalığının tanısı, tipik klinik özellikler varlığında dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile konulabilir. Kardiyak, renal, gastrointestinal ve nöropatik tutulumları olabilen bir hastalıktır. Erişkinlerde açıklanamayan son dönem böbrek yetmezliği, kardiyomyopati ve nedeni belli olmayan inme en sık klinik tablodur.

Kaynaklar

1. Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: Structure of human alpha-galactosidase. J Mol Biol 2004;337(2):319-35.
2. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: Influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine 2002;81(2):122-38.

Böbrekte tutulumla proteinüri, glomerüler filtrasyon hızında progresif azalma ve multipl renal kistler izlenir. Böbrek tutulumu daha sıklıkla üçüncü dekatta belirgindir ve tanı konulan hastaların %19'u renal şikayetlerle başvurur (3). Aile öyküsünün varlığı ve sistemik tutulumla giden progresif böbrek fonksiyon bozukluğu Fabry hastalığını düşündürmelidir. Tanı için enzim analizi yapılır. Kadınlarda kesin tanı DNA analizi X kromozomu inaktivasyonu nedeniyle enzim düzeyi normal aralıkta saptanabileceğinden daha güvenilirdir (4). Hastamızda mitral yetmezlik, kardiyomyopati, proteinüri ve GFR'de azalma saptanarak son dönem böbrek yetmezliği tanısıyla hemodiyaliz programına alındı. Makula ve papillada ödem bulguları, kardiyak tutulum ve kranial MR'da frontoparietal periventriküler derin ak maddede nonspesifik iskemik-gliotik odakları olması nedeniyle genetik analiz yapıldı. Genetik analizi sonucu c.-30G>A: hemizigot Fabry hastalığı tespit edildi.

Fabry hastalığının okuler bulguları arasında kornea vertisillata, konjonktival vasküler değişiklikler, retinal damarlarda tortuosite ve katarakt yer almaktadır. Bizim hastamızda göz dibi incelemesinde, her iki gözde santral ven tıkanıklığı, papil ödem kistoid makula ödemi izlendi (5). Bu bulgular hipervolemi olarak yorumlandı, 2 ay hemodiyaliz tedavisi sonrası volüm durumunun düzelmesi ile göz bulguları tamamen geriledi.

Gözde anjiyokeratomlar varsa bu hastalık için tanıda çok önemli bir ipucudur, çünkü sadece birkaç nadir durumda izlenmektedir. Diğer dermatolojik bulgular talenjiektazi, ayak ve ayak bileği etrafında lenfödem genç yaşlarda başlayan hastalıkta görülebilir. Korneal opasiteler hastaların çoğunda görülebilir fakat sıklıkla görme keskinliğini etkilemez (6). Bizim olgumuzda kütanöz anjiyokeratomlar yoktu.

Hastalar genellikle hastalığın seyirindeki geç dönem komplikasyonların sonuçlarıyla tanı alırlar. Fabry hastalığının erken tanısı çok önemlidir. Erken tanısı mümkün olan hastalarda enzim replasmanı ile ciddi sistemik komplikasyonların ortaya çıkması engellenebilir (7). Proteinürik dönemde tanı konulan hastalara ACE inhibitörleri ve ARB verilebilir (8). Enzim replasman tedavisi (ERT)'nin Gb-3'ün kan damarlarında, böbrek, cilt ve kalp hücrelerinde birikimi temizlediği gösterilmiştir (9). Klinik olarak ERT, böbrek fonksiyonlarını stabilize eder, kardiyak kitleyi azaltır ve yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme sağlar (10). Fabry hastalığı oldukça nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında akıld tutulmalıdır.

3. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(Suppl 2):S139-43.
4. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002;61(1):249-55.
5. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34(3):236-42.
6. Jansen T, Bechara FG, Altmeyer P. *Angiokeratomas: Symptoms, Diagnosis and Therapy*. Danderyd, Sweden: TKT Europe; 2004:5S.
7. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: An analysis of registry data. *Lancet* 2009;374(9706):1986-96.
8. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: When to start and why possibly never to stop: A post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril efficacy in nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(12):2832-7.
9. Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme replacement in Fabry disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of agalsidase alpha in children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2007;47(10):1222-30.
10. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: Results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis* 2003;26(7):617-27.